

本文引文格式:芮雨童,王子真,张瑶,等. PSD4 表达与泛癌免疫微环境特征及患者预后的
关联性分析[J]. 右江民族医学院学报, 2026, 48(4): 583-592.

【论著与临床报道】

PSD4 表达与泛癌免疫微环境特征及患者预后的关联性分析

芮雨童¹, 王子真¹, 张瑶¹, 柏子健¹, 钱格格¹, 李嘉慧¹, 汪新星², 陈冰¹

(1. 皖南医科大学病理教研室, 安徽 芜湖 241002;

2. 皖南医科大学检验学院, 安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 探究 PSD4 在泛癌中的基因表达及与泛癌预后、肿瘤表型、免疫检查点和免疫细胞浸润的相关性。方法 综合利用 TCGA、cBioPortal、HPA 等数据库, 采用生物信息学方法分析 PSD4 与不同肿瘤的预后、DNA 甲基化、基因突变、免疫细胞浸润、肿瘤突变负荷(TMB)、微卫星不稳定性(MSI)等的相关性, 并且分析 PSD4 与蛋白质和基因的相互作用。结果 PSD4 在正常组织与肿瘤组织间存在差异表达; 在膀胱尿路上皮癌(BLCA)、食管癌(ESCA)、头颈鳞状细胞癌(HNSC)中 PSD4 低表达提示预后不良($P=0.010$, $P=0.032$, $P=0.014$)。在肾透明细胞癌(KIRC)中, 发现 PSD4 的表达量随着其临床分期、肿瘤分期、肿瘤分级、不同年龄层进展而下降。PSD4 在多种癌症中的表达与分子亚型、免疫亚型、免疫细胞浸润、TMB、MSI 具有相关性($P<0.05$)。PSD4 的 DNA 甲基化水平在 HNSC、KIRC 等大多数癌症中下调, 且基因突变在基底细胞癌(BCC)、胃癌(STAD)、HNSC 的发生率最高。结论 PSD4 在胶质母细胞瘤(GBM)、BLCA、ESCA、HNSC、KIRC 等中存在差异表达, 其表达水平与免疫细胞浸润和肿瘤细胞表型及预后有关, PSD4 可能成为肿瘤诊断和预后的辅助指标。

关键词: PSD4; 泛癌分析; 免疫细胞浸润; 预后; 免疫检查点

中图分类号: R730.7

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2026)04-0583-10

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2026.04.014

Association of PSD4 expression with pan-cancer immune microenvironment characteristics and patient prognosis

RUI Yutong¹, WANG Zizhen¹, ZHANG Yao¹, BAI Zijian¹,

QIAN Gege¹, LI Jiahui¹, WANG Xinxing², CHEN Bing¹

(1. Department of Pathology, Wannan Medical University, Wuhu 241002, Anhui, China;

2. School of Laboratory Medicine, Wannan Medical University, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the gene expression of PSD4 in pan-cancer and its correlation with pan-cancer prognosis, tumor phenotypes, immune checkpoints, and immune cell infiltration. **Methods** TCGA, cBioPortal, HPA, and other databases were comprehensively utilized. Bioinformatics methods were employed to analyze the correlations of PSD4 with prognosis, DNA methylation, gene mutation, immune cell infiltration, tumor mutational burden (TMB), microsatellite instability (MSI), and other parameters across different tumors. Protein-protein and gene-gene interactions of PSD4 were also analyzed. **Results** Differential expression of PSD4 was observed between normal and tumor tissues. Low PSD4 expression was associated with poor prognosis in bladder urothelial carcinoma (BLCA) ($P=0.010$), esophageal carcinoma (ESCA) ($P=$

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划项目(202410368022、202510368011); 省级大学生创新创业训练计划项目(S202510368090)

第一作者: 芮雨童, 大学生, E-mail: 2928569513@qq.com

通讯作者: 陈冰, 硕士, 教授, 研究方向: 肿瘤病理学, E-mail: chenbing@wnmc.edu.cn

0.032), and head and neck squamous cell carcinoma (HNSC) ($P=0.014$). In kidney renal clear cell carcinoma (KIRC), PSD4 expression decreased with advancing clinical stage, tumor stage, tumor grade, and increasing age. PSD4 expression was correlated with molecular subtypes, immune subtypes, immune cell infiltration, TMB, and MSI in multiple cancers ($P<0.05$). DNA methylation levels of PSD4 were downregulated in HNSC, KIRC, and most other cancers. The highest frequencies of gene mutation were observed in basal cell carcinoma (BCC), stomach adenocarcinoma (STAD), and HNSC. **Conclusion** PSD4 is differentially expressed in glioblastoma (GBM), BLCA, ESCA, HNSC, KIRC, and other cancers. Its expression level is associated with immune cell infiltration, tumor cell phenotypes, and prognosis. PSD4 may serve as an auxiliary indicator for tumor diagnosis and prognosis.

Key words: PSD4; pan-cancer analysis; immune cell infiltration; prognosis; immune checkpoint

癌症是全球第二大死因,2020 年导致近千万人死亡^[1]。尽管放化疗、靶向治疗等治疗手段不断进步,但耐药性和副作用仍导致患者预后不佳^[2]。在此背景下,泛癌分析可比较不同癌种间的基因表达差异与相似性^[3],研究新的泛癌生物标志物对预防、诊断、治疗癌症至关重要^[4]。因此,加速泛癌生物标志物的临床研究至关重要。含普列克底物蛋白同源结构域和 Sec7 结构域的蛋白质 4 (pleckstrin and Sec7 domain containing protein 4, PSD4) 基因是 EFA6 家族成员,通过调控 ARF6 通路在肿瘤细胞增殖、侵袭及免疫细胞功能中发挥作用,可能是连接肿瘤恶性行为与免疫微环境的关键分子。虽有研究提示其在肝细胞癌(LIHC)中通过激活 ARF6 增强侵袭性^[5],且 PSD4 表达下调加剧酒精相关性肝细胞癌(HCC)恶性转化及疾病进展^[6];但其在泛癌层面的普遍调控作用尚不明确。为此,本研究整合癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)、基因表达水平值的交互式分析平台(Gene Expression Profiling Interactive Analysis, GEPIA2)等公共数据库以及癌症基因组学分析门户(cBioPortal for Cancer Genomics, cBioPortal)、UALCAN 等以 TCGA 数据为核心的数据库,系统评估 PSD4 在泛癌中的表达谱、预后价值、遗传变异及其与免疫微环境的相关性,旨在全面揭示其作为癌症诊断与预后生物标志物的潜力及潜在生物学机制。

1 材料与方法

1.1 PSD4 在泛癌中的定位与变异分析 利用通用蛋白质资源(Universal Protein Resource, UniProt, <https://www.uniprot.org/>)查询 PSD4 的蛋白质亚细胞定位信息。基于 cBioPortal 数据库(<http://www.cbioportal.org/>),整合 8 885 例 33 种癌症样本中 PSD4 的突变类型、频率及拷贝数变异。此外,通过 UCSC 基因组数据库(<https://genome-asia.ucsc.edu/>)获取 PSD4 的表达谱、保守性及变异注释。TIMER2 平台(<http://timer.cistrome.org/>)的“Mutation”与“CNA”模块用于评估其在泛癌中的突变及

CNA 频率。

1.2 PSD4 与基因、蛋白的互作网络分析 本研究基于 GeneMANIA 数据库^[7](<http://www.genemania.org>)构建了人类 PSD4 基因的互作网络,并从中筛选出与该基因在物理互作、共表达及共享通路等方面具有关联的基因。通过 STRING 数据库^[8](<https://cn.string-db.org/>)以置信度 0.4 构建蛋白互作图谱,获取 ARF6 等前 10 个互作蛋白。

1.3 PSD4 在泛癌中的差异表达分析 从 UCSC Xena 基因组数据分析平台^[9](UCSC Xena, <http://xena.ucsc.edu/>)下载经过统一处理的 TCGA(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)^[10]泛癌表达矩阵(包含 33 种癌症)及对应的临床数据。使用 Perl 脚本提取 PSD4 的 mRNA 表达量,通过 R 语言(v 4.3.1)“ggpubr”包进行组间比较并绘制泛癌差异表达箱型图。

1.4 PSD4 的免疫组化分析 基于人类蛋白质图谱数据库(Human Protein Atlas, HPA, <https://www.proteinatlas.org/>),采用抗体 HPA077847 分析 PSD4 在蛋白水平的表达,样本包括正常淋巴结组织和恶性淋巴瘤组织(患者 1:53 岁女性, ID:3285;患者 2:66 岁男性, ID:2731)。

1.5 PSD4 表达与肿瘤亚型、临床病理特征及患者年龄的相关性 基于 TISIDB 数据库(<http://cis.hku.hk/TISIDB/>),在“Subtype”模块分析 PSD4 表达与癌症分子及免疫亚型的关联,在“Clinical”模块评估其与肿瘤分级、分期的关系。通过 UALCAN 平台“Methylation”模块,选用 TCGA 数据按年龄分层分析 PSD4 表达与各年龄层的相关性。

1.6 PSD4 表达与启动子甲基化及基因组不稳定性泛癌关联分析 基于 UALCAN 数据库^[11](<http://ualcan.path.uab.edu/>)分析 TCGA 泛癌数据,系统比较 PSD4 在肿瘤与正常组织中的表达及启动子甲基化水平,对每个 P 值进行 FDR 校正 [$q(i)=(p(i) \times m)/i$, m 为检验总数, i 为 p 从小到大排序]。通过 UCSC 数据库获取体细胞突变数据,计算 PSD4 的 TMB 和

MSI 评分。采用 Spearman 检验分析 PSD4 表达与 TMB、MSI 的相关性,并利用 R 语言“fmsb”包绘制相关性雷达图。

1.7 PSD4 的功能富集与信号通路分析 基于 GSEA 数据库(<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>),下载 GO 和 KEGG 基因集,使用 R 语言“clusterProfiler”“enrichplot”“limma”及“org. Hs. eg. db”等包进行富集分析并可视化显著条目。通过 cBioPortal 数据库 (<http://www.cbioportal.org/>) 检索 PSD4,在“Pathways”中获取其参与的关键信号通路及上下游分子互作图。

1.8 单细胞测序 基于癌症单细胞状态图谱(Cancer Single-Cell State Atlas, CancerSEA, <http://biocc.hrbmu.edu.cn/CancerSEA/>)分析 PSD4 与肿瘤细胞功能状态(如侵袭、代谢等)的相关性,筛选标准为 $R \geq 0.3$ 且 $P < 0.05$,以识别具有中等以上相关强度的功能状态,并通过 t-SNE 降维图可视化其不同功能状态细胞中的表达模式。

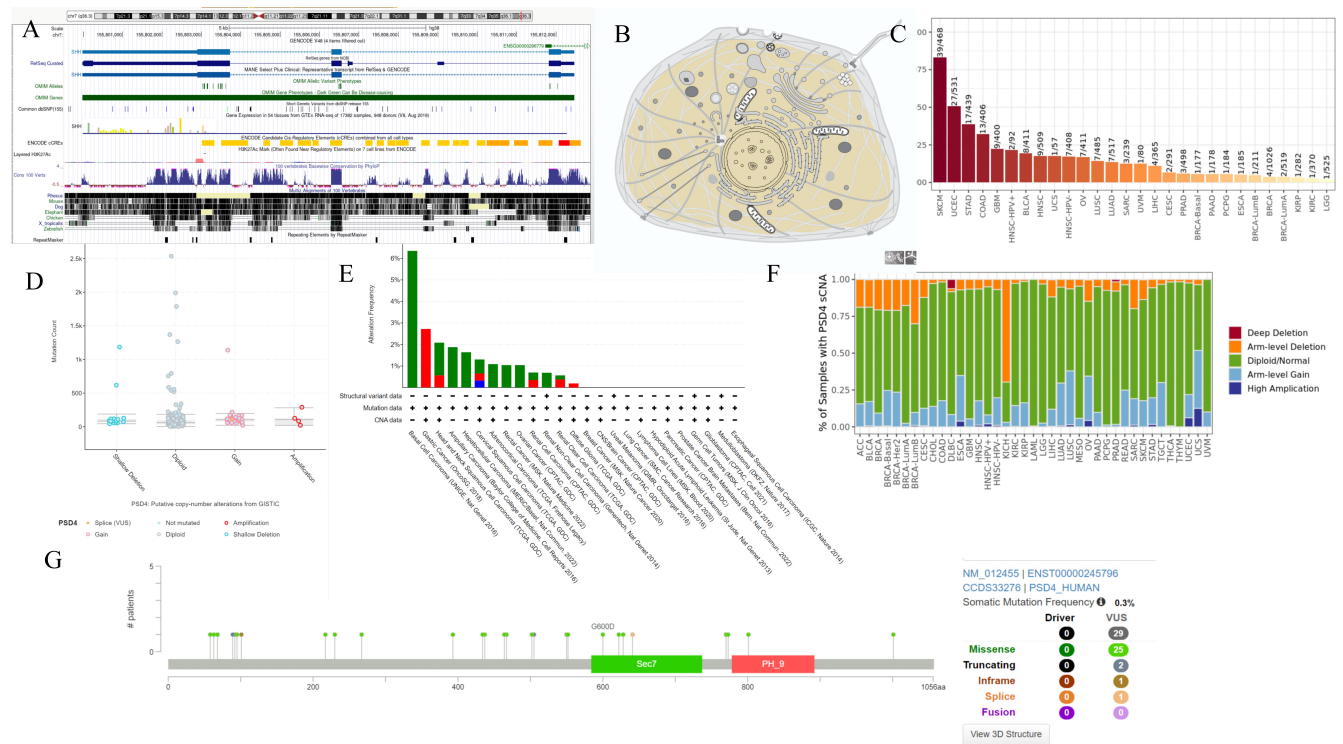
1.9 PSD4 表达与预后的关系 基于 TCGA 样本的临床随访信息,并以 PSD4 基因表达中位值为界将患者分为高/低表达组。构建多因素 Cox 比例风险模型评估分组与总生存、疾病相关生存、无病间隔生存和无

进展生存指标的相关性,通过 forestplot 包可视化风险比;采用 survival 包进行 Kaplan-Meier 生存分析,通过 survminer 包可视化生存曲线。

1.10 PSD4 与药物敏感性的关系分析 基于基因集癌症分析数据库(Gene Set Cancer Analysis,GSCA, <http://bioinfo.life.hust.edu.cn/GSCA/>),在 drug 页面输入 PSD4 并筛选出与其表达敏感的前 30 种药物。整合 CellMiner 数据库 (<https://discover.nci.nih.gov/cellminer/home.do>)中药物敏感性与基因表达数据,采用 Pearson 相关分析评估 PSD4 表达水平与药物 IC50 值的相关性,统计显著性设定为 $P < 0.05$ ^[12],并使用 ggplot2 对具有显著相关性的结果进行可视化。

2 结果

2.1 PSD4 在泛癌中的定位与变异特征 PSD4 位于 2 号染色体 q14.1 区,序列保守且变异较高(见图 1A)。亚细胞定位显示其主要位于细胞核、核质和细胞质(见图 1B)。cBioPortal 分析显示 PSD4 突变型为其主要变异形式(见图 1C)。进一步分析显示,PSD4 突变频率具异质性(经 FDR 校正,见图 1D),拷贝数变异以二倍体型为主(见图 1E),且突变位点集中于 Sec7 和 PH_9 结构域(见图 1F 和见图 1G)。



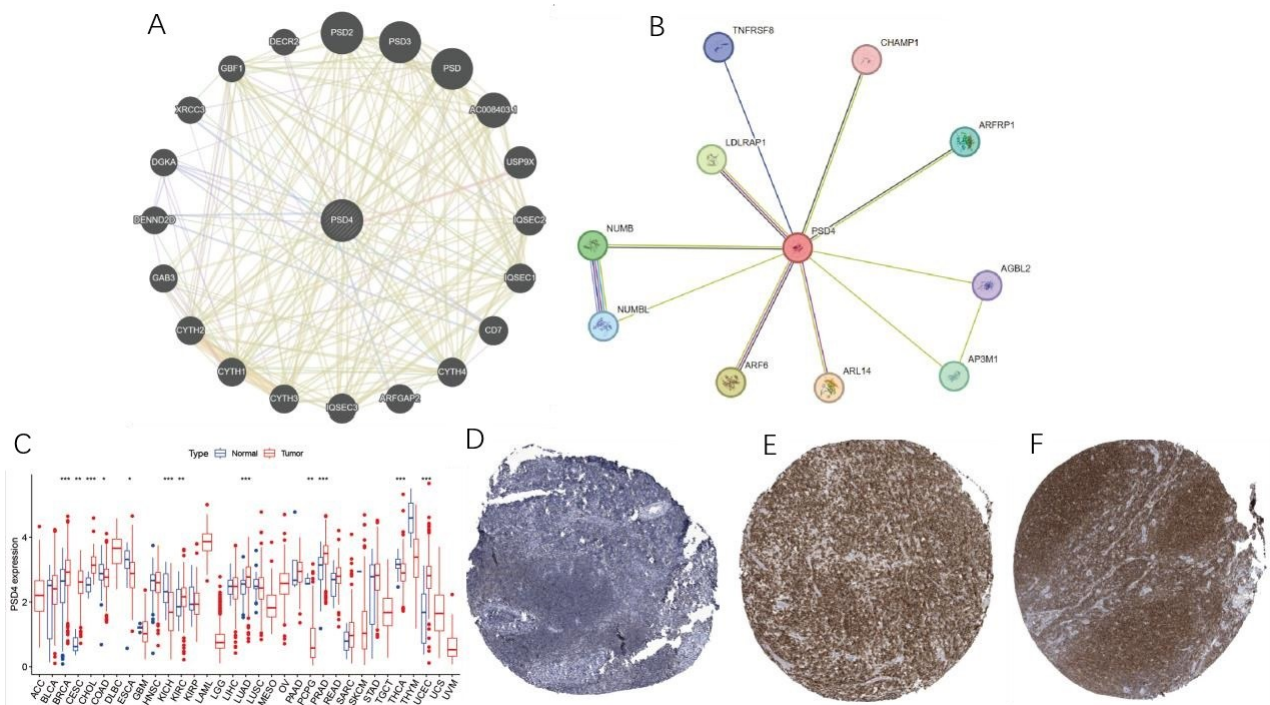
注:A为 PSD4 所在位点、序列保守情况、变异信息等;B为 PSD4 的亚细胞定位;C为 PSD4 突变的频率;D为 PSD4 的突变频率;E为 PSD4 的 CNV 频率;F为 PSD4 的 CNV 频率;G 为 PSD4 蛋白结构域的突变类型、数量和位点。

图 1 PSD4 的保守、定位与变异分析

2.2 PSD4 相关的基因、蛋白相互作用分析 通过 GeneMANIA 数据库分析,发现 *PSD2*、*PSD3* 等前 20 个基因与 *PSD4* 表达模式相似(见图 2A)。STRING 数据库显示 *PSD4* 与 *ARF6*、*ARFRP1* 等前 10 种蛋白存在相互作用(见图 2B)。

2.3 *PSD4* 基因在泛癌中肿瘤组织和正常组织的表

达差异 *PSD4* mRNA 在多种肿瘤中均表达,与正常组织相比,在乳腺癌(BRCA)、胆管癌(CHOL)及结肠癌(COAD)等 7 种癌症组织中高表达($P < 0.01$),见图 2C。HPA 数据库免疫组化结果显示,*PSD4* 在淋巴瘤中呈强阳性(见图 2D~图 2E)。



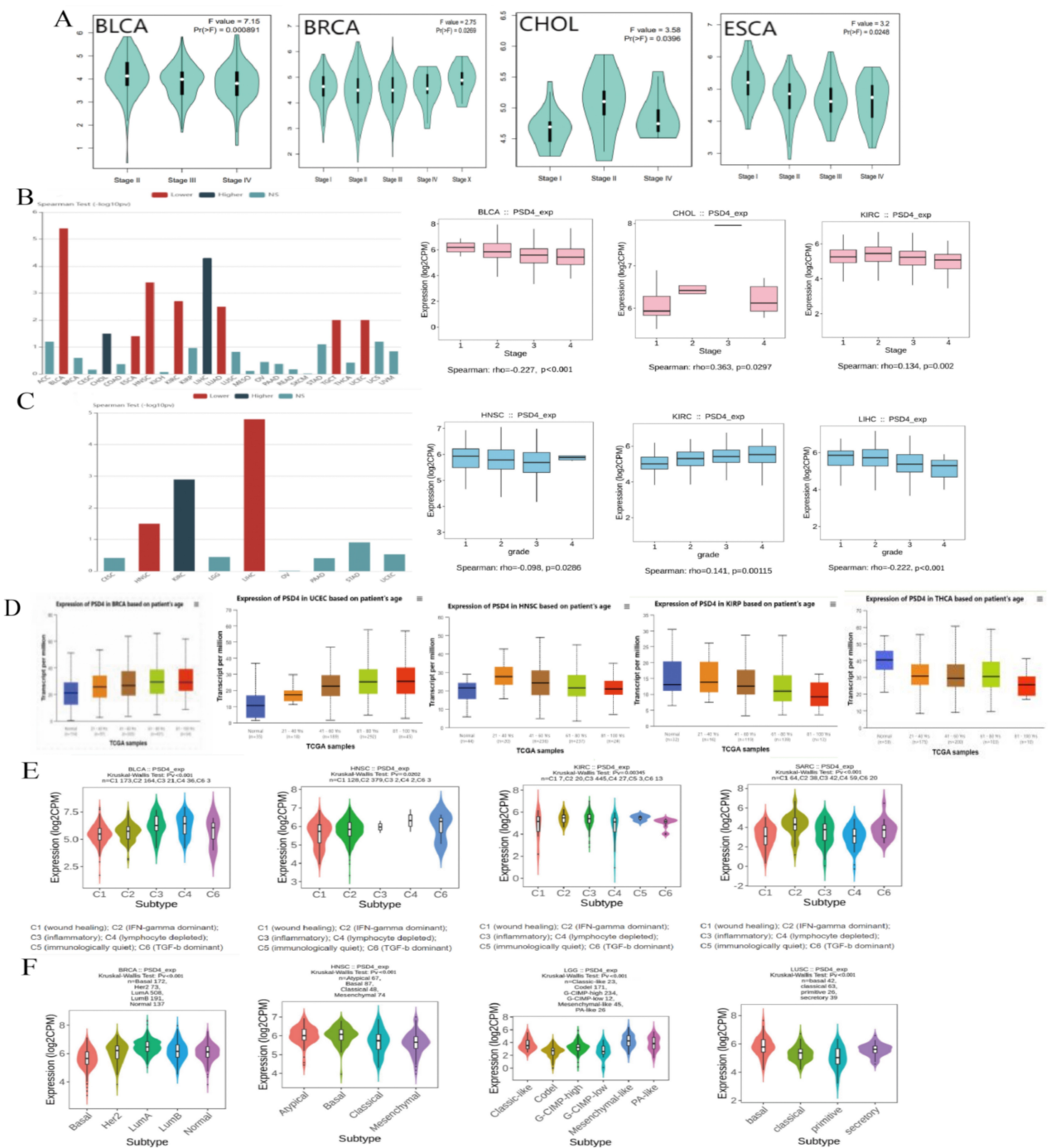
注:A为 *PSD4* 与 *PSD2* 等 20 种基因的相互作用分析;B为 *PSD4* 与 *ARF6* 等 10 种蛋白的相互作用分析;
C 为 *PSD4* 基因的泛癌差异分析,其中 * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$, * * * $P < 0.001$;D 为正常淋巴结组织;
E 为 53 岁女性(患者 ID3285)中 *PSD4* 高表达的恶性淋巴瘤组织;
F 为 66 岁男性(患者 ID2731) *PSD4* 高表达的恶性淋巴瘤组织。

图 2 *PSD4* 的互作网络与泛癌表达特征

2.4 *PSD4* 在癌症中表达与临床分期、肿瘤分期、肿瘤分级、不同年龄层的相关性分析 在膀胱尿路上皮癌(BLCA)、BRCA 及 CHOL 等 8 种癌症中,*PSD4* 表达与临床分期相关(见图 3A)。进一步分析显示, BLCA、肾透明细胞癌(KIRC)等 7 种癌种中,晚期 *PSD4* 表达下降;而 CHOL 和 LIHC 的晚期 *PSD4* 表达反而上升(见图 3B)。在头颈部鳞状细胞癌(HNSC)和 LIHC 中,高级别肿瘤的 *PSD4* 表达上升; KIRC 则呈现相反趋势,表明 *PSD4* 表达降低可促进 KIRC 的进展(见图 3C)。此外,不同年龄层分析表明,在 BRCA 和子宫内膜癌(UCEC)中 *PSD4* 表达随年龄增长而上调,而在 HNSC、肾乳头状细胞癌(KIRP)和甲状腺癌(THCA)中则随年龄增长下调(见图 3D)。

2.5 *PSD4* 在癌症中表达与免疫亚型和分子亚型的关系分析 基于 TISIDB 数据库分析发现,*PSD4* 表达与 HNSC、KIRC 等 16 种癌症的免疫亚型有关(见图 3E);与 BRCA、HNSC 等 11 种癌症的分子亚型有关(见图 3F)。

2.6 *PSD4* 表达与 DNA 甲基化、肿瘤突变负荷(TMB)和微卫星不稳定性(MSI)的关系 DNA 甲基化分析显示,在 HNSC、KIRC 等 9 种癌症中,正常组织的 *PSD4* 启动子甲基化水平高于肿瘤组织(见图 4A)。此外,*PSD4* 基因表达在 BLCA、BRCA 等 10 种癌症中与 MSI 相关($P < 0.05$),并在 BLCA、BRCA 等 18 种癌症中与 TMB 相关($P < 0.05$,已经过 FDR 校正)(见图 4B、图 4C)。



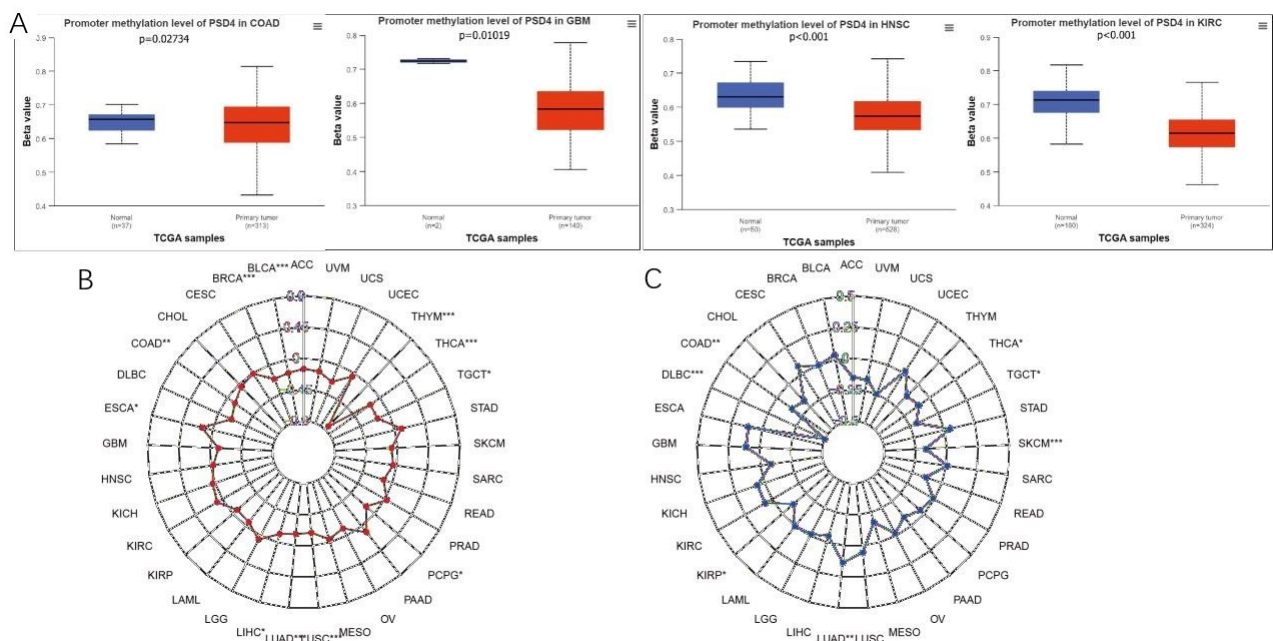
注:A为PSD4表达与临床分期相关性;B为PSD4表达与肿瘤分期相关性;C为PSD4表达与肿瘤分级相关性;D为PSD4表达与年龄的相关性;E为PSD4表达与免疫亚型相关性分析;F为PSD4表达与分子亚型相关性分析。

图3 PSD4表达与临床特征的相关性

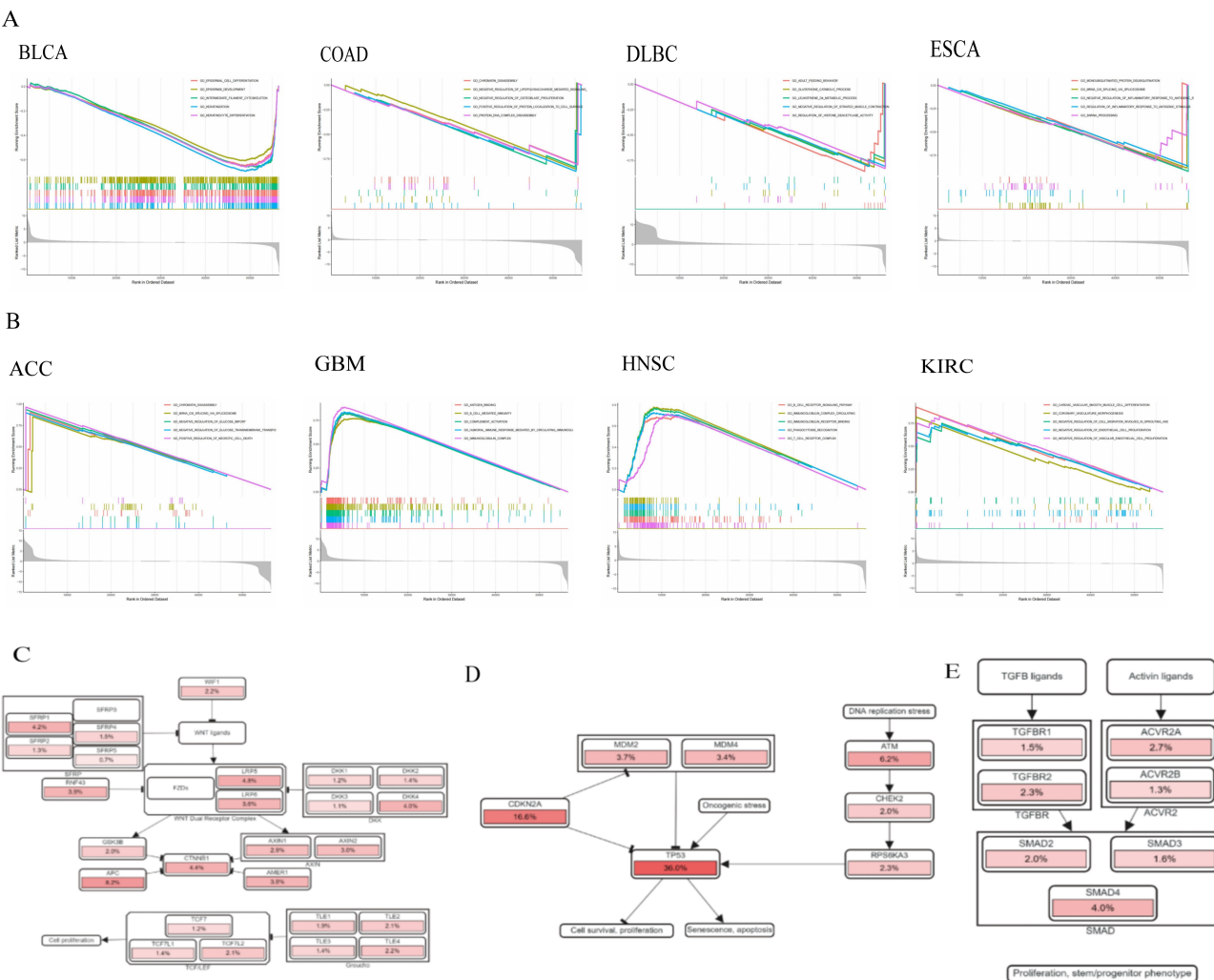
2.7 PSD4 的基因富集分析 基于基因富集分析(经FDR校正),PSD4在BLCA、COAD等7种癌种中呈下调趋势,而在肾上腺皮质癌(ACC)、胶质母细胞瘤(GBM)等12种癌种中呈上调趋势。分析显示,PSD4在炎症反应、抗原处理与呈递通路中富集;其在食管癌(ESCA)中负向调控抗原引发炎症反应,在STAD中则参与正向调控过程。同时,PSD4与多种免疫功能密切相关,包括调节GBM、脑低级别胶质瘤(LGG)等肿瘤的抗原结合功能,并与GBM、HNSC等癌种的免

疫蛋白复合物形成相关(见图5A、图5B)。

2.8 PSD4 相关信号通路及互作网络分析 基于cBioPortal数据库的互作网络分析显示,PSD4富集于3条核心信号通路:WNT信号通路(主要关联APC等分子,其降解 β -catenin激活增殖基因如Cyclin)、TP53信号通路(主要关联TP53等分子,降低基因稳定性)及TGF- β 信号通路(主要关联SMAD4等分子,在晚期肿瘤中发挥促癌作用)(见图5C~图5E)。



注:A为PSD4的表达与DNA甲基化水平的相关性分析;B、C为PSD4在泛癌中的表达与MSI和TMB的关系图。
图4 PSD4在癌症中表达与DNA甲基化、肿瘤突变负荷(TMB)和微卫星不稳定性(MSI)的相关性分析



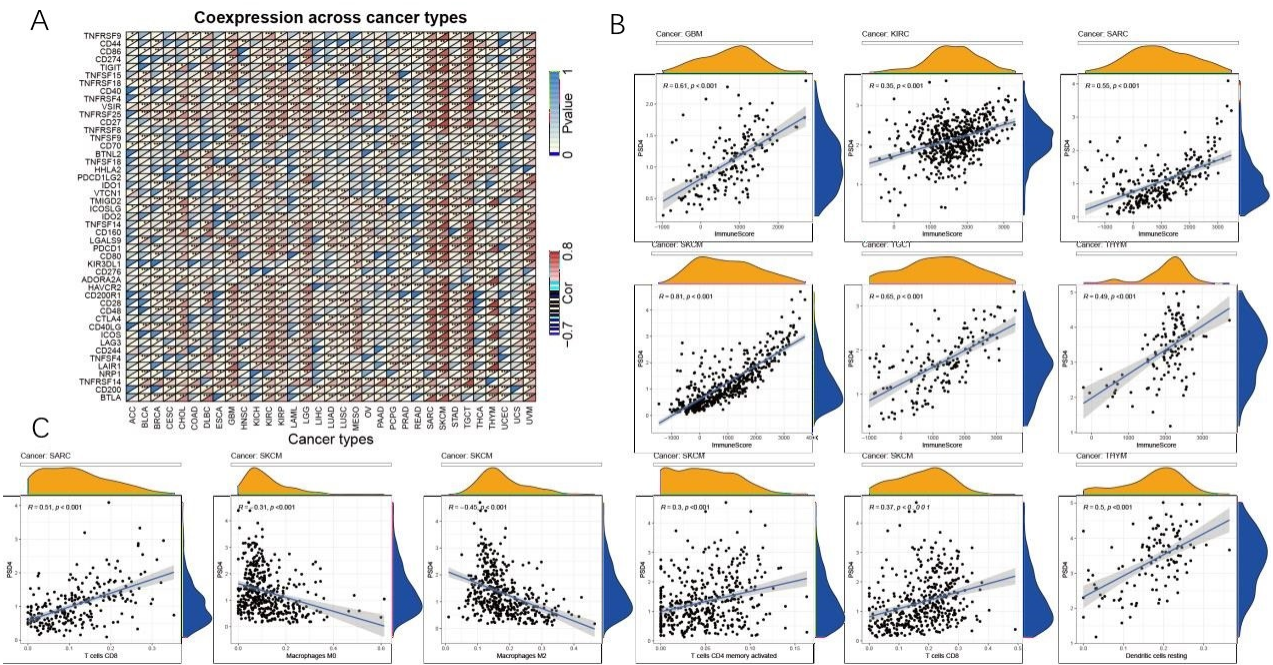
注:A为癌症中PSD4基因富集呈下调趋势;B为癌症中PSD4基因富集呈上调趋势;
C为WNT通路;D为TP53通路;E为TGF- β 通路。

图5 PSD4的富集分析及其相关信号通路

2.9 PSD4 在泛癌中与肿瘤免疫检查点之间的相关性
研究结果显示,在肉瘤(SARC)和皮肤黑色素瘤(SKCM)中,PSD4 表达与 40 余种免疫检查点呈正相关($P<0.001$),见图 6A。

2.10 PSD4 在泛癌中与肿瘤免疫浸润之间的相关性
PSD4 表达与多种癌症的免疫微环境呈正相关,相关性强度存在差异。SKCM 中相关性最强($|R|=0.81$, $R^2=0.65$),其次为睾丸癌(TGCT, $|R|=0.65$)、GBM($|R|=0.61$)、SARC($|R|=0.51$, $R^2=0.26$)、胸腺癌(THYM, $|R|=0.49$, $R^2=0.24$)、KIRC($|R|=0.35$,

$R^2=0.12$)。这些相关性可解释 9%~26% 的变异^[13](见图 6B)。在免疫细胞浸润层面,PSD4 表达在 SARC($|R|=0.38$, $R^2=0.14$)、SKCM($|R|=0.45$, $R^2=0.20$)和 THYM($|R|=0.5$, $R^2=0.25$)中与免疫活性微环境特征相关。SKCM 中,PSD4 与 CD4 记忆 T 细胞、CD8T 细胞呈正相关,与 M0、M2 型巨噬细胞呈负相关($0.30\leq |R|\leq 0.45$),这与对免疫治疗敏感的“热肿瘤”表型高度吻合,其相关性可解释 9%~26% 的变异($P<0.05$),见图 6C。



注:A 为 PSD4 在泛癌中的表达与免疫检查点基因表达的关系;B 为 PSD4 与肿瘤免疫微环境的相关性;C 为 PSD4 与免疫浸润的相关性。

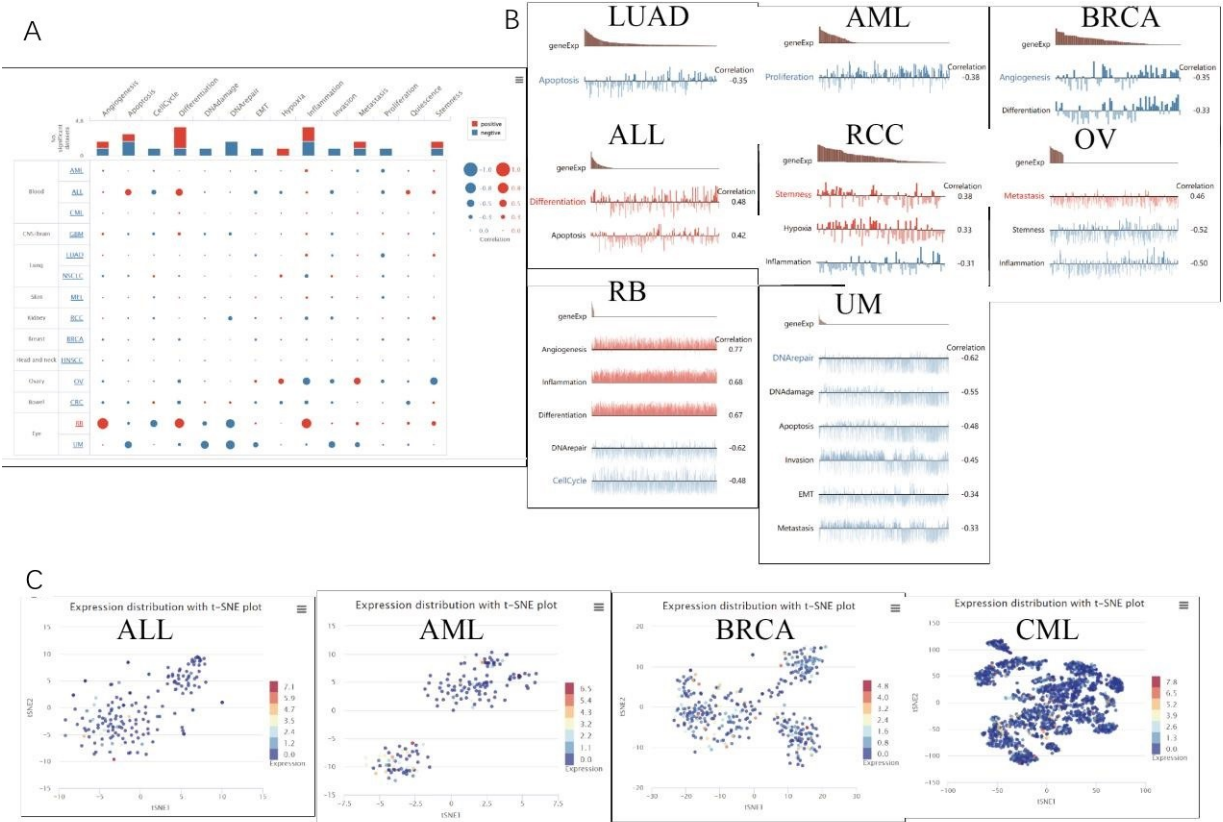
图 6 PSD4 在泛癌中与肿瘤免疫浸润之间的相关性

2.11 PSD4 单细胞测序 在 CancerSEA 数据库整合的 14 种肿瘤单细胞数据中,PSD4 表达与视网膜母细胞瘤(RB)、葡萄膜黑色素瘤(UM)等多种癌症的血管生成、分化及炎症等生物学过程相关(见图 7A)。进一步分析显示,PSD4 参与调控包括基因表达、细胞分化、增殖和转移在内的多种癌症功能状态(见图 7B)。此外,PSD4 在不同癌症类型的单细胞表达谱中表现出异质性(见图 7C)。

2.12 PSD4 在泛癌中的预后意义 总生存分析显示,在 BLCA($P=0.010$)、ESCA($P=0.032$)和 HNSC($P=0.014$)等 8 种癌症中,PSD4 高表达与总生存期延长相关;在 LGG 和急性髓细胞样白血病(LAML)

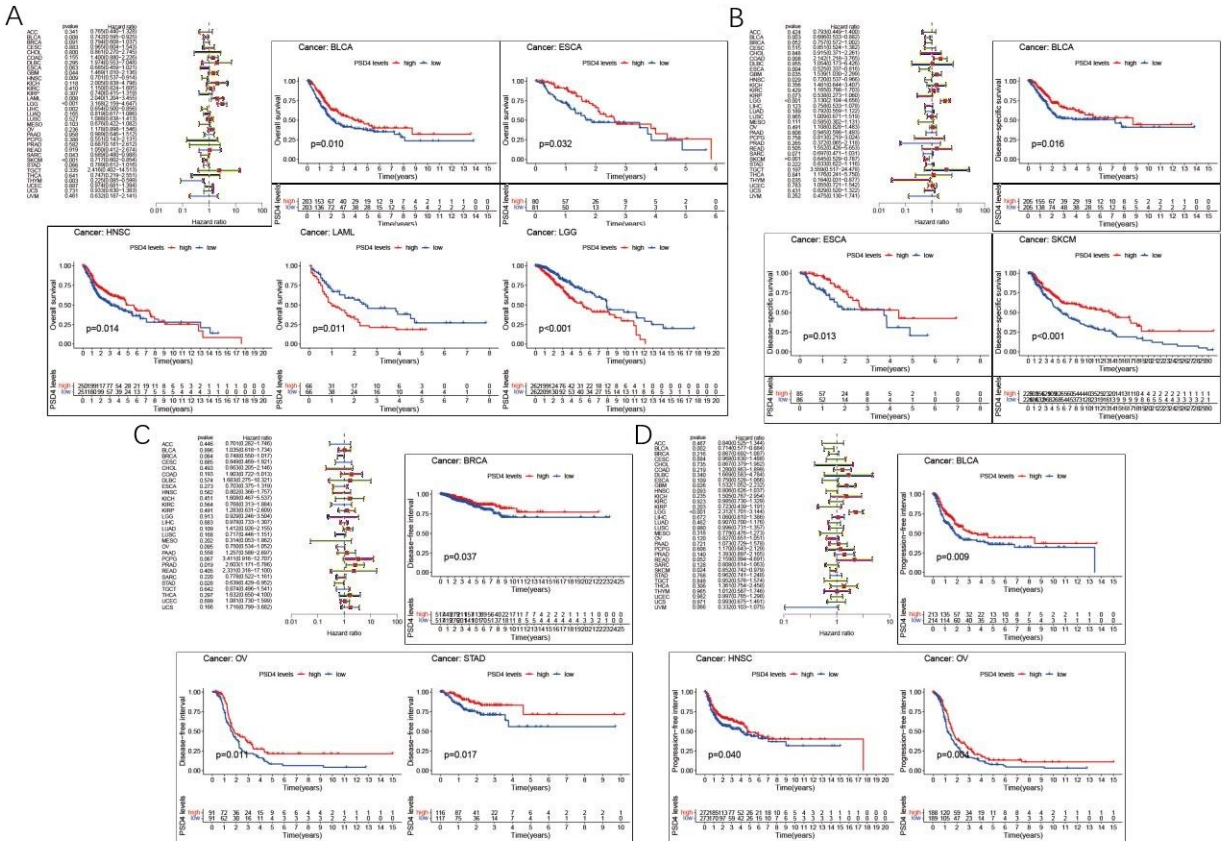
中,PSD4 高表达与较差预后相关(见图 8A)。PSD4 表达与不同临床终点相关:在 BLCA($P=0.016$)和 ESCA($P=0.013$)中,高表达组疾病特异性生存期延长;在 BRCA($P=0.037$)中,高表达组无病间隔延长;BLCA($P=0.009$)、HNSC($P=0.040$)等肿瘤中,高表达组无进展间期延长(见图 8B~图 8D)。

2.13 PSD4 表达与相关药物的敏感性分析 基于 GSCA 数据库分析(经 FDR 校正),筛选出 5-氟尿嘧啶等与 PSD4 表达相关的 30 种敏感药物(见图 9A)。药敏结果显示,PSD4 表达与奈拉滨、帕博西尼、雷洛昔芬等 12 种化疗药物的敏感性呈正相关($P<0.001$),见图 9B。



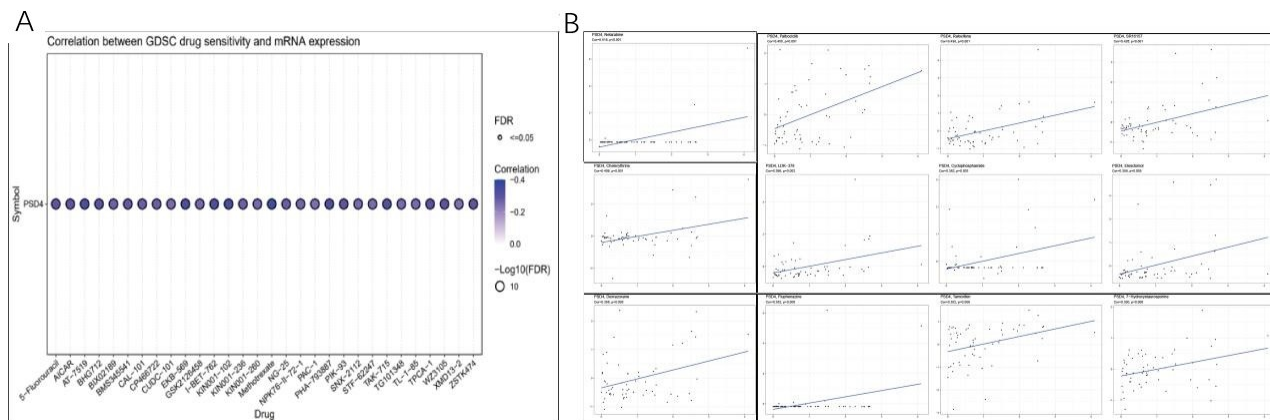
注:A为 PSD4 与 14 种肿瘤细胞表型的机制分析;B为 PSD4 表达与癌症功能状态的关系;C为 PSD4 表达在泛癌中单细胞水平的表达谱。

图 7 PSD4 的单细胞测序及其与癌症功能状态的关系



注:A为 PSD4 表达与 33 种肿瘤总生存的分析;B为 PSD4 表达与 33 种肿瘤疾病特异性生存分析;C为 PSD4 表达与 33 种肿瘤无病生存分析;D为 PSD4 表达与 33 种肿瘤无进展生存分析。

图 8 PSD4 表达与生存的相关性



注:A为PSD4相关药物分析;B为PSD4表达与药物敏感性关联分析。

图 9 PSD4 的药物敏感性分析

3 讨论

PSD4 作为 EFA6 家族成员,其经典功能是通过调控 ARF6 通路参与免疫细胞的吞噬与迁移过程^[5]。*PSD4* 作为一个高度保守的基因,在泛癌中主要表现为二倍体正常状态,部分样本存在浅层缺失、拷贝数获得或扩增等拷贝数变异 (CNV),且体细胞突变频率较低,提示其遗传变异具有肿瘤类型特异性而非泛癌普遍性。通常,抑癌基因因失活突变或启动子高甲基化而功能丧失^[14],而 *PSD4* 在多数癌种中维持二倍体状态,其功能改变可能更多依赖于表观遗传调控(如启动子低甲基化^[15])或特定癌种中的 CNV 事件,而非广泛性的遗传失活。并且,*PSD4* 表达与 TMB/MSI 显著相关,亚细胞主要定位于细胞核并与 TP53 通路互作,提示其可能协同 ARF6 调控 DNA 损伤应答及细胞周期检查点,在基因组稳定性维持中发挥核心作用。单细胞测序也证实其与 DNA 损伤修复相关。值得注意的是,*PSD4* 可能通过 ARF6 调控膜运输来影响免疫细胞功能与 PD-L1 定位,塑造免疫微环境。而其与 TGF- β 等通路关联,揭示它连接肿瘤细胞内在恶性行为与外部免疫调控的潜在枢纽作用。上述分子特征共同提示,*PSD4* 可能通过多种机制参与肿瘤的恶性演进。

肿瘤的演进涉及多维度、动态的分子与微循环调控^[16]。这一复杂性也反映在 *PSD4* 基因的功能异质性上。本研究观察到, *PSD4* 在多种肿瘤中呈现差异表达与预后关联, 如在 BLCA、ESCA 中低表达提示不良预后, 在 GBM 中则高表达与不良结局相关, 体现其“背景依赖性”。但也可能与各终点分析的样本构成、随访时间及统计把握度差异有关。在 KIRC 中, *PSD4* 的表达水平随病理分级的升高而降低, 且与肿瘤的分子亚型相关。进一步分析显示, 这种表达下调与肿瘤微环境向免疫抑制状态的演变同步。这提示在 KIRC 中, *PSD4* 的表达缺失不仅可作为疾病进展的标志, 更可能通过驱动免疫抑制微环境的形成, 主动参与肿瘤

的恶性进展。这种驱动作用可能通过上述 ARF6 信号失调及与 TGF- β 等免疫抑制相关通路的相互作用来实现的。而在 SKCM 中, PSD4 则呈现出另一种调控机制, 其高表达与免疫活性微环境特征强烈相关, 包括 CD8⁺ T 细胞浸润增加、M2 型巨噬细胞减少, 这与对免疫治疗敏感的“热肿瘤”表型高度吻合^[17]。这种关联性暗示, 在 SKCM 中, PSD4 的高表达可能通过维持 ARF6 通路的稳态, 促进有利于抗肿瘤免疫的趋化因子网络和免疫检查点协调, 从而塑造一个免疫活化的局部环境。尽管 PSD4 与患者生存的直接关联较为复杂, 但与其与免疫活化微环境的强相关性表明, 其在 SKCM 中的作用可能更多体现在调节免疫细胞招募与功能、塑造有利于抗肿瘤免疫应答的局部环境方面, 而非直接调控肿瘤细胞的恶性潜能。因此, PSD4 在 KIRC 与 SKCM 中虽均与保护性特征相关, 但其作用机制有所不同: 在 KIRC 中, 其表达失活可能是驱动肿瘤进展与免疫抑制的上游事件; 而在 SKCM 中, 其高表达更可能是免疫活性微环境的结果或协标志。这一发现强调 PSD4 功能的“背景依赖性”, 提示其在作为肿瘤标志物或治疗靶点时, 需要基于特定癌种的生物学背景进行精准解读和转化应用。

基于上述功能异质性,本研究提出:PSD4 可能是连接肿瘤细胞内在恶性特征与外部免疫微环境调控的关键枢纽。作为 ARF6 的鸟苷酸交换因子,PSD4 通过调控 ARF6 活性参与膜运输与细胞骨架重组,并可能进一步影响 cyclin D1 等周期蛋白的定位与功能^[5]。结合其在泛癌中高频的二倍体正常状态和启动子低甲基化特征,PSD4 的功能异常可能构成 ARF6 信号通路失调进而影响肿瘤免疫微环境的重要分子基础。在 KIRC 中,PSD4 表达下调或功能失活可能导致 ARF6 信号紊乱,干扰肿瘤细胞内免疫相关分子的正常运输与膜定位过程,从而间接影响抗原呈递效率;另一方面可能通过改变趋化因子分泌谱,减少细胞毒性 T 细胞浸润,从而促进免疫抑制微环境形成。单细胞测序分

析进一步显示,PSD4 的表达与肿瘤细胞分化状态等特征相关联,这为理解其在肿瘤微环境塑造中的作用提供了细胞层面的功能视角。此外,该机制为药物敏感性分析结果提供生物学解释——PSD4 低表达相关的免疫抑制微环境可能导致免疫治疗耐药,而其对 ARF6-cyclin D1 轴的调控可增强 CDK4/6 抑制剂疗效,对 DNA 损伤修复的影响则降低 5-氟尿嘧啶敏感性^[18]。在 SKCM 背景下,PSD4 可能通过维持 ARF6 通路的稳态功能,参与调控免疫细胞与肿瘤细胞间的动态相互作用。本研究推测,正常的 PSD4-ARF6 轴可能促进免疫检查点分子的膜运输与功能协调,增强肿瘤-免疫细胞间的信号通讯效率,并协调趋化因子介导的免疫细胞招募,从而协同塑造免疫活化的微环境。功能富集分析结果为本推论提供支撑:PSD4 在 SKCM 中显著富集于抗原结合、免疫球蛋白复合物及 T 细胞受体信号等免疫相关通路。综上所述,PSD4 作为受肿瘤微环境精密调控的免疫调节节点,其“免疫-基质信号整合节点”功能为精准免疫治疗提供新的生物标志物与靶点策略。

本研究系统揭示 PSD4 在泛癌中的复杂作用特征,支持其作为新型癌症生物标志物与潜在治疗靶点的潜力,为后续在特定癌种中开展 PSD4 的精准功能研究与转化应用提供明确框架。本研究存在一定局限:一、方法学局限:本研究主要基于公共数据库的回顾性生物信息学分析,所发现的相关性结论不能直接推导为因果关联。二、数据层面局限:研究所整合的 TCGA 等多组学数据存在不可避免的批次效应。此外,肿瘤组织样本中混杂的正常细胞,可能使肿瘤微环境相关分析产生偏差。三、机制与动态性局限:目前的分析尚未通过实验验证 PSD4 在 WNT、TP53 等通路中的具体作用机制,亦缺乏动态临床数据,难以完整揭示 PSD4 在肿瘤演进中的功能变化。未来研究将在 KIRC 等关键癌种中开展功能实验,以深入阐明其生物学角色与治疗价值。

参考文献:

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, WEIDERPASS E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide[J]. *Cancer*, 2021, 127(16):3029-3030.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1):7-34.

[3] 黄江妮,马晶,王凡璐,等. IGKC 在泛癌中的差异表达及其相关临床特性分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2023, 45(3):396-405,423.

[4] SHI X J, ZHANG J P, JIANG Y X, et al. Comprehensive analyses of the expression, genetic alteration, prognosis significance, and interaction networks of m(6)a regulators across human cancers[J]. *Front Genet*, 2021, 12:771853.

[5] ZHANG X C, HU Y B, PAN Y L, et al. DDR1 promotes

hepatocellular carcinoma metastasis through recruiting PSD4 to ARF6[J]. *Oncogene*, 2022, 41(12):1821-1834.

[6] SHI J N, SONG S P, LI S X, et al. TNF- α /NF- κ B signaling epigenetically represses PSD4 transcription to promote alcohol-related hepatocellular carcinoma progression[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(10):3346-3357.

[7] LIU J Q, LIAO X W, WANG X K, et al. Prognostic value of Glypican family genes in early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy and possible mechanisms[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1):415.

[8] SZKLARCZYK D, KIRSCH R, KOUTROULI M, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1):D638-D646.

[9] WANG S X, XIONG Y, ZHAO L F, et al. UCSCXenaShiny: an R/CRAN package for interactive analysis of UCSC Xena data[J]. *Bioinformatics*, 2022, 38(2):527-529.

[10] HUTTER C, ZENKLUSEN J C. The cancer genome atlas: creating lasting value beyond its data[J]. *Cell*, 2018, 173(2):283-285.

[11] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMANYA S A H, et al. UALCAN a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(8):649-658.

[12] 郝丽,刘乐平,申亚飞. 统计显著性:一个被误读的 P 值:基于美国统计学会的声明[J]. *统计与信息论坛*, 2016, 31(12):3-10.

[13] RODRÍGUEZ SÁNCHEZ A, SALMERÓN GÓMEZ R, GARCÍA C. The coefficient of determination in the ridge regression[J]. *Commun Stat Simul Comput*, 2022, 51(1):201-219.

[14] KADIROVA D A, AVEZOV N S, IBRAGIMOV A A, et al. Epigenetic inactivation of tumor suppressor genes: marker for monitoring the effectiveness of therapy[J]. *Gjms*, 2024, 3(2):14-19.

[15] MEHDI A, RABBANI S A. Role of methylation in pro- and anti-cancer immunity[J]. *Cancers*, 2021, 13(3):545.

[16] ALMAZROUEI K M, MISHRA V, PANDYA H, et al. Tumor microenvironment and its role in cancer progression: an integrative review[J]. *Cureus*, 2025, 17(9):e92707.

[17] JIANG Y, NIE D S, HU Z H, et al. Macrophage-derived nanosponges adsorb cytokines and modulate macrophage polarization for renal cell carcinoma immunotherapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(20):e2400303.

[18] SETHY C, KUNDU C N. 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137:111285.

收稿日期:2025-12-04;修回日期:2026-02-05

(本文编辑 覃黎黎)