

本文引文格式:莫丽梅,谢先冬,吴桐,等.胃癌中铜死亡相关预后模型的构建及验证[J].
右江民族医学院学报,2024,46(5):698-706.

【论著与临床报道】

胃癌中铜死亡相关预后模型的构建及验证

莫丽梅¹,谢先冬¹,吴桐¹,农敏玉¹,王甜¹,蒋利和²

(1. 右江民族医学院临床医学院,广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院基础医学院,广西 百色 533000)

摘要:目的 综合运用生物信息学方法进行胃癌铜死亡相关预后模型的构建。方法 从癌症基因组图谱(TCGA)数据库下载胃癌患者 mRNA 表达数据和临床信息。利用 R 语言进行免疫浸润分析、WGCNA 分析、Cox 回归以及 Lasso 回归构建预后模型,并探究模型基因的差异表达情况。通过受试者特征曲线(ROC)曲线、生存分析、C-index 曲线、独立预后分析,分析预后模型的预后价值。对高、低风险组进行免疫功能分析、GSEA 富集分析,分析预后模型的潜在功能。结果 共得到 139 个与初始 B 细胞相关的铜死亡共表达基因。通过 Cox 回归和 Lasso 回归,筛选出 6 个预后相关的基因(DSE、GASK1B、GCSH、PLXNC1、PAMP2、TLR7)进行预后模型的构建。预后模型在胃癌患者的 1 年、3 年、5 年的预后情况中具有较高的预测价值。高风险组在胃癌患者中显示出较差的总生存期。C-index 曲线、独立预后分析均显示预后模型具有较好的预后预测价值及独立的预测价值。并且高风险组在多个免疫功能中与低风险组均存在显著差异。结论 筛选出的 6 个初始 B 细胞相关的铜死亡共表达基因,以其构建的胃癌预后模型具有良好的预后预测价值。

关键词:胃肿瘤;铜死亡;预后模型

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)05-0698-09

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.05.009

Construction and validation of a prognostic model related to cuproptosis in gastric cancer

MO Limei¹, XIE Xiandong¹, WU Tong¹, NONG Minyu¹, WANG Tian¹, JIANG Lihe²

(1. School of Clinical Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China; 2. School of Basic Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To construct a prognostic model for gastric cancer associated with cuproptosis through the integrated application of bioinformatics methods. **Methods** mRNA expression data and clinical information for gastric cancer patients were downloaded from the Cancer Genome Atlas (TCGA) database. The R language was utilized for immune infiltration analysis, Weighted Gene Co-expression Network Analysis (WGCNA), Cox regression, and Lasso regression to construct the prognostic model. Additionally, the differential expression of model genes was explored. The prognostic value of the model was assessed through Receiver Operating Characteristic (ROC) curves, survival analysis, C-index curves, and independent prognostic analysis. Immune function analysis and Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) were conducted on high-risk and low-risk groups to investigate the potential functions of the prognostic model. **Results** A total of 139 cuproptosis co-expression genes associated with initial B cells were identified. Through Cox regression and Lasso regression, six prognosis-related genes (DSE, GASK1B, GCSH, PLXNC1, PAMP2, TLR7) were selected for the construction of the prognostic model. The prognostic model demonstrated high predictive value for the 1-year, 3-year, and 5-year prognosis of gastric cancer patients. Patients in the high-risk group exhibited poorer overall survival compared to those in the low-risk group. Both the C-index curve and independent prognostic analysis indicated that the prognostic model possessed good prognostic predictive value and independent predic-

基金项目:国家级大学生创新创业训练计划项目(202210599007);右江民族医学院高层次引进人才项目经费(YY2021sk02)

第一作者:莫丽梅,大学生,E-mail:mmlm1064@163.com

通讯作者:蒋利和,博士,教授,研究员,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤生物学,E-mail: Jianglihe@ymun.edu.cn

tive value. Furthermore, significant differences in multiple immune functions were observed between the high-risk and low-risk groups. **Conclusion** The prognostic model for gastric cancer constructed based on the six selected cuproptosis co-expression genes associated with initial B cells and exhibits good predictive value for prognosis.

Key words: stomach neoplasm; cuproptosis; prognosis model

胃癌是全世界最常见的癌症,尽管在全世界范围内发病率有所下降,但仍然是全球的主要杀手^[1]。手术是目前唯一可能治愈胃癌的治疗方法。自从胃癌胃切除术开始以来,关于手术治疗的界限一直存在争议,即如何平衡潜在的长期生存与围手术期发病率和死亡率^[2]。因此,探索胃癌的早期诊断和预后评估具有重要的临床意义。肿瘤浸润免疫细胞多由 T 细胞和 B 细胞组成,其余由树突状细胞、肿瘤相关巨噬细胞和自然杀伤细胞等组成^[3]。现有证据表明^[4-5],大量肿瘤浸润淋巴细胞与抗肿瘤反应和患者结局相关。因此,对肿瘤患者免疫细胞调控基因的研究已成为癌症预后和治疗的潜在策略。既往研究表明,铜死亡在肿瘤患者体细胞突变、基因组稳定性、基质重塑和免疫抑制等方面参与肿瘤的进展^[6]。此外,铜死亡相关基因被证实多种肿瘤中均有显著表达,且与大多数肿瘤的不良预后相关,与肿瘤微环境呈显著负相关,并且提示铜死亡参与多个肿瘤的免疫逃逸^[7]。铜死亡是新提出的细胞死亡概念,即不断积累的铜与 TCA 中的脂酰化成分直接结合,引起脂酰化蛋白聚集和随后的 Fe-S 簇蛋白丢失,导致蛋白质毒性应激和最终的细胞死亡。这是一种新的非凋亡细胞死亡途径,不同于其他已知的调控细胞死亡机制,包括凋亡、焦亡、坏死和铁死亡^[8]。本研究通过运用多种生物信息学方法,构建胃癌铜死亡相关基因预后模型并对其预后价值进行验证,为胃癌临床研究、诊断及预后提供新的思路及参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 从 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)获取胃癌的 RNAseq 数据(level 3 HTSeq-TPM)和临床资料,得到胃癌样本 412 例,正常样本 36 例。从 LIU H R^[9]、LI J 等^[10]、ZHANG G H 等^[11]、HUANG Y 等^[12]的研究中收集 17 个铜死亡基因(FDX1、LIAS、LIPT1、DLD、DLAT、PDHA1、PDHB、MTF1、GLS、CDKN2A、ATP7B、SLC31A1、ATP7A、DLST、DBT、LIPIT1、GCSH)。

1.2 免疫相关基因的筛选 为探究胃癌患者中的免疫细胞浸润情况,本课题组利用 CIBERSORT 方法对胃癌数据进行免疫细胞浸润分析,利用“pheatmap”包(<https://CRAN.R-project.org/package=pheatmap>)对结果进行可视化分析。利用“WGCNA”包进行 WGCNA 分析,剔除数据中正常样本,利用“WGCNA”

包的“hclust”函数对胃癌数据进行分群聚类,并删除离群样本。随后对非离群样本进行无标度拓扑拟合,提取出最佳软阈值,并构建基因模块网络以及对相似模块进行合并。最后计算模块与免疫细胞的相关性,并从具有相关性的 WGCNA 模块中提取出相关基因。

1.3 铜死亡共表达基因筛选 利用 pearson 检验对 WGCNA 中得到的相关基因与 17 个铜死亡基因进行共表达分析,并筛选出铜死亡共表达基因,其筛选条件为:相关系数绝对值(|cor|)>0.3, P<0.05。

1.4 预后模型的构建与评估 利用“survival”包进行单因素 Cox 回归,筛选预后相关的胃癌铜死亡共表达基因(筛选标准: P<0.05)。利用“glmnet”包的“glmnet”函数进行 Lasso 回归(参数设置为:family=“cox”,matrix=100,其余均为默认),并利用“cv.glmnet”函数进行交叉验证(参数设置为:family=“cox”,matrix=100,其余均为默认)进一步筛选预后相关的基因,以缩小基因范围。利用公式: $riskScore = \sum_{i=1}^n \beta_i \times E_i$ 对筛选出的预后相关基因进行风险评分,并以风险评分的中位值将胃癌患者划分为高风险组与低风险组。对模型基因绘制箱线图探究模型基因的差异表达情况。利用时间依赖 ROC 曲线对预后模型的 1 年、3 年、5 年预测灵敏度进行评估。利用 Kaplan-Meier 曲线评估高、低风险组患者的总生存期(OS)。使用“rms”包和“pec”包绘制模型的 C-index 曲线并利用“survival”包进行单因素、多因素独立预后分析,评估模型的独立预测价值。

1.5 列线图的构建与评估 利用“rms”包的“regplot”函数对预后相关的临床因素和风险评分进行列线图预测模型的构建,并且利用“rms”包的“calibrate”函数绘制校准曲线对列线图预测模型的校准度和准确性进行评估。

1.6 探究预后模型的免疫功能相关性 利用“GSVA”包对预后模型进行免疫功能相关性分析,并利用“pheatmap”包(<https://CRAN.R-project.org/package=pheatmap>)对结果进行可视化。

1.7 Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) 为探究高风险组和低风险组在胃癌中的潜在功能及可能参与的通路,本课题组从 GSEA (<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>)中收集 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 和 Gene On-

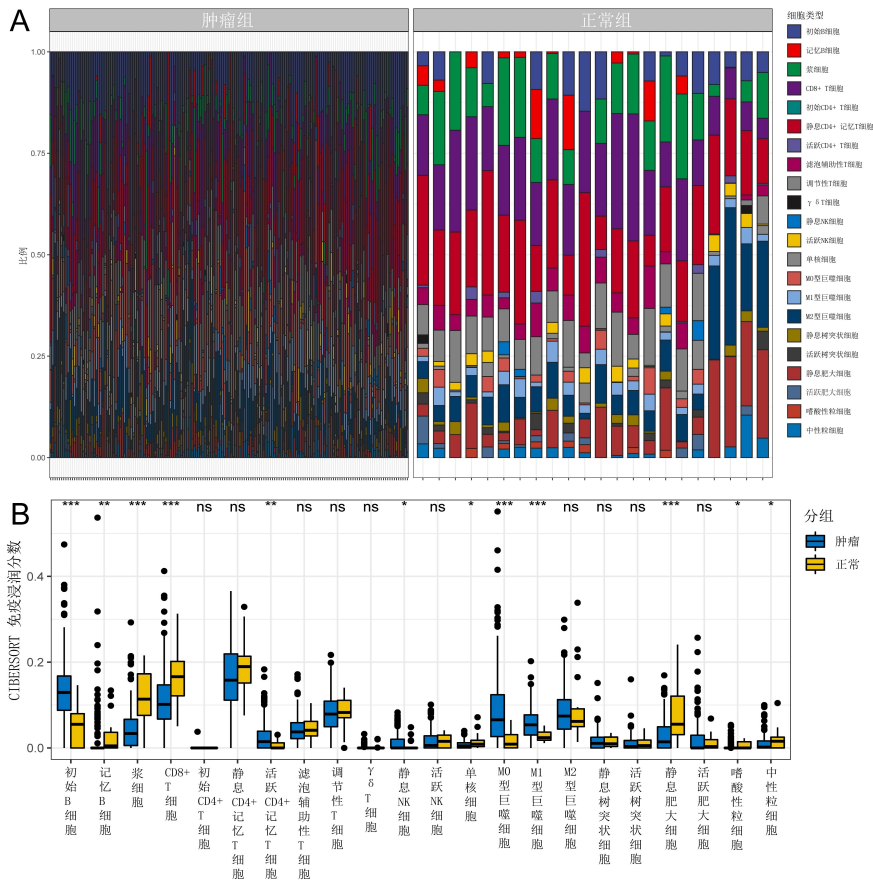
tology (GO) 基因集, 利用“clusterProfiler”包分别对高、低风险组进行 GSEA 分析, 最后利用“enrichplot”包进行可视化。

1.8 统计学方法 数据采用 R 4.1.3 软件进行统计分析。两组间比较采用两独立样本 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫浸润 免疫浸润分析得到胃癌组与正常组各免疫细胞的浸润情况(见图 1A), 并进行差异分析发现初始 B 细胞、记忆 B 细胞、浆细胞、CD8⁺ T 细胞、活

跃 CD4⁺ 记忆 T 细胞、静息 NK 细胞、单核细胞、M0 型巨噬细胞、M1 型巨噬细胞、静息肥大细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞的浸润存在差异。初始 B 细胞、活跃 CD4⁺ 记忆 T 细胞、静息 NK 细胞、M0 型巨噬细胞、M1 型巨噬细胞在肿瘤组中的浸润高于正常组。其中初始 B 细胞、M0 型巨噬细胞、M1 型巨噬细胞在肿瘤组和正常组中的差异较其他免疫细胞明显, 并且在肿瘤组中的浸润程度也明显高于其他细胞(见图 1B)。因此, 将初始 B 细胞、M0 型巨噬细胞、M1 型巨噬细胞用于后续 WGCNA 网络的构建。



注: A. 免疫细胞在样本中的含量; B. 免疫细胞在肿瘤组与正常组中的浸润差异情况。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, ns: $P > 0.05$ 。

图 1 免疫浸润分析

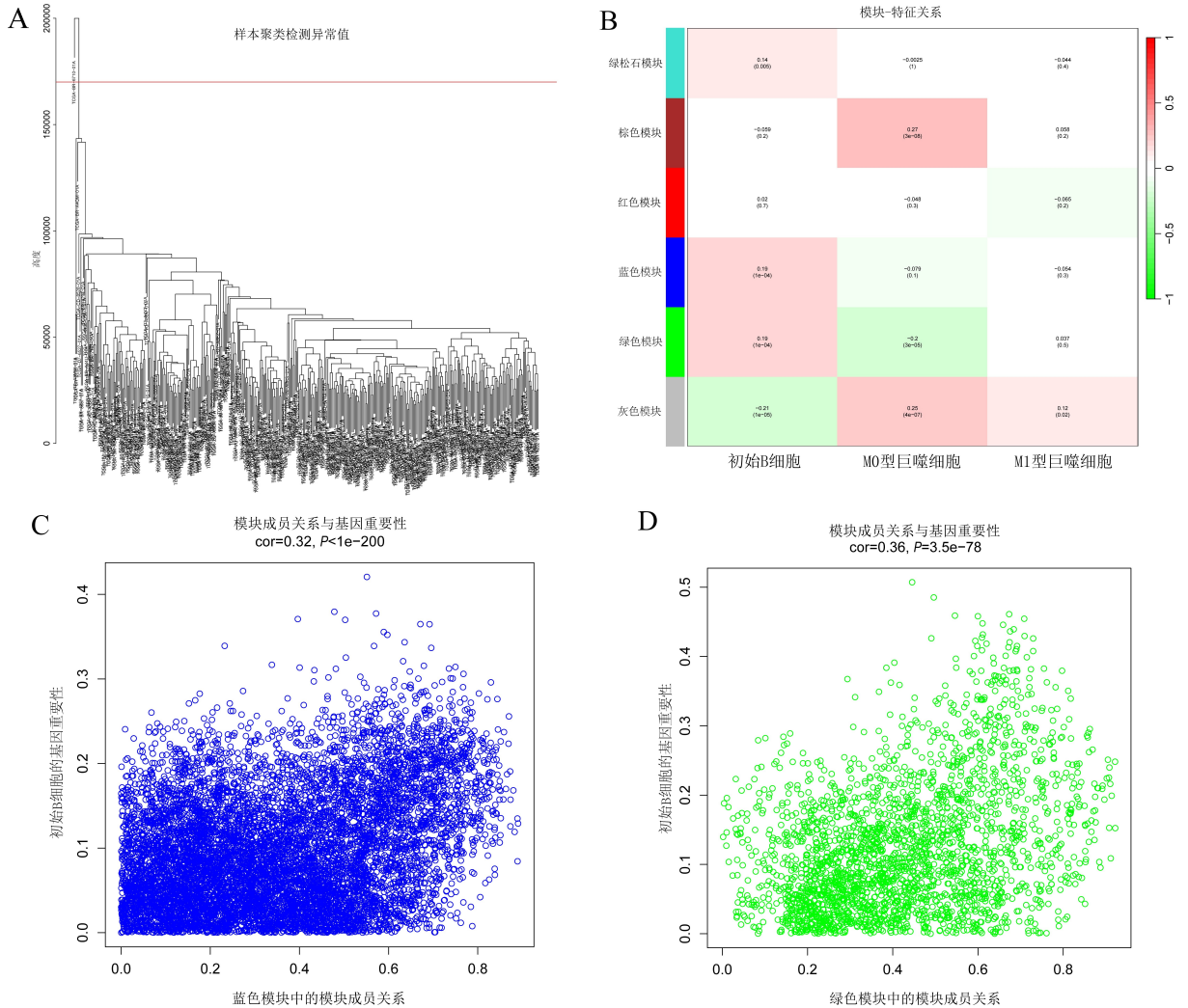
2.2 得到铜死亡共表达基因 利用 WGCNA 得到 409 个非离群样本(见图 2A), 通过计算模块与免疫细胞相关性值得到与初始 B 细胞正相关的蓝色模块和绿色模块($cor > 0.1$, $P < 0.05$)(见图 2B~图 2D), 模块中包含 11 221 个基因。最后利用 pearson 检验得到 139 个铜死亡共表达基因。

2.3 预后模型有较高的预后价值 单因素 Cox 回归共筛选出 9 个预后相关的基因 DSE、RAMP2、GASK1B、PLXNC1、TM6SF1、PIP4K2A、TLR1、TLR7、GCSH(见图 3A), 进一步通过 Lasso 回归分析

(见图 3B)筛选出 6 个基因 DSE、GASK1B、GCSH、PLXNC1、PAMP2、TLR7 作为模型基因进行预后模型的构建(预后模型公式为: $riskScore = DSE * 0.022 + GASK1B * 0.001 + GCSH * 0.376 + PLXNC1 * 0.003 + RAMP2 * 0.002 + TLR7 * 0.062$)。其中 DSE、GASK1B、GCSH、PLXNC1、TLR7 在肿瘤组中的表达均高于正常组(见图 4), 且这 6 个基因与多数铜死亡基因均具有相关性($P < 0.05$)(见图 5)。风险曲线显示, 高风险组患者患病风险高于低风险组(见图 6A、图 6B), 与低风险组比较, 高风险组患者模型基因

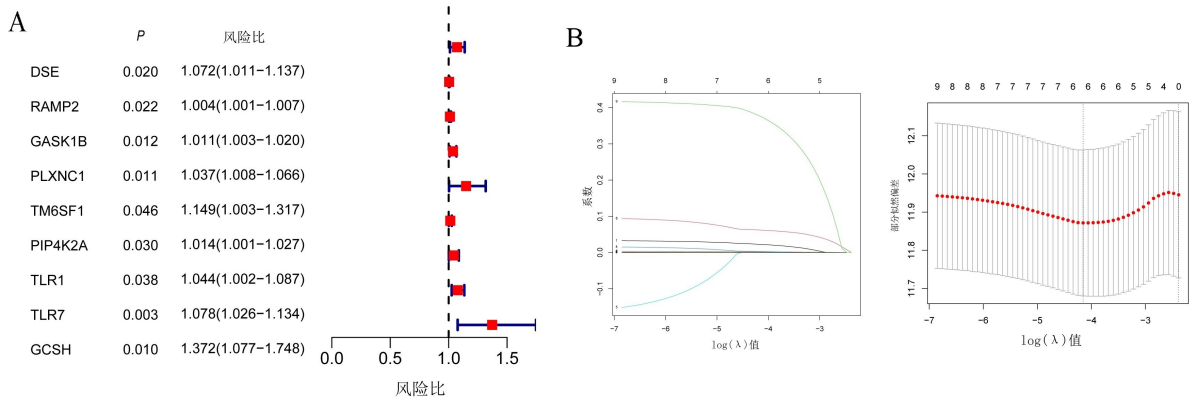
的表达量有升高趋势(见图 6C)。ROC 曲线结果显示,预后模型预测 1 年、3 年、5 年生存率的 ROC 曲线下面积分别为 0.622、0.618、0.722(见图 7A)。Kaplan-Meier 曲线显示,高风险组与低风险组比较,高风险组患者生存时间减小(见图 7B)。C-index 曲线显示

风险评分是预测患者预后情况的较好指标(见图 7C)。表明 DSE、GASK1B、GCSH、PLXNC1、PAMP2、TLR7 构建的预后模型具有较好的预后价值。单因素、多因素独立预后分析结果显示年龄和风险值具有独立的预测价值($P < 0.05$),见图 8A、图 8B。



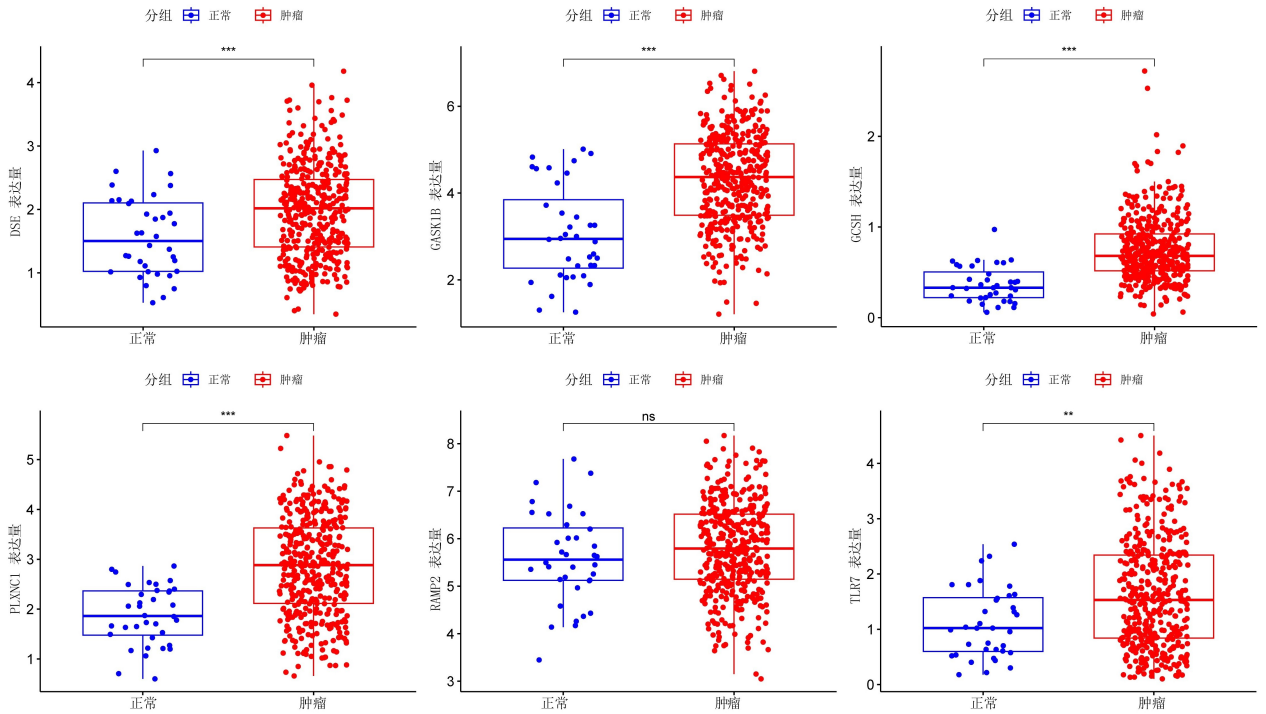
注:A.对数据进行分群聚类,并删除离群样本;B.模块与免疫细胞的相关性;C.蓝色模块与初始 B 细胞的 GS、MM 相关性图;D.绿色模块与初始 B 细胞的 GS、MM 相关性图。

图 2 WGCNA 分析结果



注:A.单因素 Cox 分析结果;B.Lasso 回归算法变量筛选,交叉验证参数 λ 选择。

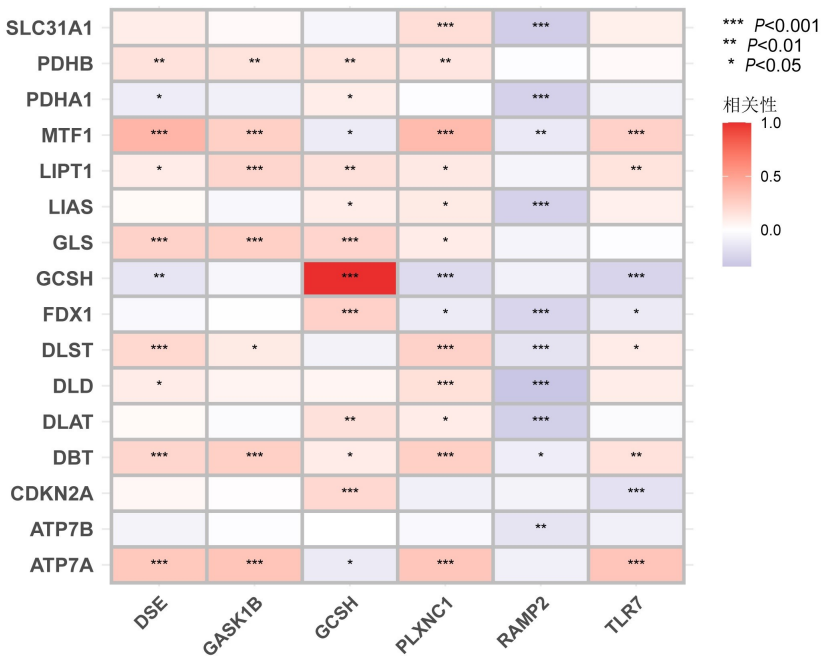
图 3 预后相关基因的筛选



注：模型基因(DSE、GASK1B、GCSH、PLXNC1、PAMP2、TLR7)在胃癌与正常样本中的差异表达情况。

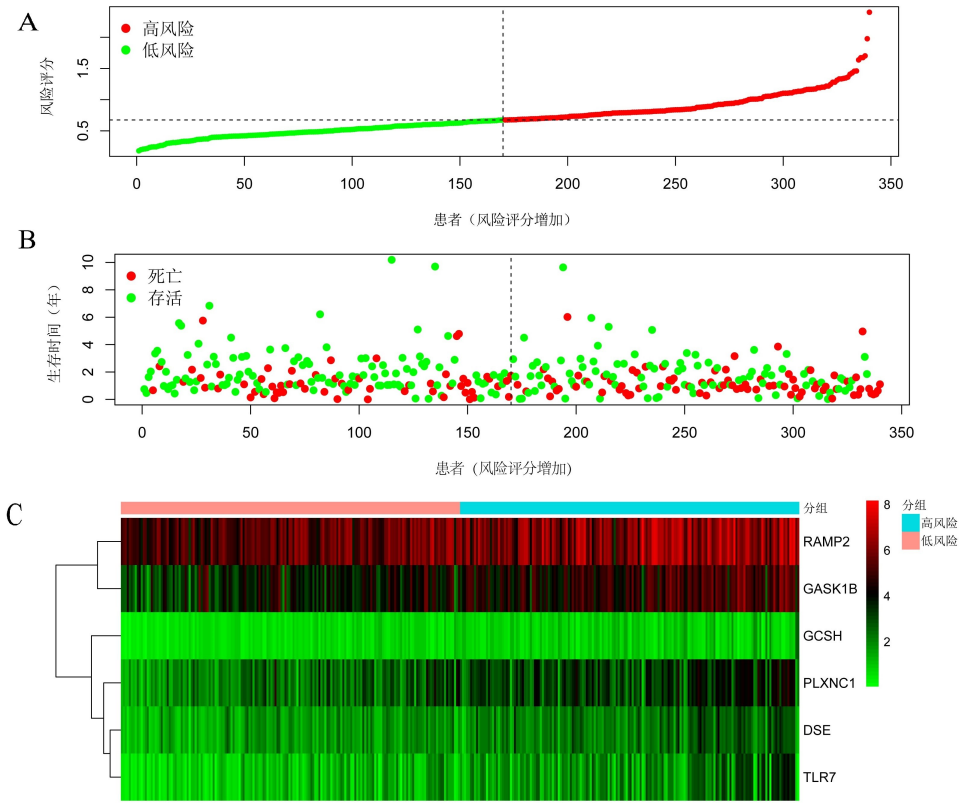
** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, ns: $P > 0.05$ 。

图 4 模型基因的差异表达情况



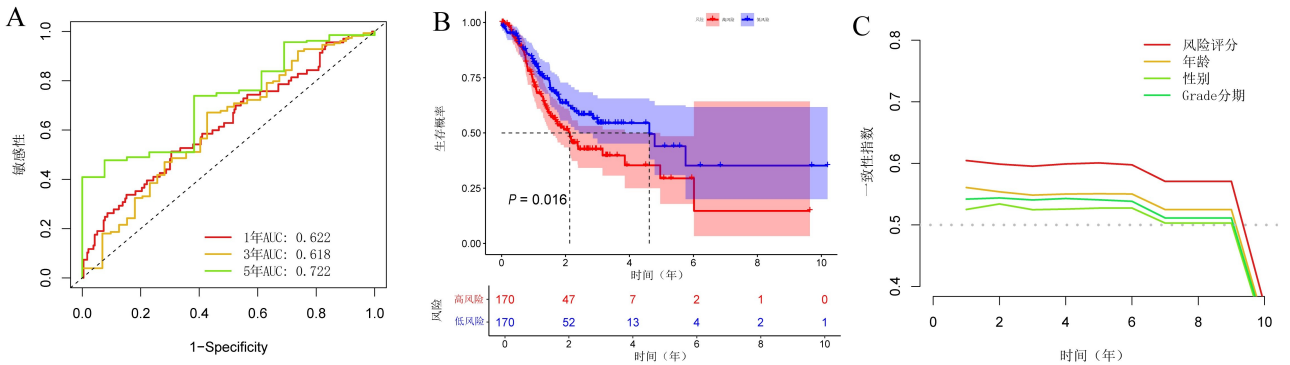
注：模型基因(DSE、GASK1B、GCSH、PLXNC1、PAMP2、TLR7)与铜死亡基因的共表达关系。

图 5 模型基因与铜死亡基因的共表达关系



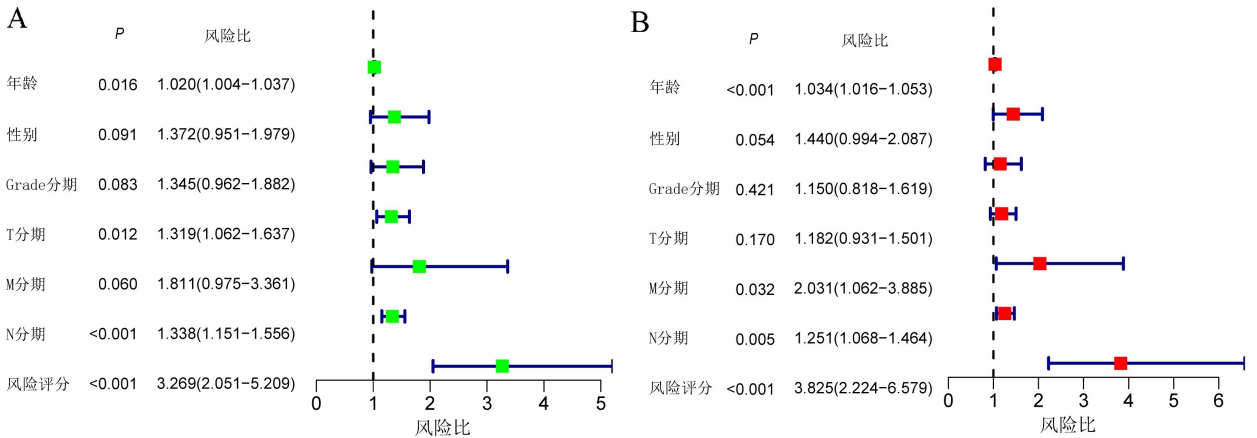
注:A. 样本风险值分布;B. 样本生存情况与风险值分布;C. 预后基因高、低风险组表达情况。

图 6 预后模型患者风险分布情况



注:A. 预后模型 1、3、5 年 ROC 曲线;B. 预后模型 Kaplan-Meier 生存分析;C. 预后模型 C-index 曲线。

图 7 预后模型评估

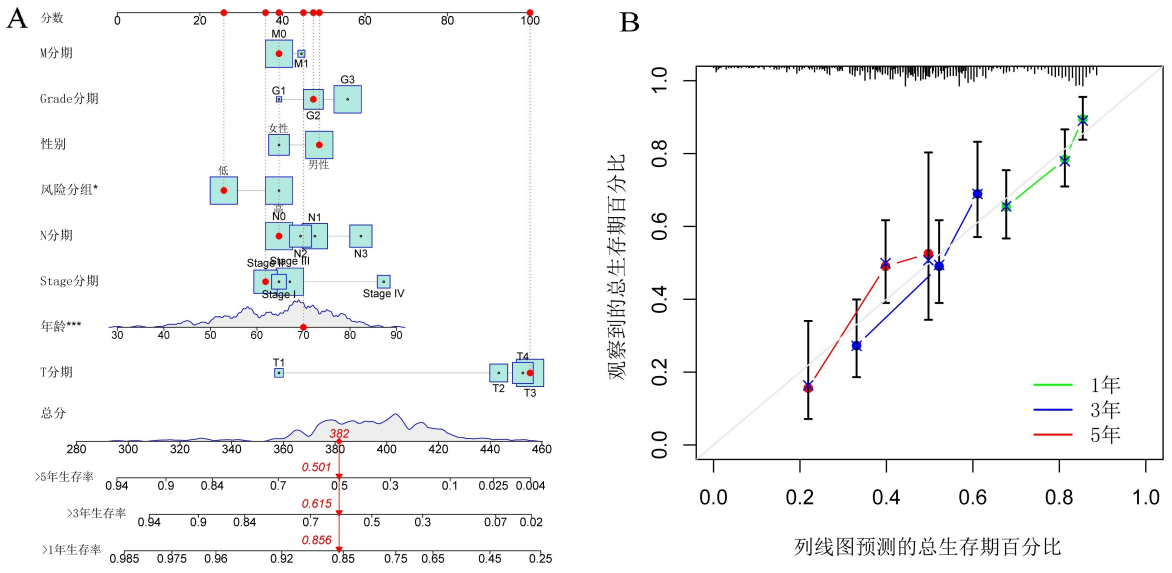


注:A. 预后模型单因素独立预后分析;B. 预后模型多因素独立预后分析。

图 8 预后模型独立预后分析

2.4 列线图的构建与评估 构建预后模型风险分组与胃癌患者其他临床信息(TMN 分期、Grade 分期、

Stage 分期、性别、年龄)的列线图(见图 9A)。校准曲线结果显示列线图具有较好的校准度(见图 9B)。

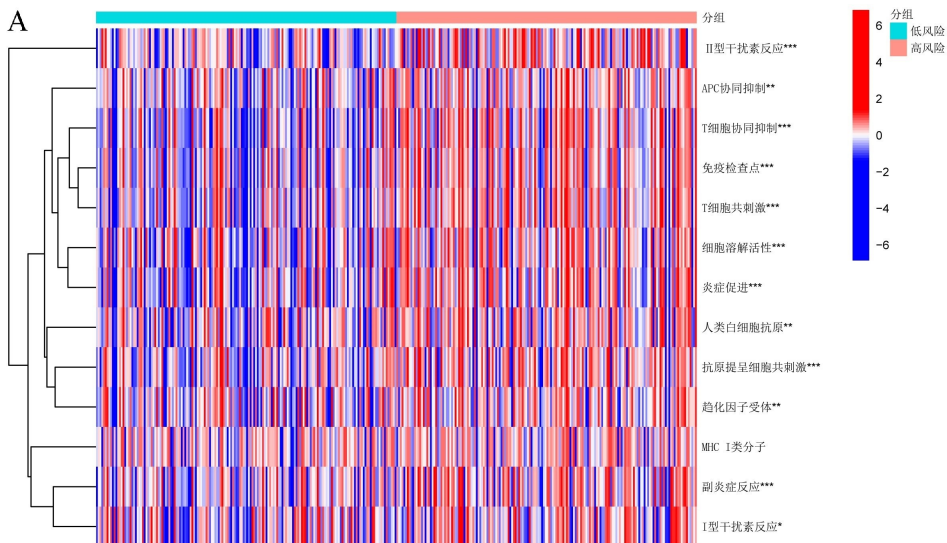


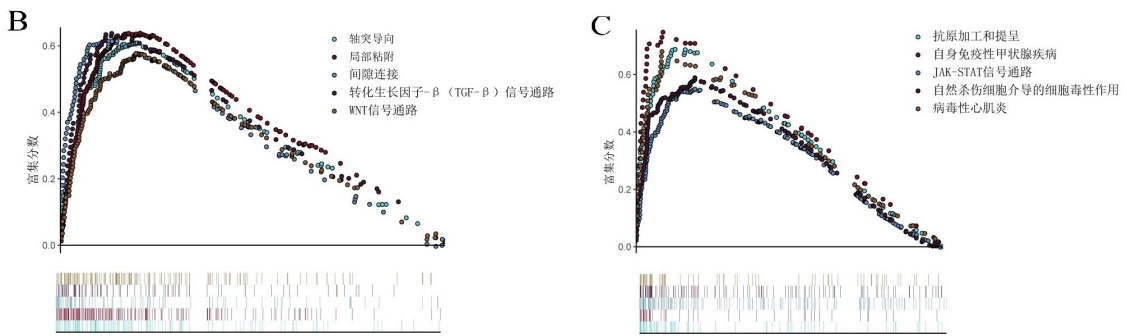
注:A. 基于风险评分和临床特征列线图;B. 列线图校准曲线。

图 9 列线图及其校准曲线

2.5 高、低风险组免疫功能相关性分析 根据风险评分中位值,将患者分为高风险组与低风险组,对高风险组与低风险组进行免疫功能相关性分析。高风险组与低风险组在 II 型干扰素反应、APC 协同抑制、T 细胞协同抑制、免疫检查点、T 细胞共刺激、细胞溶解活性、炎症促进、人类白细胞抗原、抗原提呈细胞共刺激、趋化因子受体、副炎症反应和 I 型干扰素反应,这 12 个免疫功能中存在差异 ($P < 0.05$)。且高风险组的评分均高于低风险组(见图 10A)。

2.6 高、低风险组 GSEA 分析 GSEA 分析结果显示,高风险组主要富集于轴突导向、局部黏附、间隙连接、转化生长因子- β (TGF- β)信号通路、WNT 信号通路,且均呈现出正相关关系(见图 10B)。低风险组主要富集于抗原加工和呈递、自身免疫性甲状腺疾病、JAK-STAT 信号通路、自然杀伤细胞介导的细胞毒性作用、病毒性心肌炎,且均呈现出正相关关系(见图 10C)。





注:A. 预后模型免疫功能分析;B. 高风险组 GSEA 分析;C. 低风险组 GSEA 分析。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, 空白表示 $P > 0.05$ 。

图 10 预后模型功能相关分析

3 讨论

胃癌是一种高复发和转移的恶性肿瘤,约占消化道肿瘤的 90%,也是癌症死亡原因之一^[13]。据报道全球范围内每年新发病例超过 35 万例,且接近 50% 的胃癌患者在接受治疗时处于晚期^[14]。因此,积极倡导胃癌的早期筛查、提高胃镜普及率、寻找胃癌有效的治疗手段及发现新的治疗靶点,对改善胃癌晚期患者的预后情况意义非凡。

近年来,免疫细胞在调节肿瘤细胞行为中发挥重要作用,越来越多的证据支持它们在预测许多癌症类型的结果和治疗效果方面的重要性^[15]。胃癌的发生和发展与肿瘤微环境中肿瘤细胞与免疫细胞的相互作用密切相关^[16]。且近些年来对铜死亡与肿瘤细胞之间的研究较为广泛。但目前对于铜死亡调控的肿瘤免疫微环境在胃癌预后中的影响尚未得到明确揭示。

本研究通过 TCGA 数据库获得 412 例胃癌样本的 RNA 及临床信息,并从矩阵中提取出相关性基因及铜死亡相关基因的表达矩阵。通过分析,共得到 139 个相关调控初始 B 细胞的铜死亡共表达基因。Cox 回归和 Lasso 回归,筛选出 6 个预后相关的基因,以此建立预后模型。ROC 曲线和 Kaplan-Meier 曲线、患者生存曲线 C-index 曲线和独立预后均表明预后模型具有较好的预测价值。并且,通过构建的列线图模型可以得到,预后模型可为临床预后的判断提供重要的参考价值。高风险组在多个免疫功能的打分均显著高于低风险组,很可能预示着模型基因通过这些免疫功能导致胃癌患者走向更差的预后。此外,高风险组的基因显著富集于轴突导向、局部黏附、间隙连接、转化生长因子- β 信号通路、WNT 信号通路,可以认为铜死亡可能通过调控这些通路影响胃癌患者的免疫情况导致胃癌的发展,从而加剧胃癌患者的预后情况。

先前的研究表明,在某些类型的癌症(如胶质瘤和鳞状细胞癌)的致癌过程中,DSE 通常会上调,并且可以调节癌细胞中的生长因子信号^[17-18]。在肝细胞癌中,DSE 经常下调,并通过增强 CCL5 诱导肝癌的恶性表型^[19]。然而,DSE 在胃癌中的作用却未被揭示。据

报道,GASK1B(FAM198B)是一种潜在的肿瘤抑制因子,并且是肺腺癌的预后标志物^[20]。然而,GASK1B 在胃癌中的作用并未得到研究。研究表明,GCSH 是高增殖性乳腺癌的有效肿瘤标志物^[21],是胆管癌新的预后预测因子^[22]。此外,GCSH 在子宫内膜癌中的表达显著上调,并且 GCSH 高表达与子宫内膜癌患者的不良预后相关^[23]。PLXNC1 是一个转录因子^[24],最近的研究表明^[25],在甲状腺癌中敲低 PLXNC1 可抑制集落形成、增殖、侵袭性,并增强甲状腺癌细胞的凋亡,并且 PLXNC1 在肝癌组织上显著上调^[26]。此外,在胃癌中 PLXNC1 上调并与胃癌患者的生存率低相关,且 PLXNC1 通过转录激活 IL6ST 和增强 IL-6/STAT3 信号通路来增强胃癌细胞的肿瘤发生和侵袭性^[27]。PAMP2 是受体活性修饰蛋白(RAMPs)家族中的一员,降钙素受体样受体可以根据 RAMPs 家族中 1 型或 2 型、3 型的表达,作为降钙素基因相关肽或选择性 ADM 受体发挥作用^[28]。然而,PAMP2 在肿瘤方面并无研究。有研究表明^[29],TLR7 表达水平在不同癌症类型中均显著异常,并且作为一种免疫相关的生物标志物,TLR7 可以诊断和预测 COVID-19 癌症患者的预后,是这些患者的潜在治疗靶点。在胃癌中,TLR7 并无专门且深入的研究。总而言之,在本研究筛选出的 6 个模型基因中,DSE、GASK1B、GCSH、PLXNC1 和 TLR7 均被证实不同肿瘤中发挥作用,其中 PLXNC1 已被证实与胃癌患者的低生存率相关,并可以增强胃癌的发生与侵袭。因此,这 5 个基因很可能在本研究的模型中发挥主要作用。对于 PAMP2,少见其在肿瘤方面的报道,因此其可能无法对肿瘤起到某种明显的促进作用,而是可能通过某种潜在的调控参与其他基因在癌症中的作用。

综上所述,本研究共筛选出 6 个初始 B 细胞相关的铜死亡共表达基因 DSE、GASK1B、GCSH、PLXNC1、PAMP2、TLR7 构建的预后模型具有较好的预后价值,且预后模型中的高风险组与多个免疫功能有关。因此,这些初始 B 细胞相关的铜死亡共表达基因可能是胃癌细胞微环境的调控因素,并影响胃癌患者的预后,作为预测胃癌患者预后的重要指标。

参考文献:

- [1] KARIMI P, ISLAMI F, ANANDASABAPATHY S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(5):700-713.
- [2] SWAN R, MINER T J. Current role of surgical therapy in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(3):372-379.
- [3] BINDEA G, MLECNIK B, TOSOLINI M, et al. Spatio-temporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer[J]. *Immunity*, 2013, 39(4):782-795.
- [4] GU-TRANTIEN C, LOI S, GARAUD S, et al. CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(7):2873-2892.
- [5] GU-TRANTIEN C, MIGLIORI E, BUISSERET L, et al. CXCL13-producing TFH cells link immune suppression and adaptive memory in human breast cancer[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(11):e91487.
- [6] BU F Q, LI X J, ZHAO Y, et al. Pan-cancer patterns of cuproptosis markers reveal biologically and clinically relevant cancer subtypes[J]. *Biomark Res*, 2023, 11(1):13.
- [7] QIN Y, LIU Y L, XIANG X Y, et al. Cuproptosis correlates with immunosuppressive tumor microenvironment based on pan-cancer multiomics and single-cell sequencing analysis[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):59.
- [8] 黄本林, 付瑞, 王宁, 等. 铜死亡与肿瘤的关系研究进展[J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(11):112-116.
- [9] LIU H R. Pan-cancer profiles of the cuproptosis gene set[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(8):4074-4081.
- [10] LI J, WU F, LI C F, et al. The cuproptosis-related signature predicts prognosis and indicates immune microenvironment in breast cancer[J]. *Front Genet*, 2022, 13:977322.
- [11] ZHANG G H, SUN J P, ZHANG X W. A novel Cuproptosis-related LncRNA signature to predict prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):11325.
- [12] HUANG Y, YIN D Z, WU L N. Identification of cuproptosis-related subtypes and development of a prognostic signature in colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):17348.
- [13] AJANI J A, LEE J, SANO T, et al. Gastric adenocarcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3:17036.
- [14] VAN CUTSEM E, SAGAERT X, TOPAL B, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388(10060):2654-2664.
- [15] HATO T, GOYAL L, GRETEN T F, et al. Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: current progress and future directions[J]. *Hepatology*, 2014, 60(5):1776-1782.
- [16] JIA L Z, WANG T Q, ZHAO Y C, et al. Single-cell profiling of infiltrating B cells and tertiary lymphoid structures in the TME of gastric adenocarcinomas[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1):1969767.
- [17] THELIN M A, SVENSSON K J, SHI X, et al. Dermatan sulfate is involved in the tumorigenic properties of esophagus squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(8):1943-1952.
- [18] LIAO W C, LIAO C K, TSAI Y H, et al. DSE promotes aggressive glioma cell phenotypes by enhancing HB-EGF/Erbb signaling[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0198364.
- [19] LIAO W C, YEN H R, LIAO C K, et al. DSE regulates the malignant characters of hepatocellular carcinoma cells by modulating CCL5/CCR1 axis[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(2):347-362.
- [20] HSU C Y, CHANG G C, CHEN Y J, et al. FAM198B is associated with prolonged survival and inhibits metastasis in lung adenocarcinoma via blockage of ERK-Mediated MMP-1 expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(4):916-926.
- [21] ADAMUS A, MÜLLER P, NISSEN B, et al. GCSH antisense regulation determines breast cancer cells' viability[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):15399.
- [22] HE R, LI Y H, JIAO P C, et al. Cuproptosis-related genes score and its hub gene GCSH: a novel predictor for cholangiocarcinomas prognosis based on RNA seq and experimental analyses[J]. *J Cancer*, 2024, 15(6):1551-1567.
- [23] ZHAO M Y, NIE H H, QIU P S, et al. Comprehensive analysis of the relationship between cuproptosis-related gene GCSH and prognosis, tumor microenvironment infiltration, and therapy response in endometrial cancer[J]. *Oncology*, 2024, 102(5):368-381.
- [24] VAQUERIZAS J M, KUMMERFELD S K, TEICHMANN S A, et al. A census of human transcription factors: function, expression and evolution[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(4):252-263.
- [25] LI R, TENG X, ZHU H C, et al. MiR-4500 regulates PLXNC1 and inhibits papillary thyroid cancer progression[J]. *Horm Cancer*, 2019, 10(4-6):150-160.
- [26] ODABAS G, CETIN M, TURHAL S, et al. Plexin C1 marks liver cancer cells with epithelial phenotype and is overexpressed in hepatocellular carcinoma[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 2018:4040787.
- [27] CHEN J, LIU H N, CHEN J G, et al. PLXNC1 enhances carcinogenesis through transcriptional activation of IL6ST in gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:33.
- [28] REBUFFAT P, FORNERIS M L, ARAGONA F, et al. Adrenomedullin and its receptors are expressed in the zona glomerulosa of human adrenal gland: evidence that ADM enhances proliferation and decreases apoptosis in cultured ZG cells[J]. *Int J Mol Med*, 2002, 9(2):119-124.
- [29] HUANG Z J, GAO Y X, HAN Y Y, et al. Revealing the roles of TLR7, a nucleic acid sensor for COVID-19 in pan-cancer[J]. *Biosaf Health*, 2023. doi: 10.1016/j.bsheal.2023.05.004.

收稿日期:2024-03-05;修回日期:2024-04-13