

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.10.009

基于生物信息学分析筛选肾透明细胞癌潜在预后生物标记物 G 蛋白信号调节因子 3*

刘小雨¹, 杨海波¹, 张倩², 赵语^{1△}

(1. 重庆医科大学附属大学城医院药学部, 重庆 401331; 2. 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院药学部, 重庆 400037)
摘要:目的 探讨 G 蛋白信号调节因子 3(GPSM3)与肾透明细胞癌(KIRC)预后及肿瘤免疫浸润的相关性。方法 利用肿瘤免疫评估(TIMER)数据库及基因表达谱交互分析(GEPIA)数据库分析 GPSM3 在不同类型肿瘤组织中的表达;通过 TIMER 数据库及癌症基因组图谱数据库数据挖掘网站(UALCAN)分析 GPSM3 的表达水平与 KIRC 患者预后的相关性;通过 GEPIA 数据库分析 GPSM3 与 KIRC 病理分期的相关性;采用基因富集分析研究 GPSM3 在 KIRC 中的主要生物学功能;利用 TIMER 数据库分析 GPSM3 与 KIRC 免疫浸润水平的相关性;利用 TISIDB 数据库分析 GPSM3 与免疫调节剂和趋化因子的相关性。结果 GPSM3 在 KIRC 患者中呈高表达,且与患者预后不良呈正相关;GPSM3 表达水平与 KIRC 病理分期呈正相关;GPSM3 具有免疫调节功能,且其表达水平对数值与树突状细胞、中性粒细胞等免疫细胞的浸润水平呈正相关;GPSM3 与免疫调节剂及趋化因子显著相关。结论 在 KIRC 中,GPSM3 可能通过调控肿瘤免疫浸润水平来影响 KIRC 患者的预后,GPSM3 有望成为判断 KIRC 患者预后不良的生物标记物。

关键词:肾透明细胞癌;G 蛋白信号调节因子 3;预后;肿瘤免疫浸润

中图分类号:R965

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)10-0034-06

Screening of Potential Prognostic Biomarker GPSM3 for Kidney Renal Clear Cell Carcinoma Based on Bioinformatic Analysis

LIU Xiaoyu¹, YANG Haibo¹, ZHANG Qian², ZHAO Yu¹

(1. Department of Pharmacy, The University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 401331; 2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University of the PLA, Chongqing, China 400037)

Abstract: Objective To investigate the correlation between G protein signaling modulator 3(GPSM3) and prognosis, tumor immune infiltration in kidney renal clear cell carcinoma(KIRC). **Methods** The expression of GPSM3 in various types of tumors was analyzed

*基金项目:国家自然科学基金[81801273];重庆市卫生计生委医学科科研项目[2017MSXM083]。

第一作者:刘小雨,女,在读硕士研究生,药师,研究方向为肿瘤药理学,(电子信箱)2313197950@qq.com。

△通信作者:赵语,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为药物新制剂及应用基础,(电子信箱)zhaoyuu@hotmail.com。

发生改变,可能影响特征成分的量值传递。在制备工艺过程中,综合考虑苯乙醇苷类 4 个成分的总体含量、总干膏率均稳定,转移率高,生地黄饮片-中间体-配方颗粒间特征成分的量值转化过程较好地保留了原饮片成分,一致性较好,本研究为配方颗粒替代传统煎剂的研究提供了思路。

参考文献

- [1] 孟林,夏伟. 不同品种怀地黄质量比较[J]. 中医学报, 2015,30(10):1464-1466.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:131.
- [3] DONG W, XIAN Y, YUAN W, et al. Catalpol stimulates VEGF production via the JAK2/STAT3 pathway to improve angiogenesis in rats' stroke model[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 191:169-179.
- [4] 黄楨,朱俏娟,戚进,等. 地黄的化学成分研究[J]. 海峡药学,2016,28(7):34-36.
- [5] 钟建荣,方小聪,冯旭俊,等. 地黄配方颗粒 HPLC 特征图谱研究及其毛蕊花糖苷含量测定[J]. 安徽农业科学,2019, 47(18):187-190.

- [6] 李红成. 干法制粒技术在药物研究中的应用进展[J]. 中国药业,2013,22(6):127-128.
- [7] 党娟丽,郭东艳,史亚军,等. 响应面法优化生地黄中 4 种环烯醚萜苷提取工艺及热稳定性考察[J]. 中南药学,2017, 15(6):745-749.
- [8] 陈昕,陆兔林,毛春芹. 正交试验法优选生地黄水提工艺研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2008,6(5):422-423.
- [9] 薛佩芸,陈萍,郭冬. 决明子水煎提取工艺优化及其颗粒剂中指标成分量值转化研究[J]. 中国药业,2019,28(16):5-8.
- [10] 田伟,甄亚钦,董秋菊,等. 车前子煎煮过程中 4 种化学成分含量变化规律研究[J]. 中国新药杂志,2018,27(16):1927-1931.
- [11] 于文娜,张振凌,张颖,等. 地黄炮制过程中异毛蕊花糖苷含量的动态变化[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(18):22-26.
- [12] 姜秋,蒋海强,李慧芬,等. 女贞子酒蒸过程中 5 种苯乙醇类成分的变化规律[J]. 中国实验方剂学杂志,2014, 20(16):60-63.
- [13] 周俊,何云华,石红霞,等. 山参颗粒干法制粒工艺研究[J]. 中国药业,2020,29(19):43-45.
- [14] 刘少波. 新降糖颗粒制备工艺及质量标准的研究[D]. 广州:广东药科大学,2017.

(收稿日期:2020-11-05)

through the Tumor Immune Estimation Resource(TIMER) and the Gene Expression Profiling Interactive Analysis(GEPIA) databases. The correlation between the expression of GPSM3 and the prognosis of KIRC through the TIMER database and UALCAN databases. The correlation between GPSM3 and KIRC pathological stages was analyzed through GEPIA database. The main function of GPSM3 in KIRC was analyzed through gene set enrichment analysis(GSEA). The correlation between GPSM3 and KIRC tumor immune infiltration was analyzed through TIMER database. The correlation between GPSM3 and immunomodulators/chemokines was analyzed through TISIDB database. **Results** GPSM3 was highly expressed and associated with poor prognosis in KIRC patients. The expression of GPSM3 was related to KIRC pathological stages. The expression of GPSM3 was positively correlated with pathological stages. GPSM3 had immunomodulatory function, and its logarithm expression level was positively correlated with infiltration levels of dendritic cells, neutrophils and other immune cells. GPSM3 was significantly correlated with immunomodulators and chemokines. **Conclusion** In KIRC, GPSM3 may influence the prognosis of KIRC patients by regulating the level of tumor immune infiltration, and GPSM3 is expected to be a poor prognosis biomarker in KIRC patients.

Key words: kidney renal clear cell carcinoma; GPSM3; prognosis; tumor immune infiltration

肾细胞癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤,其发病率呈逐年上升趋势^[1],根据病理类型分为肾透明细胞癌(KIRC)、肾乳头状细胞癌(KIRP)、肾嫌色细胞癌(KICH)等,其中KIRC是最常见的病理亚型,约占75%^[2]。早期KIRC主要通过手术治疗,晚期及转移性KIRC主要采用靶向治疗,但以上方法在延缓肿瘤进展、提高生存率等方面作用仍有限^[3]。近年来,靶向程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡配体1(PD-L1)、细胞毒性T细胞相关抗原-4(CTLA4)的免疫疗法已用于KIRC的治疗,但仅部分患者能从中获益。KIRC中存在高水平巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞的浸润,且免疫细胞的浸润水平对KIRC患者的预后具有重要调控作用^[4-5]。因此,肿瘤免疫浸润水平影响肿瘤患者的预后^[6]。研究KIRC浸润相关免疫基因并筛选免疫浸润标记物,对于改善KIRC的预后具有重要意义。G蛋白偶联受体信号通路参与肿瘤的发生与发展^[7],G蛋白信号调节因子3(GPSM3)是G蛋白偶联受体信号调节因子^[8],可促进肿瘤的发生与发展^[9],但GPSM3在KIRC中的具体作用尚不清楚。本研究中利用多种生物信息学数据库研究GPSM3在KIRC中的表达情况及与预后的相关性,以及对肿瘤免疫浸润的影响,寻找KIRC潜在判断预后的标记物。现报道如下。

1 数据库选择与分析方法

1.1 GPSM3在不同类型肿瘤组织中的差异表达分析

肿瘤免疫评估(TIMER)数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)是综合分析多种肿瘤与免疫细胞浸润水平相关性的数据库,可用于分析GPSM3在不同类型肿瘤组织中的表达。基因表达谱交互分析(GEPIA)数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)属肿瘤综合分析数据库,可用于进一步分析GPSM3在肿瘤和癌旁组织中的差异表达。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2 GPSM3表达水平与肿瘤患者预后的相关性分析

癌症基因组图谱(TCGA)数据库数据挖掘网站(UALCAN, <http://ualcan.path.uab.edu/analysis.html>)属肿瘤在线分析数据库。可利用UALCAN分析GPSM3

的表达与肿瘤患者生存率的相关性,通过TIMER数据库进一步分析GPSM3的表达与肿瘤患者累计生存率的相关性。进行Spearman等级相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,1.3,1.5,1.6项同。

1.3 GPSM3与肿瘤病理分期的相关性分析

利用GEPIA数据平台提供的“Pathological Stage Plot”在线分析GPSM3表达水平与肿瘤病理分期的关系。

1.4 GPSM3主要生物学功能分析

利用3.0版GSEA富集分析软件分析,从TCGA数据库中下载KIRC肿瘤组织样本的RNA-seq数据($n = 538$)。根据GPSM3表达水平的中位数将其分为高表达组和低表达组,结合MsigDB数据库中的c5.bp.v6.2.symbols.gmt功能基因集对高表达组进行功能富集分析。以归一化富集得分(NES) ≥ 1.0 、错误发现率(FDR) ≤ 0.25 、 $P < 0.05$ 的基因集作为有意义的基因集合。

1.5 GPSM3与肿瘤免疫细胞浸润水平的相关性分析

利用TIMER数据库“gene”模块分析GPSM3的表达与B细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞等6种肿瘤免疫细胞浸润水平的相关性。通过“Scan”模块分析GPSM3基因拷贝数的改变对以上6种免疫细胞浸润水平的影响。GPSM3基因拷贝数的改变分为“arm-level deletion”“diploid/normal”“arm-level gain”3个级别。

1.6 GPSM3与免疫调节剂及趋化因子的相关性

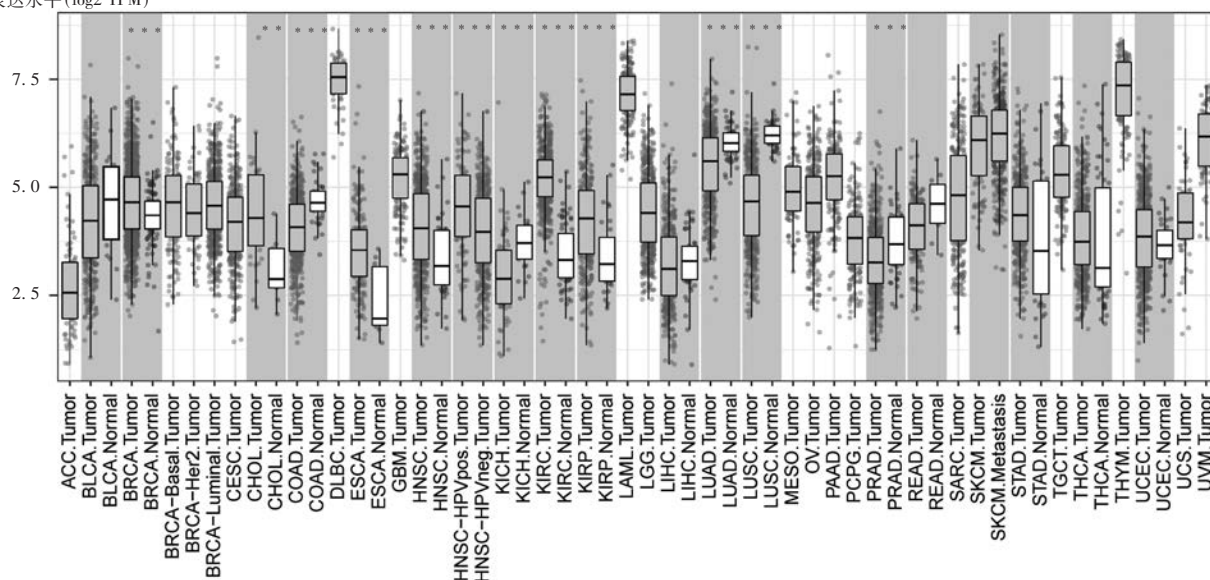
TISIDB(<http://cis.hku.hk/TISIDB/index.php>)是一个包含30种癌症类型的综合分析肿瘤与免疫系统相互作用的数据库。本研究中用其分析GPSM3与免疫调节剂(免疫增强剂和免疫抑制剂)及趋化因子的相关性。

2 结果

2.1 GPSM3在肿瘤组织中的表达情况

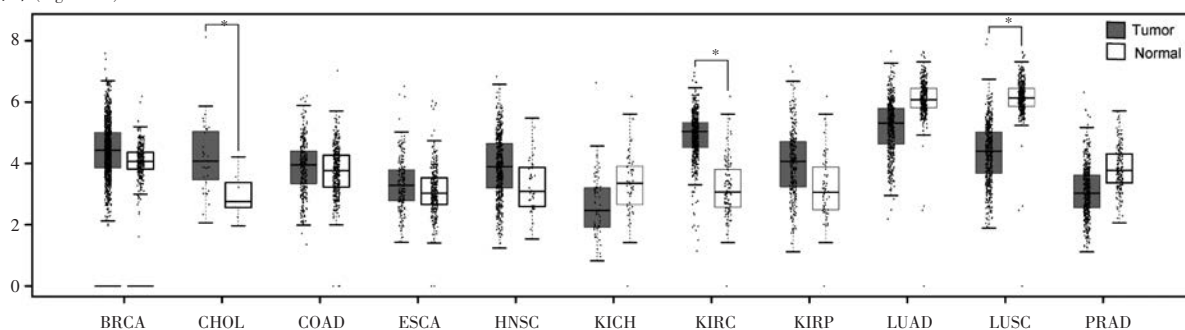
与相应癌旁正常组织比较,GPSM3在KIRC、乳腺浸润癌(BRCA)、胆管癌(CHOL)、食管癌(ESCA)、头颈鳞状细胞癌(HNSC)、KIRP及前列腺癌(PRAD)中的表

GPSM3 表达水平 (log2 TPM)



A

GPSM3 表达水平 (log2 TPM)



B

A. TIMER 数据库 B. GEPIA 数据库

注:与相应癌旁组织比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。图4同。

图1 GPSM3在肿瘤组织与癌旁正常组织中的表达情况

A. TIMER database B. GEPIA database

Note: Compared with those in the adjacent normal tissues, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, as well as Fig. 4.

Fig. 1 The expression of GPSM3 in tumor tissues and adjacent normal tissues

达水平显著升高,在结肠癌(COAD)、KICH、肺腺癌(LUAD)及肺鳞癌(LUSC)中的表达水平显著降低($P < 0.01$),详见图1A。与相应癌旁正常组织比较,GPSM3在CHOL及KIRC中呈显著高表达,在LUSC中呈显著低表达($P < 0.05$),在其余8种肿瘤组织中的表达差异不显著($P > 0.05$),详见图1B。

2.2 GPSM3表达水平与肿瘤患者预后的关系

GPSM3的高表达显著降低KIRC患者的生存率($P < 0.05$),GPSM3的差异表达对CHOL及LUSC患者生存率无明显影响($P > 0.05$),详见图2A。且TIMER数据库分析结果与UALCAN数据库一致,详见图2B。因此,GPSM3的高表达是KIRC患者预后不良的预测指标。

2.3 GPSM3表达水平与KIRC病理分期的关系

一般情况下,肿瘤病理分期越高,患者预后越差。本研究结果显示,KIRC的病理分期越高,GPSM3的表达

水平越高($P < 0.05$),详见图3。

2.4 GPSM3功能富集分析

GPSM3高表达组的样本主要富集于适应性免疫、白细胞介导的免疫、白细胞的增殖与活化、T细胞的增殖与活化等免疫相关通路,详见表1。因此,高表达GPSM3或在KIRC肿瘤免疫微环境中发挥了重要作用。

2.5 GPSM3的表达与肿瘤免疫浸润水平的关系

肿瘤免疫浸润是肿瘤进展的关键因素,显著影响肿瘤患者的生存率^[5]。GPSM3的表达水平对数值与KIRC肿瘤纯度呈负相关($\text{cor} = -0.381$),与肿瘤组织中B细胞[偏相关系数(partial cor) = 0.38]、 CD_8^+ T细胞(partial cor = 0.549)、 CD_4^+ T细胞(partial cor = 0.512)、巨噬细胞(partial cor = 0.483)、中性粒细胞(partial cor = 0.653)及树突状细胞(partial cor = 0.678)的浸润水平呈正相关($P < 0.05$),详见图4A。GPSM3基因拷贝数的变化与

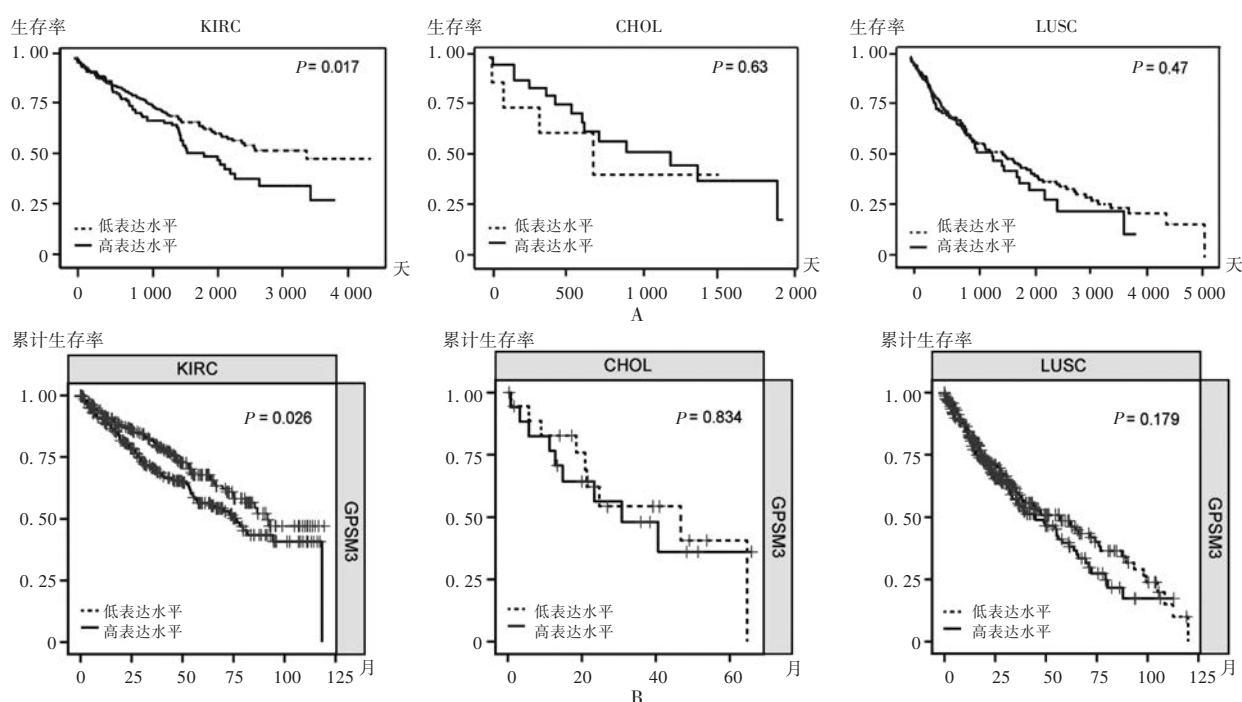


图 2 GPSM3 表达水平与肿瘤患者预后的关系
A. UALCAN 数据库 B. TIMER 数据库

Fig. 2 The correlation between the expression of GPSM3 and the prognosis of tumor patients

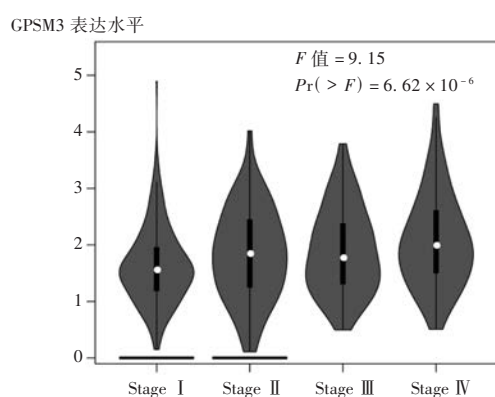


图 3 GPSM3 表达水平与 KIRC 病理分期关系的小提琴图
Fig. 3 Violin diagram of the correlation between GPSM3 expression and KIRC pathological stage

肿瘤免疫细胞浸润水平的降低相关 ($P < 0.05$), 详见图 4 B。以上结果提示, GPSM3 的表达水平对数值与肿瘤免疫细胞浸润水平呈正相关。

2.6 GPSM3 表达水平与免疫调节剂及趋化因子的关系

免疫调节剂如免疫抑制剂、免疫增强剂等是调控免疫系统的重要功能物质。有研究发现, 趋化因子在调控肿瘤免疫浸润中发挥了重要作用^[10]。TISIDB 分析结果见表 2, 可见, 表中部分因子包括, 可诱导共刺激分子 (ICOS), 杀伤细胞凝集素样受体 K1 (KLRK1)、淋巴毒素- α (LTA)、组织相容性复合物 I 类相关基因 B (MICB)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 18 (TNFRSF18)、集落刺激因子 1 受体 (CSF1R)、CTLA-4、淋巴细胞激活基因 3

表 1 GPSM3 功能富集分析

Tab. 1 Enrichment analysis of GPSM3 function

序号	富集通路	归一化富集得分	P 值	FDR 值
1	GO_REGULATION_OF_CELL_ACTIVATION	2.57	0.000	0.000
2	GO_ADAPTIVE_IMMUNE_RESPONSE	2.55	0.000	0.000
3	GO_POSITIVE_REGULATION_OF_CELL_ACTIVATION	2.54	0.000	0.000
4	GO_REGULATION_OF_LEUKOCYTE_PROLIFERATION	2.54	0.000	0.000
5	GO_REGULATION_OF_HOMOTYPIC_CELL_CELL_ADHESION	2.54	0.000	0.000
6	GO_LEUKOCYTE_ACTIVATION	2.53	0.000	0.000
7	GO_LEUKOCYTE_MEDIATED_IMMUNITY	2.52	0.000	0.000
8	GO_REGULATION_OF_T_CELL_PROLIFERATION	2.51	0.000	0.000
9	GO_REGULATION_OF_CELL_CELL_ADHESION	2.51	0.000	0.000
10	GO_POSITIVE_REGULATION_OF_LEUKOCYTE_PROLIFERATION	2.51	0.000	0.000
11	GO_POSITIVE_REGULATION_OF_CYTOKINE_PRODUCTION	2.50	0.000	0.000
12	GO_REGULATION_OF_LEUKOCYTE_MEDIATED_IMMUNITY	2.49	0.000	0.000
13	GO_POSITIVE_REGULATION_OF_CELL_CELL_ADHESION	2.48	0.000	0.000
14	GO_RESPONSE_TO_INTERFERON_GAMMA	2.48	0.000	0.000
15	GO_POSITIVE_REGULATION_OF_T_CELL_PROLIFERATION	2.48	0.000	0.000
16	GO_CYTOKINE_MEDIATED_SIGNALING_PATHWAY	2.47	0.000	0.000
17	GO_LYMPHOCYTE_ACTIVATION	2.47	0.000	0.000
18	GO_REGULATION_OF_CYTOKINE_SECRETION	2.46	0.000	0.000
19	GO_REGULATION_OF_CYTOKINE_SECRETION	2.46	0.000	0.000
20	GO_REGULATION_OF_ALPHA_BETA_T_CELL_ACTIVATION	2.45	0.000	0.000

(LAG3)、半乳糖凝集素 9 (LGALS9)、PD-1、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白 (TIGIT)。

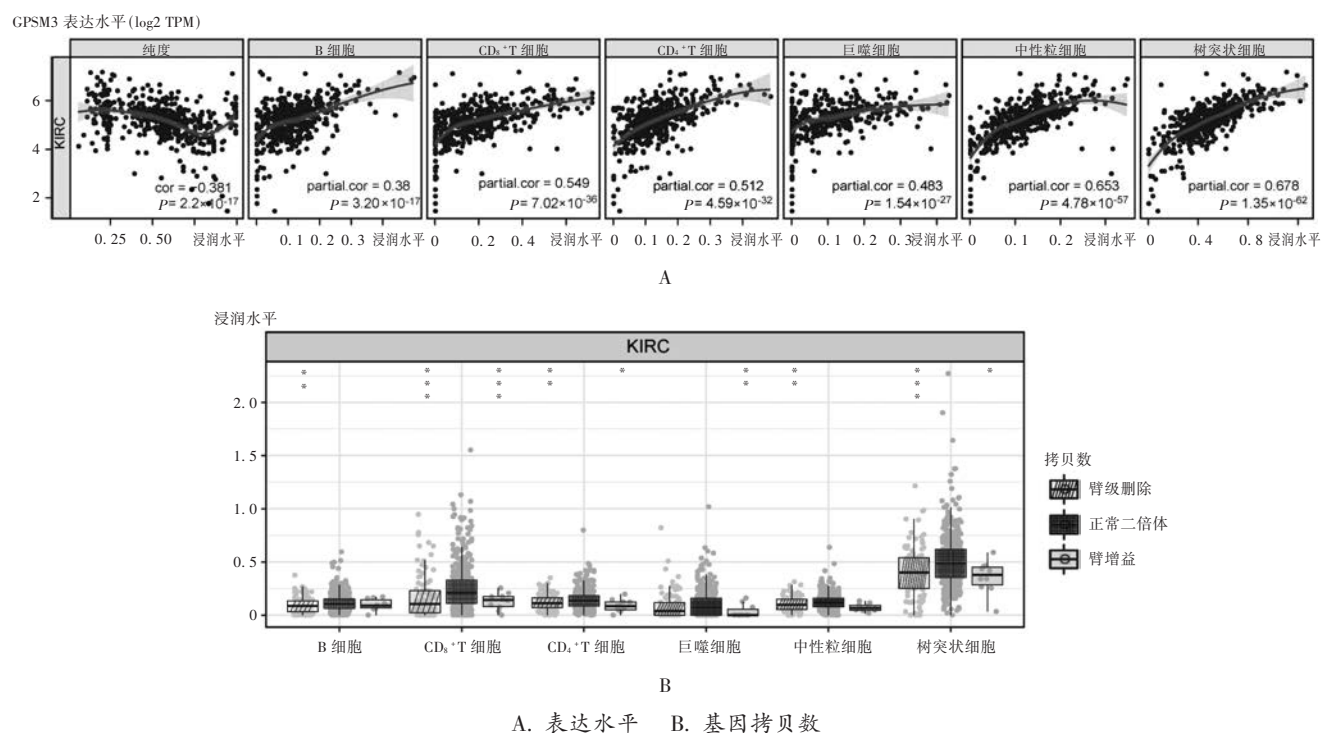


图 4 GPSM3 与肿瘤免疫细胞浸润水平的相关性

Fig. 4 The correlation between GPSM3 and tumor immune cell infiltration level

表 2 TISIDB 数据库对 GPSM3 与免疫调节剂及趋化因子的相关性分析

Tab. 2 The correlation between GPSM3 and immune modulators/chemokines in TISIDB database

指标	相关系数	P	指标	相关系数	P
免疫增强剂			CTLA4	0.655	<0.001
CD27	0.748	<0.001	LAG3	0.714	<0.001
CD28	0.636	<0.001	LGALS9	0.766	<0.001
CD48	0.791	<0.001	PD-1(PDCD1)	0.720	<0.001
CD86	0.682	<0.001	TIGIT	0.704	<0.001
ICOS	0.658	<0.001	趋化因子		
KLRK1	0.705	<0.001	CCL4	0.642	<0.001
LTA	0.738	<0.001	CCL5	0.771	<0.001
MICB	0.615	<0.001	XCL1	0.651	<0.001
TNFRSF18	0.674	<0.001	XCL2	0.671	<0.001
TNFRSF8	0.713	<0.001	趋化因子受体		
TNFSF13B	0.642	<0.001	CCR2	0.609	<0.001
免疫抑制剂			CCR5	0.687	<0.001
CD244	0.719	<0.001	CXCR3	0.786	<0.001
CD96	0.724	<0.001	CXCR5	0.621	<0.001
CSF1R	0.608	<0.001	CXCR6	0.727	<0.001

3 讨论

KIRC 的发病率和死亡率不断升高。近年来,以靶向免疫检查点为核心的免疫疗法为 KIRC 的治疗带来了希望,但大部分患者仍表现出耐受。肿瘤中免疫细胞浸润水平显著影响患者的临床结局,故浸润进肿瘤的免疫细胞被认为是潜在的药物治疗靶点。因此,需研究 KIRC

浸润相关免疫基因并筛选免疫浸润标记物。

GPSM3 是 G 蛋白耦联受体调节因子^[7],目前关于其在肿瘤中的作用相关研究较少。本研究中分析了 GPSM3 在 KIRC 中的表达水平及对预后的影响,结果与癌旁组织相比,GPSM3 在 KIRC 中呈高表达且与患者预后不良呈正相关。且 KIRC,KIRP,KICH 是 RCC 的 3 种病理亚型,与癌旁组织相比,GPSM3 仅在 KIRC 中高表达,说明通过 GPSM3 表达水平的高低还可初步判断 RCC 亚型,协助临床做出诊断。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)属炎性小体,可抑制肿瘤细胞的侵袭与转移及诱导凋亡,且 NLRP3 在 KIRC 肿瘤组织中呈低表达^[11-12]。另有研究发现,GPSM3 可抑制 NLRP3 的活性,提示过表达 GPSM3 可能通过抑制 NLRP3 促进 KIRC 细胞的侵袭及转移,从而抑制肿瘤细胞的凋亡^[13]。肿瘤血管的生成可促进肿瘤的发生与发展,有研究模拟肿瘤微环境中血管的生成,发现 GPSM3 在其中的表达增加了 2 倍以上,说明 GPSM3 介导了肿瘤的发生与发展^[14]。但关于 GPSM3 在抗肿瘤免疫调节中的作用尚不清楚。

肿瘤中浸润的免疫细胞可调控肿瘤的发生与发展^[10],故进一步探索新的免疫调节剂有助于了解肿瘤与免疫微环境的相互作用。本研究中,GPSM3 在调控 KIRC 肿瘤免疫浸润中发挥重要作用。首先,基因富集分析(GSEA)功能富集分析显示,GPSM3 高表达参与白细

胞及T细胞的增殖与活化。其次,GPSM3可促进肿瘤免疫细胞如中性粒细胞和树突状细胞的浸润。且GPSM3与多种免疫抑制剂、免疫增强剂及趋化因子呈显著正相关。有研究指出,中性粒细胞可在有差异的肿瘤微环境下促进肿瘤的发展及转移^[15]。有研究发现,KIRC中中性粒细胞的浸润促进了肿瘤细胞的增殖^[16]。另外,树突状细胞也在肿瘤免疫过程中发挥着关键的调节作用,不仅能诱导抗肿瘤免疫反应,还可诱导免疫耐受^[17]。树突状细胞可诱导调节性T细胞的增殖^[18],而调节性T细胞在维持自身免疫耐受中发挥重要作用^[19]。此外,趋化因子受体表达于多种免疫细胞,且趋化因子可调控免疫细胞向肿瘤微环境中募集^[10]。有研究发现,趋化因子可促进中性粒细胞及树突状细胞向肿瘤部位募集^[10,20]。以上研究结果提示,高表达GPSM3可能通过提高中性粒细胞和树突状细胞的浸润水平而降低KIRC患者的生存率。此外,靶向PD-1/PD-L1及CTLA4的免疫疗法对KIRC治疗响应性低,故改善肿瘤对免疫疗法的反应是关键途径。本研究中,GPSM3与免疫调节剂PDCD1及CTLA4呈显著正相关,提示靶向给予GPSM3可能为提高免疫疗法的疗效提供了新策略。故进一步探讨GPSM3调控肿瘤免疫浸润的具体作用机制具有重要意义。

综上所述,GPSM3在KIRC中高表达且与患者预后不良呈正相关,GPSM3表达水平与肿瘤免疫浸润水平呈显著正相关。本研究中揭示了GPSM3在调节KIRC免疫中新的潜在功能,其有望成为KIRC的预后生物标记物。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA - A Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69(1): 7 - 34.
- [2] XING T, HE H. Epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: mechanisms and potential use in molecular pathology[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2016, 28(1): 80 - 91.
- [3] HSIEH JJ, PURDUE MP, SIGNORETTI S, et al. Renal cell carcinoma[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2017, 3: 17009.
- [4] ZHU G, PEI L, YIN H, et al. Profiles of tumor - infiltrating immune cells in renal cell carcinoma and their clinical implications[J]. Oncology Letters, 2019, 18(5): 5235 - 5242.
- [5] ZHANG S, ZHANG E, LONG J, et al. Immune infiltration in renal cell carcinoma[J]. Cancer Science, 2019, 110(5): 1564 - 1572.
- [6] ZHOU R, ZHANG J, ZENG D, et al. Immune cell infiltration as a biomarker for the diagnosis and prognosis of stage I - III colon cancer[J]. Cancer Immunol Immunotherapy, 2019, 68(3): 433 - 442.
- [7] DENG M, ZHANG Z, LIU B, et al. Localization of GPSM2 in the Nucleus of Invasive Breast Cancer Cells Indicates a Poor Prognosis[J]. Frontiers in Oncology, 2020, 10: 227.
- [8] GIGUERE PM, BILLARD MJ, LAROCHE G, et al. G - protein signaling modulator - 3, a gene linked to autoimmune diseases, regulates monocyte function and its deficiency protects from inflammatory arthritis[J]. Molecular Immunology, 2013, 54(2): 193 - 198.
- [9] HE X, ZHANG Y, YU J, et al. High expression of G - protein signaling modulator 2 in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth and metastasis by activating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Tumor Biology, 2017, 39(3): 1010428317695971.
- [10] DO HTT, LEE CH, CHO J. Chemokines and their Receptors: Multifaceted Roles in Cancer Progression and Potential Value as Cancer Prognostic Markers[J]. Cancers, 2020, 12(2): 287.
- [11] WANG K, XU T, RUAN H, et al. LXR α promotes cell metastasis by regulating the NLRP3 inflammasome in renal cell carcinoma[J]. Cell Death & Disease, 2019, 10(3): 159.
- [12] TAN YF, WANG M, CHEN ZY, et al. Inhibition of BRD4 prevents proliferation and epithelial - mesenchymal transition in renal cell carcinoma via NLRP3 inflammasome - induced pyroptosis[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(4): 239.
- [13] GIGUERE PM, GALL BJ, EZEKWE EA, et al. G Protein signaling modulator - 3 inhibits the inflammasome activity of NLRP3[J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(48): 33245 - 33257.
- [14] LAPAN P, ZHANG J, HILL A, et al. Image - based assessment of growth and signaling changes in cancer cells mediated by direct cell - cell contact[J]. PLoS One, 2009, 4(8): e6822.
- [15] SIONOV RV, FRIDLENDER ZG, GRANOT Z. The Multifaceted Roles Neutrophils Play in the Tumor Microenvironment[J]. Cancer Microenvironment, 2015, 8(3): 125 - 158.
- [16] SONG W, LI L, HE D, et al. Infiltrating neutrophils promote renal cell carcinoma (RCC) proliferation via modulating androgen receptor (AR) $\rightarrow$ c - Myc signals[J]. Cancer Letters, 2015, 368(1): 71 - 78.
- [17] LIN W, LIU T, WANG B, et al. The role of ocular dendritic cells in uveitis[J]. Immunology Letters, 2019, 209: 4 - 10.
- [18] BARILLA RM, DISKIN B, CASO RC, et al. Specialized dendritic cells induce tumor - promoting IL - 10⁺IL - 17⁺FoxP3^{neg} regulatory CD4⁺ T cells in pancreatic carcinoma[J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 1424.
- [19] SALEH R, ELKORD E. Treg - mediated acquired resistance to immune checkpoint inhibitors[J]. Cancer Letters, 2019, 457: 168 - 179.
- [20] SENGUPTA S, SUBRAMANIAN BC, PARENT CA. Getting TAnned: How the tumor microenvironment drives neutrophil recruitment[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2019, 105(3): 449 - 462.

(收稿日期: 2021 - 01 - 04)