

基于TCGA数据库分析乳腺癌组织 RBP7 mRNA 表达与 肿瘤免疫细胞浸润及预后的相关性

陈冉, 王维伊, 杨翊柠

(江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 南京医科大学附属肿瘤医院检验科, 南京 210009)

摘要: **目的** 通过生物信息学的方法探讨视黄醇结合蛋白 7 (retinol binding protein 7, RBP7) 在乳腺癌中的作用。**方法** 使用 R 语言基于癌症基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 数据库和人类蛋白质图谱 (the human protein atlas, HPA) 数据库探索基因 RBP7 在乳腺癌组织中的差异表达。通过 Kaplan-Meier 生存分析和受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 评估 RBP7 与乳腺癌临床数据的关系。基于 TCGA 数据库分析 RBP7 高低表达分组与不同肿瘤浸润免疫细胞 (tumor-infiltrating immune cells, TIICs) 的相关性。基因组富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA) 评估 RBP7 在与表型相关度排序的基因表中的分布趋势。**结果** 与癌旁组织相比, 乳腺癌中 RBP7 mRNA 表达水平下调, 该分子表达在细胞核中。ROC 曲线分析显示 RBP7 诊断乳腺癌的曲线下面积 (area under curve, AUC) 是 0.943 (95% CI: 0.926 ~ 0.960), RBP7 的最佳截断值是 6.29, 敏感度和特异度分别为 82.32%, 93.69%。Kaplan-Meier 生存分析显示 RBP7 低表达与乳腺癌患者的总生存率相关 (HR=0.68, 95% CI: 0.49 ~ 0.93, $P=0.017$), RBP7 是乳腺癌发生的独立危险因素。Spearman 相关性揭示 RBP7 与乳腺癌中 pDC 细胞和 NK 细胞呈正相关 ($r=0.290$, 0.253 , 均 $P<0.05$), 与 Th2 细胞呈负相关 ($r=-0.217$, $P<0.05$)。GSEA 表明 RBP7 富集在脂肪生成、核糖体、肽配体结合受体、钙信号途径等通路中 (均 $P<0.001$)。**结论** RBP7 影响乳腺癌的发生发展, 可能成为乳腺癌潜在生物标志物和治疗靶点。

关键词: 乳腺癌; 癌症基因组图谱; 视黄醇结合蛋白 7; 肿瘤浸润免疫细胞

中图分类号: R737.9; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 02-075-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.014

Correlation of RBP7 mRNA Expression in Breast Cancer Tissues with Tumor Immune Cell Infiltration and Prognosis Based on TCGA Database

CHEN Ran, WANG Weiyi, YANG Yining (Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: **Objective** To explore the role of retinol binding protein 7 (RBP7) in breast cancer by bioinformatics. **Methods** R software was used to explore the differential expression of the RBP7 gene in breast cancer by the cancer genome atlas (TCGA) dataset and the human protein atlas (HPA). Relationship between RBP7 and clinical data of breast cancer was evaluated by Kaplan-Meier survival analysis and receiver operating characteristic (ROC) curves. Correlation between high and low RBP7 expression groups and different tumor-infiltrating immune cells (TIICs) were analyzed based on the TCGA database. Gene set enrichment analysis (GSEA) was used to assess the distribute trends of RBP7 in gene tables sorted by phenotypic relatedness. **Results** RBP7 mRNA expression levels were down-regulated in breast cancer compared to paracancerous tissues, which were expressed in the nucleus. ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of RBP7 for the diagnosis of breast cancer was 0.943 (95% CI: 0.926 ~ 0.960), and the best cut-off value of RBP7 was 6.29, with a sensitivity and specificity of 82.32% and 93.69%, respectively. Kaplan-Meier survival analysis showed that low expression of RBP7 was associated with overall survival rate in breast cancer patients (HR=0.68, 95% CI: 0.49 ~ 0.93, $P=0.017$), indicating that RBP7 was an independent risk factor for breast cancer. Spearman correlation showed that RBP7 was positively associated with pDC cells and NK cells ($r=0.290$, 0.253 , all $P<0.05$), and negatively associated with Th2 cells ($r=-0.217$, $P<0.05$) in breast cancer. GSEA showed that RBP7 was enriched in pathways such as adipogenesis, ribosome, peptidic ligand binding receptors, and calcium

基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目 (M2022106): tRF-17-79MP9PP 作为 miR-18a-5p 分子海绵调控 THBS1/TGF- β 1/Smad3 信号轴介导乳腺癌发生发展的机制研究。

作者简介: 陈冉 (1986-), 女, 本科, 主管技师, 主要从事临床检验诊断学相关研究, E-mail: 28692095@qq.com。

通讯作者: 杨翊柠 (1988-), 女, 硕士, 主管技师, 主要从事临床检验诊断学相关研究, E-mail: neko4713@live.cn。

signaling pathway (all $P < 0.001$). **Conclusion** RBP7 affects the occurrence and development of breast cancer, which may be a potential biomarker and therapeutic target for breast cancer.

Keywords: breast cancer; the cancer genome atlas (TCGA); retinol binding protein 7 (RBP7); tumor-infiltrating immune cells (TIICs)

乳腺癌 (breast cancer) 是世界范围内女性最常见的恶性肿瘤^[1], 其死亡率较高, 严重威胁人类健康^[2]。吸烟、酗酒、生育率下降、激素治疗、糖尿病和肥胖等风险因素的增加导致乳腺癌发病率远高于其他疾病^[3]。早期筛查和诊断以及临床治疗的改善, 一直是乳腺癌防治研究的重点。

视黄醇结合蛋白 7 (retinol binding protein 7, RBP7) 属于细胞视黄醇结合蛋白家族, 可作为信号分子调节新陈代谢^[4], 能促进体外脂肪生成并调控参与视黄醇代谢的基因表达^[5]。有研究表明, 在 Luminal A 型乳腺癌中 RBP7 表达下调^[6]。然而, RBP7 在乳腺癌中的作用未深入探讨, 尤其与肿瘤浸润免疫细胞 (tumor infiltrating immune cells, TIICs) 的相关性研究不足。TIICs 既包括固有免疫细胞 (巨噬细胞、肥大细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞), 也包括适应性免疫细胞 (T 细胞, B 细胞), 目前已证实 TIICs 在乳腺癌预后中具有重要意义^[7]。

因此, 本研究旨在通过公共数据库探索 RBP7 在乳腺癌组织中的表达和预后情况, 评估其成为乳腺癌生物标志物的可能性, 并且通过研究乳腺癌中 RBP7 表达水平与 TIICs 之间的相关性, 探索乳腺癌发生发展的新机制, 为临床诊疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 资料来源 通过 R 包 DESeq2 对癌症基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov>)^[8] 的乳腺癌数据进行差异分析, 以 $|\text{foldchange}| > 1.5$ 且 $P < 0.05$ 为标准筛选, 获取 RBP7 的基因表达和相关临床信息 (包含 113 个癌旁样本和 1 113 个肿瘤样本, 其中 1 098 份样本含有临床资料)。TNM 分期遵循美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 第 8 版。

1.2 方法

1.2.1 RBP7 mRNA 的表达: 使用 R 包 ggplot2 (3.3.6) 可视化 TCGA 数据库中 RBP7 的基因表达结果。在人类蛋白质图谱 (the human protein atlas, HPA) 数据库 (<https://www.proteinatlas.org/search/HAMP>)^[9] 中验证蛋白水平 RBP7 在乳腺癌组织中的表达, 并确定 RBP7 的亚细胞定位。

1.2.2 RBP7 表达水平与乳腺癌预后的关系: Kaplan-Meier 生存分析^[10] 用于 RBP7 的表达水平与乳腺癌患者预后的关系。通过 R 包 survivalROC 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic,

ROC) 曲线, 筛选标准为 $P < 0.05$, 计算曲线下的面积 (area under curve, AUC) 以评估 RBP7 表达对乳腺癌患者预后的诊断效果。

1.2.3 TIICs 浸润水平分析: 基于 R 包 GSVA (1.46.0) 中单样本基因组富集分析 (single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA) 算法^[11] 得出富集得分用于评估 TIICs 的浸润水平。基于数据集 TCGA-BRCA 计算目的基因高低表达不同分组样本间免疫细胞的浸润丰度差异并通过 R 包 ggplot2 (3.3.6) 绘制箱图。基于数据集 TCGA-BRCA 基因表达矩阵计算不同分组中免疫细胞与目的基因的相关性并通过 R 包 heatmap 绘制热图。

1.2.4 基因组富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA): 通过 GSEA^[12] 评估基因 RBP7 与表型相关度排序, 根据表型相关度排序将数据集 TCGA-BRCA 的基因分成表型相关度高低两组, 以 $P < 0.05$ 且 FDR 值 < 0.05 为筛选标准, 对表型相关度高低两组中的所有差异基因进行富集分析。

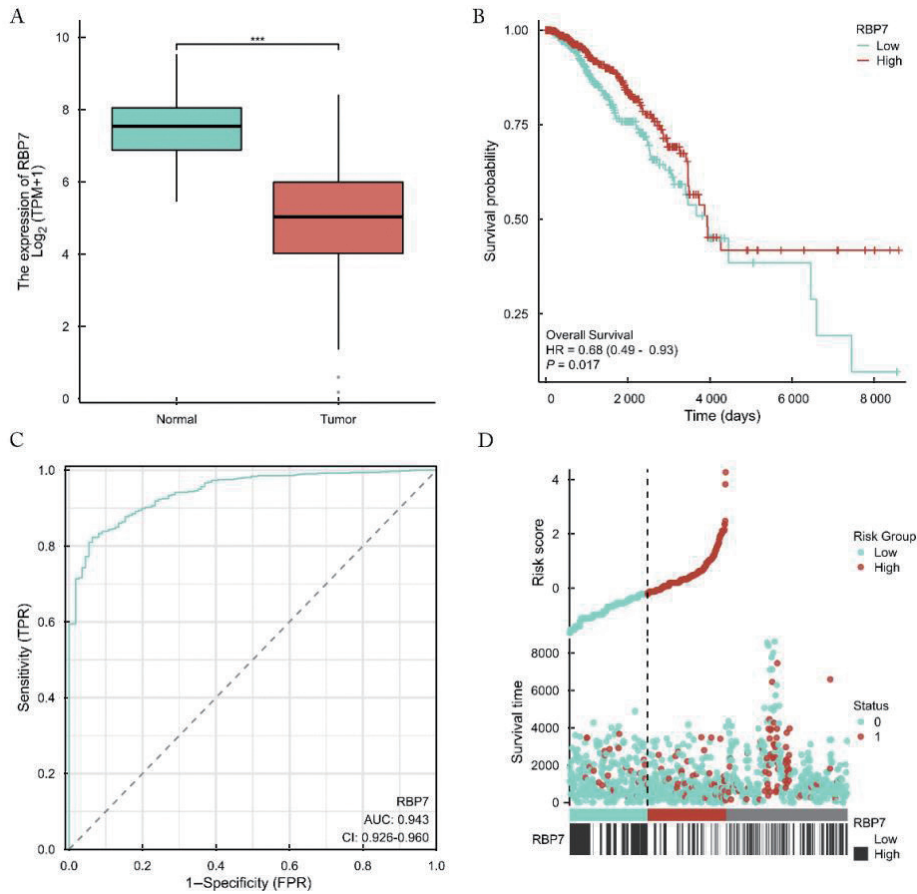
1.3 统计学分析 使用 R 软件 (Version 4.1.2) 分析和下载数据。两组间的比较使用 Wilcoxon 秩和检验。两组分类变量使用 Fisher 精确检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线法, 组间生存率比较采用对数秩检验 (Log-rank test)。Spearman 相关性分析用于 RBP7 与免疫细胞浸润之间的关联强度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RBP7 mRNA 的表达与乳腺癌的预后 通过 TCGA 数据库发现, 与癌旁组织相比, 乳腺癌组织中 RBP7 mRNA 表达水平下调, 见图 1A。Kaplan-Meier 生存分析显示: RBP7 表达水平与乳腺癌患者的总生存率相关 ($HR = 0.68$, 95% CI: 0.49 ~ 0.93, $P = 0.017$), 见图 1B。ROC 曲线检测乳腺癌 - 对照组的 AUC 为 0.943 (95% CI: 0.926 ~ 0.960), RBP7 的最佳截断值是 6.29, 敏感度和特异度分别为 82.32% 和 93.69%, 见图 1C。COX 比例风险模型单因素分析显示年龄、TNM 分期以及 RBP7 表达水平均与乳腺癌的预后具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。将单因素分析中有统计学意义的指标纳入多因素分析, 显示年龄 > 60 岁、T3 & T4 分期、N2 & N3 分期和 M1 分期是乳腺癌预后的风险因素 (均 $P < 0.05$)。RBP7 的高表达是乳腺癌预后的保护因子 ($P = 0.036$), 见表 1。风险因子图根据风险评分以中位数为临界值分为低风险组和高风险

组,患者的生存状况被标记为点图,随着风险评分升高,低表达 RBP7 的患者死亡比例逐渐升高,表

明 RBP7 的表达水平与风险评分相关,是预后模型中的关键因素,见图 1D。



A: TCGA 数据库中 RBP7 mRNA 在肿瘤组织中的表达下调; B: 乳腺癌患者 RBP7 高表达和低表达样本组的 Kaplan-Meier 生存曲线; C: RBP7 表达的 ROC 曲线; D: RBP7 表达的风险因子图。

图 1 乳腺癌患者 RBP7 的表达与预后

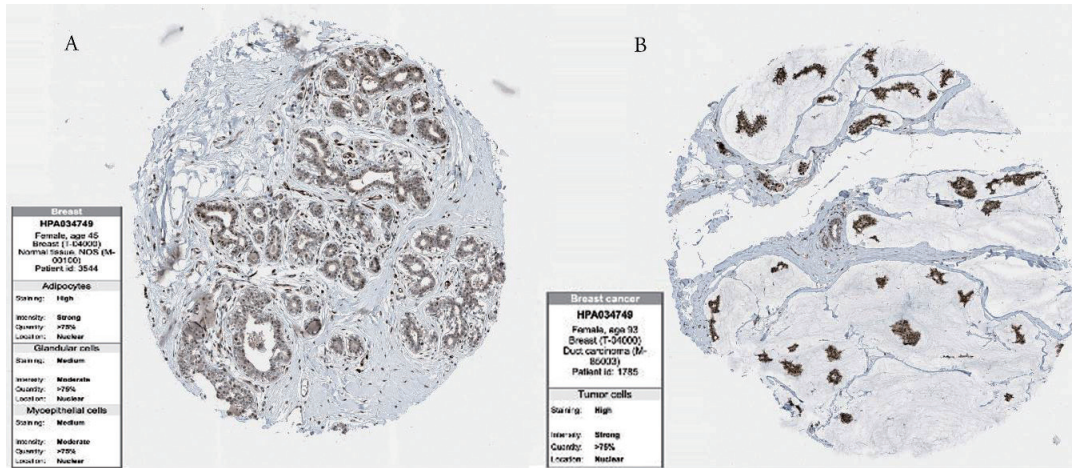
表 1

乳腺癌患者预后单因素及多因素分析

因 素	<i>n</i>	单因素分析		多因素分析		
		HR (95% CI)	<i>P</i> 值	HR (95% CI)	<i>P</i> 值	
年龄（岁）（ <i>n</i> =1 086）	≤ 60	603				
	> 60	483	2.024 (1.468 ~ 2.790)	< 0.001	3.255 (1.986 ~ 5.337)	< 0.001
T 分期（ <i>n</i> =1 083）	T1	277				
	T2	631	1.334 (0.889 ~ 2.003)	0.164	0.874 (0.484 ~ 1.579)	0.655
	T3&T4	175	1.931 (1.208 ~ 3.088)	0.006	2.380 (1.147 ~ 4.941)	0.020
N 分期（ <i>n</i> =1 067）	N0	516				
	N1	358	1.947 (1.323 ~ 2.865)	< 0.001	1.536 (0.867 ~ 2.721)	0.141
	N2&N3	193	3.035 (1.941 ~ 4.745)	< 0.001	2.516 (1.292 ~ 4.900)	0.007
M 分期（ <i>n</i> =925）	M0	905				
	M1	20	4.266 (2.474 ~ 7.354)	< 0.001	4.131 (1.670 ~ 10.219)	0.002
RBP7（ <i>n</i> =1 086）	低表达组	542				
	高表达组	544	0.717 (0.521 ~ 0.987)	0.041	0.572 (0.339 ~ 0.965)	0.036

2.2 蛋白质水平 RBP7 的表达验证 通过 HPA 数据库,验证正常乳腺组织 (图 2A) 和乳腺导管癌组织中 RBP7 的表达情况 (图 2B)。正常组织中

RBP7 的表达较高,与 TCGA 数据库的结果一致。RBP7 的表达定位在细胞核,见图 2。

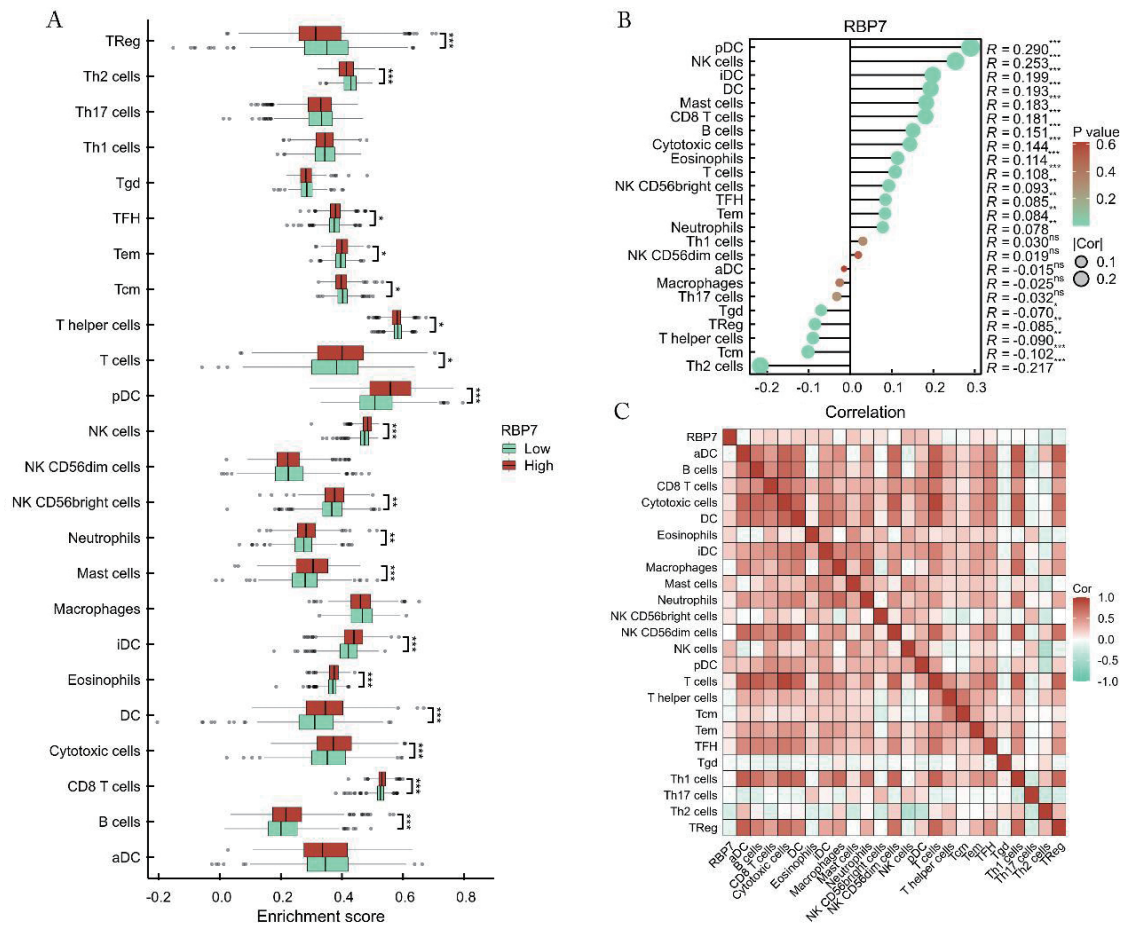


A: 健康乳腺组织 RBP7 的蛋白表达情况; B: 乳腺癌组织 RBP7 的蛋白表达情况 (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000162444-RBP7/pathology/breast+cancer#img>)。

图2 人类蛋白质图谱数据库中 RBP7 在组织水平上的表达

2.3 RBP7 与 TIICs 的相关性 基于 TCGA 数据库分析 24 种免疫细胞亚型在乳腺癌 RBP7 高表达和低表达组中的不同比例 (图 3A), 结果表明 Treg 细胞、Th2 细胞、pDC 细胞、NK 细胞、Mast 细胞、iDC 细胞、嗜酸粒细胞、DC 细胞、Cytotoxic 细胞、CD8⁺T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的浸润丰

度在 RBP7 的高低表达分组样本之间的差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。棒棒糖图 (图 3B) 和热图 (图 3C) 的结果表明 RBP7 表达水平与乳腺癌中 pDC 细胞 ($r = 0.290$, $P < 0.05$) 和 NK 细胞 ($r = 0.253$, $P < 0.05$) 浸润呈正相关, 与 Th2 细胞呈负相关 ($r = -0.217$, $P < 0.05$)。

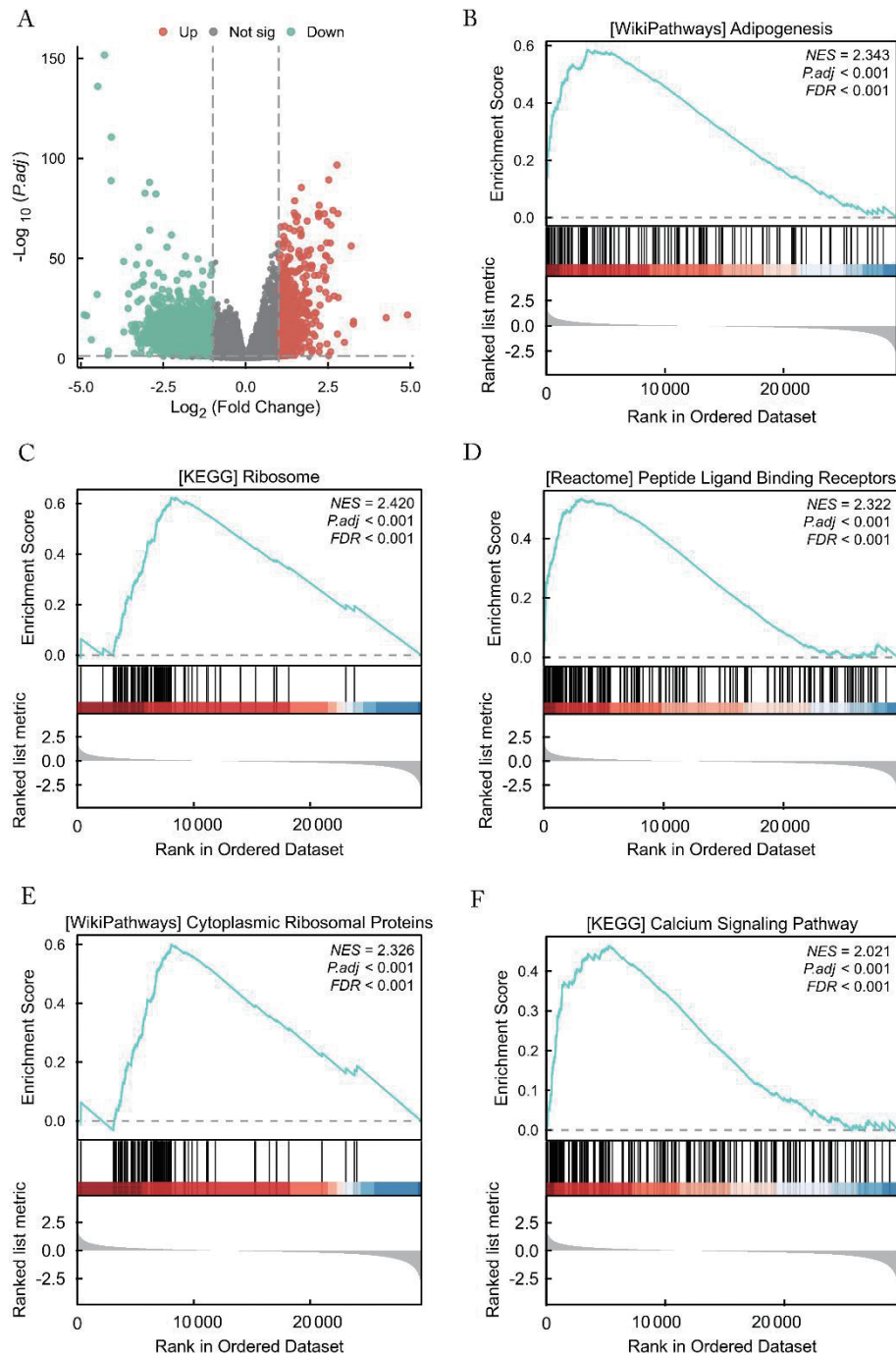


A: 24 种免疫细胞亚型在乳腺癌 RBP7 高表达和低表达组中的不同比例; B: 棒棒糖图展示 RBP7 和免疫浸润之间的相关性; C: 热图展示 RBP7 和免疫浸润之间的相关性。

图3 RBP7 的表达与乳腺癌中免疫细胞浸润相关

2.4 GSEA 富集分析 基于基因组富集分析 (GSEA), 图 4A 所示将高 RBP7 组和低 RBP7 组之间的基因富集用火山图展示出来。存在基因富集显著 ($P < 0.05$ 且 $FDR < 0.05$) 的通路包括:

脂肪形成通路、核糖体通路、肽配体结合受体通路、细胞质核糖体蛋白质通路以及钙信号通路 (均 $P < 0.001$), 见图 4B ~ F。以上结果可能揭示 RBP7 能够影响乳腺癌的发生发展。



A: RBP7 高表达和低表达之间差异表达基因的火山图; B: 差异基因显著富集在脂肪形成通路; C: 差异基因显著富集在核糖体通路; D: 差异基因显著富集在肽配体结合受体通路; E: 差异基因显著富集在细胞质核糖体蛋白质通路; F: 差异基因显著富集在钙信号通路。

图 4 基因 RBP7 GSEA 富集分析

3 讨论

多项研究表明, RBP7 在多种肿瘤中起着关键作用。YAN 等^[6]研究证实下调的 RBP7 与 Luminal A 型乳腺癌对他莫昔芬的耐药性有关。在结肠癌中, RBP7 作为特异度较高的预后生物标志物, 参与疾

病的进展^[13]。一项关于肌肉浸润性膀胱癌的研究显示 RBP7 与临床预后相关^[14]。此外, 转移性和非转移性膀胱尿路上皮癌样本之间 RBP7 表达均存在明显差异, RBP7 与膀胱尿路上皮癌患者的分期、骨转移和总生存期存在统计学意义^[15]。本研究基于公

共数据库发现 RBP7 mRNA 在乳腺癌组织中表达下调,参与乳腺癌的恶性进展。通过单因素和多因素 COX 回归分析,证实 RBP7 是乳腺癌预后的独立危险因素。进一步通过人类蛋白质图谱数据库发现 RBP7 表达定位在细胞核,为探索 RBP7 的作用机制,挖掘新的药物靶点提供新的研究方向。

近年来肿瘤微环境和免疫细胞浸润是研究热点。研究表明肿瘤微环境中的免疫细胞由于其功能、亚型以及状态的不同,拥有不同的预测功能和价值^[16]。因此揭示不同免疫细胞特性与肿瘤相互作用的机制对于实体瘤的诊断和治疗发挥着重要作用。多项研究阐述免疫细胞浸润对乳腺癌的影响。WANG 等^[17]以肿瘤免疫微环境中的肿瘤浸润淋巴细胞为基础,在训练队列中建立了一个风险评分预后模型,用于乳腺癌患者的风险分层和预后预测。本研究发现 RBP7 的表达与 Th2 细胞浸润负相关。有研究证实,受胸腺基质淋巴细胞生成素刺激的 CD4⁺ T 淋巴细胞通过吞噬原发性乳腺肿瘤并将其转化为低级别纤维囊性结构,阻止了乳腺癌的发展和转移,这种表型依赖 Th2 细胞的极化,并在 CD8⁺ T 淋巴细胞或 B 细胞缺失的情况下持续存在^[18]。同时,CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞可以作为三阴性乳腺癌独立预后因素,通过内部免疫亚群,发挥抗肿瘤活性,影响实体瘤大小^[19]。另外,在膀胱尿路上皮癌骨转移中,EBF1 调控 RBP7 影响 Th2 细胞和卵母细胞减数分裂途径^[15]。这些结果共同确立 Th2 细胞在乳腺癌发生发展中的抗肿瘤功能,对乳腺癌的免疫预防和治疗至关重要。此外,RBP7 的表达与 NK 细胞浸润呈正相关。与文献报告一致^[20],该文献揭示上调的 NK 细胞对乳腺癌及其术后复发具有一定的预测价值。RBP7 基因与 TH1Cs 以及乳腺癌进展机制复杂,值得进一步探究。

本研究基于 GSEA 结果发现差异表达基因 RBP7 显著富集在脂肪形成通路,该基因在介导脂肪细胞与乳腺癌发生发展过程的作用机制值得深入探讨。越来越多的研究聚焦脂肪代谢和乳腺癌。有研究发现癌细胞的可塑性可以通过迫使上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)衍生的乳腺癌细胞向有丝分裂后的功能性脂肪细胞进行转化从而抑制原发性肿瘤的侵袭和转移^[21]。在结肠癌中认为,RBP7 的异位表达促进结肠癌细胞的迁移和侵袭,和 EMT 密切相关^[4]。由此推断 RBP7 可能是调节 EMT 从而影响乳腺癌细胞侵袭和转移的关键基因。本研究还发现 RBP7 基因在细胞质核糖体蛋白质通路富集,有研究阐明线粒体核糖体蛋白 L52 介导缺氧诱导的凋亡抵抗和乳腺癌转移起始的分子机制^[22],RBP7 基因是否介导核糖体蛋白影响

乳腺癌也值得进一步探索。

但本研究依然有局限性。首先,本研究是基于公共数据库开展,接下来应进一步探索 RBP7 在临床样本中的表达情况。其次,本研究未涉及不同分子亚型乳腺癌中 RBP7 的表达差异。最后,应进行体内和体外实验研究,深入探索分子机制。

综上所述,RBP7 在乳腺癌中起着关键作用,能够参与乳腺癌的诊断和预后,并与多种免疫细胞浸润相关。RBP7 有望成为乳腺癌发生发展的潜在生物标志物和治疗靶点,并为乳腺癌与肿瘤微环境之间的相互作用提供新的研究方向。

参考文献:

- [1] 李宜臻,郑怡,邓玉皎,等. 1990~2019 年中国女性乳腺癌疾病负担及危险因素研究[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(8): 876-881.
LI Yizhen, ZHENG Yi, DENG Yujiao, et al. Disease burden and attributable risk factors of breast cancer in Chinese females from 1990 to 2019[J]. Chinese Journal of Evidence-based Medicine, 2021, 21(8): 876-881.
- [2] 邱海波,曹素梅,徐瑞华. 基于 2020 年全球流行病学数据分析中国癌症发病率、死亡率和负担的时间趋势及与美国和英国数据的比较[J]. 癌症, 2022, 41(4): 165-177.
QIU Haibo, CAO Sumei, XU Ruihua. Temporal trends in Chinese cancer incidence, mortality and burden and comparison with US and UK data based on 2020 global epidemiological data[J]. Chinese Journal of Cancer, 2022, 41(4): 165-177.
- [3] 张雪,董晓平,管雅喆,等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 87-92.
ZHANG Xue, DONG Xiaoping, GUAN Yazhe, et al. Research progress on epidemiological trend and risk factors of female breast cancer[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2021, 48(1): 87-92.
- [4] ELMASRY M, BRANDL L, ENGEL J, et al. RBP7 is a clinically prognostic biomarker and linked to tumor invasion and EMT in colon cancer[J]. Journal of Cancer, 2019, 10(20): 4883-4891.
- [5] KIM D H, AHN J, SUH Y, et al. Retinol binding protein 7 promotes adipogenesis in vitro and regulates expression of genes involved in retinol metabolism[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2022, 10: 876031.
- [6] YAN Xiaolu, GAO Zhe, ZHANG Lixia, et al. Reduced expression of RBP7 is associated with resistance to tamoxifen in luminal a breast cancer[J]. Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2023, 23(8): 929-937.
- [7] LI Huanxiang, WANG Shuqi, LIAN Zhengxing, et al. Relationship between tumor infiltrating immune cells and tumor metastasis and its prognostic value in cancer[J]. Cells, 2022, 12(1): 64.
- [8] BLUM A, WANG P, ZENKLUSEN J C. SnapShot: TCGA-analyzed tumors[J]. Cell, 2018, 173(2): 530.

(下转第 180 页)

- Research on the detection method of external edge of morphological components of microscopic image of urine sediment based on fusion algorithm[J]. China Medical Equipment, 2018, 15(11): 28-31.
- [11] FANG Limei, XU Yuangen, WANG Liujing, et al. Research on the state detection method of automatic instrument equipment based on construction engineering[J]. Journal of Physics: Conference Series, 2020, 1648(2): 022153.
- [12] 王洪喆. 诺伯特·维纳. 控制论与信息传播的人文精神[J]. 全球传媒学刊, 2021, 8(2): 43-58.
WANG Hongzhe. Norbert wiener and the cybernetic humanities of the information age[J]. Global Journal and Media Studies, 2021, 8(2): 43-58.
- [13] 陆志方, 刘大成, 陈玉文, 等. 基于疾病控制论的病区输液流程再造研究[J]. 南通大学学报(医学版), 2023, 43(4):306-309.
LU Zhifang, LIU Dacheng, CHEN Yuwen, et al. Research or reengineering of infusion process in wards based on disease cybernetics[J]. Journal of Nantong University (Medical Sciences), 2023, 43(4):306-309.
- [14] 吴文强, 雷良育, 胡永伟, 等. 汽车第3代轮毂轴承滚动体数目缺失检测[J]. 汽车工程师, 2018(5):46-49, 51.
WU Wenqiang, LEI Liangyu, HU Yongwei, et al. Research on the missing detection of the third generation hub bearing rolling element of automobile[J]. Auto Engineer, 2018(5), 46-49, 51.
- [15] 何涌, 刘国安, 何伟强, 等. 计量检测在医疗设备质量保证中的作用研究[J]. 智慧健康, 2019, 5(5):57-59.
HE Yong, LIU Guoan, HE Weiqiang, et al. Research on the role of metrology detection in quality assurance of medical equipment[J]. Smart Healthcare, 2019, 5(5):57-59.
- 收稿日期: 2023-06-22
修回日期: 2023-11-10

(上接第80页)

- [9] 肖珊珊, 李越, 周艳阳, 等. 基于TCGA数据库构建三阴性乳腺癌预后相关的ceRNA调控网络及分析[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(01): 83-88, 106.
XIAO Shanshan, LI Yue, ZHOU Yanyang, et al. Construction and analysis of ceRNA regulatory network related to prognosis of triple negative breast cancer based on TCGA database[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(01): 83-88, 106.
- [10] DAI Yifei, QIANG Weijie, LIN Kequan, et al. An immune-related gene signature for predicting survival and immunotherapy efficacy in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy: CII, 2021, 70(4): 967-979.
- [11] ZHUANG Weiwei, SUN Hongwei, ZHANG Shanshan, et al. An immunogenomic signature for molecular classification in hepatocellular carcinoma[J]. Molecular Therapy Nucleic Acids, 2021, 25: 105-115.
- [12] REIMAND J, ISSERLIN R, VOISIN V, et al. Pathway enrichment analysis and visualization of omics data using g: Profiler, GSEA, Cytoscape and EnrichmentMap[J]. Nature Protocols, 2019, 14(2): 482-517.
- [13] HUANG Xingxing, KE Kun, JIN Weiwei, et al. Identification of genes related to 5-fluorouracil based chemotherapy for colorectal cancer[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13:887048.
- [14] JIN Kun, QIU Shi, JIN Di, et al. Development of prognostic signature based on immune-related genes in muscle-invasive bladder cancer: bioinformatics analysis of TCGA database[J]. Aging, 2021, 13(2): 1859-1871.
- [15] LIU Yifan, FAN Mingxiang, XIAN Shuyuan, et al. RBP7 regulated by EBF1 affects Th2 cells and the oocyte meiosis pathway in bone metastases of bladder urothelial carcinoma[J]. Frontiers in Bioscience (Landmark Edition), 2023, 28(8): 189.
- [16] 孙飞, 黎春明. 基于免疫细胞组织浸润的免疫评分模型预测前列腺癌免疫治疗效果及预后分析研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(3): 189-194.
SUN Fei, LI Chunming. Prediction of immunotherapy effect and prognosis of prostate cancer based on immune cell tissue infiltration immune score model[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(3): 189-194.
- [17] WANG Shiyuan, XIONG Yuqiang, ZHANG Qi, et al. Clinical significance and immunogenomic landscape analyses of the immune cell signature based prognostic model for patients with breast cancer[J]. Briefings in Bioinformatics, 2021, 22(4): bbab311.
- [18] BOIERI M, MALISHKEVICH A, GUENNOUN R, et al. CD4⁺ T helper 2 cells suppress breast cancer by inducing terminal differentiation[J]. Journal of Experimental Medicine, 2022, 219(7): e20201963.
- [19] 钟恋君, 王进京, 郑洪. 三阴性乳腺癌间质肿瘤浸润淋巴细胞CD4, CD8, Foxp3和PD-L1表达的临床病理意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(3): 278-283, 288.
ZHONG Lianjun, WANG Jinjing, ZHENG Hong. Clinicopathological significance for the expression of CD4, CD8, Foxp3 and PD-L1 of stromal tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2022, 38(3): 278-283, 288.
- [20] 李玥婷, 施鹏旭, 英子伟, 等. 自然杀伤细胞CD19⁺对乳腺癌患者保乳手术治疗后复发预测价值研究[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(03): 250-252.
LI Yueting, SHI Pengxu, YING Ziwei, et al. The predictive value of natural killer cells and CD19⁺ in breast cancer patients after breast conserving surgery[J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2019, 47(03): 250-252.
- [21] ISHAY-RONEN D, DIEPENBRUCK M, KALATHUR R K R, et al. Gain Fat-lose metastasis: converting invasive breast cancer cells into adipocytes inhibits cancer metastasis[J]. Cancer Cell, 2019, 35(1): 17-32.e6.
- [22] LI Xinyan, WANG Mengshen, LI Su, et al. HIF-1-induced mitochondrial ribosome protein L52: a mechanism for breast cancer cellular adaptation and metastatic initiation in response to hypoxia[J]. Theranostics, 2021, 11(15): 7337-7359.
- 收稿日期: 2023-08-22
修回日期: 2023-11-14