

• 数据挖掘与循证医学 •

胰腺腺癌预后基因 IFI27 的生物信息学分析和实验验证及中药治疗预测

秦冰冰¹, 李娜², 李静¹, 周瑞生³, 唐莹^{4,5*}

1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学基础医学院, 广东 广州 510006

3. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

4. 广州中医药大学肿瘤研究所, 广东 广州 510405

5. 广州中医药大学 科技创新中心, 广东 广州 510405

摘要: **目的** 基于生物信息学筛选胰腺腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD) 预后基因, 并预测调控特征基因的活性成分及中药。**方法** 整合 TCGA、GTEx 和 GEO 数据库数据集, 通过差异基因分析、Cox 回归分析和生存分析等筛选预后基因; 对关键基因进行预后效能分析及表达趋势验证; 同时进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析以及基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA), 明确潜在通路和生物过程。分析特征基因对免疫细胞浸润状态的影响以及免疫检查点相关性, 预测肿瘤免疫逃逸能力、肿瘤突变负荷。从单细胞层面验证基因的表达模式。利用 DSigDB、CTD 和 HERB 数据库预测潜在的中药活性成分并进行分子对接, 通过 Swiss ADME 进行类药性分析, 利用 Coremine Medical 数据库进行中药预测并分析。通过细胞实验验证关键活性成分对特征基因的调控作用。**结果** 筛选出预后基因干扰素 α 诱导蛋白 27 (interferon alpha inducible protein 27, IFI27), 其在 PAAD 中表达显著上调, 且低表达患者具有更长的总生存期, 提示其作为预后标志物的潜力。富集分析显示 IFI27 可能参与调控细胞凋亡、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)-受体相互作用、T 细胞活化调节、巨噬细胞迁移等生物学过程以及磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等信号通路。免疫浸润分析表明 IFI27 可能调控初始 B 细胞、CD8⁺ T 细胞、调节性 T 细胞和 M0 型巨噬细胞等免疫细胞浸润状态, 表明其具有调控肿瘤免疫微环境的重要功能。同时, IFI27 表达与诸多免疫检查点分子呈显著正相关, 且 IFI27 低表达与免疫治疗响应显著相关, 支持其作为治疗靶点的价值。单细胞 RNA 测序证实 IFI27 在 PAAD 中上调, 并定位于巨噬细胞等免疫细胞中。实验证实漆黄素可显著下调胰腺癌细胞中 IFI27 的 mRNA 及蛋白表达水平。此外, 预测姜黄、皂角刺、郁金等 22 味中药具有潜在治疗作用, 中药药性以寒温, 苦、甘、辛为主, 多归肝、脾、胃经, 功效包括活血化痰、行气止痛、清热解毒, 兼以补虚及利水等。**结论** IFI27 可能作为胰腺腺癌免疫相关的预后基因, 漆黄素及多种中药可能作为潜在的治疗药物。

关键词: 胰腺腺癌; 生物信息学; 干扰素 α 诱导蛋白 27; 肿瘤微环境; 免疫治疗; 分子对接; 漆黄素; 姜黄; 皂角刺; 郁金

中图分类号: Q811.4; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)06-2198-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.06.017

Bioinformatics analysis and experimental validation of prognostic gene IFI27 in pancreatic adenocarcinoma with prediction of traditional Chinese medicine treatment

QIN Bingbing¹, LI Na², LI Jing¹, ZHOU Ruisheng³, TANG Ying^{4,5}

1. The First Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. School of Basic Medical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

4. Institute of Tumor, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

5. Science and Technology Innovation Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

收稿日期: 2025-11-13

基金项目: 中医证候全国重点实验室项目 (SKLKY2024B0013); 广东中医药研究促进会项目 (E4-6401-245-453-001)

作者简介: 秦冰冰, 博士研究生, 主治医师, 从事中西医结合防治肿瘤研究。E-mail: 837653629@qq.com

*通信作者: 唐莹, 博士, 副研究员, 从事中西医结合防治肿瘤研究。E-mail: tangying@gzucm.edu.cn

Abstract: Objective The study employed bioinformatics to identify prognostic genes associated with pancreatic adenocarcinoma (PAAD) and predict Chinese medicines and active ingredients that regulate these genes. **Methods** The integration of data from the TCGA, GTEx, and GEO databases was conducted, then screening the prognostic genes through differential gene analysis, COX regression analysis, and survival analysis. The subsequent step involves prognostic efficacy analysis and a verification of the expression trends of the identified key genes. Concurrently perform gene ontology (GO) functional and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway analyses, as well as gene set enrichment analysis (GSEA), to identify potential pathways and biological processes. The impact of feature genes on the infiltration status of immune cells was analyzed, and their correlation with immune checkpoints was further investigated, and tumor immune escape capacity and tumor mutation burden were predicted. Validation of gene expression patterns at the single-cell level. The DSigDB, CTD, and HERB databases are used to predict the potential active ingredients of Chinese medicine and perform molecular docking. Additionally, pharmacokinetic analysis is conducted using Swiss ADME and prediction and analysis of Chinese medicine by Coremine Medical database. Cellular experiments were conducted to validate the regulatory effect of the key active ingredient on the characteristic gene. **Results** The investigation ultimately led to the identification of the key gene interferon alpha inducible protein 27 (IFI27), which exhibited significantly elevated expression levels in PAAD tissues. Patients exhibiting low IFI27 gene expression demonstrated superior overall survival. Enrichment analysis indicated its potential involvement in various biological processes, including apoptosis, ECM-receptor interaction, regulation of T cell activation, macrophage migration, and signaling pathways such as PI3K-Akt and NF- κ B. Immune infiltration analysis indicates that IFI27 may regulate the infiltration status of various immune cells, such as B cells naive, T cells CD8⁺, T cells regulatory (Tregs), and macrophages M0, suggesting that it has an important function in regulating the tumor immune microenvironment. Meanwhile, the expression of IFI27 showed significant positive correlations with multiple immune checkpoint molecules. Further studies have revealed that low expression of IFI27 is significantly associated with the response to immunotherapy, supporting its value as a therapeutic target. Single-cell RNA sequencing verified IFI27 upregulation in PAAD, pinpointing its expression to macrophages and other immune cells. Experiments confirmed that fisetin significantly downregulated both mRNA and protein expression levels of IFI27 in pancreatic cancer cells. Furthermore, a total of 22 Chinese medicines, including Jianghuang (*Curcumae Longae Rhizoma*), Zaojiaoci (*Gleditsiae Spina*), and Yujin (*Curcumae Radix*), were predicted. The four *qi* encompass cold and warm, and the five flavors are primarily bitter, sweet, and pungent, with a focus on the liver, spleen, and stomach meridians. The main effects are activating blood and resolving stasis, moving *qi* to relieve pain, and clearing heat and detoxifying, combined with tonifying and inducing diuresis. **Conclusion** The results of this study imply that IFI27 may serve as a prognostic gene related to PAAD immunity, while fisetin and various Chinese medicines may serve as potential therapeutic drugs.

Key words: pancreatic adenocarcinoma; bioinformatics; IFI27; tumor microenvironment; immunotherapy; molecular docking; fisetin; *Curcumae Longae Rhizoma*; *Gleditsiae Spina*; *Curcumae Radix*

胰腺腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD) 是一种高度恶性的消化系统肿瘤^[1], 是胰腺癌中最主要的病理分型。近年来胰腺癌发病率和死亡率持续上升, 据 2024 年国家癌症中心报告显示 2022 年中国胰腺癌新发病例 12 万, 占整体肿瘤发病率第 8 位, 其死亡率位居恶性肿瘤死亡人数第 6 位^[2]。因其高度侵袭性及非特异性症状进展, 胰腺癌被认为是中国预后最差的恶性肿瘤, 其中位生存期为 4 个月, 5 年生存率仅为 13%^[3]。胰腺癌的发病机制涉及遗传易感、基因突变、表观遗传修饰、肿瘤微环境改变、免疫逃逸及慢性炎症等多重因素^[4-5], 研究发现, 胰腺癌组织中免疫细胞浸润显著, 肿瘤相关巨噬细胞、调节性 T 细胞、树突状细胞等的异常分布和功能失调共同参与了肿瘤免疫逃逸过程^[6]。因此, 深入探索胰腺癌发生和进展的分子机制, 发掘

有效免疫治疗靶点及靶向治疗药物, 对于推动胰腺癌基础与临床研究进展有着重要的意义。

胰腺癌在中医古籍中并无明确记载, 根据其症状可归属于“积聚”“黄疸”“痞满”“鼓胀”及“消症”等范畴^[7], 中医药凭借多靶点、多途径的天然优势, 在防治胰腺癌进展、转移及并发症方面日益受到关注^[8-11]。为此, 本研究聚焦于 PAAD, 基于 TCGA、GTEx 和 GEO 等数据库, 获取相关转录组数据集, 通过系统性生物信息学分析, 鉴定其发生发展过程中持续差异表达的关键基因。通过预测靶向基因的中药活性成分, 结合分子对接手段, 为 PAAD 的诊疗和药物开发提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源

TCGA 数据库 (<https://www.cancer.gov/tcga>) 下载

TCGA-PAAD 数据集，GTEX 数据库 (<https://gtexportal.org/home/>) 下载正常胰腺组织数据集。同时

从 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 获取 PAAD 相关数据集。研究框架示意图见图 1。

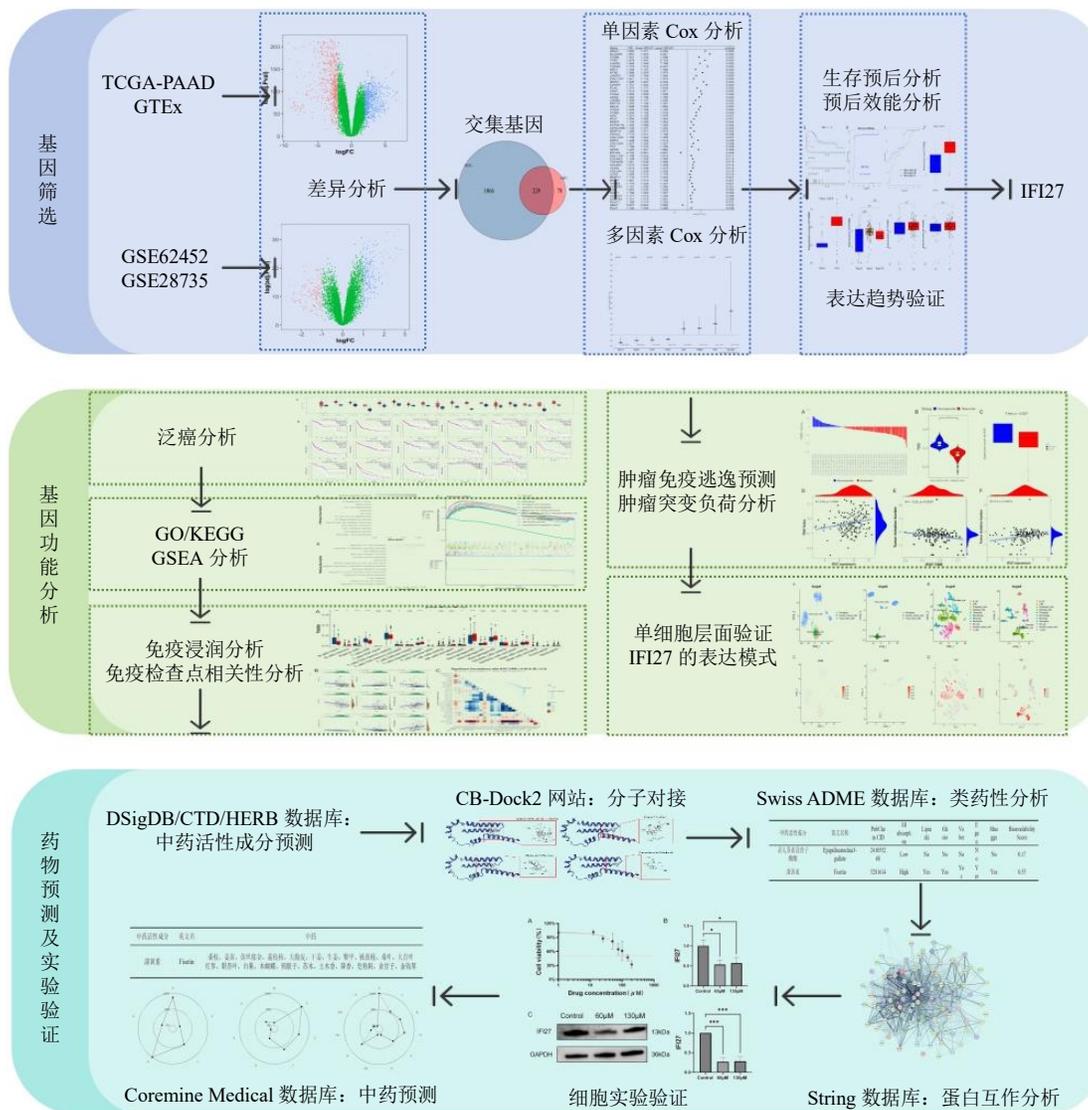


图 1 研究框架示意图

Fig. 1 Research framework schematic diagram

1.2 差异基因分析及关键基因筛选

使用 R 语言 sva 包中的 ComBat 函数进行去批次效应，以调整后 $P < 0.05$ 为阈值，基于 limma 包^[12]分析 PAAD 与正常胰腺组织或癌旁组织中 mRNA 表达差异，分别使用 ggpubr 包和 pheatmap 包绘制差异表达基因火山图和热图。从 TCGA-PAAD 差异表达基因和 GEO 差异表达基因取交集获取共同基因，然后使用单因素 Cox 回归分析及多因素 Cox 回归分析筛选预后相关基因。

1.3 生存分析和基因预后效能

基于 TCGA-PAAD 数据集，采用 survminer 包

的 surv_cutpoint 函数 (参数 minprop=0.5) 确定基因表达的最佳截断值，将患者分为高、低表达 2 组，并通过 survival 包绘制 Kaplan-Meier (K-M) 曲线评估 2 组生存差异。然后基于 R 语言 pROC 包和 timeROC 包绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 以其曲线下面积 (area under curve, AUC) 评估干扰素 α 诱导蛋白 27 (interferon alpha inducible protein 27, IFI27) 诊断 PAAD 及预测 PAAD 患者生存结局的准确性。

1.4 基因表达趋势验证及泛癌分析

分别对 TCGA-GTEX 数据集及 GEO 数据集中

PAAD组织和正常组织或癌旁组织的基因表达趋势进行分析；同时对不同肿瘤分期基因表达量进行分析。利用 GEPIA2 数据库^[13] (<http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>) 进行泛癌中单基因的差异表达分析以及生存分析。

1.5 富集分析

以目标基因表达量的中位值为截断点，将样本划分为高表达组与低表达组，对2组的差异基因进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能注释分析以及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析^[14]，以调整后 $P < 0.05$ 为有统计学意义。同时进行基因集富集分析^[15] (gene set enrichment analysis, GSEA)。通过 R 包 “limma” “org.Hs.eg.db” “clusterProfiler^[16]” “ggplot2” 和 “enrichplot” 等完成分析及可视化，使用的参数包括：nPerm=10 000、 P 值 cut off=0.05 等。

1.6 免疫浸润分析及免疫检查点相关性分析

基于 CIBERSORT^[17] 解卷积算法分析，以阈值 $P < 0.05$ 对 22 种免疫细胞进行浸润分析，其中包括调节性 T 细胞、M0 巨噬细胞、活化自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞等免疫细胞，并估算基因表达与不同类型免疫细胞浸润丰度之间的关系。使用 ggpubr 包将免疫细胞浸润分析结果进行可视化。同时，从文献中获取免疫检查点基因集^[18]，基于 TCGA-PAAD 数据集，采用 Pearson 相关分析评估目标基因与各免疫检查点基因表达的相关性，以错误发现率 (false discovery rate, FDR) < 0.05 作为统计显著性阈值，相关结果使用 ggplot2 包进行可视化。

1.7 肿瘤免疫逃逸预测和肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 分析

利用肿瘤免疫功能障碍与排斥 (tumor immunedys function and exclusion, TIDE) 数据库^[19] (<http://tide.dfci.harvard.edu/>) 进行免疫治疗反应预测，下载 PAAD 队列的预测结果，基于 ggpubr 包绘制小提琴图；此外分析相应和相应 2 组内单基因表达量，以及基因表达与 TIDE 评分相关性。从 GDC 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 下载突变数据，基于 maftools 包^[20] 进行 TMB 打分；使用 ggplot2 绘制 TIDE 评分与 TMB 评分相关性图。

1.8 单细胞层面验证 IFI27 的表达模式

从 GEO 数据库获取 PAAD 相关单细胞数据集

GSE155698，选取其中的 6 个 PAAD 样本和 3 个正常胰腺组织进行分析。采用 Seurat 软件包进行数据处理，经过严格质控，并使用 DoubletFinder 去除双细胞后，利用 SCTransform 方法进行标准化并回归细胞周期影响，继而应用 Harmony 算法校正批次效应，基于前 40 个主成分进行均匀流形逼近与投影 (uniform manifold approximation and projection, UMAP) 和 t 分布随机邻域嵌入 (t-distributed stochastic neighbor embedding, t-SNE) 降维、聚类及 SingleR 细胞注释。同时使用 FeaturePlot 函数在降维空间可视化 IFI27 的表达模式。

1.9 中药单体及中药预测

利用 DSigDB 数据库 (<https://dsigdb.tanlab.org/DSigDBv1.0/geneSearch.html>) 和 CTD 数据库 (<https://ctdbase.org/>) 以及 HERB 数据库 (<http://herb.ac.cn/>) 预测相关活性成分。然后通过 Uniprot 网站 (<https://www.uniprot.org/>) 下载蛋白的 3D 结构，在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载分子的 SDF 结构，利用 CB-Dock2 网站^[21] (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php>) 完成分子对接。利用 Swiss ADME 数据库^[22] (<http://www.swissadme.ch/>) 对相关活性成分的药性进行分析，以肠道通透性为 “high”、类药性五原则至少有 3 个 “yes” 进行复筛确定关键成分。从 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取活性成分的简化分子线性输入规范 (simplified molecular input line entry system, SMILES)，通过 SwissTarget Prediction 网站^[23] (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 预测靶基因，并通过 String 数据库 (<https://string-db.org/>) 构建蛋白质之间的相互作用。将中药活性成分输入 Coremine Medical (<https://www.coremine.com/medical/>) 数据库，以显著性 (significance) < 0.05 为检验水准^[24]，筛选可能的有效中药，依据《中国药典》2020 年版收录的中药，进一步分析。

1.10 细胞实验验证漆黄素 (fisetin) 对 IFI27 表达的调控作用

为验证漆黄素对 IFI27 基因表达的调控作用，本研究选取人胰腺癌细胞株 PANC-1 进行了体外细胞实验。

1.10.1 药物与试剂 漆黄素 (货号 HY-N0182，质量分数 98.21%) 购自 MCE 公司，DMEM 培养基 (货号 6125417) 购自 Gibco 公司，青霉素-链霉素溶液 (货号 BL505A) 购自 Biosharp 生命科学有限

公司, ABScript Neo RT Master Mix (货号 RK20433)、2X Universal SYBR Green Fast qPCR Mix (货号 RK21203) 购自武汉爱博泰克生物科技有限公司, IFI27 (货号 ER60299) 购自华安生物技术有限公司, 预染蛋白质相对分子质量标准 (prestained protein marker X, 货号 G2091-250UL)、磷酸甘油醛脱氢酶 (reduced glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase, GAPDH, 货号 GB15002-100) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司, 山羊抗兔免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG, 货号 AM-RaHRP-0100)、山羊抗鼠 IgG (货号 AM-MuHRP-0100) 购自阿曼尼生物技术有限公司。

1.10.2 细胞毒性实验 (CCK-8 法) 将 PANC-1 细胞接种于 96 孔板, 分别用含不同浓度 (0、12.5、25、50、75、100、150、200 μmol/L) 漆黄素的培养液处理 24 h, 以 DMSO 为对照。采用 CCK-8 试剂检测细胞活力, 计算半数抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 及亚毒性有效浓度 (sub-toxic effective concentration, IC₂₅)。

$$\text{细胞抑制率} = 1 - (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

1.10.3 实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 实验分为对照组、IC₂₅ 组、IC₅₀ 组, 对照组加入含等体积 DMSO 的培养液, IC₂₅ 组和 IC₅₀ 组分别加入含 IC₂₅ 和 IC₅₀ 浓度漆黄素的培养液, 培养 24 h。使用 TRIzol 法提取各组细胞的总 RNA, 反转录为 cDNA。采用 SYBR Green 法进行 RT-qPCR, 以 GAPDH 为内参基因, 分析 IFI27 mRNA 相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequences

基因名称	序列 (5'-3')
IFI27	F: CTCCTTCTTTGGGTCTGGCT
	R: TGGTCACTGCTGATGAGGTG
GAPDH	F: AATGGGCAGCCGTTAGGAAA
	R: GCCCAATACGACCAATCAGAG

1.10.4 蛋白免疫印迹检测 收集上述 3 组细胞, 提取总蛋白, 经十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 后转至 PVDF 膜, 使用 IFI27 一抗及二抗孵育, 以 GAPDH 为内参, 电化学发光显影检测 IFI27 蛋白表达水平。

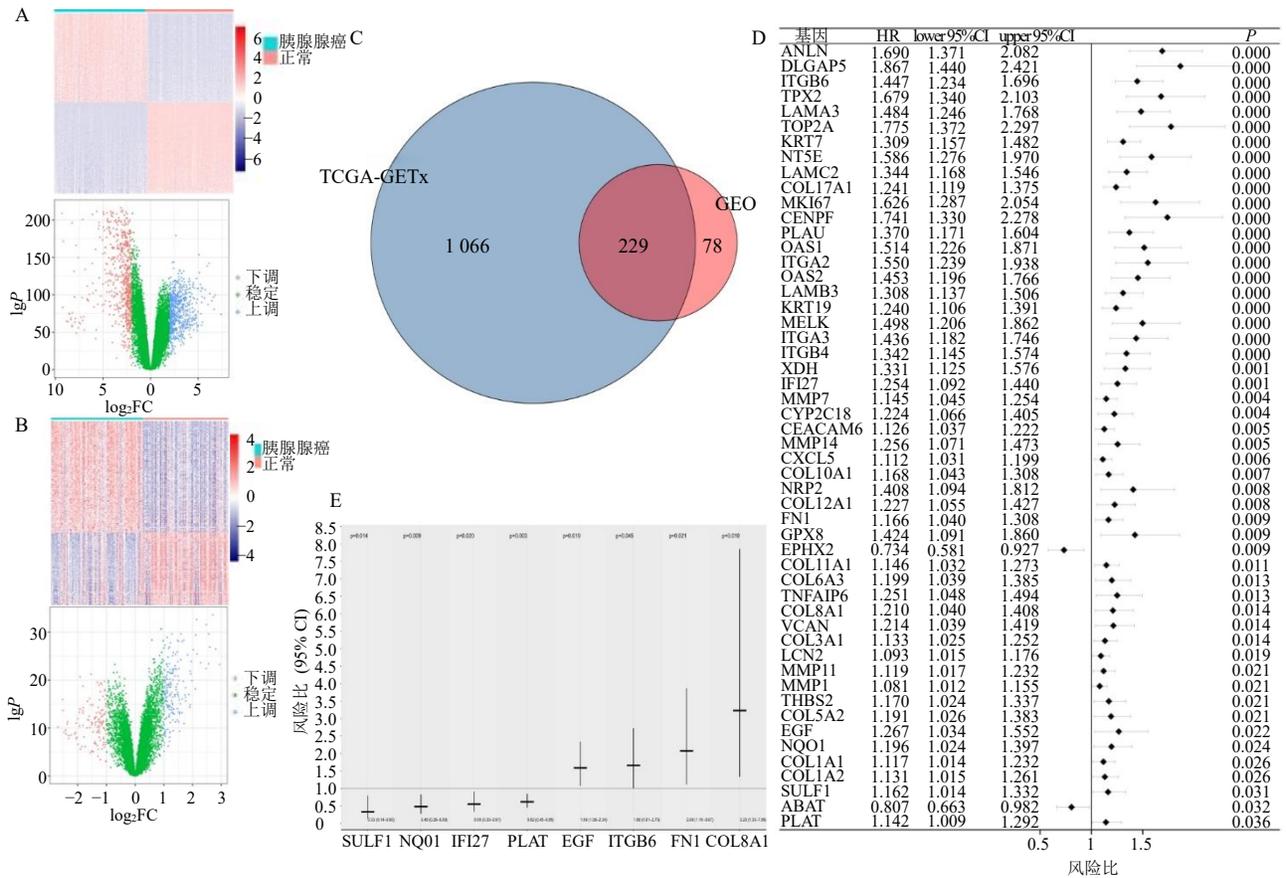
2 结果

2.1 差异表达基因分析

对 TCGA-GTEx 数据集进行数据清洗后, 获得 177 例肿瘤样本、171 例正常胰腺组织。对 GSE62452 和 GSE28735 数据集进行数据清洗后, 获得 114 例肿瘤样本和癌旁组织 106 例。其中, GSE62452 数据集基于 GPL6244 平台, 包含 69 例肿瘤样本及 61 例癌旁组织; GSE28735 数据集基于 GPL6244 平台, 包含 45 例肿瘤样本及 45 例癌旁组织。然后进行差异分析, TCGA-GTEx 数据集设置 $|\log_2FC| > 2$ [FC 表示差异倍数 (fold change)] 且调整 $P < 0.05$ 为阈值, 鉴定出差异基因 1 295 个, 其中上调基因 643 个、下调基因 652 个; GEO 数据集以 $|\log_2FC| > 1$ 且调整 $P < 0.05$ 为阈值, 鉴定差异基因 307 个, 其中上调基因 186 个、下调基因 121 个, 并绘制了差异基因火山图及热图 (图 2-A、B)。2 组差异基因取交集共获得 229 个基因 (图 2-C)。对 229 个基因首先进行单因素 Cox 回归分析, 筛选出 52 个预后相关基因 (图 2-D); 进一步对 52 个预后相关基因作多因素 Cox 回归分析, 最后获取 8 个关键基因: IFI27、整合素 β6 亚基 (integrin subunit beta 6, ITGB6)、纤连蛋白 1 (fibronectin 1, FN1)、VIII 型胶原 α1 链 (collagen type VIII α1 chain, COL8A1)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、NAD(P)H 醌脱氢酶 1 [NAD(P)H quinone dehydrogenase 1, NQO1]、硫酸酯酶 1 (sulfatase 1, SULF1)、组织型纤溶酶原激活物 (plasminogen activator, tissue type, PLAT) (图 2-E)。

2.2 生存分析和基因预后效能及表达趋势验证

基于 TCGA-GTEx 数据集进行生存分析评估 8 个关键基因在 PAAD 中的预后价值, 并通过 ROC 曲线分析评估基因的预后效能。分析发现 8 个关键基因中, IFI27 和 ITGB6 基因低表达组患者的总生存期显著优于高表达组 (图 3-A、G)。ROC 曲线显示, IFI27 和 ITGB6 的 AUC 值分别达 0.984 (95% CI: 0.971~0.996) 和 0.931 (95% CI: 0.895~0.966), 见图 3-B、H; 时间依赖性 ROC 分析表明, IFI27 在 1、2、3 年的 AUC 值分别为 0.6、0.7 和 0.73, ITGB6 分别为 0.68、0.68 和 0.8 (图 3-C、I)。多组数据集分析发现, PAAD 组织中 IFI27 和 ITGB6 的表达水平平均显著高于正常组织/癌旁组织 (图 3-D、E、J、K)。同时发现, 随着疾病进展 (TNM 分期增加), IFI27 表达呈现上升趋势, 而 ITGB6 表达未见明显



A-TCGA-GTEx 数据集差异基因热图及火山图; B-GEO 数据集差异基因热图及火山图; C-韦恩图; D-单因素 Cox 回归分析; E-多因素 Cox 回归分析。

A-differentially expressed genes (DEGs) heatmap and volcano plot from TCGA-GTEx dataset; B-DEGs heatmap and volcano plot from GEO dataset; C-Venn diagram; D-univariable Cox regression analysis; E-multivariable Cox regression analysis.

图 2 差异基因分析及筛选

Fig. 2 Differential gene analysis and screening

变化 (图 3-F、L)。鉴于 IFI27 在 PAAD 中具有显著的预后价值, 同时与疾病进展密切相关, 本研究后续将重点探讨该基因在 PAAD 中的调控机制。

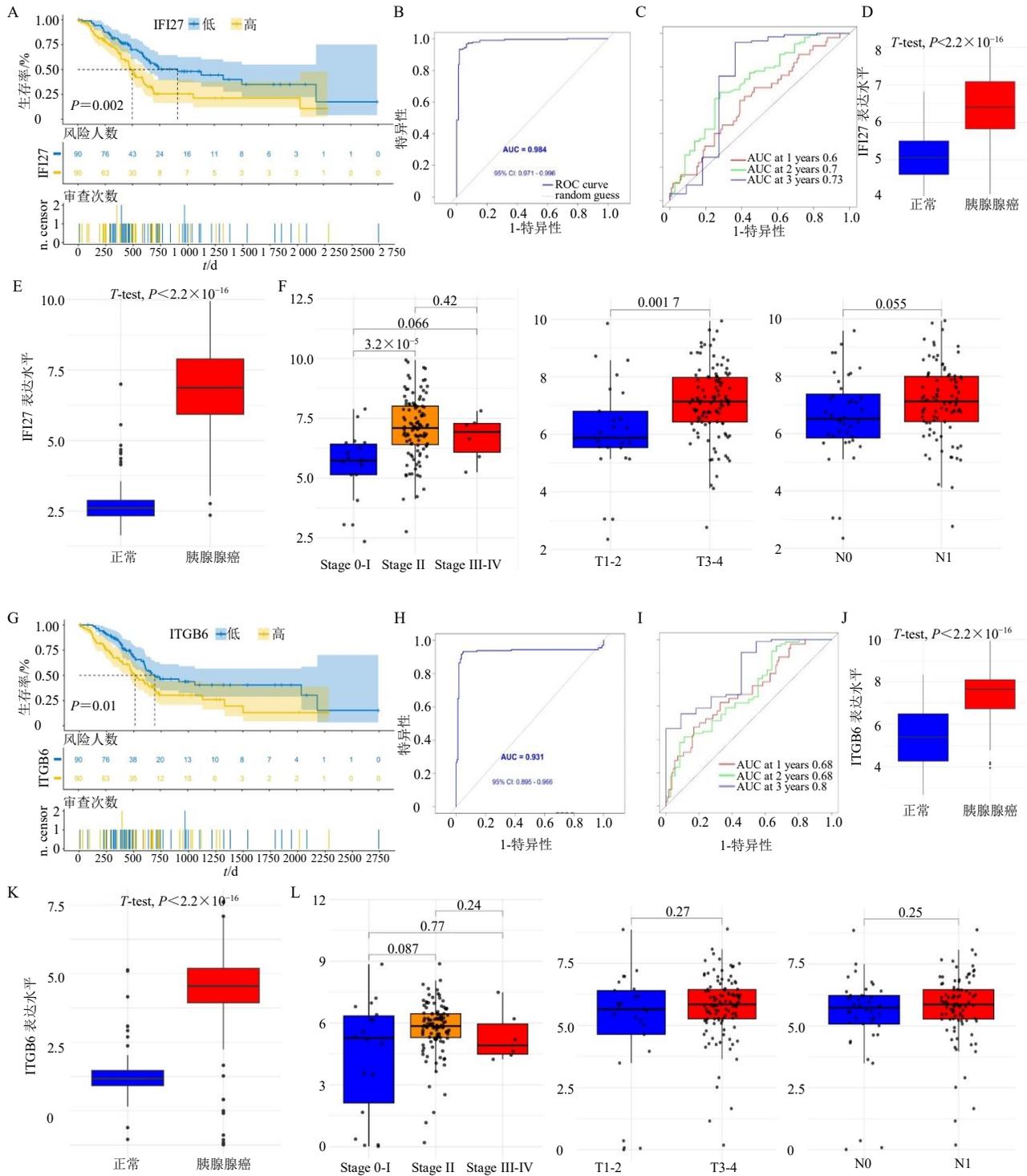
2.3 泛癌分析

通过 GEPIA2 数据库对 IFI27 基因进行泛癌分析, 以系统解析其在多种恶性肿瘤中的表达和预后价值。结果显示, IFI27 在包括 PAAD 在内的多种恶性肿瘤中呈现显著高表达 (图 4-A); 其中 PAAD 组织的 IFI27 表达水平较正常胰腺组织升高尤为显著。泛癌生存分析发现, IFI27 的预后价值可能具有肿瘤类型特异性: IFI27 尽管在多数癌种中表达上调, 但仅在 PAAD、头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSC) 和胸腺瘤 (thymoma, THYM) 中, IFI27 低表达患者的总生存期显著优于高表达组 ($P < 0.05$) (图 4-B)。这一特异性调控模式提示, IFI27 可能作为 PAAD 特有的

预后标志物和潜在治疗靶点。

2.4 富集分析

为阐明 IFI27 在 PAAD 中的作用机制, 本研究对 IFI27 进行了 GO 及 KEGG 通路富集分析。结果显示, IFI27 可能参与 T 细胞活化调节、巨噬细胞迁移、Th1 和 Th2 细胞分化、细胞凋亡、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)-受体相互作用等生物学过程 (图 5-A、B)。此外, 还可能涉及磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、p53、缺氧反应因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 等信号通路。为进一步验证其功能, 同时进行了 GSEA 分析 (图 5-C)。IFI27 在 PAAD 中可能参与多种生物学过程和信号通路, 这些结果为深入理解其作用机制提供了理论依据。

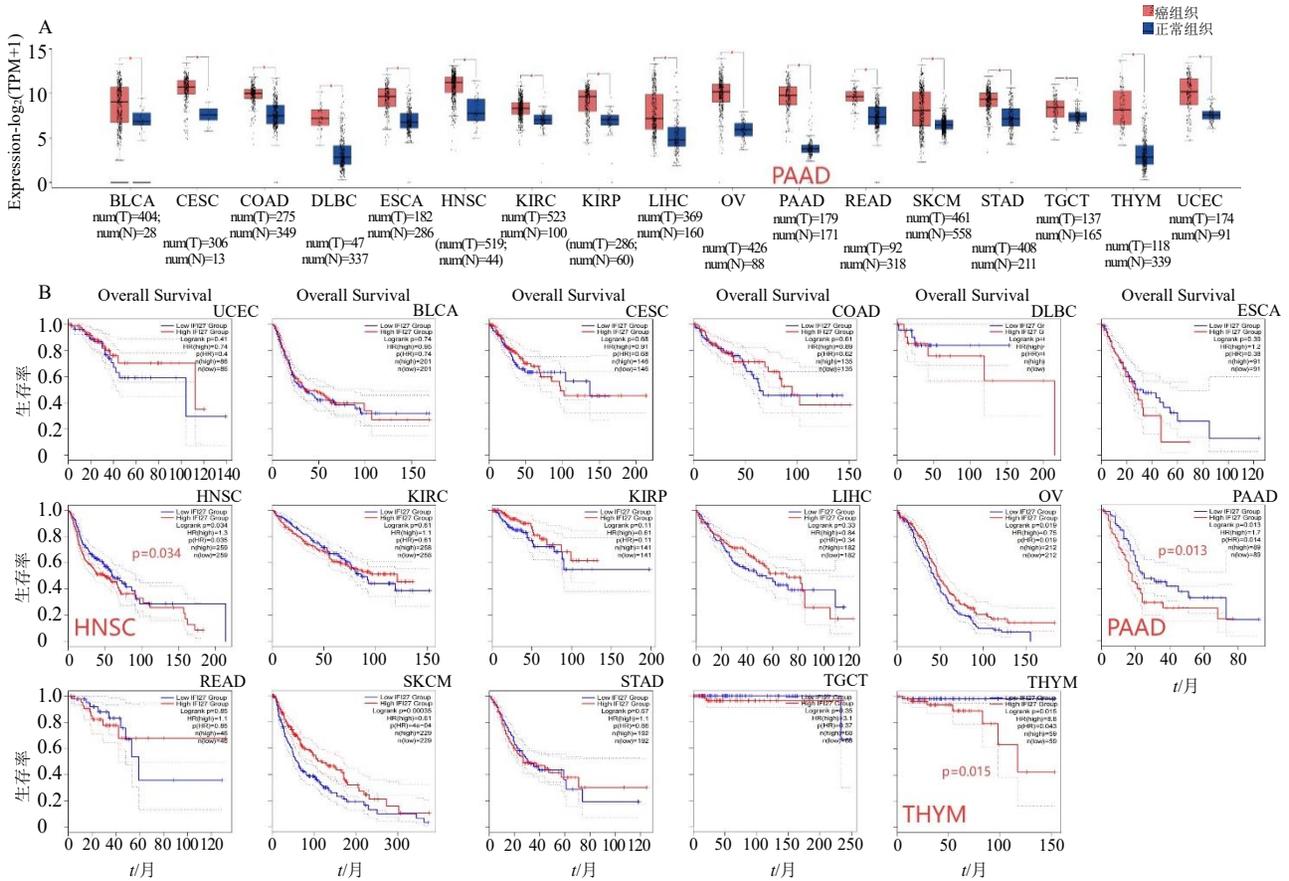


IFI27 基因 (A~F): A-KM 生存曲线图; B-ROC 曲线图; C-时间相关性 ROC 曲线图; D-GEO 数据集 IFI27 表达趋势; E-TCGA-GTEx 数据集 IFI27 表达趋势; F-TNM 分期 IFI27 表达趋势; ITGB6 基因 (G~L): G-KM 生存曲线图; H-ROC 曲线图; I-时间相关性 ROC 曲线图; J-GEO 数据集 ITGB6 表达趋势; K-TCGA-GTEx 数据集 ITGB6 表达趋势; L-TNM 分期 ITGB6 表达趋势。

IFI27 (A—F): A-KM survival curve; B-ROC curve; C-time-dependent ROC curve; D-IFI27 expression trend in the GEO dataset; E-IFI27 expression trend in the TCGA-GTEx dataset; F-IFI27 expression trend in TNM stage; ITGB6 (G—L): G-KM survival curve; H-ROC curve; I-time-dependent ROC curve; J-ITGB6 expression trend in the GEO dataset; K-ITGB6 expression trend in the TCGA-GTEx dataset; L-ITGB6 expression trend in TNM stage.

图 3 生存分析及表达趋势验证

Fig. 3 Survival analysis and expression trend validation



A-IFI27 基因表达泛癌分析; B-IFI27 基因生存预后泛癌分析; UCEC-子宫内膜癌; BLCA-膀胱尿路上皮癌; CESC-宫颈鳞状细胞癌和宫颈内膜腺癌; COAD-结肠腺癌; DLBC-弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; ESCA-食管癌; HNSC-头颈部鳞状细胞癌; KIRC-肾透明细胞癌; KIRP-肾乳头状细胞癌; LIHC-肝细胞癌; OV-卵巢浆液性囊腺癌; PAAD-胰腺腺癌; READ-直肠癌; SKCM-皮肤黑色素瘤; STAD-胃腺癌; TGCT-睾丸生殖细胞肿瘤; THYM-胸腺瘤。

A-Pan-cancer analysis of IFI27 gene expression; B-Pan-cancer survival prognosis analysis of IFI27; UCEC-uterine corpus endometrial carcinoma; BLCA-bladder urothelial carcinoma; CESC-cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma; COAD-colon adenocarcinoma; DLBC-lymphoid neoplasm diffuse large B-cell lymphoma; ESCA-esophageal carcinoma; HNSC-head and neck squamous cell carcinoma; KIRC-kidney renal clear cell carcinoma; KIRP-kidney renal papillary cell carcinoma; LIHC-liver hepatocellular carcinoma; OV-ovarian serous cystadenocarcinoma; PAAD-pancreatic adenocarcinoma; READ-rectum adenocarcinoma; SKCM-skin cutaneous melanoma; STAD-stomach adenocarcinoma; TGCT-testicular germ cell tumors; THYM-thymoma.

图 4 IFI27 基因泛癌分析

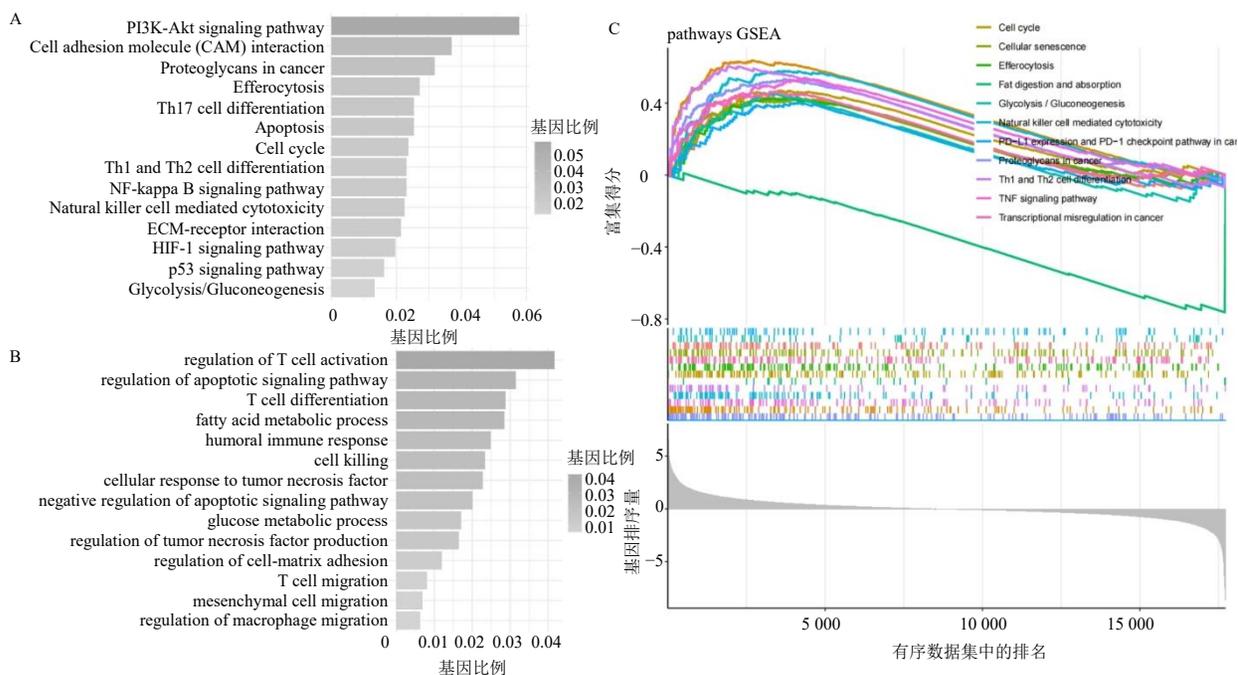
Fig. 4 Pan-cancer analysis of IFI27 gene

2.5 免疫浸润分析和免疫检查点相关性分析

在基因富集分析结果中,IFI27 基因显著参与多种免疫调节功能,如 T 细胞活化正调节、巨噬细胞活化及 B 细胞介导免疫等。基于 IFI27 的免疫调控功能,为进一步阐明 IFI27 对 PAAD 免疫微环境的影响,采用 CIBERSORT 算法分析了 24 种免疫细胞的浸润特征(图 6-A) ($P < 0.05, 0.01, 0.001$)。同时对 IFI27 基因表达量与免疫细胞浸润程度进行了相关性分析(图 6-B),结果显示,IFI27 高表达组呈现典型的免疫抑制性微环境特征,即调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)和 M0 型巨噬细胞

浸润显著增加,而具有抗肿瘤活性的初始 B 细胞、CD8⁺ T 细胞及 $\gamma\delta$ T 细胞则明显减少。

为深度探讨 IFI27 在肿瘤免疫微环境中的潜在调控作用,通过文献获取免疫检查点相关基因集^[18],基于 TCGA-PAAD 数据分析,共获得 67 个免疫检查点相关基因,然后评估了 IFI27 与这些基因的表达相关性。结果发现 IFI27 与 47 个免疫检查点基因具有显著相关性 ($FDR < 0.05$),其中 24 个基因与 IFI27 的相关性较强 ($|R| > 0.3$),且呈显著正相关,这些基因广泛涵盖了共刺激分子如 CD80、CD40,共抑制分子如 CD274、程序性细胞死亡蛋白 1 配体



A- KEGG 通路富集分析; B-GO 功能注释分析; C-基因集富集分析。

A-enrichment analysis of KEGG pathway; B-analysis of GO function annotations; C-gene set enrichment analysis.

图 5 IFI27 基因富集分析

Fig. 5 Enrichment analysis of IFI27 gene

2 (programmed cell death protein 1 ligand 2, PDCD1LG2) 以及主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 家族成员如人类白细胞抗原 A (Human Leukocyte Antigen A, HLA-A)、HLA-B (图 6-C)。其中 IFI27 与半乳糖凝集素 9 (galectin 9, LGALS9) ($R=0.75$)、HLA-F ($R=0.64$) 和 HLA-B ($R=0.64$) 之间的相关性最强, 提示其可能通过抗原呈递和免疫抑制信号通路共同促进免疫逃逸。以上提示 IFI27 高表达与免疫抑制性微环境密切相关, 可能通过影响 1 个广泛的免疫检查点网络来重塑 PAAD 的免疫微环境。基于此, 推测 IFI27 的表达可能对免疫治疗的响应有着重要影响。后续将通过肿瘤免疫逃逸预测和肿瘤突变负荷分析进一步验证这一假设。

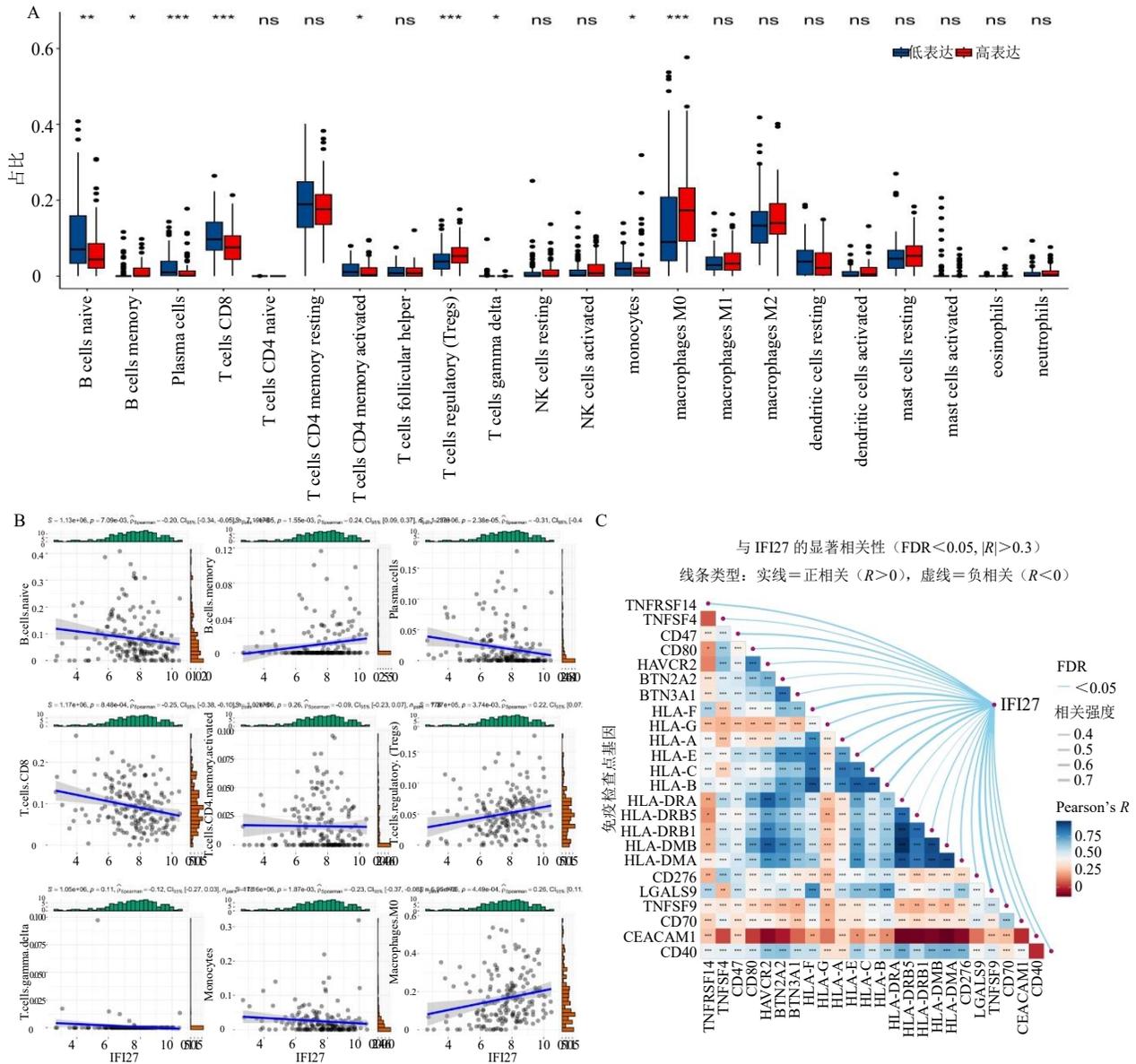
2.6 肿瘤免疫逃逸预测和肿瘤突变负荷分析

基于 IFI27 在免疫微环境调控中的关键作用, 通过 TIDE 算法和 TMB 分析评估 IFI27 对 PAAD 免疫治疗响应的影响。TIDE 结果显示, 在 TCGA-PAAD 肿瘤队列中, 免疫治疗响应组 (responder, $n=120$) 较无响应组 (nonresponder, $n=53$) 表现出更低的 TIDE 评分 (图 7-A、B) 和更低的 IFI27 表达水平 ($P=0.0027$, 图 7-C)。同时, TIDE 评分

与 IFI27 表达呈显著正相关 ($R=0.23$, $P=0.0026$, 图 7-D), 而与 TMB 呈负相关 ($R=-0.21$, $P=0.007$, 图 7-E)。以上结果表明 IFI27 表达水平与免疫治疗响应显著相关, 提示其可能作为 PAAD 免疫相关的潜在生物标志物。此外, 发现 IFI27 与 TMB 在肿瘤组织中的表达水平却呈显著正相关 ($R=0.3$, $P=0.00014$, 图 7-F)。这一看似矛盾的结果揭示了肿瘤免疫微环境调控的复杂性。

2.7 单细胞层面验证 IFI27 的表达模式

为在单细胞层面验证 IFI27 的表达模式, 对正常胰腺组织与 PAAD 组织的单细胞 RNA 测序数据进行了分析。细胞类型自动注释结果显示, 与正常组织相比, PAAD 组织的细胞景观发生显著重塑, 主要表现为单核细胞、巨噬细胞等髓系细胞和 T 细胞、B 细胞等淋巴细胞的大量浸润 (图 8-A、B)。同时, IFI27 在 PAAD 组织中的表达强度与分布范围均远高于正常组织 (图 8-C、D), 其在肿瘤上皮细胞、内皮细胞及平滑肌细胞中观察到较强的表达信号。此外, 在浸润的单核细胞、巨噬细胞与 T 细胞等免疫细胞中亦普遍检测到 IFI27 表达, 但表达水平相对较低。该结果从单细胞层面明确了 IFI27 在 PAAD 肿瘤微环境中的主要细胞来源及其表达模式。



A-CIBERSORT 免疫细胞浸润分析; B-IFI27 与免疫细胞的相关性分析; C-IFI27 与免疫检查点基因的相关性分析; ns-不显著; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

A-immune infiltration analysis by CIBERSORT; B-correlation analysis between IFI27 and immune cells; C-correlation analysis between IFI27 and immune checkpoint genes; ns-not significant; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

图 6 IFI27 基因免疫浸润分析和免疫检查点相关性分析

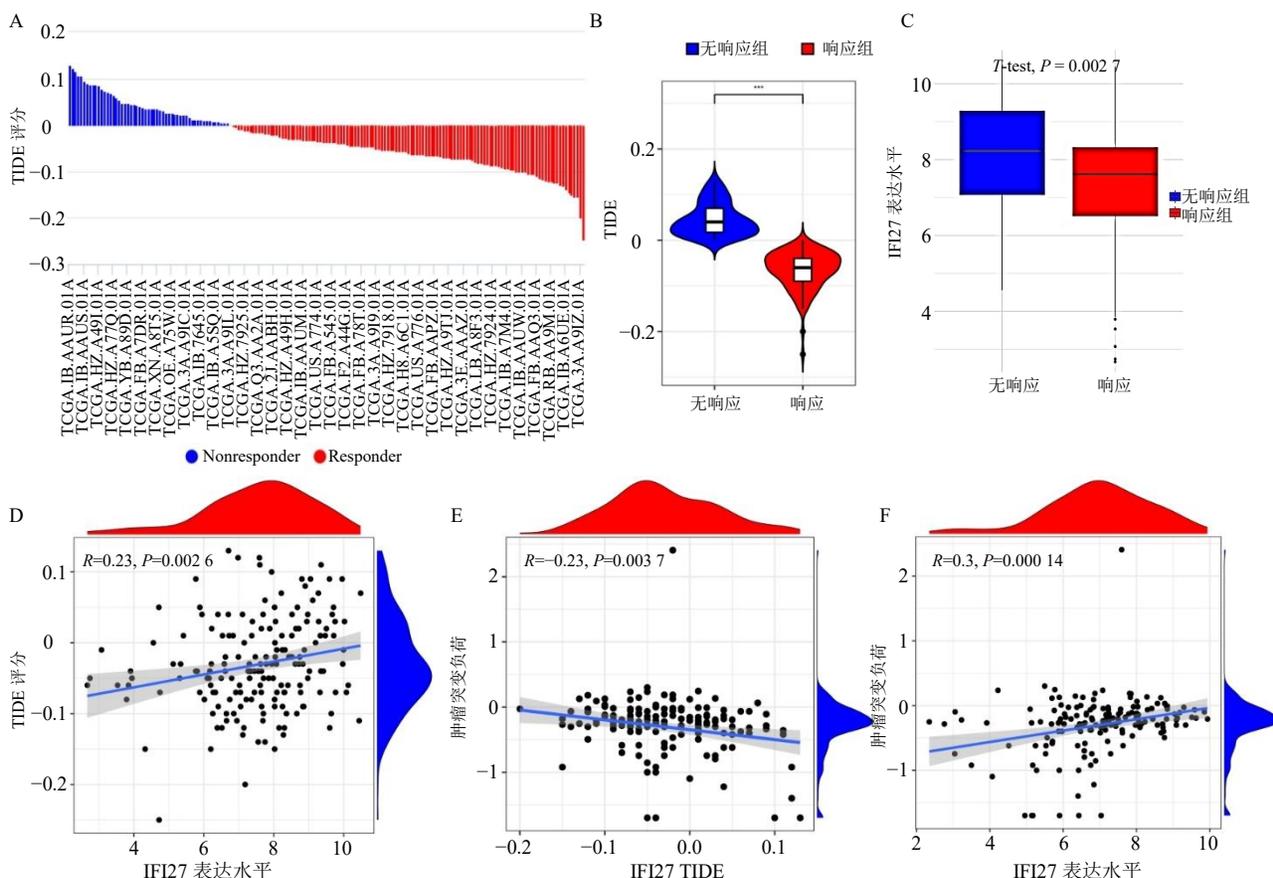
Fig. 6 Immunoinfiltration analysis of IFI27 gene and its correlation with immune checkpoints

2.8 中药单体及中药预测

基于前述发现的 IFI27 对 PADD 的预后及免疫调控作用, 本研究采用多数据库联合筛选与验证策略, 系统挖掘靶向 IFI27 基因的中药活性成分及潜在的中药。以 IFI27 为靶点, 通过 DSigDB 和 CTD 数据库分别预测到 36 个及 150 个候选化合物, 获得秋水仙胺 (demecolcine)、肉桂醛 (cinnamaldehyde) 2 个共有化合物。同时结合 HERB 数据库补充预测到表没食子儿茶素没食子酸酯

(epigallocatechin 3-gallate) 和漆黄素。

利用 CB-Dock2 网站, 选取自动盲对接选项, 计算 Vina 评分, 结果显示, 表没食子儿茶素没食子酸酯 (-8.2 kcal/mol) 和漆黄素 (-7.1 kcal/mol) 与 IFI27 蛋白具有高亲和力, 显著优于秋水仙胺 (-6.3 kcal/mol) 和肉桂醛 (-4.4 kcal/mol) (图 9)。结合能越低分子对接结构越稳定, 且结合能 < -7 kcal/mol (1 kcal = 4.2 kJ) 时表明配体和受体之间强结合^[25]。因此选取表没食子儿茶素没食子酸酯和漆



A-TCGA-PAAD 肿瘤样本 TIDE 评分柱状图；B-TCGA-PAAD 肿瘤样本 TIDE 评分小提琴图；C-IFI27 基因表达水平在非响应组和响应组中的比较；D-IFI27 基因表达水平与 TIDE 评分的相关性分析；E-TIDE 评分与 TMB 评分的相关性分析；F-IFI27 表达水平与 TMB 评分的相关性分析。

A-bar plot of TIDE scores in TCGA-PAAD tumor samples; B-violin plot of TIDE scores in TCGA-PAAD tumors; C-comparison of IFI27 expression between non-responders and responders; D-correlation analysis between IFI27 expression and TIDE score; E-correlation of TIDE score with tumor mutational burden (TMB); F-correlation analysis between IFI27 expression and TMB.

图 7 肿瘤免疫逃逸预测和肿瘤突变负荷分析

Fig. 7 Tumor immune escape prediction and tumor mutation burden (TMB) analysis

黄素作为候选药物进一步分析。通过 Swiss ADME 评估发现，漆黄素具有更优的类药性及高口服生物利用度，将其确立为最终候选药物，而排除了类药性与吸收特性较差的表没食子儿茶素没食子酸酯（表 2）。

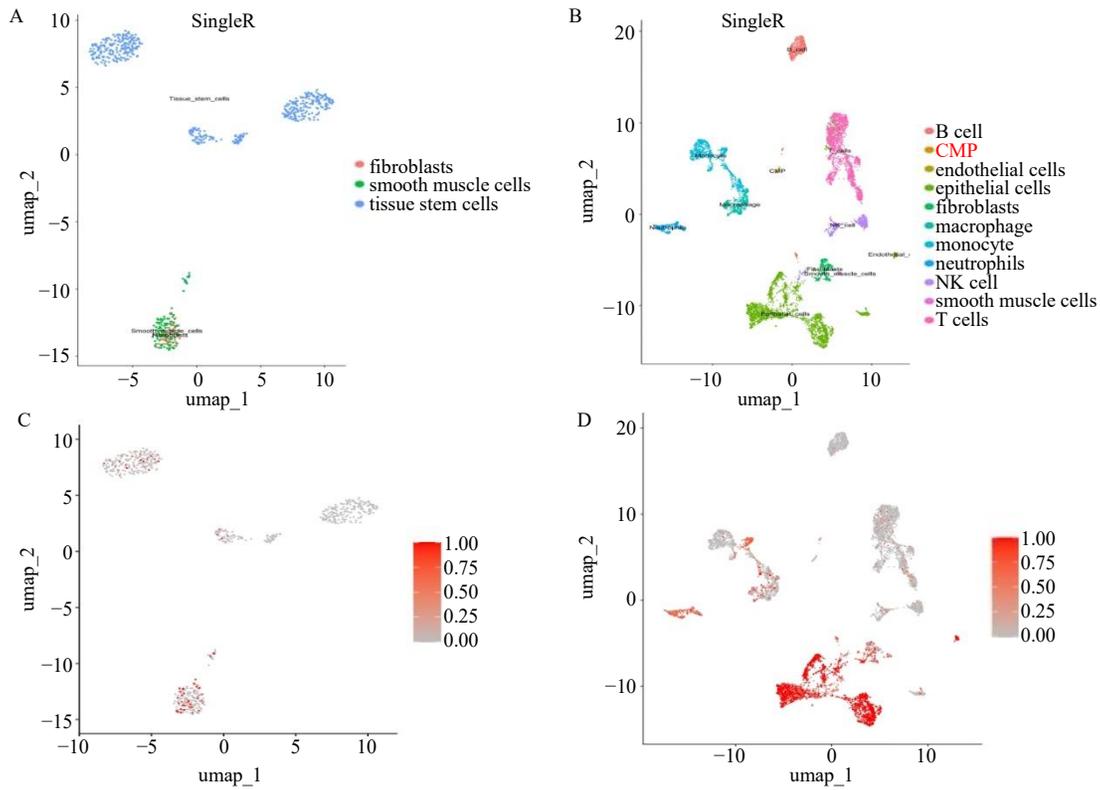
分子对接表明漆黄素可能作为直接配体调控 IFI27 的活性，然而，中药活性成分通常具有多靶点的作用特点。为全面探究漆黄素是否通过调控 IFI27 的相互作用网络来发挥更广泛的效应，构建了蛋白互作网络进行深入分析（图 10），结果表明 IFI27 与漆黄素的作用靶点之间存在密切关联，提示漆黄素除直接结合外，还可能通过其多靶点网络间接调控 IFI27 的表达与活性。

最后，以 $significance < 0.05$ 为检验水准，基于

Coremine Medical 数据库的中药溯源分析共筛选出 22 味潜在中药（桑枝、姜黄、黄丝郁金、荔枝核、大腹皮、干姜、生姜、鳖甲、板蓝根、桑叶、大青叶、红参、银杏叶、白果、木蝴蝶、鸦胆子、苏木、土木香、降香、皂角刺、余甘子、金钱草），药性分析显示中药四气分布均衡，寒凉药与温热药各 9 味；五味中苦味药 13 味、甘味药 9 味、辛味药 8 味；归经中多见肝经 13 次，脾经、胃经各 8 次（表 3，图 11）。这些发现不仅为靶向 IFI27 的中药活性成分筛选提供了科学依据，同时其“苦甘相配、肝脾同调”的规律也为开发基于 IFI27 调控网络的中药复方指明了方向。

2.9 细胞实验验证漆黄素对 IFI27 表达的调控作用

为进一步验证漆黄素对 IFI27 的调控作用，本研究进行了体外细胞实验。CCK-8 结果显示，漆黄



A-正常胰腺组织的细胞类型标注; B-胰腺腺癌组织的细胞类型标注; C-正常胰腺组织中 IFI27 的表达分布; D-胰腺腺癌 IFI27 的表达分布。
A-cell type annotation of normal pancreatic tissue; B-cell type annotation of pancreatic adenocarcinoma (PAAD) tissue; C-IFI27 expression distribution in normal pancreatic tissue; D-IFI27 expression distribution in PAAD.

图 8 IFI27 在正常胰腺与胰腺腺癌中的单细胞表达图谱

Fig. 8 Single-cell map of IFI27 expression in normal pancreas and pancreatic adenocarcinoma

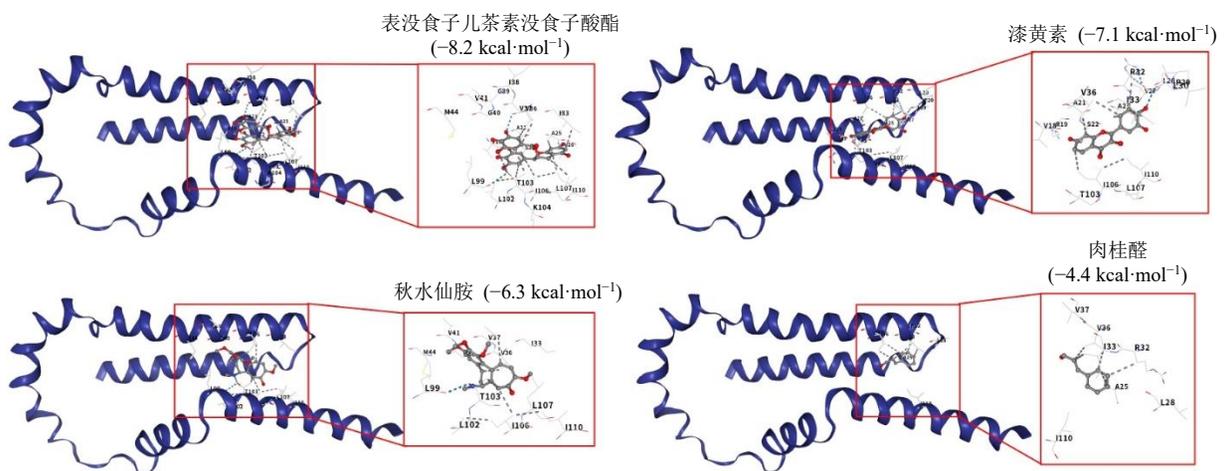


图 9 分子对接结果

Fig. 9 Result of molecular docking

素对 PANC-1 细胞的增殖呈浓度相关性抑制(图 12-A), IC_{50} 为 $127.9 \mu\text{mol/L}$ 、 IC_{25} 为 $59.6 \mu\text{mol/L}$, 为后续实验提供药物浓度参考。RT-qPCR 分析显示, 与对照组相比, IC_{25} 和 IC_{50} 浓度处理组的 *IFI27*

mRNA 表达均显著下调(图 12-B), 表明漆黄素可抑制 *IFI27* 的转录水平。Western blotting 结果与 RT-qPCR 趋势一致, IC_{25} 和 IC_{50} 组 *IFI27* 蛋白表达均明显下降(图 12-C), 进一步证实漆黄素可在蛋白水

表 2 中药活性成分 ADME 参数

Table 2 ADME parameters of bioactive compounds in TCM

中药活性成分	PubChem CID	GI absorption	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	生物利用度评分
表没食子儿茶素没食子酸酯	241053268	low	no	no	no	no	no	0.17
漆黄素	5281614	high	yes	yes	yes	yes	yes	0.55

GI absorption-胃肠道吸收; Lipinski-类药五原则; Ghose-戈斯规则; Veber-维伯规则; Egan-伊根规则; Muegge-米格规则。

GI absorption-gastrointestinal absorption; Lipinski-Lipinski's rule of five; Ghose-Ghose filter; Veber-Veber rule; Egan-Egan rule; Muegge-Muegge filter.

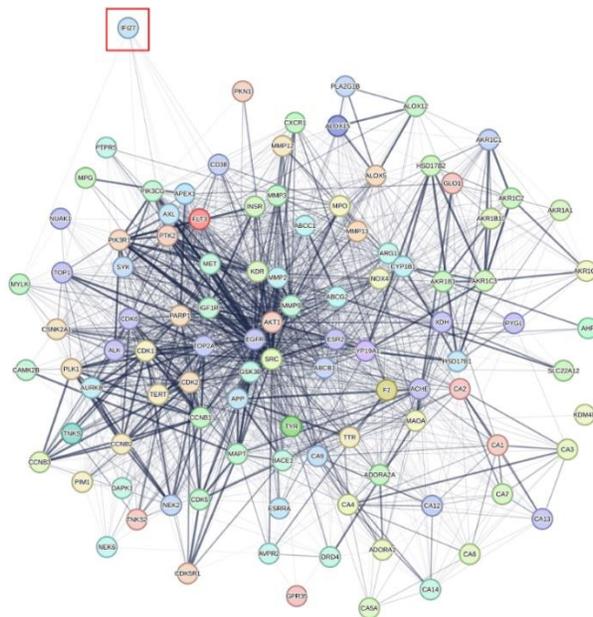


图 10 蛋白互作网络

Fig. 10 Protein-protein interaction network

平抑制 IFI27 的表达。

3 讨论

本研究通过整合 TCGA、GEO 及 GTEx 等多个数据库数据, 针对 IFI27 基因表达对 PAAD 预后及肿瘤微环境的影响展开分析, 系统揭示了 IFI27 在 PAAD 中的复杂调控作用, 并提出中药活性成分漆黄素的干预可能性以及潜在靶向中药预测。

本研究证实 IFI27 在 PAAD 组织中显著高表达, 且其表达水平随疾病进展逐步升高, 提示 IFI27 可能参与 PAAD 的发生与发展。生存分析显示, IFI27 低表达患者的总生存期显著优于高表达组, 表明其表达水平与预后密切相关。此外, 时间相关性 ROC 分析表明 IFI27 对 PAAD 患者的预后预测能力随时间推移而增强, 进一步支持其作为动态监测标志物的潜力。与此同时, 泛癌分析揭示 IFI27 的预后价值具有肿瘤类型特异性, 尽管 IFI27 多种癌症中高表达, 但仅在 PAAD、HNSC 和 THYM 中表现出低表达与良好预后的显著相关性。综上, IFI27 可以作

为 PAAD 潜在的特征性预后标志物, 其在风险分层和疾病监测中同样具有临床应用价值。

IFI27 参与调控多种与肿瘤发生发展密切相关的生物学过程, 包括细胞凋亡、ECM-受体相互作用等, 以及 PI3K-Akt、NF-κB、p53 和 HIF-1 等关键信号通路的活化, 已有研究表明, 这些信号通路的异常激活或抑制在肿瘤的发生和发展中起着关键作用[26-29]。因此, IFI27 可能通过多途径参与 PAAD 的发生发展, 其调控网络的深入解析为揭示 PAAD 的分子机制提供了新的线索。

基于富集分析结果发现 IFI27 可能对 T 细胞亚群及巨噬细胞亚群等免疫细胞存在调控作用。因此本研究通过免疫浸润分析进一步揭示了其在 PAAD 免疫微环境调控中的关键作用。结果表明 IFI27 表达水平与初始 B 细胞、CD8⁺ T 细胞和调节性 T 细胞等多种免疫细胞的浸润程度显著相关, 提示其可能通过调控肿瘤免疫微环境影响疾病进展。研究表明, 肿瘤微环境中初始 B 细胞活化后参与类淋巴结

表 3 中药性味归经

Table 3 Properties, flavors, and meridian tropisms of TCM

编号	中药	五味	四气	归经	功用
1	桑枝	苦	平	肝	祛风湿、利关节
2	姜黄	辛、苦	温	脾、肝	破血行气、通经止痛
3	黄丝郁金	辛、苦	寒	肝、心、肺	活血止痛、行气解郁、清心凉血、利胆退黄
4	荔枝核	甘、苦	温	肝、肾	行气散结、祛寒止痛
5	大腹皮	辛	温	脾、胃、大肠、小肠	行气宽中、行水消肿
6	干姜	辛	热	脾、胃、肾、心、肺	温中散寒、回阳通脉、温肺化饮
7	生姜	辛	温	肺、脾、胃	解表散寒、温中止呕
8	鳖甲	咸	寒	肝、肾	滋阴潜阳、退热除蒸、软坚散结
9	板蓝根	苦	寒	心、胃	清热解毒、凉血利咽
10	桑叶	甘苦	寒	肺、肝	疏散风热、清肺润燥
11	大青叶	苦	寒	心、胃	清热解毒、凉血消斑
12	红参	甘、苦	温	脾、肺、心、肾	大补元气、复脉固脱、益气摄血
13	银杏叶	甘、苦、涩	平	心、肺	活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘
14	白果	甘、苦、涩	平	肺、肾	敛肺定喘、止带缩尿
15	木蝴蝶	苦、甘	凉	肺、肝、胃	清肺利咽、疏肝和胃
16	鸦胆子	苦	寒	大肠、肝	清热解毒、截疟、止痢
17	苏木	甘、咸	平	心、肝、脾	活血祛瘀、消肿止痛
18	土木香	辛、苦	温	肝、脾	健脾和胃、行气止痛
19	降香	辛	温	肝、脾	化瘀止血、理气止痛
20	皂角刺	辛	温	肝、胃	消肿托毒、排脓、杀虫
21	余甘子	甘、酸、涩	凉	肺、胃	清热凉血、消食健胃、生津止咳
22	金钱草	甘、咸	寒	肝、胆、肾、膀胱	利湿退黄 利尿通淋 解毒消肿

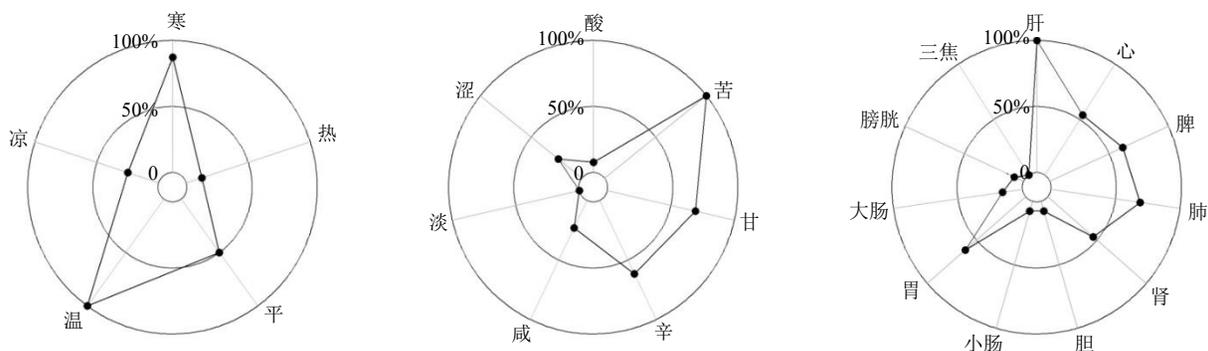


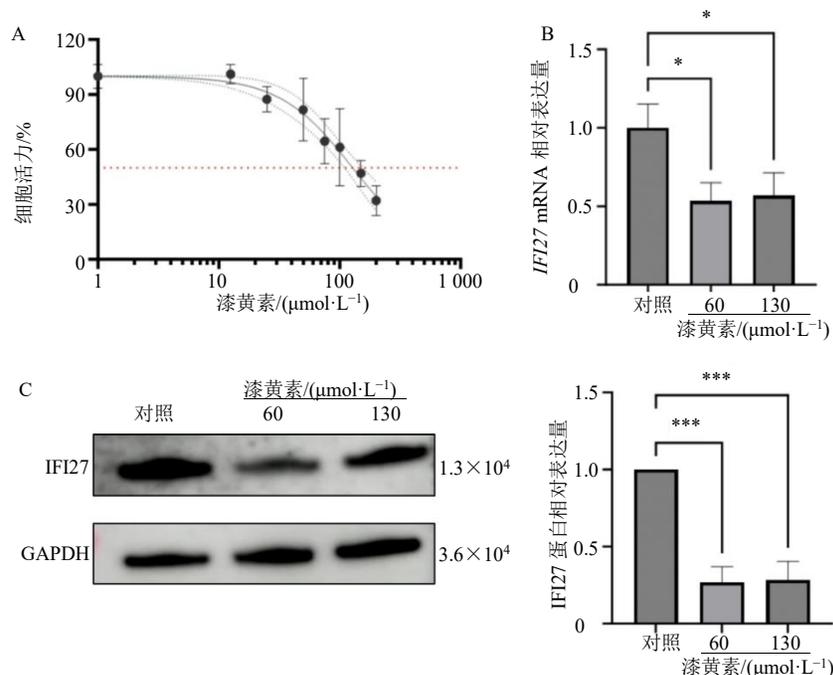
图 11 中药性味归经雷达图

Fig. 11 Radar chart of TCM properties-flavors-meridian tropisms

样的 3 级淋巴组织的形成，这代表着更强的抗肿瘤免疫反应^[30]；CD8⁺ T 细胞可以通过识别肿瘤特异性抗原，与肿瘤细胞结合杀伤肿瘤细胞^[31]；在胰腺癌中，免疫治疗的有效反应通常与调节性 T 细胞在肿瘤组织中的浸润减少有关^[32]。肿瘤免疫微环境中调节性 T 细胞可能抑制机体的抗肿瘤免疫反应，导致肿瘤细胞免疫逃逸^[33]。同时免疫检查点相关性分析也发现，IFI27 与多个免疫检查点分子显著共表达，这些发现表明，IFI27 并非孤立地影响免疫细胞浸润，而是通过协同调控免疫检查点网络，广泛参与协调抗原呈递、免疫激活与抑制信号的平衡，从

而塑造肿瘤免疫逃逸的微环境状态。这一机制与前述免疫浸润分析结果相呼应，共同揭示了 IFI27 调控肿瘤免疫微环境促进疾病进展的潜在作用。尽管目前尚缺乏 IFI27 直接调控免疫检查点转录的功能证据，但其与免疫抑制分子网络的紧密关联提示其值得通过功能实验进一步验证。

同时在肿瘤免疫功能障碍和排斥分析中发现，IFI27 低表达的人群中 TIDE 评分更低，这可能预示 IFI27 低表达的肿瘤患者免疫微环境较活跃，肿瘤免疫逃逸能力更弱，且在 TIDE 低评分时，TMB 评分更高，这意味着更多新抗原的产生更易被免疫系



A-漆黄素对 PANC-1 细胞增殖的抑制曲线; B-漆黄素处理对 *IFI27* mRNA 表达的影响; C-漆黄素处理对 IFI27 蛋白表达的影响。

A-inhibitory curve of fisetin on PANC-1 cell proliferation; B-effect of fisetin on *IFI27* mRNA expression; C-effect of fisetin on IFI27 protein expression.

图 12 漆黄素对 PANC-1 细胞 IFI27 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 12 Effect of fisetin on IFI27 expression in PANC-1 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

统识别。上述分析表明 IFI27 低表达可能使 PAAD 患者对免疫治疗更加敏感。此外，研究发现尽管 TMB 与免疫逃逸 TIDE 评分呈负相关，IFI27 表达与 TIDE 呈正相关，但 IFI27 与 TMB 评分不呈负相关，反而存在显著正相关。这一结果可能反映了肿瘤免疫编辑过程中“适应性免疫抵抗”的机制^[34]，该机制认为，肿瘤在遭受免疫攻击时，会上调免疫抑制分子作为适应性反应。研究表明，高 TMB 可诱导新抗原产生而引发更强的免疫原性^[35]，而为了在这种免疫压力下生存，肿瘤细胞经常通过上调免疫检查点分子来实现免疫逃逸^[36-37]。本研究结果提示，IFI27 可能是 PAAD 中介导这种适应性抵抗的新型潜在分子，这为临床中部分高 TMB 患者对免疫治疗原发耐药的现象提供了可能的解释。因此，联合评估 TMB 与 IFI27 表达可能更能精准地预测胰腺癌患者的免疫治疗效果。未来研究可通过功能性实验验证 IFI27 在介导免疫治疗抵抗中的作用，并探索其作为联合治疗靶点的潜力。

单细胞 RNA 测序结果从细胞水平为本研究的核心发现提供了关键证据。分析不仅证实了 IFI27 在 PAAD 组织中广泛上调，与转录组分析结论一致，同时精准定位了 IFI27 的表达主要来源于肿瘤上皮

细胞及肿瘤微环境中的内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞等基质细胞中。此外，在浸润的免疫细胞群体中也观察到程度相对较低但却广泛的表达。该表达图谱为前期的多项分析提供了直接的细胞学解释，在肿瘤生物学层面，IFI27 在肿瘤实质与基质细胞中的强势表达与其通过功能富集分析所揭示的在细胞凋亡、ECM-受体相互作用及 PI3K-Akt 信号通路等核心生物学过程中的潜在作用形成了相互印证。在免疫调控层面，其在免疫细胞中的普遍存在，则从细胞起源上解释了为何 IFI27 表达量与巨噬细胞、Tregs 和 CD8⁺T 细胞等多种免疫细胞的浸润水平显著相关，并为其与众多免疫检查点分子呈现显著正相关提供了合理的细胞背景。综上所述表明，IFI27 在 PAAD 中扮演着一个复杂的多重角色，其表达同时深刻影响着肿瘤细胞本身及其免疫微环境，这为理解其作为预后标志物及潜在治疗靶点的生物学基础提供了至关重要的空间分布特征。

IFI27 在肿瘤免疫调控中的作用日益受到关注，但其功能呈现出显著的癌症类型特异性。在膀胱癌中，IFI27 通过下调叉头框蛋白 P3 (forkhead box P3, FOXP3) 抑制 Treg 的富集，从而增强抗肿瘤免疫并协同 PD-1 抗体疗效，发挥抑癌作用^[38]。而在头颈

鳞癌、胆管癌等多种肿瘤中,IFI27的高表达则促进肿瘤进展、塑造免疫抑制微环境,并与患者不良预后相关^[39-40]。这种功能的双重性揭示了IFI27生物学效应的复杂性,并凸显其高度依赖于特定的肿瘤微环境。PAAD以高度免疫抑制和纤维化的“冷肿瘤”微环境为特征,IFI27在其中扮演的角色及其对预后和免疫治疗的影响尚属未知。因此,本研究深入探讨了IFI27在胰腺癌中的表达模式、临床意义及免疫调控机制为后续研究奠定了基础。

中药活性成分预测结果中漆黄素与蛋白IFI27的分子对接结合能较高,表明漆黄素可能通过与IFI27的结合来调节其生物学功能,从而发挥其药理作用。同时类药性分析也显示了漆黄素更优的生物利用度和胃肠道吸收,这些特性使其更有可能在体内达到有效的治疗浓度。同时蛋白互作分析也发现漆黄素相关靶基因与IFI27在互作网络中紧密连接,提示漆黄素可能通过多靶点协同调控IFI27相关通路。分子对接和PPI二者结合更全面地阐释了漆黄素的潜在作用机制。相关研究已发现漆黄素能够通过抑制NF- κ B和PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等信号通路,有效诱导胰腺癌细胞凋亡、抑制其增殖与侵袭^[41-42]。而本研究的富集分析结果表明,IFI27基因本身可能正参与调控PI3K-Akt和NF- κ B信号通路,这与上述漆黄素的已知作用机制形成了完美的呼应。因此,推测漆黄素对胰腺癌的抑制作用,一方面可能通过直接结合IFI27蛋白来实现;另一方面,也可能是通过其已知的抑制NF- κ B和PI3K/Akt/mTOR通路的作用,间接地负向调控了IFI27的表达或功能。此外,漆黄素显著调节肿瘤免疫微环境,抑制IL-6促炎因子的释放,并降低免疫检查点分子PD-L1的表达,从而逆转免疫抑制状态并增强抗肿瘤免疫应答^[43]。而本研究发现IFI27表达与广泛的免疫检查点分子网络呈显著正相关,且IFI27低表达预示更好的免疫治疗响应,这提示漆黄素对胰腺癌的抑制作用,可能部分源于其能够拮抗由IFI27高表达所促成的免疫检查点分子上调和免疫逃逸。

为验证上述生物信息学预测,进一步开展了体外细胞实验。结果显示,在IC₂₅及IC₅₀下,漆黄素处理均能显著下调IFI27在mRNA及蛋白水平的表达。这一结果与前述分子对接预测中漆黄素与IFI27蛋白的高亲和力相印证,表明漆黄素可能通

过直接或间接机制抑制IFI27的表达与功能。本研究不仅通过生物信息学预测了漆黄素靶向IFI27的潜力,更通过细胞实验初步验证了漆黄素可下调IFI27表达,为其作为胰腺癌潜在治疗药物提供了实验依据。

后续的中药预测结果发现,22味中药四气寒温参半,寒可泄热,如清热泻火、凉血解毒、滋阴除蒸、凉肝熄风等;温可补虚,如温里散寒、暖肝散结、温阳利尿等。五味以苦、辛、甘为主,苦能清热、泻火、燥湿、坚阴,辛能发散、行气、行血,甘能补益、和中、缓急。归经五脏多有涉及,较多入肝、脾、胃经。功效以活血化瘀、行气止痛、清热解毒为主导,兼以补虚及利尿等。相关研究提出胰腺癌患者中医证型多虚实夹杂,病位主要在脾、肝、胃;脾虚与气滞是核心病机^[44-45]。同时贾英杰教授认为胰腺癌的核心病机为本虚浊蕴、土壅木郁,治疗当以黜浊培本、运土达木^[46]。张培彤教授主张其病机多为脾胃虚损、气机不畅而导致的湿、热、痰、瘀、毒内生^[47]。上述中药的性味归经及功用主治与胰腺癌临床常见证型和核心病机高度吻合,提示其组方配伍可能通过“清肝散结以祛邪、补脾温胃以扶正”的调节作用,精准干预胰腺癌“本虚标实”的病理环节,为临床中西医结合治疗提供了可验证的潜在方案。

本研究从生物标志物鉴定、机制解析到中药干预3个层面,揭示了IFI27作为PAAD新型预后标志物的临床价值,同时阐明了其通过肿瘤微环境调控促进疾病进展的作用机制;创新性地发现了中药活性成分漆黄素靶向IFI27的干预潜力以及中医药治疗PAAD的“清肝祛瘀、补脾温胃”的调节作用,并通过细胞实验初步验证了漆黄素对IFI27表达的显著下调作用。然而,本研究在机制深度与转化层面仍存在局限。上述包括IFI27在肿瘤微环境的具体功能机制及其免疫调节功效均有待后续的实验加以验证。本研究为胰腺癌的中西医结合治疗方案提供了坚实的理论依据与候选药物基础,其最终转化应用价值仍需通过更加深入的实验科学进行确认与拓展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022年中国恶性肿瘤流行

- 情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] Stoop T F, Javed A A, Oba A, *et al.* Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2025, 405(10485): 1182-1202.
- [4] Del Poggetto E, Ho I L, Balestrieri C, *et al.* Epithelial memory of inflammation limits tissue damage while promoting pancreatic tumorigenesis [J]. *Science*, 2021, 373(6561): eabj0486.
- [5] Zheng L, Xue J, Jaffee E M, *et al.* Role of immune cells and immune-based therapies in pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(6): 1230-1240.
- [6] Bear A S, Vonderheide R H, O'Hara M H. Challenges and opportunities for pancreatic cancer immunotherapy [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(6): 788-802.
- [7] 花永强, 刘鲁明, 陈震, 等. 胰腺癌中医证治理论体系的现代认识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(1): 107-110.
- [8] 中国中医肿瘤防治联盟, 中华中医药学会肿瘤分会, 中西医联合治疗胰腺癌临床方案制定组, 等. 中西医联合诊疗胰腺癌专家共识 (2023 年) [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(7): 3544-3548.
- [9] 刘鲁明. 中西医结合治疗胰腺癌的机遇与挑战 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(1): 18-20.
- [10] 宋利斌, 刘鲁明, 陈颢, 等. 清胰化积方化裁联合西药治疗 232 例胰腺癌术后患者回顾性研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(8): 932-935.
- [11] 王自闯, 张娟, 陈小永. 白花蛇舌草提取物通过 Hippo-YAP 信号通路抑制胰腺癌 SW1990 细胞上皮细胞间质转化 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(16): 1957-1961.
- [12] Ritchie M E, Phipson B, Wu D, *et al.* Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47.
- [13] Tang Z F, Kang B X, Li C W, *et al.* GEPIA2: An enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W556-W560.
- [14] He S, Ding Y, Ji Z H, *et al.* HOPX is a tumor-suppressive biomarker that corresponds to T cell infiltration in skin cutaneous melanoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 122.
- [15] Peng F, Sheng C J, He J Y, *et al.* IKZF1 as a potential therapeutic target for dendritic cell-mediated immunotherapy in IgA nephropathy [J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 216.
- [16] Wu T Z, Hu E Q, Xu S B, *et al.* clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data [J]. *Innovation*, 2021, 2(3): 100141.
- [17] Chen B B, Khodadoust M S, Liu C L, *et al.* Profiling tumor infiltrating immune cells with CIBERSORT [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1711: 243-259.
- [18] Hu F F, Liu C J, Liu L L, *et al.* Expression profile of immune checkpoint genes and their roles in predicting immunotherapy response [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(3): bbaa176.
- [19] Jiang P, Gu S Q, Pan D, *et al.* Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response [J]. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1550-1558.
- [20] Mayakonda A, Lin D C, Assenov Y, *et al.* Maftools: Efficient and comprehensive analysis of somatic variants in cancer [J]. *Genome Res*, 2018, 28(11): 1747-1756.
- [21] Liu Y, Yang X C, Gan J H, *et al.* CB-Dock2: Improved protein-ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W159-W164.
- [22] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42717.
- [23] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357-W364.
- [24] 蒋先伟, 王明航, 李慧茹, 等. 基于孟德尔随机化和 GEO 数据库识别支气管哮喘的潜在靶点及干预中药预测 [J]. 中草药, 2025, 56(3): 919-932.
- [25] 孙梦豫, 邓清月, 孙澜彬, 等. 数据挖掘《中国药典》2020 年版肾病相关中药处方制剂的核心药对及其作用靶点预测 [J]. 中草药, 2025, 56(1): 191-202.
- [26] Zhang Y Q, Kwok-Shing Ng P, Kucherlapati M, *et al.* A pan-cancer proteogenomic atlas of PI3K/AKT/mTOR pathway alterations [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6): 820-832.e3.
- [27] Shi P F, Xu J, Cui H J. The recent research progress of NF- κ B signaling on the proliferation, migration, invasion, immune escape and drug resistance of glioblastoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10337.
- [28] Wang C J, Li X, Shi P, *et al.* Holliday junction recognition protein promotes pancreatic cancer growth and metastasis via modulation of the MDM2/p53 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 386.
- [29] Qing G L, Skuli N, Mayes P A, *et al.* Combinatorial regulation of neuroblastoma tumor progression by N-Myc and hypoxia inducible factor HIF-1 α [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(24): 10351-10361.
- [30] Tokunaga R, Naseem M, Lo J H, *et al.* B cell and B cell-

- related pathways for novel cancer treatments [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 73: 10-19.
- [31] Pardoll D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
- [32] Zhu Y, Knolhoff B L, Meyer M A, et al. CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(18): 5057-5069.
- [33] Teixeira F F C, Cardoso F G R, Ferreira N S, et al. Effects of calcium hydroxide intracanal medications on T helper (Th1, Th2, Th9, Th17, and tfh) and regulatory T (Treg) cell cytokines in apical periodontitis: A CONSORT RCT [J]. *J Endod*, 2022, 48(8): 975-984.
- [34] Kim T K, Vandsemb E N, Herbst R S, et al. Adaptive immune resistance at the tumour site: Mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(7): 529-540.
- [35] Wang Z J, Duan J C, Cai S L, et al. Assessment of blood tumor mutational burden as a potential biomarker for immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer with use of a next-generation sequencing cancer gene panel [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(5): 696-702.
- [36] Glover M, Avraamides S, Maher J. How can we engineer CAR T cells to overcome resistance? [J]. *Biologics*, 2021, 15: 175-198.
- [37] 陈旭宏, 刘帅廷, 谭冬娴, 等. 肿瘤免疫检查点抑制剂原发性耐药的机制研究 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2026, 42(1): 67-71.
- [38] Wang P, Jiang N, Zhong J Y, et al. IFI27 enhances bladder cancer immunotherapy response by modulating regulatory T cell enrichment [J]. *J Cancer*, 2024, 15(20): 6616-6630.
- [39] Huang C H, Huang Y C, Xu J K, et al. ATM inhibition-induced ISG15/IFI27/OASL is correlated with immunotherapy response and inflamed immunophenotype [J]. *Cells*, 2023, 12(9): 1288.
- [40] Shojaei M, McLean A S. Interferon-stimulated gene IFI27 as a multifaceted candidate target in precision medicine [J]. *Trends Immunol*, 2025, 46(3): 219-228.
- [41] Murtaza I, Adhami V M, Bin Hafeez B, et al. Fisetin, a natural flavonoid, targets chemoresistant human pancreatic cancer AsPC-1 cells through DR3-mediated inhibition of NF-kappaB [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(10): 2465-2473.
- [42] Xiao Y Y, Liu Y L, Gao Z W, et al. Fisetin inhibits the proliferation, migration and invasion of pancreatic cancer by targeting PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. *Aging*, 2021, 13(22): 24753-24767.
- [43] Kubatka P, Koklesova L, Mazurakova A, et al. Cell plasticity modulation by flavonoids in resistant breast carcinoma targeting the nuclear factor kappa B signaling [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(1): 87-113.
- [44] 姜菊玲, 刘瑞, 程孟祺, 等. 256例晚期胰腺癌患者中医证素特征及南北差异分析 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(6): 593-599.
- [45] 黄蓉, 张培彤, 缪锐. 基于证候分层诊断模式的223例胰腺癌患者中医证型分布特点回顾性分析 [J]. *中医杂志*, 2022, 63(6): 551-556.
- [46] 肖贤, 王晓群, 左金辉, 等. 贾英杰“黜浊培本”论治胰腺癌经验撷英 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(19): 2811-2814.
- [47] 缪锐, 张铮, 李凤杰, 等. 张培彤“扶正抗癌”治疗胰腺癌临床经验 [J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(9): 36-39.

[责任编辑 潘明佳]