

基于生物信息学分析 POFUT1 表达与肿瘤免疫浸润水平及患者预后的相关性研究

于帆, 楼爽, 韦唯, 周义文 (南方医科大学深圳医院临床检验医学中心, 广东深圳 518000)

摘要: **目的** 分析蛋白-O-岩藻糖基转移酶1 (protein O-fucosyltransferase 1, POFUT1) 表达与肿瘤免疫浸润水平及患者预后的关系, 探索 POFUT1 在肿瘤免疫治疗方面的价值。 **方法** 基于泛癌数据利用 R 软件分析各类肿瘤组织中 POFUT1 表达水平变化及其与各类肿瘤患者风险比的相关性, 筛选患者预后与 POFUT1 表达相关的肿瘤类型; 利用 String 数据库构建蛋白质互作网络, 筛选以 POFUT1 关联基因并进行功能富集分析; 利用 estimate 包分析所筛选肿瘤组织 POFUT1 表达与免疫浸润评分的相关性; 利用 TIMER 数据库分析肿瘤组织 POFUT1 表达与各类免疫细胞浸润水平的相关性及免疫细胞浸润水平与患者预后的相关性。 **结果** POFUT1 在 14 类肿瘤中的高水平表达差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 与低级别胶质瘤、肺腺癌、甲状腺癌的不良预后相关 (Hazard Ratio > 1 , $P < 0.05$); POFUT1 及其关联基因高度参与 Notch 信号通路、淋巴细胞激活及免疫过程调控进程; POFUT1 表达水平与低级别胶质瘤中的 B 细胞、CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞与树突状细胞、肺腺癌中的中性粒细胞、甲状腺癌中的 B 细胞、CD4⁺T 细胞及巨噬细胞的浸润程度均呈正相关 ($|r| > 0.2$, $P < 0.05$); 上述 6 类免疫细胞高浸润程度均与低级别胶质瘤患者较差的预后相关 (Hazard Ratio > 1 , $P < 0.05$)。 **结论** POFUT1 通过对免疫调控相关进程的高度参与, 对部分肿瘤免疫浸润水平产生影响并影响患者预后, 具有成为免疫治疗靶点的潜力。

关键词: 蛋白-O-岩藻糖基转移酶1; 肿瘤免疫微环境; 免疫浸润; 泛癌分析

中图分类号: R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 02-081-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.015

Study on Correlation between Expression Level of POFUT1 and Tumor Immune Infiltration Level and Patient Prognosis Based on Bioinformatics Analysis

YU Fan, LOU Shuang, WEI Wei, ZHOU Yiwen (Clinical Laboratory Medical Center, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Guangdong Shenzhen 518000, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between expression level of protein O-fucosyltransferase 1 (POFUT1) and tumor immune infiltration level and prognosis of patients, and explore the value of POFUT1 in tumor immunotherapy. **Methods** Based on the pan-cancer data, R software was used to analyze the changes in POFUT1 expression levels of various tumor tissues and their correlation with the risk ratio of various tumor patients, and screen for tumor types related to patient prognosis and POFUT1 expression. Through the String database, a protein interaction network was constructed, POFUT1-associated genes were screened, and functional enrichment analysis was performed. The estimate software package was used to analyze the correlation between POFUT1 expression and immune infiltration score in selected tumor tissues. The TIMER database was used to analyze the correlation between the expression level of POFUT1 and various levels of immune cell infiltration, and the correlation between the infiltration level of immune cells and the prognosis of patients. **Results** The expression levels of POFUT1 were significantly high in 14 types of tumors ($P < 0.05$), and were associated with poor prognosis of low-grade gliomas, lung adenocarcinoma, and thyroid cancer (Hazard Ratio > 1 , $P < 0.05$). POFUT1 and its associated genes were highly involved in Notch signaling pathway, lymphocyte activation and immune regulation processes. The expression level of POFUT1 was positively correlated with the infiltration degree of B cells, CD8⁺T cells, CD4⁺T cells, macrophages, neutrophils and dendritic cells in low-grade gliomas, as well as positively associated with the infiltration level of neutrophils in LUAD, and B cells, CD4⁺T cells and macrophages in thyroid cancer ($|r| > 0.2$, $P < 0.05$). The high infiltration levels of the above 6 types of immune cells were correlated with the poor prognosis of patients with low-grade glioma (Hazard Ratio > 1 , $P < 0.05$). **Conclusion**

基金信息: 吴阶平医学基金会-临床科研专项资助基金 (320.6750.2021-06-30): 基于细胞 SELEX 技术的膜受体 ROBO1 核酸适配体的筛选鉴定及其在胃癌靶向治疗方向的初步应用研究; 南方医科大学深圳医院“后三甲”科研基金 (22H3AZF05): 结合多组学分析研究 POFUT1 对肿瘤免疫微环境的调控及其机制。

作者简介: 于帆 (1996-), 男, 硕士研究生, 主管技师, 主要从事临床检验诊断及生物信息学, Email: ninja_yu@outlook.com。

通讯作者: 周义文 (1965-), 男, 博士研究生, 主任技师, 主要从事临床检验诊断及分子生物学, Email: yiwenzhou21@aliyun.com。

POFUT1 was highly involved in the process of immune regulation, affecting the immune infiltration level of some tumors and further influencing patient prognosis. It may have the potential to become a target for tumor immunotherapy.

Keyword: protein O-fucosyltransferase 1; tumor immune microenvironment; immune infiltration; pan-cancer analysis

肿瘤是当前威胁人类健康的重要疾病之一^[1]。近年来对于肿瘤的大量研究使得对肿瘤的预防与诊疗水平不断提升,但目前为止,部分恶性肿瘤仍具有较高的发病率及死亡率,而肿瘤的早期发现与针对性治疗可以有效提高患者生存率^[2]。研究表明肿瘤微环境中各类免疫细胞的浸润水平对于肿瘤免疫治疗效果及患者预后具有关键影响^[3]。因此,探索肿瘤微环境中免疫细胞浸润水平的调控作用对于肿瘤免疫治疗发展具有重要意义。

蛋白-O-岩藻糖基转移酶1 (protein O-fucosyltransferase 1, POFUT1) 基因位于人类20号染色体上,其编码的POFUT1在生物学上与修饰表皮生长因子样结构域的过程密切相关。近年研究^[4-6]报道POFUT1在包括结直肠癌、膀胱癌及脑胶质瘤等肿瘤组织中均呈高水平表达,与肿瘤发生发展过程中多种生物学行为有关。同时,本研究的前期研究中针对POFUT1的初步功能分析结果与上述相关研究^[4]均提示POFUT1参与了包括Notch信号通路、抑制细胞凋亡及调控免疫反应等多个肿瘤相关进程。然而关于POFUT1与肿瘤免疫微环境变化的关联,尚未见相关报道。本研究首次运用生物信息学方法,对POFUT1在各类肿瘤组织中的表达水平变化与相应的肿瘤免疫浸润水平、免疫细胞浸润程度以及患者预后之间的关系进行了分析,旨在为探索肿瘤免疫逃逸机制或免疫治疗的靶点提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 通过UCSC数据库(<https://xenabrowser.net/>)获取标准化泛癌数据集TCGA Pan-Cancer (PANCAN),筛选POFUT1表达数据,并对表达值(TPM, Transcripts Per Kilobase of exon model per Million mapped reads)进行 $\log_2(x+0.001)$ 转换。剔除样本少于3个的肿瘤类型后获得24类肿瘤的表达数据。

1.2 方法

1.2.1 POFUT1表达水平变化及患者预后相关性分析:通过R软件(3.6.4)对各类肿瘤组织及其对应正常组织中POFUT1表达水平变化进行分析,筛选表达水平差异具有统计学意义的肿瘤类型。根据所筛选肿瘤患者的生存数据,利用survival软件包的coxph函数分析POFUT1表达与各类肿瘤患者风险比的相关性,从而筛选患者预后与POFUT1表达水平相关的肿瘤类型。

1.2.2 POFUT1蛋白质互作网络构建及功能富集分析:利用String数据库构建以POFUT1为核心的蛋

白质互作网络,并筛选POFUT1基因的关联基因,形成基因集。利用org.Hs.eg.db软件包中基因的GO注释,使用clusterProfiler软件包对该基因集进行功能富集分析。

1.2.3 对POFUT1的免疫浸润分析:利用Estimate软件包分析以得到前述筛选后肿瘤类型的免疫浸润相关参数,包括基质评分、免疫评分及综合评分。通过R软件corr.test函数计算各类肿瘤POFUT1基因与免疫浸润相关参数的相关性。利用TIMER数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)的“Gene”模块分析所筛选肿瘤类型组织中POFUT1表达水平与B细胞、CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞与树突状细胞浸润程度的相关性。

1.2.4 各类免疫细胞浸润程度与患者预后的相关性分析:利用TIMER数据库的“Survival”模块,对B细胞、CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞与树突状细胞的浸润程度与各类肿瘤患者预后进行相关性分析。

1.3 统计学分析 采用非配对Wilcoxon秩和检验分析各类肿瘤组织及其对应正常组织中POFUT1表达差异。通过时序检验(logrank test)分析POFUT1表达与各类肿瘤患者风险比的相关性。通过R软件corr.test函数计算各类肿瘤POFUT1基因与免疫浸润评分的相关性。各步骤的统计学分析部分均通过R软件完成,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义,以 $|r|>0.2$ 且 $P<0.05$ 视为存在相关性。

2 结果

2.1 POFUT1在各类肿瘤组织中表达水平及其与患者预后的相关性 在最终纳入分析的24类肿瘤中,POFUT1在18类肿瘤组织中的表达水平差异具有统计学意义,其中在14类肿瘤组织中的表达水平升高,见表1。相关性分析结果显示,POFUT1的高水平表达与3类肿瘤患者[LGG(低级别胶质瘤),LUAD(肺腺癌),THCA(甲状腺癌)]的不良预后存在相关性(Hazard Ratio >1 , $P<0.05$)。

2.2 POFUT1功能富集分析结果 对POFUT1及其关联基因的功能富集分析结果,见表2或图1,含义相同。提示其广泛参与Notch信号通路、免疫系统发育及免疫进程调控、淋巴细胞激活、血管生成、造血或淋巴器官发育等与肿瘤发展、免疫浸润水平及机体免疫反应调控密切相关的功能通路。

2.3 POFUT1与肿瘤组织免疫浸润水平的相关性 对所筛选的三类肿瘤的免疫浸润分析及相关性分析结果(表3)显示,POFUT1表达水平与低级别胶质

瘤组织的免疫评分和综合评分呈正相关关系，而与甲状腺癌组织的免疫评分和综合评分呈现负相关。

表 1 14 类高水平表达 POFUT1 肿瘤的差异表达分析			
肿瘤类型	POFUT1 表达水平 (log2(tpm+0.001))		P 值
	肿瘤组织	正常组织	
GBMA: 多形性胶质细胞瘤	4.62 ± 0.69	3.03 ± 0.28	3.20E-4
LGG: 低级别胶质瘤	4.20 ± 0.58	3.03 ± 0.28	3.40E-4
LUAD: 肺腺癌	4.03 ± 0.67	3.80 ± 0.38	9.20E-5
COAD: 结肠癌	5.15 ± 0.97	4.53 ± 0.27	2.10E-5
BRCA: 乳腺癌	4.62 ± 0.68	4.51 ± 0.38	2.80E-3
ESCA: 食管癌	4.95 ± 0.82	3.74 ± 1.36	1.40E-3
STES: 胃食管癌	4.73 ± 0.90	3.55 ± 0.95	6.80E-14
STAD: 胃癌	4.63 ± 0.91	3.48 ± 0.76	2.80E-11
HNSC: 头颈鳞状细胞癌	4.28 ± 0.79	3.20 ± 0.60	1.40E-16
LUS: 肺鳞癌	4.61 ± 0.70	3.80 ± 0.38	1.90E-31
LIHC: 肝细胞癌	4.05 ± 0.82	3.38 ± 0.52	3.20E-10
READ: 直肠癌	5.58 ± 0.81	4.39 ± 0.37	2.20E-5
KICH: 肾嫌色细胞癌	5.08 ± 0.80	4.46 ± 0.34	3.40E-9
CHOL: 胆管癌	4.13 ± 0.66	3.51 ± 0.24	1.60E3

表 2 POFUT1 及其相关基因的功能富集分析			
功能通路 ID	功能通路描述	参与基因比例	错误发现率 (FDR)
GO:0007219	Notch 信号通路	17/25	5.09E-26
GO:0008593	Notch 信号通路调控进程	15/25	7.84E-26
GO:0007166	细胞表面受体信号通路	22/25	8.64E-13
GO:0072359	循环系统发育进程	16/25	1.12E-11
GO:0048583	对刺激反应的调控进程	22/25	1.02E-9
GO:0002520	免疫系统发育进程	14/25	1.92E-10
GO:0048534	造血或淋巴器官发育进程	14/25	1.36E-10
GO:0002376	免疫系统相关进程	15/25	1.38E-5
GO:0046649	淋巴细胞激活进程	8/25	1.20E-5
GO:0001525	血管生成相关进程	11/25	3.68E-9

2.4 肿瘤组织中 POFUT1 与各类免疫细胞浸润程度的相关性 对肿瘤组织中 POFUT1 表达水平与各类免疫细胞浸润程度的相关性分析显示（表 4 或图 2），低级别胶质瘤中 POFUT1 表达水平与 B 细胞、CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及树突状细胞均呈正相关；肺腺癌中 POFUT1 表达水平与中性粒细胞的浸润程度呈正相关；甲状腺癌中 POFUT1 表达水平与 B 细胞、CD4⁺T 细胞和巨噬细胞浸润程度呈正相关，而与 CD8⁺T 细胞呈负相关。

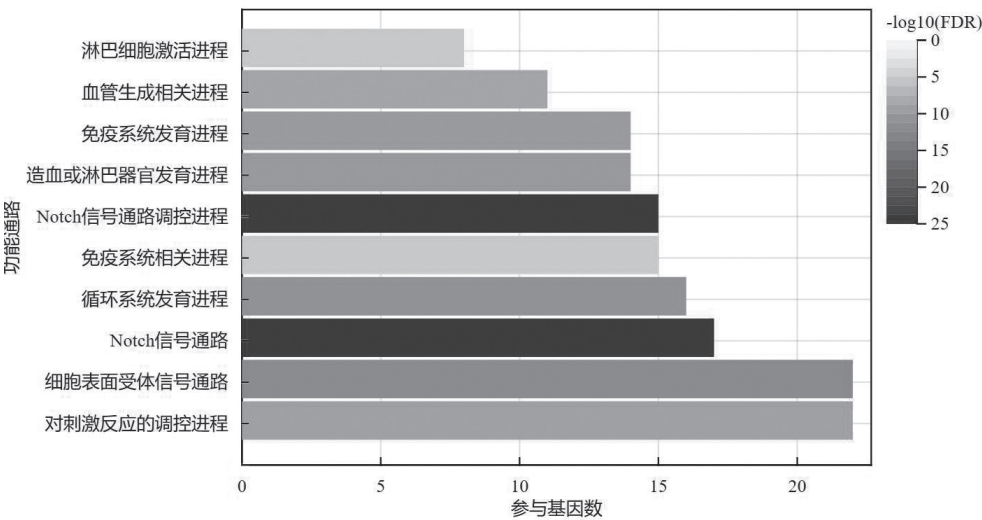


图 1 POFUT1 及其相关基因的功能富集分析

表 3 POFUT1 表达水平与三类肿瘤免疫浸润水平的相关性分析						
肿瘤类型	基质评分		免疫评分		综合评分	
	相关系数	P	相关系数	P	相关系数	P
低级别胶质瘤	0.19	2.19E-5	0.20	9.45E-6	0.20	7.27E-6
肺腺癌	-0.04	0.394	-0.22	4.80E-7	-0.15	0.001
甲状腺癌	-0.23	1.26E-7	-0.45	4.68E-26	-0.38	9.63E-20

表 4 POFUT1 表达水平与三类肿瘤不同类型免疫细胞浸润水平的相关性分析

免疫细胞	低级别胶质瘤		肺腺癌		甲状腺癌	
	偏相关系数	P	偏相关系数	P	偏相关系数	P
B 细胞	0.312	3.18E-12	-0.013	0.784	0.378	7.31E-18
CD8 ⁺ T 细胞	0.340	1.98E-14	0.081	0.074	-0.503	1.57E-32
CD4 ⁺ T 细胞	0.253	2.32E-8	0.095	0.037	0.441	1.31E-24
巨噬细胞	0.374	3.66E-17	0.103	0.023	0.420	2.70E-22
中性粒细胞	0.289	1.47E-10	0.223	7.37E-7	0.059	0.196
树突状细胞	0.358	7.03E-16	0.140	0.002	0.035	0.443

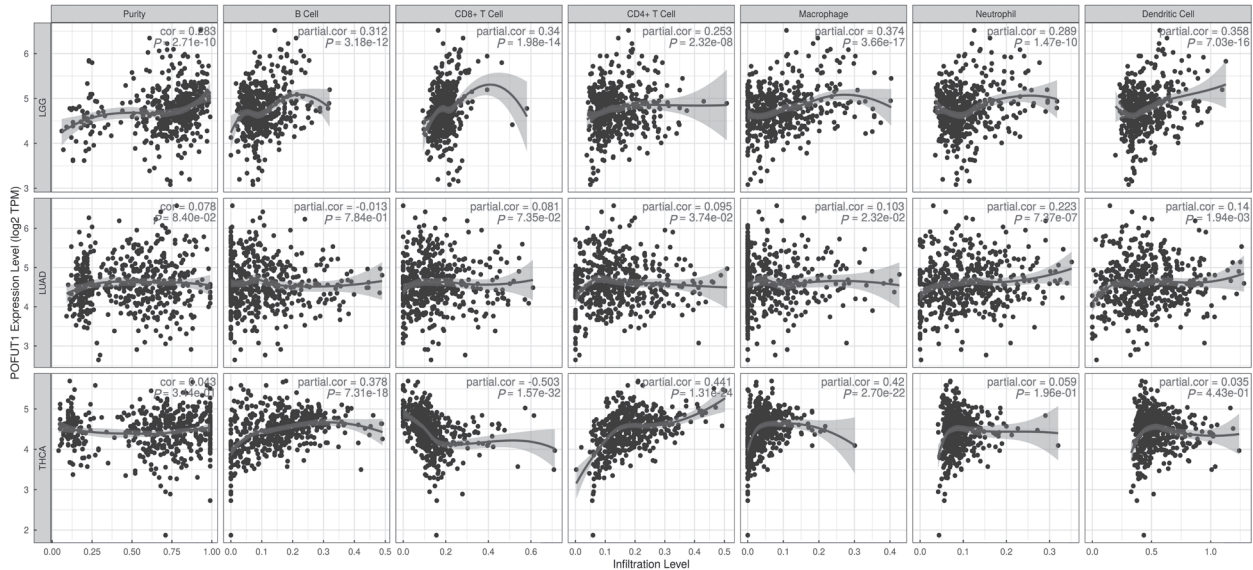


图 2 POFUT1 表达水平与三类肿瘤不同类型免疫细胞浸润水平的相关性分析

2.5 各类免疫细胞浸润程度与患者预后的相关性

B 细胞、CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及树突状细胞浸润程度与低级别胶质瘤、肺腺癌与甲状腺癌患者预后的 COX 回归分析结果

(表 5) 显示, 上述 6 类免疫细胞的高浸润程度均与低级别胶质瘤患者较差的预后相关; 肺腺癌组织中 B 细胞与树突状细胞的高浸润水平则与患者较长的生存期相关。

表 5 各类免疫细胞浸润水平与三类肿瘤患者生存预后 (风险比) 的相关性分析

免疫细胞	低级别胶质瘤		肺腺癌		甲状腺癌	
	风险比 (95%CI)	P	风险比 (95%CI)	P	风险比 (95%CI)	P
B 细胞	830.428(43.364,12 685)	1.01E-6	0.024(0.004,0.142)	2.80E-5	0.825(0.007, 103.423)	0.938
CD8 ⁺ T 细胞	19 943.510(1 320.611,301181.600)	9.49E-12	0.299(0.083,1.074)	0.064	0.100(0.75.586)	0.496
CD4 ⁺ T 细胞	47.835(6.336,361.158)	1.60E-4	0.346(0.078,1.54)	0.164	23.859(0.182,3 128.402)	0.202
巨噬细胞	296.664(52.011,1 692.124)	4.31E-11	0.577(0.094,3.539)	0.552	24.253(0.2 025 559)	0.581
中性粒细胞	881.918(66.197,11 749.39)	1.69E-7	0.366(0.055,2.452)	0.300	371.943(0.394 975 965)	0.403
树突状细胞	10.994(4.24,28.506)	5.66E-7	0.553(0.308, 0.993)	0.047	3.514(0.160,77.153)	0.425

3 讨论

近年来, 相当一部分由差异表达基因筛选的分子标志物被应用于肿瘤的早期诊断、预后评估及靶向治疗^[7]。本研究涉及的蛋白-O-岩藻糖基转移酶 1 (POFUT1) 基因同样是本课题组在既往研究中定位的差异表达基因之一。当前关于 POFUT1 在结直肠癌、膀胱癌等肿瘤发展过程中的作用已有相关报道^[4-5], 但对于该基因调控的明确肿瘤类型及具体机制尚无明确定论。本研究结果表明, 在高达

14 类肿瘤组织中, POFUT1 表达水平的升高具有统计学意义, 且与低级别胶质瘤、肺腺癌及甲状腺癌患者的生存预后存在相关性。研究证实 POFUT1 的沉默突变降低了 Notch 信号通路的活性, 抑制了肿瘤细胞的发育^[8], 这表明 POFUT1 的促瘤作用极有可能通过参与包括 Notch 信号通路在内的多个肿瘤发育调控相关途径而实现。Notch 信号通路在人体内高度保守, 广泛参与恶性肿瘤的发展过程, 主要通过对细胞增殖、凋亡的调控导致细胞恶变,

发挥致癌作用^[9]。本研究中功能富集分析结果提示 POFUT1 不仅高度参与 Notch 信号通路、血管生成过程等与肿瘤发展直接相关的进程,在淋巴细胞激活、免疫系统与免疫反应的调控进程中也有较高水平富集。此外,近期研究报道 Notch 信号通路同样参与免疫调控过程,并被定位为评估免疫治疗效果的独立预测因素^[10]。因此,对肿瘤组织 POFUT1 表达水平与免疫微环境及患者预后关系的探索可为 POFUT1 在肿瘤诊疗中的应用提供理论依据。

基于 Estimate 包的免疫浸润分析可以直观反映肿瘤组织内特定基因表达水平对肿瘤免疫微环境的相关性,免疫评分与基质评分直接反映肿瘤组织免疫浸润水平及基质组分的高低,而免疫评分和基质评分相加所得综合评分则与肿瘤细胞纯度呈负相关。本研究的结果表明,甲状腺癌中 POFUT1 的高水平表达与较低的免疫浸润程度相关,而在低级别胶质瘤中两者则呈正相关。研究指出,较低的免疫浸润水平通常表明机体转移至肿瘤免疫微环境的免疫细胞相对不足,肿瘤免疫反应或因此受到抑制^[11]。DIECI 等^[12]的研究表明,肿瘤组织免疫细胞浸润水平通常与肿瘤的恶性程度相关:预后不良的肿瘤类型往往伴随较低的免疫浸润水平;而相同类型肿瘤中免疫浸润细胞水平较低的患者通常生存预后较差。当前,基于人体天然 T 细胞提取、增殖或激活的肿瘤浸润淋巴细胞疗法对于部分实体瘤的治疗已取得一定进展,而肿瘤组织内免疫细胞的浸润水平也成为评估免疫治疗疗效的指标之一^[13]。基于本研究所示 POFUT1 表达水平与上述几类肿瘤组织免疫浸润水平的相关性,结合 POFUT1 在淋巴细胞激活及其他免疫调控相关途径的高度参与,我们认为 POFUT1 具有成为肿瘤免疫治疗靶点的潜力,但其具体调控机制尚无相关研究,仍需相关实验验证。

对 POFUT1 表达水平与肿瘤组织各类免疫细胞浸润程度的相关性分析结果显示低级别胶质瘤及甲状腺癌中 POFUT1 表达水平与 CD4⁺T 细胞及巨噬细胞浸润水平均具有正相关性,这可能与 POFUT1 的高水平表达提高 Notch 信号通路活性相关。目前对于 CD4⁺T 细胞在肿瘤免疫过程中的作用存在不同观点:辅助性 CD4⁺T 细胞可协助并增强 CD8⁺T 细胞的免疫效应^[14];但另有研究通过基于 CD4⁺T 细胞相关非编码 RNA 构建的统计模型指出,乳腺癌组织中 CD4⁺T 细胞的升高通常提示相对不良的预后与较差的免疫治疗效果^[15]。上述差异的原因可能是 CD4⁺T 细胞包括 Th1, Th2, Th17 和 Treg 等亚群,各亚群所具有的功能及其对免疫过程的影响也存在区别,如 Th1 在分泌可增强免疫效应的细胞因子的同时也抑制肿瘤相关的抗原递呈途径^[16];而 Treg

则是一类免疫反应抑制性细胞,已被证实具有促癌作用^[14]。因此,对 POFUT1 表达水平与 CD4⁺T 细胞亚群的分析或具有一定意义。

SHI 等^[17]对胶质母细胞瘤的研究报道称巨噬细胞及相关细胞因子可能通过与肿瘤干细胞一系列受体结合,促进肿瘤干细胞的生成并维持肿瘤的恶性生物学行为,这与本研究结果相符,即高水平的巨噬细胞浸润与低级别胶质瘤患者更高的风险比相关,且 POFUT1 表达水平升高与各类肿瘤组织巨噬细胞浸润水平升高也存在相关性。存在于肿瘤微环境中的巨噬细胞被定义为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs),是肿瘤免疫微环境的重要组成部分^[18]。TAMs 具有可塑性,在不同细胞因子及代谢产物的刺激下可极化为 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞。其中 M1 型巨噬细胞主要分泌 IL-1, IL-6 和 TNF- α 等炎症因子,主要发挥促进炎症反应及清除肿瘤细胞的功能,同时在免疫微环境中可促进免疫效应细胞的浸润,提升其对肿瘤细胞的吞噬能力,进而实现对肿瘤细胞生长的抑制^[19]。然而当前 M2 型巨噬细胞引起了更为广泛的关注:在多数肿瘤组织中,该类细胞可在特定细胞因子的作用下通过活化 JAK-STAT 通路促进抗炎反应,招募免疫细胞并增强免疫抑制,导致肿瘤的免疫逃逸从而促进肿瘤生长^[20];此外有研究表明 M2 型巨噬细胞参与血管生成等进程,对于肿瘤发展及转移同样具有推动作用^[21]。结合本研究结果,进一步探索 POFUT1 表达水平与包括低级别胶质瘤在内的各类肿瘤组织中 M1 型与 M2 型巨噬细胞的浸润水平的关联性,将对 POFUT1 对肿瘤免疫微环境潜在调控机制的研究具有重要意义。

本研究首次基于生物信息学分析探究 POFUT1 与肿瘤免疫浸润水平及患者预后的关系,结果提示 POFUT1 在 14 类肿瘤中高水平表达,并可能通过对 Notch 信号通路、淋巴细胞激活及免疫过程调控进程的高度参与,对低级别胶质瘤、肺腺癌及甲状腺癌组织的免疫浸润水平及 CD4⁺ 细胞、巨噬细胞等免疫细胞浸润程度产生影响,进而影响患者预后。综上所述,POFUT1 具有成为肿瘤免疫治疗靶点的潜力,但其调控机制及其对所影响的免疫细胞具体类型,尚需进一步分析及相关实验验证。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] PANJWANI A A, AGUIAR S, GASCON B, et al. Biomarker opportunities in the treatment of cancer-related depression[J]. Trends in Molecular Medicine, 2022, 28(12): 1050-1069. (下转第 174 页)

- its correlation with clinical complaints and contraceptive methods in a symptomatic egyptian cohort [J]. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 2021, 2021: 5525095.
- [40] HEIKAL E A, ELAMIR A M, HEGAZI M A, et al. Signature of real-time PCR in detection of *Trichomonas vaginalis* infection and its association with Human Papillomavirus genotype 16[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2023, 27(2): 501-510.
- [41] HUANG S H, HSU H C, LEE T F, et al. Prevalence, associated factors, and appropriateness of empirical treatment of trichomoniasis, bacterial vaginosis, and vulvovaginal candidiasis among women with vaginitis[J]. Microbiology Spectrum, 2023, 11(3): e0016123.
- [42] MIRZADEH M, OLFATIFAR M, ESLAHI A V, et al. Global prevalence of *Trichomonas vaginalis* among female sex workers: a systematic review and meta-analysis[J]. Parasitology Research, 2021, 120(7): 2311-2322.
- [43] KISSINGER P, MENA L, LEVISON J, et al. A randomized treatment trial: single versus 7-day dose of metronidazole for the treatment of *Trichomonas vaginalis* among HIV-infected women[J]. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999), 2010, 55(5): 565-571.
- [44] RAHMATI S, BAHRAMPOUR A, NASEHI M, et al. An evaluation of the diagnostic value of sputum smears microscopy and PCR relative to sputum culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis in Iran [J]. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran, 2022, 36: 112.
- 收稿日期: 2023-07-05
修回日期: 2023-10-12

(上接第85页)

- [3] WALK E E, YOHE S L, BECKMAN A, et al. The cancer immunotherapy biomarker testing landscape[J]. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2020, 144(6): 706-724.
- [4] KOMOR M A, DE WIT M, VAN DEN BERG J, et al. Molecular characterization of colorectal adenomas reveals POFUT1 as a candidate driver of tumor progression[J]. International Journal of Cancer, 2020, 146(7): 1979-1992.
- [5] WAHBY S, JARCZYK J, FIEREK A, et al. POFUT1 mRNA expression as an independent prognostic parameter in muscle-invasive bladder cancer[J]. Translational Oncology, 2021, 14(1): 100900.
- [6] LI Qi, WANG Jia, MA Xudong, et al. POFUT1 acts as a tumor promoter in glioblastoma by enhancing the activation of Notch signaling[J]. Journal of Bioenergetics and Biomembranes, 2021, 53(5): 621-632.
- [7] PIAWAH S, VENOOK A P. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: a review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Cancer, 2019, 125(23): 4139-4147.
- [8] DESCHUYTER M, PENNARUBIA F, PINAULT E, et al. Functional characterization of POFUT1 variants associated with colorectal cancer[J]. Cancers, 2020, 12(6): 1430.
- [9] LI Xinxin, YAN Xianchun, WANG Yufeng, et al. The notch signaling pathway: a potential target for cancer immunotherapy[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2023, 16(1): 45.
- [10] ZHANG Kai, HONG Xiaohua, SONG Zhengbo, et al. Identification of deleterious NOTCH mutation as novel predictor to efficacious immunotherapy in NSCLC[J]. Clinical Cancer Research, 2020, 26(14): 3649-3661.
- [11] REN Xianwen, ZHANG Lei, ZHANG Yuanyuan, et al. Insights gained from single-cell analysis of immune cells in the tumor microenvironment[J]. Annual Review of Immunology, 2021, 39: 583-609.
- [12] DIECI M V, MIGLIETTA F, GUARNERI V. Immune infiltrates in breast cancer: recent updates and clinical implications[J]. Cells, 2021, 10(2): 223.
- [13] KIM S I, CASSELLA C R, BYRNE K T. Tumor burden and immunotherapy: impact on immune infiltration and therapeutic outcomes[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 629722.
- [14] WANG Shuhang, SUN Jingwei, CHEN Kun, et al. Perspectives of tumor-infiltrating lymphocyte treatment in solid tumors[J]. BMC Medicine, 2021, 19(1): 140.
- [15] NING Shipeng, WU Jianbin, PAN You, et al. Identification of CD4⁺ conventional T cells-related lncRNA signature to improve the prediction of prognosis and immunotherapy response in breast cancer[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 880769.
- [16] HUANG Di, CHEN Xueman, ZENG Xin, et al. Targeting regulator of G protein signaling 1 in tumor-specific T cells enhances their trafficking to breast cancer[J]. Nature Immunology, 2021, 22(7): 865-879.
- [17] SHI Yu, PING Yifang, ZHOU Wenchao, et al. Tumour-associated macrophages secrete pleiotrophin to promote PTPRZ1 signalling in glioblastoma stem cells for tumour growth[J]. Nature Communications, 2017, 8: 15080.
- [18] CHRISTOFIDES A, STRAUSS L, YEO A, et al. The complex role of tumor-infiltrating macrophages[J]. Nature Immunology, 2022, 23(8): 1148-1156.
- [19] PAN Yueyun, YU Yinda, WANG Xiaojian, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 583084.
- [20] WANG Cheng, MA Cheng, GONG Lihong, et al. Macrophage polarization and its role in liver disease[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 803037.
- [21] DALLAVALASA S, BEERAKA N M, BASAVARAJU C G, et al. The role of tumor associated macrophages (TAMs) in cancer progression, chemoresistance, angiogenesis and metastasis - current status[J]. Current Medicinal Chemistry, 2021, 28(39): 8203-8236.
- 收稿日期: 2023-07-17
修回日期: 2023-09-23