·基础研究·

分拣蛋白1基因在老年胰腺癌患者中的表达及其对预后的影响

胥娣[1],刘尚清[2*]

([1]成都川蜀血管病医院检验科,成都 610041;[2]川北医学院基础医学与法医学院,四川 南充 637100)

【摘 要】 目的 探讨分拣蛋白1基因(*SORT*1)在老年胰腺癌组织中的表达,并分析其对患者预后的影响及作用机制。**方法** 选取39例老年胰腺癌患者的胰腺癌组织及癌旁组织,采用免疫组织化学染色检测*SORT*1表达水平,分析其与患者不同临床病理特征及预后的关系。通过基因表达综合数据库、基因表达谱交互分析数据库和GeneCards基因组注释数据平台的数据,筛选*SORT*1共表达基因,并在Sangerbox生物信息学分析平台对这些基因进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析及基因本体论(GO)功能注释。**结果** *SORT*1在胰腺癌组织中的表达率(71.8%,28/39)显著高于癌旁组织(7.7%,3/39),差异有统计学意义($\chi^2=33.46$,$P<0.001$)。*SORT*1的表达水平与肿瘤大小及病理分级相关($P<0.05$)。Cox比例风险回归分析发现,*SORT*1高表达是老年胰腺癌患者预后不良的独立危险因素(*HR*=2.354,95%*CI* 1.062~5.213;$P=0.036$)。Kaplan-Meier生存分析显示,*SORT*1高表达组患者的生存率显著低于低表达组(66.7%和81.8%;$\chi^2=6.443$,$P=0.011$)。韦恩分析共筛选出221个*SORT*1共表达基因,KEGG分析提示,这些基因主要富集于细胞内吞通路($P=0.000\,19$);GO分析显示,这些基因主要定位于细胞质($P<0.000\,1$),与酶结合($P<0.000\,1$)参与囊泡转运($P=0.000\,3$)。**结论** *SORT*1在老年胰腺癌组织中高表达,其表达水平与肿瘤的大小及病理分级显著相关。*SORT*1高表达是影响老年胰腺癌患者预后的独立危险因素。*SORT*1可能通过囊泡转运、细胞内吞等生物学过程调控胰腺癌的进展,有望成为评估老年胰腺癌患者预后的潜在生物标志物。

【关键词】 老年人;分拣蛋白1基因;免疫组化;胰腺癌;生存率;京都基因与基因组百科全书;基因本体论

【中图分类号】 R735;R592 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2026.07.109

The expression of *SORT*1 in elderly patients with pancreatic cancer and its impact on tumors

Xu Di[1], Liu Shangqing[2*]

([1]Department of Clinical Laboratory, Chengdu Chuanshu Vascular Disease Hospital, Chengdu 610041, China; [2]School of Basic Medicine and Forensic Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 63700, Sichuan Province, China)

【Abstract】 Objective Investigate the expression of *SORT*1 in elderly pancreatic cancer tissues and its impact on patient prognosis and the underlying mechanisms. **Methods** Pancreatic cancer tissues and adjacent normal tissues were obtained from 39 elderly pancreatic cancer patients. The expression levels of *SORT*1 were detected using immunohistochemical staining, and its correlation with various clinical-pathological characteristics and prognosis was analyzed. *SORT*1 co-expressed genes were screened using data from the Gene Expression Omnibus Database, the Gene Expression Profiling Interactive Analysis Database, and the GeneCards genomic annotation platform, and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis and Gene Ontology (GO) functional annotation were performed on these genes using the Sangerbox bioinformatics analysis platform. **Results** The expression rate of *SORT*1 in pancreatic cancer tissues (71.8%, 28/39) was significantly higher than that in adjacent normal tissues (7.7%, 3/39), with a statistically significant difference ($\chi^2=33.46$, $P<0.001$). The expression level of *SORT*1 was correlated with tumor size and pathological grade ($P<0.05$). Cox proportional hazards regression analysis indicated that high *SORT*1 expression was an independent risk factor for poor prognosis in elderly pancreatic cancer patients (*HR*=2.354, 95%*CI* 1.062-5.213; $P=0.036$). Kaplan-Meier survival analysis demonstrated that the survival rate of patients with high *SORT*1 expression was significantly lower than that of those with low expression, with a statistically significant difference (66.7% *vs* 81.8%; $\chi^2=6.443$, $P=0.011$). The venn analysis identified 221 *SORT*1 co-expressed genes. KEGG analysis revealed that these genes were primarily enriched in the endocytosis pathway ($P=0.000\,19$). GO analysis revealed that *SORT*1 was primarily localized in the cytoplasm ($P<0.000\,1$), bound to enzymes ($P<0.000\,1$), and participated in vesicle trafficking ($P=0.000\,3$). **Conclusion** *SORT*1 is highly expressed in pancreatic cancer tissues of elderly patients , and its expression level shows significant correlated with tumor size and pathological grade. High *SORT*1 *expression* is an independent risk factor influencing the prognosis of elderly pancreatic cancer patients. *SORT*1 may regulate the pancreatic cancer progression through such as vesicle-mediated transport and endocytosis. *SORT*1 is expected to become a potential target for prognostic evaluation and treatment of pancreatic cancer in elderly patients.

收稿日期:2025-10-30;**接受日期**:2025-12-11

基金项目:南充市市校科技战略合作项目(NSMC20090409)

通信作者:刘尚清,E-mail:195258572@qq.com

【Key words】 aged; *SORT*1; immunohistochemistry; pancreatic cancer; survival rate; Kyoto encyclopedia of genes and genomes; gene ontology

This work was supported by Nanchong Municipality-University Strategic Cooperation Project in Science and Technology (NSMC20090409).
Corresponding author: *Liu Shangqing*, *E-mail*: *195258572@qq.com*

胰腺癌是恶性程度极高的消化系统肿瘤，≥60 岁老年人群发病率占比超 70%，确诊后预期寿命不足 6 个月，5 年生存率仅约 5%[1]。胰腺癌起病隐匿，超过 80%的患者不可切除，确诊时已进入局部晚期或转移[2]。糖链抗原 19-9 是目前临床常用的肿瘤生物标志物，但因其灵敏性和特异度有限，且在肝胆系统良性疾病中也可能升高，难以满足老年胰腺癌患者精准诊疗需求[3]。近年研究显示，神经营养因子家族除神经传递作用外，还与癌症发生发展密切相关[4]。分拣蛋白 1 基因（sortilin1, *SORT*1）作为家族成员，已被证实可通过调控肿瘤细胞增殖、凋亡及侵袭等生物过程，参与肿瘤进展[5]。但 *SORT*1 在老年胰腺癌患者中的表达及作用机制尚未阐明。因此，本研究结合生物信息学方法，探讨 *SORT*1 在老年胰腺癌患者中的表达及其对预后的影响，以期为老年胰腺癌的精准诊疗提供新靶点。

1 材料与方法

1.1 研究材料

本研究纳入的 120 例胰腺癌患者病理资料，均来源于上海芯超生物科技有限公司提供的组织芯片（HPan-Ade120Sur-01）。本研究经上海芯超生物有限公司伦理委员会批准（伦理编号：SHYJS-CP-1410004）。纳入标准：符合《中国胰腺癌诊治指南（2021）》[6]中胰腺癌诊断标准，经临床影像学、病理学或细胞学诊断为胰腺癌；年龄≥60 岁；临床病理资料完整。排除标准：合并其他恶性肿瘤；组织样本染色模糊或破损；临床数据或随访信息缺失。最终纳入 39 例老年胰腺癌患者的配对癌组织与癌旁组织进行分析。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色 根据《免疫组织化学质控物的专家共识》[7]进行免疫组织化学染色（immunohistochemistry，IHC）实验，检测 *SORT*1 在组织中的表达情况。由两名病理科医师双盲阅片，图片使用 Scanscope XT 采集。计算肿瘤细胞阳性比例评分（tumor proportion score，TPS），TPS= *SORT*1 阳性活肿瘤细胞数/活肿瘤细胞总数×100%[8]。表达量判定：以平均光密度值作为定量指标，选取 5 个高倍视野（×100），取其平均值为该样本的 *SORT*1 表达量。TPS≥50%为 *SORT*1 高表达，1%≤TPS<50%为 *SORT*1 低表达[8]。

1.2.2 生存分析与随访 随访时间 1.2~5.8 年，平均随访时间 3.5 年。随访方式采用门诊复查、电话及住院病历回顾相结合的方式，每 3 个月随访 1 次，记录患者生存状态及相关临床事件，终点事件为死亡。

1.2.3 生物信息学分析 从基因表达综合（gene expression omnibus，GEO；网址：http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo//www.ncbi.nlm.nih.gov/geo）数据库下载胰腺癌患者基因表达谱数据集 GSE263236。从基因表达谱交互分析（gene expression profiling interactive analysis，GEPIA；网址：http://gepia.cancer-pku.cn）数据库以及 GeneCards 基因组注释数据平台（网址：https://www.genecards.org/）获取 *SORT*1 共表达基因。使用 Sangerbox 在线平台（网址：https://www.sangerbox.com/）绘制韦恩图以确定 3 个数据库的交集基因，最后对交集基因进行京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）以及基因本体论（gene ontology，GO）分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以例数（百分率）表示，组间比较采用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法，组间差异比较采用 log-rank 检验。老年胰腺癌患者的预后分析采用 Cox 比例风险回归模型。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *SORT*1 在老年胰腺癌患者中的表达

*SORT*1 在胰腺癌组织的表达率（71.8%，28/39）显著高于癌旁组织（7.7%，3/39），差异有统计学意义（$\chi^2=33.46$，$P<0.001$；图 1）。

2.2 老年胰腺癌患者不同临床特征中 *SORT*1 表达的单因素分析

不同肿瘤大小及病理分级患者 *SORT*1 表达水平比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；*SORT*1 表达水平与年龄、性别、临床分期及 TNM 分期无关（$P>0.05$；表 1）。

2.3 影响老年胰腺癌患者预后的 Cox 比例风险回归分析

Cox 比例风险回归分析显示，*SORT*1 高表达是老年胰腺癌患者预后不良的独立危险因素（*HR*=2.354，95%*CI* 1.062~5.213；$P=0.036$；表 2）。

2.4 *SORT*1 表达水平与老年胰腺癌患者预后的 Kaplan-Meier 生存分析

Kaplan-Meier 生存分析显示，*SORT*1 高表达组患者的生存率显著低于低表达组，差异有统计学意义（66.7%和 81.8%；$\chi^2=6.443$，$P=0.011$；图 2）。

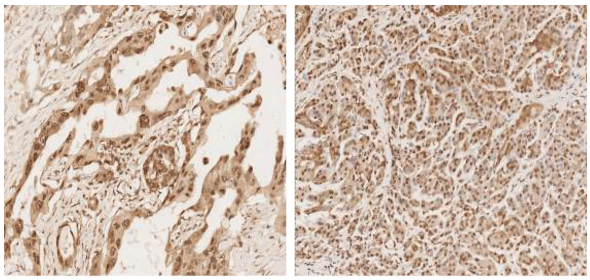


图1 老年胰腺癌组织与癌旁组织中*SORT*1表达的IHC结果

Figure1 IHC results of *SORT*1 expression in pancreatic cancer tissue and adjacent tissue in the elderly (×100)

A: IHC staining of pancreatic cancer tissue; B: IHC staining of adjacent tissue. IHC: immunohistochemistry.

表1 老年胰腺癌患者不同临床特征中*SORT*1表达水平的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of *SORT*1 expression in different clinical features of elderly pancreatic cancer patients

[*n*(%)]

Different clinical feature	*n*	*SORT*1 high expression	*SORT*1 low expression	χ^2	*P* value
Age				0.275	0.531
<65 years	9	6(66.7)	3(33.3)		
≥65 years	30	22(73.3)	8(26.7)		
Gender				0.330	0.723
Male	21	15(71.4)	6(28.6)		
Female	18	13(72.2)	5(27.8)		
Tumor size				0.014	<0.01
<5 cm	31	20(64.5)	11(35.5)		
≥5 cm	8	8(100.0)	0(0.0)		
Pathological grade				0.114	0.023
Grade Ⅰ	9	5(55.6)	4(44.4)		
Grade Ⅱ	24	17(70.8)	7(29.2)		
Grade Ⅲ	6	6(100.0)	0(0.0)		
Clinical stage				0.328	0.456
Stage Ⅰ	5	3(60.0)	2(40.0)		
Stage Ⅱ	34	25(73.5)	9(26.5)		
T stage				0.116	0.292
T1	6	4(66.7)	2(33.3)		
T2	7	5(71.4)	2(28.6)		
T3	26	19(73.1)	7(26.9)		
N stage				0.025	0.879
N0	24	17(70.8)	7(29.2)		
N1	15	11(73.3)	4(26.7)		
M stage				0.243	0.493
M0	38	27(71.1)	11(28.9)		
M1	1	1(100.0)	0(0.0)		

表2 老年胰腺癌患者预后的Cox比例风险回归分析

Table 2 Cox proportional hazard regression analysis of prognosis in elderly patients with pancreatic cancer

Variable	*β*	*SE*	*HR*	95%*CI*	*P* value
*SORT*1 expression(high *vs* low)	0.857	0.398	2.354	1.062-5.213	0.036
Tumor size(≥5 cm *vs* <5 cm)	0.721	0.385	2.057	0.932-4.536	0.073
Pathological grade(Ⅲ *vs* Ⅰ+Ⅱ)	0.683	0.372	1.981	0.915-4.287	0.082

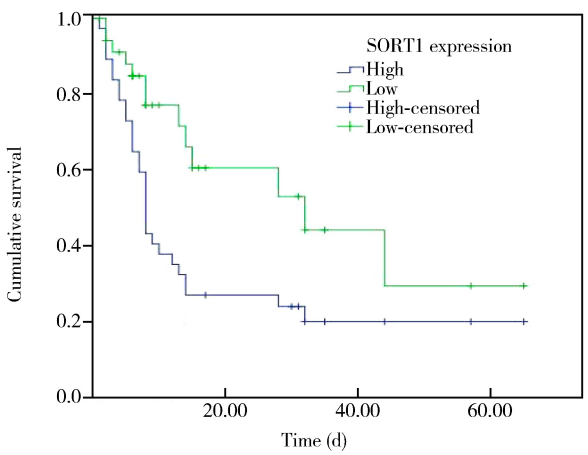


图2 *SORT*1高表达组与低表达组老年胰腺癌患者的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 2 Kaplan-Meier survival curves of elderly pancreatic cancer patients in the high and low *SORT*1 expression groups

2.5 *SORT*1对老年胰腺癌患者影响的生物信息学分析

韦恩分析结果表明,通过GEO、GEPIA及GeneCards数据库筛选获得的*SORT*1相关基因共221个(图3A)。利用Sangerbox平台,对221个交集基因进行KEGG和GO功能富集分析,设置筛选条件:最小基因计数为3,$P<0.05$,富集因子>1.5。结果显示,*SORT*1靶点基因主要富集于细胞内吞通路($P=0.000\,19$;图3B),在细胞质($P<0.000\,1$;图3C)与酶结合($P<0.000\,1$;图3D)参与囊泡转运($P=0.000\,3$;图3E)。

3 讨 论

胰腺癌的发生发展较为复杂,基因层面的研究是近年来广泛关注的热点。本研究发现,*SORT*1在老年胰腺癌组织中高表达,且与肿瘤大小及病理分级相关,提示*SORT*1可能通过促进细胞增殖、抑制凋亡推动肿瘤进展,这与此前*SORT*1在胶质母细胞瘤[9]和肝癌[10]中促进肿瘤细胞增殖的研究结论一致。此外,本研究分析了*SORT*1表达水平与胰腺癌患者预后的关系,发现*SORT*1高表达的老年胰腺癌患者生存率更低,且该指标是此类患者预后不良的独立危险因素,证实其可提升复杂临床背景下胰腺癌预后评估的准确性与特异度[3]。

基因的亚细胞定位是决定其功能发挥的核心基础,已有研究证实分泌通路相关的调控基因多在细胞质中发挥功能[11]。基因功能的发挥依赖分子结合活性实现,*SORT*1作为一种分选受体,本身具备结合蛋白酶类分子的结构基础[12]。从生物学过程来看,*SORT*1属于囊泡转运受体家族,其经典生物学功能就是调控囊泡出芽与转运过程,还可参与分拣细胞内外分子调控细胞内吞过程[13]。本研究通过基因富集分析*SORT1*在胰腺癌中的作用机制,整合KEGG通路富

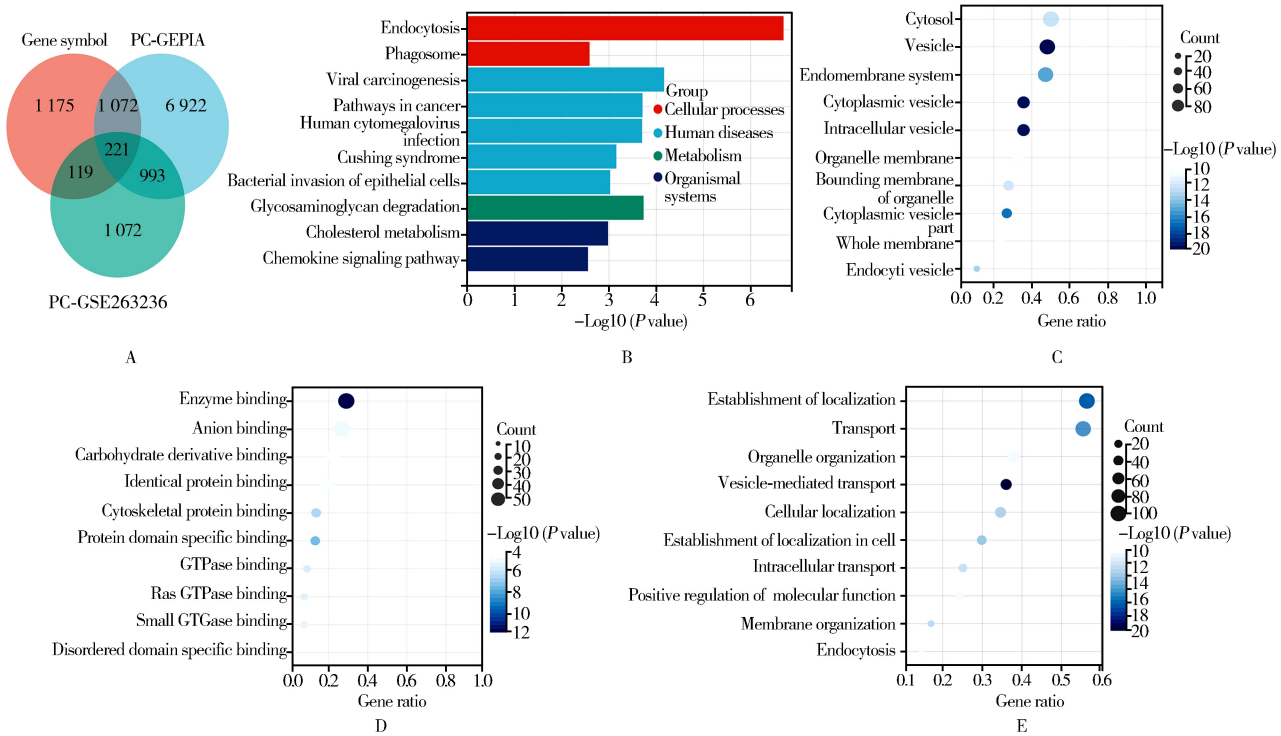


图 3 *SORT*1 共表达基因的功能富集分析

Figure 3 Functional enrichment analysis of *SORT*1 co-expressed genes

A: Venn diagram of *SORT*1-related genes from the GEO, GEPIA, and GeneCards databases; B: KEGG enrichment analysis of the 221 genes; C: cellular component analysis of the 221 genes; D: molecular function analysis of the 221 genes; E: biological process analysis of the 221 genes. PC: pancreatic cancer; GEPIA: gene expression profiling interactive analysis; GTPase: guanosine triphosphatase; GEO: gene expression omnibus; KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes.

集与 GO 功能注释结果显示：*SORT*1 主要定位在细胞质，可与酶分子结合，主要参与囊泡转运过程，还可介导细胞内吞作用。该富集分析结果与既往已发表的相关研究结论一致[14]，提示 *SORT*1 可通过上述生物学过程影响胰腺癌细胞的增殖、侵袭等恶性表型，但目前针对 *SORT*1 在胰腺癌中具体调控效应与下游分子机制的研究仍不充分，还需后续基础实验进一步验证明确。

综上，*SORT*1 在老年胰腺癌组织中高表达，其表达水平与肿瘤的大小以及病理分级相关。*SORT*1 是影响老年胰腺癌患者预后的独立危险因素，可能通过参与囊泡转运、细胞内吞等生物学过程调控胰腺癌的进展，有望成为评估患者预后的潜在生物标志物。

【参考文献】

[1] 白睿，孙备. NCCN 胰腺癌临床实践指南(2023.V2 版)更新解读[J]. 中国实用外科杂志，2024，44(1)：85-88. DOI：10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.01.14.

[2] 余欢，罗坤顺，朱月，等. 中药灵芝碳点的制备及其对胰腺癌细胞的体外光动力/光热治疗研究[J]. 药学学报，2025，60(11)：3518-3526. DOI：10.16438/j.0513-4870.2025-0233.

[3] Chen J, Wang H, Zhou L, *et al*. A combination of circulating tumor cells and CA199 improves the diagnosis of pancreatic cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(5): e24341-e24341. DOI: 10.1002/JCLA.24341.

[4] 胡邓迪，李召卿，郑彬，等. 乳腺癌中肿瘤相关成纤维细胞：挑战与机遇[J]. 癌症，2024，43(5)：199-237. DOI：10.20124/j.cnki.1000-467x.2024.05.001.

[5] Currie JC, Demeule M, Charfi C, *et al*. The peptide-drug conjugate TH1902: a new Sortilin receptor-mediated cancer therapeutic against ovarian and endometrial cancers[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(8): 1877-1877. DOI: 10.3390/CANCERS14081877.

[6] 杨尹默，田孝东. 中国胰腺癌诊治指南(2021)[J]. 中国实用外科杂志，2021，41(7)：725-738. DOI：10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.07.02.

[7] 中国医师协会医学技师委员会病理技术专家组，中国医学装备协会病理装备分会标准化部，中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会病理技术学组，等. 免疫组织化学质控物的专家共识[J]. 临床与实验病理学杂志，2025，41(10)：1265-1272. DOI：10.13315/j.cnki.cjcep.2025.10.002.

[8] 陈彬，王涛，王琰，等. 血清 TFF1、Smad4、CCL22、TPS 水平与口腔癌患者临床病理特征及预后的关系研究[J]. 空军军医大学学报，2025，46(7)：931-936. DOI：10.13276/j.issn.2097-1656.2025.07.014.

[9] Roy ME, Zgheib A, Eliopoulos N, *et al*. A SORT1/EGFR molecular interplay as a prognostic biomarker in glioblastoma vasculogenic mimicry: implications in the transcriptional regulation of cancer stemness and drug resistance[J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 1348-1348. DOI: 10.1186/S12885-025-14789-3.

[10] Chen H, Liao W, Jiang Y, *et al*. SORT1 promote the metastasis and invasion of hepatocellular carcinoma *via* p38/β-catenin/ZEB1 signaling pathway[J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1): 582-582. DOI: 10.1038/S41419-025-07871-Y.

[11] 熊婉迪，徐开宇，陆林，等. 长链非编码 RNA 在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. 遗传，2022，44(3)：189-197. DOI：10.16288/j.yczz.21-427.

[12] Zhuang W, Zhang W, Xie L, *et al*. Generation and characterization of SORT1-targeted antibody-drug conjugate for the treatment of SORT1-positive breast tumor[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(24): 17631. DOI: 10.3390/IJMS242417631.

[13] Yamamoto T, Nakayama J, Yamamoto Y, *et al*. SORT1/LAMP2-mediated extracellular vesicle secretion and cell adhesion are linked to lenalidomide resistance in multiple myeloma[J]. Blood Adv, 2022, 6(8): 2480-2495. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2021005772.

[14] Ghaemimanesh F, Mehravar M, Milani S, *et al*. The multifaceted role of sortilin/neurotensin receptor 3 in human cancer development[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(9): 6271-6281. DOI: 10.1002/jcp.30344.

（编辑：和雨璇）