

· 论 著 ·

生物信息学分析 TMEM8A 在卵巢癌中的表达水平
及其与患者预后的关系*

王 献¹, 刘 冲², 郜赵伟², 朱晓明^{1,3△}

1. 空军军医大学第二附属医院妇产科, 陕西西安 710038; 2. 空军军医大学第二附属医院检验科, 陕西西安 710038; 3. 解放军总医院海南医院妇产科, 海南三亚 572013

摘 要:目的 探究 TMEM8A 在卵巢癌中的表达水平的变化、预后价值、免疫细胞浸润和相关表达基因筛选及功能富集分析的关系。**方法** 基于 TCGA 数据, 利用 GEPIA2 对 TMEM8A 在卵巢癌中的表达进行分析; 利用 UALCAN 分析 TMEM8A 的表达水平与卵巢癌患者年龄、肿瘤分期、分级等的相关性。利用 Kaplan-Meier(KM)plotter 分析 TMEM8A 的预后价值; 利用 TIMER2.0 分析 TMEM8A 与卵巢癌组织中免疫细胞浸润的相关性; 利用 LinkedOmics 筛选 TMEM8A 表达水平相关基因, 并利用 DAVID 进行功能分析。**结果** TMEM8A 在卵巢癌组织中表达水平显著升高($P<0.01$)。TMEM8A 表达水平与患者年龄呈正相关, 与肿瘤分期无显著相关性, TMEM8A 在 II 期卵巢癌中的表达水平显著高于 III 期和 IV 期, 差异有统计学意义($P<0.05$)。TMEM8A 高表达水平与患者预后差相关($HR=1.57, P<0.0001$)。免疫浸润结果显示, TMEM8A 表达与多种免疫浸润细胞相关, 并且部分免疫细胞浸润与预后相关。TMEM8A 表达正相关基因主要参与病毒过程、蛋白质泛素化、铁硫团簇组件等生物学过程; 主要分子功能与连接酶活性、GTP 酶激活剂活性、泛素蛋白连接酶结合有关。负相关基因主要参与小亚基核糖体核糖核酸的成熟、核转录 miRNA 分解代谢过程、病毒转录、信号识别颗粒依赖性共翻译蛋白靶向膜、核糖体 RNA 加工、翻译起始生物学过程; KEGG 通路分析显示, TMEM8A 相关基因表达参与哺乳动物雷帕霉素(mTOR)信号通路($P=0.009$)和核糖体形成($P=0.033$)。**结论** TMEM8A 在卵巢癌组织中表达升高, TMEM8A 高表达的卵巢癌患者预后差。TMEM8A 在卵巢癌发生发展中的作用可能与其参与肿瘤微环境的形成、肿瘤免疫抑制、雷帕霉素(mTOR)信号通路和核糖体形成的生物学过程相关。

关键词: TMEM8A; 卵巢癌; 预后; 生物信息

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.01.003

中图法分类号: R737.31

文章编号: 1673-4130(2023)01-0017-07

文献标志码: A

Bioinformatics analysis of TMEM8A expression level in ovarian cancer
and its relationship with patients' prognosis*

WANG Xian¹, LIU Chong², GAO ZhaoWei², ZHU Xiaoming^{1,3△}

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Hainan Hospital of PLA General Hospital, Sanya, Hainan 572013, China

Abstract: Objective To explore the relationship between the expression level changes, prognostic value, immune cell infiltration and related expression gene screening and functional enrichment analysis of TMEM8A in ovarian cancer. **Methods** Based on TCGA data, GEPIA2 was used to analyze the expression of TMEM8A in ovarian cancer. UALCAN was used to analyze the correlation between TMEM8A expression level and the age, tumor stage and grade of ovarian cancer patients. Kaplan-Meier (KM) plotter was used to analyze the prognostic value of TMEM8A. TIMER2.0 was used to analyze the correlation between TMEM8A and immune cell infiltration in ovarian cancer tissues. LinkedOmics was used to screen genes related to TMEM8A expression, and DAVID was used for functional analysis. **Results** The expression level of TMEM8A was significantly increased in ovarian cancer tumor tissue ($P<0.01$). The expression level of TMEM8A was positively correlated

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81702732); 陕西省重点研发项目(2021SF-005)。

作者简介: 王献, 男, 住院医师, 主要从事妇科肿瘤方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: rao_yu_zxm@163.com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1176.R.20221214.1429.004.html>

with the patients' age, but had no significant correlation with tumor grade. The expression level of TMEM8A in ovarian cancer patients with stage II was significantly higher than that in ovarian cancer patients with stages III and IV. High expression of TMEM8A was associated with poor prognosis of patients ($HR=1.57, P<0.0001$). The results of immune infiltration showed that TMEM8A expression was associated with a variety of immune infiltrating cells, and the infiltration of some immune cells was associated with prognosis. Positive related genes expressed by TMEM8A were mainly involved in biological processes such as viral process, protein ubiquitination, and iron-sulfur cluster assembly. The main molecular functions were related to ligase activity, GTPase activator activity, and ubiquitin protein ligase binding. Negative related genes were mainly involved in the maturation of small subunit ribosomal ribonucleic acid, nuclear transcription mRNA catabolism, viral transcription, signal recognition particle-dependent co-translation protein targeting membrane, ribosomal RNA processing, and translation initiation biological processes. KEGG pathway analysis showed that TMEM8A expression-related gene expression was involved in mammalian rapamycin (mTOR) signaling pathway ($P=0.009$) and ribosome formation ($P=0.033$). **Conclusion** The expression of TMEM8A elevates in ovarian cancer tissues, and ovarian cancer patients with high expression of TMEM8A have poor prognosis. The role of TMEM8A in the occurrence and development of ovarian cancer may be related to its involvement in the biological process of tumor microenvironment formation, tumor immunosuppression, rapamycin (mTOR) signaling pathway and ribosome formation.

Key words: TMEM8A; ovarian cancer; prognosis; bioinformatics

卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,占女性所有恶性肿瘤的 2.5%^[1]。2020 年统计显示,全球卵巢癌新增约 31.4 万,在所有癌症中占 1.6%;死亡人数约 20.7 万,在所有癌症中占 2.1%,卵巢癌死亡率位居女性生殖系统三大肿瘤之首^[2]。近年来,卵巢癌的诊断率和治疗技术均有所提高,但仍有诸多问题亟待解决。因此,研究卵巢癌中表达水平显著改变的基因,对卵巢癌患者的临床诊断、预后监测及靶向治疗药物开发具有重要意义。

TMEM8A,或称 PGAP6,是一种对糖基磷脂酰肌醇(GPI)具有特异性的磷脂酶 A2,在多种细胞表面表达,参与 GPI 锚成熟的脂质重塑步骤及通过维持富含 cav1 的质膜亚区稳定的数量,间接参与了 RAC1 从细胞质到质膜的易位,稳定了质膜上的 RAC1^[3-4]。笔者前期利用卵巢癌组织的转录组测序,发现 TMEM8A 在卵巢癌组织中表达水平升高。本文利用生物信息学分析 TMEM8A 表达在卵巢癌患者的预后价值、免疫细胞浸润的关系和相关基因的筛选及功能富集分析,为探讨 TMEM8A 在卵巢癌发生发展中的作用及临床诊疗价值提供参考。

1 资料与方法

1.1 TMEM8A 表达差异分析 基于卵巢癌 TCGA 及 GTEx 数据库,利用 GEPIA2(<http://gepia2.cancer-pku.cn/>)分析 TMEM8A 在卵巢癌组织中表达水平的变化。 $|\text{Log2FC}|>1$ 及 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。利用 UALCAN(<http://ualcan.path.uab.edu/>)分析 TMEM8A 与卵巢癌患者年龄、肿瘤分级、肿瘤分期的相关性。

1.2 TMEM8A 预后价值分析 基于不同的 GSE 数据集,利用 KMPlotter(<http://www.kmplot.com/>)

分析 TMEM8A 与卵巢癌患者的总生存期(OS)进行相关性分析,自动选择最优截断点。利用 GraphPad Prism 9.0 绘制不同数据集生存分析森林图。

1.3 TMEM8A 与免疫浸润相关性分析 利用 TIMER(<http://timer.cistrome.org/>)分析 TMEM8A 表达与卵巢癌组织免疫细胞浸润的相关性及 TMEM8A 表达与免疫细胞浸润预后价值。

1.4 TMEM8A 表达相关基因筛选及功能富集分析 利用 LinkedOmics 数据库,筛选卵巢癌中与 TMEM8A 表达相关的基因(正相关及负相关基因 Top50),并利用 DAVID 对基因进行 GO 及 KEGG 通路分析,利用 R 绘制气泡图对功能分析结果进行可视化。

1.5 统计学处理 表达水平差异采用 t 检验, $|\text{Log2FC}|>1$ 及 $P<0.01$ 视为差异有统计学意义。生存分析采用 log-rank 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。免疫浸润结果以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。GO 及 KEGG 通路分析结果,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TMEM8A 在卵巢癌中表达水平显著升高 卵巢肿瘤组织中 TMEM8A 表达水平显著高于正常组织,差异有统计学意义($P<0.01$)(图 1A)。TMEM8A 在Ⅲ期和Ⅳ期卵巢癌组织中的表达水平显著低于Ⅱ期肿瘤(图 1B);TMEM8A 表达水平与卵巢癌患者年龄呈现一定程度的正相关(图 1C),TMEM8A 表达水平在不同肿瘤分级、不同种族、不同 TP53 突变状态的患者之间差异无统计学意义($P>0.05$)(图 1D、E、F)。

2.2 TMEM8A 在卵巢癌的预后价值分析 KM-

plotter 分析结果显示, TMEM8A 高表达水平与卵巢癌患者预后差相关($HR=1.57, P<0.0001$), 高表达水平组患者 OS 中位值为 35 个月; 低表达组患者 OS 中位值为 50.69 个月(图 2A)。森林图结果显示, 7 组

卵巢癌生存数据集中, TMEM8A 高表达在 6 组中与预后差相关($HR>1$), 其中, 在 GSE19829 与 GSE276512 比较, 差异有统计学意义($P=0.033; P=0.003$)(图 2B)。

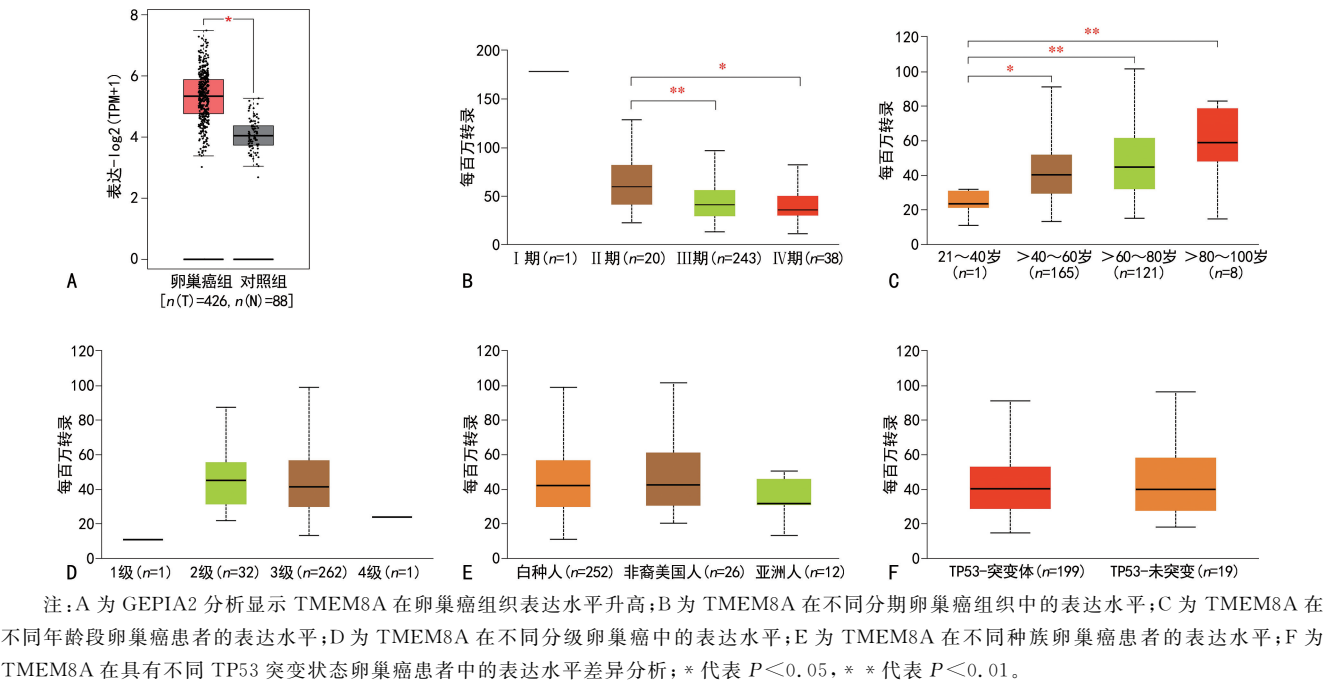


图 1 TMEM8A 在卵巢癌组织中的表达水平分析

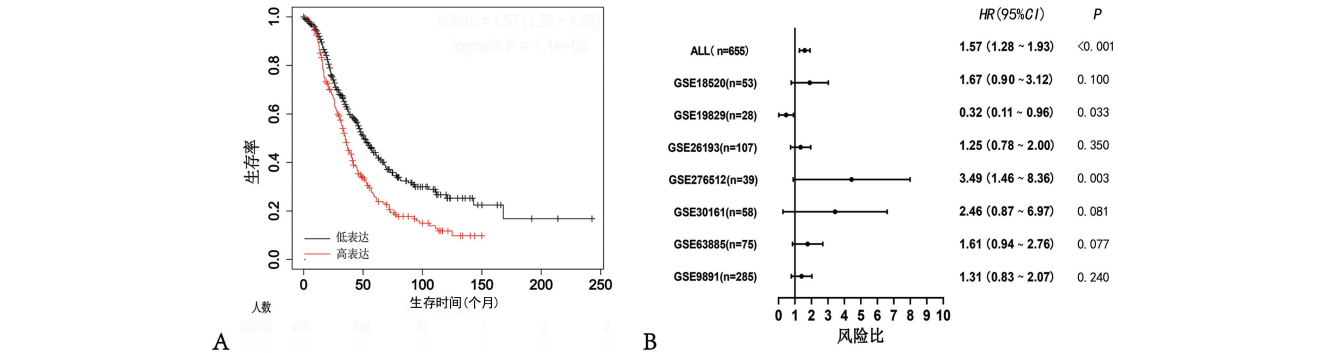


图 2 TMEM8A 在卵巢癌中的预后价值分析

2.3 TMEM8A 在卵巢癌中的表达水平与免疫细胞浸润相关性分析 TMEM8A 与肿瘤组织免疫细胞浸润的相关性分析显示, 肿瘤组织中 TMEM8A 表达水平与 CD4⁺T 细胞、调节性 T 细胞、中性粒细胞、单核细胞、肿瘤相关树突状细胞、自然杀伤细胞、癌症相关成纤维细胞、内皮细胞浸润水平呈正相关($P<0.05$); 与 CD8⁺T 细胞、CD4⁺Th1 细胞、B 细胞、单核细胞、浆细胞样树突状细胞、常见淋巴祖细胞浸润水平呈负相关($P<0.05$), 见表 1。

2.4 TMEM8A 结合免疫细胞浸润在卵巢癌的预后价值分析 在 TMEM8A 高表达的卵巢癌患者中, B 细胞幼细胞高浸润患者预后差($HR=2.84, P=0.003$); 中性粒细胞高浸润患者预后差($HR=2.89, P<0.001$)。在 TMEM8A 低表达的卵巢癌患者中, 浆

细胞高浸润患者预后好($HR=0.56, P=0.017; HR=0.39, P<0.001$); M1 巨噬细胞高浸润患者预后好($HR=0.55, P=0.027$); M2 巨噬细胞低浸润患者预后差($HR=2.11, P=0.003$); 滤泡辅助 T 细胞高浸润患者预后好($HR=0.49, P=0.005; HR=0.44, P=0.001$)。见表 2。

2.5 TMEM8A 表达相关基因筛选及功能富集分析 利用 LinkedOmics 数据库筛选了 TMEM8A 表达水平呈正、负相关基因(Top50), TMEM8A 与 ITFG3($r=0.675, P<0.001$)、PIGQ($r=0.672, P<0.001$)、CLCN7($r=0.611, P<0.001$)等基因表达水平呈正相关(图 3A), 与 PCBD2($r=-0.399, P<0.001$)、MBLAC2($r=-0.390, P<0.001$)等基因表达水平呈负相关(图 3B)。TMEM8A 呈正相关基因

主要参与病毒过程、蛋白质泛素化、铁硫团簇组件等生物学过程；主要表达于溶酶体膜、雷帕霉素 (TROC)复合物 1 和 TROC 复合体 2；主要分子功能与连接酶活性、GTP 酶激活剂活性、泛素蛋白连接酶结合有关(图 3C)。负相关基因主要参与小亚基核糖体核糖核酸的成熟、核转录 mRNA 分解代谢过程、病毒转录、信号识别颗粒依赖性共翻译蛋白靶向膜、核

糖体 RNA 加工、翻译起始生物学过程；主要表达于细胞核与核浆；主要分子功能与聚(A)RNA 结合相关(图 3D)。KEGG 通路分析显示(图 3E)，正相关基因参与哺乳动物雷帕霉素 (mTOR) 信号通路 ($P=0.009$)；负相关基因参与核糖体形成 ($P=0.033$)及新型冠状病毒感染 (COVID-19) ($P=0.067$)。

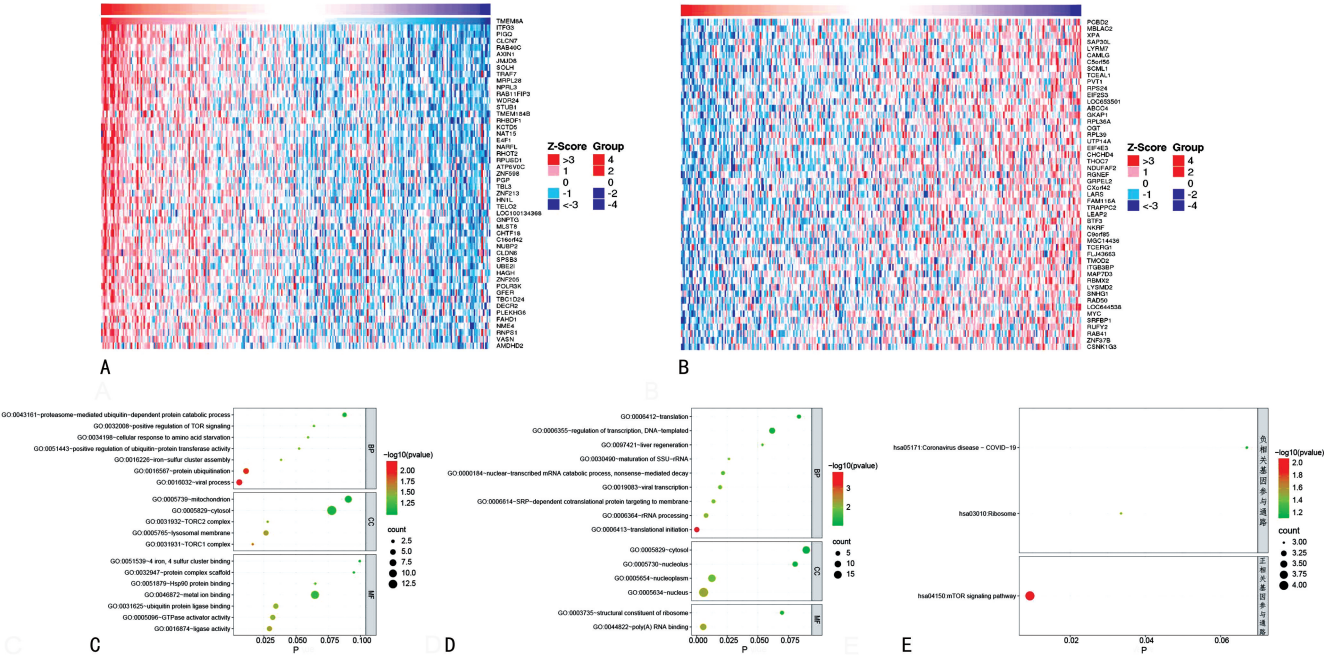
表 1 TMEM8A 表达与免疫细胞浸润的相关性分析

相关性	免疫细胞	数据库	浸润	
			<i>r</i>	<i>P</i>
正相关	CD4 ⁺ T 细胞	T cell CD4 ⁺ EPIC	0.208	<0.001
		T cell CD4 ⁺ memory resting CIBERSORT	0.138	<0.001
	T 细胞调节细胞	T cell regulatory (Tregs) QUANTISEQ	0.128	<0.001
	中性粒细胞	Neutrophil TIMER	0.144	<0.001
		Neutrophil MCP-COUNTER	0.310	<0.001
		Neutrophil QUANTISEQ	0.167	<0.001
	单核细胞	Macrophage/Monocyte MCP-COUNTER	0.169	<0.001
	髓样树突细胞	Myeloid dendritic cell QUANTISEQ	0.187	<0.001
	自然杀伤细胞	NK cell QUANTISEQ	0.198	<0.001
	癌症相关成纤维细胞	Cancer associated fibroblast EPIC	0.271	<0.001
		Cancer associated fibroblast MCP-COUNTER	0.253	<0.001
		Cancer associated fibroblast TIDE	0.277	<0.001
	内皮细胞	Endothelial cell EPIC	0.307	<0.001
		Endothelial cell MCP-COUNTER	0.281	<0.001
		Endothelial cell XCELL	0.147	<0.001
负相关	CD8 ⁺ T 细胞	T cell CD8 ⁺ QUANTISEQ	−0.149	<0.001
	CD4 ⁺ 细胞	T cell CD4 ⁺ Th1 XCELL	−0.170	<0.001
	B 细胞	B cell TIMER	−0.162	<0.001
		B cell plasma XCELL	−0.159	<0.001
	单核细胞	Monocyte QUANTISEQ	−0.248	<0.001
	浆细胞样树突状细胞	Plasmacytoid dendritic cell XCELL	−0.216	<0.001
	常见的淋巴祖细胞	Common lymphoid progenitor XCELL	−0.319	<0.001

表 2 TMEM8A 表达结合免疫细胞浸润在卵巢癌的预后分析

免疫细胞	数据库	2 vs. 1		4 vs. 3	
		<i>HR</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	<i>P</i>
CD8 ⁺ T 细胞	T cell CD8 ⁺ _EPIC	1.120	0.625	0.876	0.609
B 细胞	B cell_EPIC	0.662	0.119	0.995	0.984
	B cell naive_XCELL	0.641	0.437	2.840	0.003 05
	B cell plasma_CIBERSORT	0.795	0.339	0.928	0.744
	B cell plasma_CIBERSORT-ABS	0.555	0.017	0.807	0.351
	B cell plasma_XCELL	0.391	<0.001	0.839	0.444
中性粒细胞	Neutrophil_MCPcounter	1.430	0.176	2.890	<0.001
巨噬细胞	Macrophage M1_CIBERSORT	0.553	0.027	0.649	0.071
	Macrophage M1_CIBERSORT-ABS	0.810	0.428	0.737	0.224
	Macrophage M2_CIBERSORT	2.110	0.003	1.190	0.474
T 细胞滤泡辅助细胞	T cell follicular helper_CIBERSORT	0.487	0.005	0.999	0.996
	T cell follicular helper_CIBERSORT-ABS	0.443	0.002	0.951	0.832

注：1 为低基因表达+低免疫细胞浸润；2 为低基因表达+高免疫细胞浸润；3 为高基因表达+低免疫细胞浸润；4 为高基因表达+高免疫细胞浸润。



注:A 为 TMEM8A 表达正相关基因热图;B 为 TMEM8A 表达负相关基因热图;C 为 TMEM8A 表达正相关基因 GO 分析;D 为 TMEM8A 表达负相关基因 GO 分析;E 为 TMEM8A 表达相关基因 KEGG 分析。

图 3 TMEM8A 表达相关基因筛选及功能富集分析

3 讨 论

本研究旨在探索 TMEM8A 在卵巢癌中的表达水平变化及潜在预后价值。本研究发现, TMEM8A 在卵巢癌组织中表达水平显著升高;并且 TMEM8A 表达水平与年龄呈正相关;而在 TNM 分期中, II 期卵巢癌患者 TMEM8A 表达水平显著高于 III 期和 IV 期患者, TMEM8A 表达随着肿瘤分期的进展而降低的可能原因为: (1) TMEM8A 的表达水平可能与卵巢癌肿瘤细胞的分化程度相关, 高分化肿瘤细胞 TMEM8A 表达水平较高, 而低分化肿瘤细胞中 TMEM8A 表达水平较低。如李靖等^[5] 研究显示, SF3B1 在胰腺癌患者中表达水平升高, 但是与肿瘤分期呈负相关。 (2) TMEM8A 表达降低可能与其他肿瘤基因表达调控相关, 在肿瘤进展中, 一些肿瘤基因可能以反馈等效应影响 TMEM8A 的表达, 从而降低其表达水平, 但与 TMEM8A 功能机制相关的基因目前尚未明确, 其确切的调控机制仍需更深入的研究。 TMEM8A 高表达水平的卵巢癌患者较 TMEM8A 低表达水平患者生存时间更短, 提示 TMEM8A 表达水平可能成为卵巢癌患者的独立的预后标志物。 肿瘤组织中 TMEM8A 表达水平与 CD4⁺ T 细胞、调节性 T 细胞、中性粒细胞、单核细胞、肿瘤相关树突状细胞、自然杀伤细胞、癌症相关成纤维细胞、内皮细胞浸润呈正相关 ($P < 0.05$); 与 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ Th1 细胞、B 细胞、单核细胞、浆细胞样树突状细胞、常见淋巴祖细胞浸润呈负相关 ($P < 0.05$)。 Treg 细胞在免疫稳态调节方面发具有重要作用, Treg 细胞可促进肿瘤细胞的免疫逃逸, 促进肿瘤进展, 肿瘤组织 Treg 细胞增多提示预后不良, 研究显示, Treg 细胞可通过

损害抗肿瘤免疫反应促进卵巢癌的进展, 有研究表明 TIGIT 通过增强卵巢癌中的 Tregs 反应并介导了肿瘤免疫抑制^[6-10]。 因此, TMEM8A 与 Treg 细胞浸润呈正相关提示其可能在卵巢癌发生发展起促进作用。 中性粒细胞参与急性损伤和修复、癌症、自身免疫和慢性炎症过程, 并且可通过抑制免疫反应限制炎症对组织的损害, 但同样可能抑制抗肿瘤免疫反应^[11]。 本研究发现在 TMEM8A 高表达卵巢癌患者中, 中性粒细胞高浸润的卵巢癌患者预后差, 因而, TMEM8A 高表达卵巢癌患者的中性粒细胞高浸润提示预后不良。 树突状细胞可监测机体的感染或恶性肿瘤, 并激活特异性 T 淋巴细胞, 引发特异性免疫反应; 但肿瘤微环境的改变可导致其在肿瘤发展中起促进作用^[12], TMEM8A 在卵巢癌中表达与 DC 呈正相关提示其可能与肿瘤微环境改变相关。 单核细胞是癌症发生和发展的重要调节细胞, 有研究证实淋巴细胞-单核细胞比值(LMR)是影响卵巢癌患者预后的独立因素, 高 LMR 的患者预后较好^[13]。 自然杀伤细胞是重要的抗肿瘤免疫细胞, 其主要通过释放穿孔素和颗粒酶诱导靶细胞凋亡介导肿瘤杀伤反应, 但自然杀伤细胞活性受免疫抑制肿瘤微环境的限制, 因此, 肿瘤环境的自然杀伤细胞高浸润可能存在反馈效应^[14-15], TMEM8A 与自然杀伤细胞相关性提示其可能与肿瘤微环境改变有关。 癌症相关成纤维细胞是卵巢癌微环境中的重要部分, 其与癌细胞的相互作用促进癌症的进展, 而且, 癌症相关成纤维细胞还可以调节免疫细胞活性, 抑制抗肿瘤免疫反应, 因此, 癌症相关成纤维细胞在肿瘤组织的浸润性提示可能参与肿瘤进展及抑制肿瘤免疫过程^[16-17]。 内皮细胞不仅可以促进

肿瘤生长发育,也参与肿瘤转移过程。另外,内皮细胞也是癌症相关成纤维细胞的主要来源之一^[18]。因此, TMEM8A 与内皮细胞的浸润相关性提示其可能参与卵巢肿瘤的进展、肿瘤免疫的抑制及癌症相关成纤维细胞的形成。CD8⁺ T 细胞在清除细胞内感染、恶性细胞方面起着关键作用,并具有长期的免疫性保护,且有研究表明高 CD8⁺ T 细胞浸润患者较低 CD8⁺ T 细胞浸润患者的总生存期长^[19-20]。但是在慢性感染或癌症的情况下,CD8⁺ T 细胞暴露于持久的抗原或炎症信号会导致 CD8⁺ T 细胞的功能逐渐恶化,这种状态被称为“衰竭”^[21]。TMEM8A 与 CD8⁺ T 细胞的负相关性提示其可能参与 CD8⁺ T 细胞消耗/衰竭过程。浆细胞样树突状细胞是树突状细胞的一个亚群,能产生大量 I 型干扰素 (IFN- α),具有调节免疫系统的先天和适应性成分的作用,是癌症免疫的关键角色。MITCHELL 等^[22]研究表明,卵巢癌患者的浆细胞样树突状细胞正常活性遭到破坏,可使其作用从免疫刺激转变为免疫抑制,从而抑制抗肿瘤 T 细胞的功能。另外,本文分析显示, TMEM8A 高表达水平的卵巢癌患者中, B 细胞幼细胞高浸润患者预后差; TMEM8A 低表达水平的卵巢癌患者中, 浆细胞高浸润患者预后好; 滤泡辅助 T 细胞高浸润患者预后好, KROEGER 等^[23]和 LI 等^[24]相关研究亦有证实。在卵巢癌组织中, TMEM8A 表达正相关基因主要参与病毒过程、蛋白质泛素化、铁硫团簇组件等生物学过程。而负相关基因主要参与小亚基核糖体核糖核酸的成熟、核转录 mRNA 分解代谢过程、病毒转录、信号识别颗粒依赖性共翻译蛋白靶向膜、核糖体 RNA 加工、翻译起始等生物学过程。卵巢癌中 TMEM8A 与 PIGQ、AXIN1、CLCN7 基因表达水平呈正相关。PIGQ 参与 GPI 生物合成的第一步, TMEM8A(PGAP6)是 GPI 的加工酶,它是一种主要定位于细胞表面的 GPI 特异性磷脂酶 A2,通过调节 Cripto-Nodal 信号对胚胎发育中前后轴的形成起着至关重要的作用, GPI 锚定蛋白在不同癌症中发挥重要作用已经被证实,因而 PIGQ 与 TMEM8A 很可能通过共同参与 GPI 形成过程而参与肿瘤的发生发展^[25]。CLCN7 产物属于 CLC 氯化物通道蛋白家族,氯离子通道在质膜和胞内细胞器中起重要作用,有研究表明,各种氯离子通道通过促进肿瘤-基质相互作用和促进癌症转移在卵巢癌发生中发挥作用^[26]。AXIN1 编码的蛋白作为 Wntless/Wnt 信号通路的负调控因子,可诱导细胞凋亡,该基因的突变与肝细胞癌、肝母细胞瘤、卵巢子宫内膜腺癌和髓母细胞瘤相关。有研究表明,在恶性卵巢肿瘤中, Wntless/Wnt 通路成分的表达增加,该信号通路可能在细胞转化和肿瘤进展中具有促进作用^[27-28]。

综上所述,本文通过基于 TCGA 数据对 TMEM8A(PGAP6)在卵巢癌中表达、生存分析、临床

分期分级、肿瘤免疫浸润、以及相关基因的表达和生物分析等进行了探索,结果表明, TMEM8A 在卵巢癌组织中表达水平显著升高; TMEM8A 高表达与卵巢癌患者预后差相关。然而, TMEM8A 在卵巢癌发生发展中的作用机制尚待进一步实验研究明确。

参考文献

- [1] TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4):284-296.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [3] LEE G, FUJITA M, TAKAOKA K, et al. A GPI processing phospholipase A2, PGAP6, modulates Nodal signaling in embryos by shedding CRIPTO[J]. J Cell Biol, 2016, 215(5):705-718.
- [4] CASTRO-CASTRO A, MURIEL O, DEL POZO M A, et al. Characterization of novel molecular mechanisms favoring rac1 membrane translocation[J]. PLoS One, 2016, 11(11):e166715.
- [5] 李靖, 王一卓. SF3B1 基因在胰腺癌组织中的表达及其与肿瘤分期分化程度的相关性[J]. 安徽医学, 2022, 43(2):156-159.
- [6] TANAKA A, SAKAGUCHI S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. Cell Res, 2017, 27(1):109-118.
- [7] KOYAMA S, NISHIKAWA H. Mechanisms of regulatory T cell infiltration in tumors; implications for innovative immune precision therapies [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(7):e2591.
- [8] CAI D L, JIN L P. Immune cell population in ovarian tumor microenvironment[J]. J Cancer, 2017, 8(15):2915-2923.
- [9] SINGH M, LOFTUS T, WEBB E, et al. Minireview: Regulatory T Cells and Ovarian Cancer[J]. Immunol Invest, 2016, 45(8):712-720.
- [10] CHEN F, XU Y, CHEN Y, et al. TIGIT enhances CD4⁺ regulatory T-cell response and mediates TIGIT enhances CD4⁺ regulatory T-cell response and mediates immune suppression in a murine ovarian cancer model[J]. Cancer Med, 2020, 9(10):3584-3591.
- [11] LIEW P X, KUBES P. The neutrophil's role during health and disease[J]. Physiol Rev, 2019, 99(2):1223-1248.
- [12] PHILLIPPI B, SINGH M, LOFTUS T, et al. Effect of laminin environments and tumor factors on the biology of myeloid dendritic cells [J]. Immunobiology, 2020, 225(1):151854.
- [13] EO W K, CHANG H J, KWON S H, et al. The lymphocyte-monocyte ratio predicts patient survival and aggressiveness of ovarian cancer[J]. J Cancer, 2016, 7(3):289-296.

[14] TERRÉN I, ORRANTIA A, VITALLÉ J, et al. NK cell metabolism and tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2278.

[15] LEI X, LEI Y, LI J K, et al. Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2020, 470: 126-133.

[16] BIFFI G, TUVESON D A. Diversity and biology of cancer-associated fibroblasts[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 147-176.

[17] MHAIDLY R, MECHTA GRIGORIOU F. Role of cancer-associated fibroblast subpopulations in immune infiltration, as a new means of treatment in cancer[J]. *Immunol Rev*, 2021, 302(1):259-272.

[18] MAISHI N, HIDA K. Tumor endothelial cells accelerate tumor metastasis [J]. *Cancer sci*, 2017, 108(10): 1921-1926.

[19] REINA-CAMPOS M, SCHARPING N E, GOLDRATH A W. CD8(+) T cell metabolism in infection and cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(11):718-738.

[20] VARN F S, WANG Y, MULLINS D W, et al. Systematic pan-cancer analysis reveals immune cell interactions in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6):1271-1282.

[21] KURACHI M. CD8⁺ T cell exhaustion[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3):327-337.

[22] MITCHELL D, CHINTALA S, DEY M. Plasmacytoid dendritic cell in immunity and cancer[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 322:63-73.

[23] KROEGER D R, MILNE K, NELSON B H. Tumor-infiltrating plasma cells are associated with tertiary lymphoid structures, cytolytic t-cell responses, and superior prognosis in ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(12): 3005-3015.

[24] LI L, MA Y, XU Y, et al. TIM-3 expression identifies a distinctive PD-1 + follicular helper T cell subset, with reduced interleukin 21 production and B cell help function in ovarian cancer patients [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 57:139-146.

[25] GAMAGE D G, HENDRICKSON T L. GPI Transamidase and GPI anchored proteins: Oncogenes and biomarkers for cancer[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2013, 48(5):446-464.

[26] MUSRAP N, TUCCITTO A, KARAGIANNIS G S, et al. Comparative proteomics of ovarian cancer aggregate formation reveals an increased expression of calcium-activated chloride channel regulator 1 (CLCA1) [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(28):17218-17227.

[27] RASK K, NILSSON A, BRANNSTROM M, et al. Wnt-signalling pathway in ovarian epithelial tumours: increased expression of beta-catenin and GSK3beta[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(7):1298-1304.

[28] GATCLIFFE T A, MONK B J, PLANUTIS K, et al. Wnt signaling in ovarian tumorigenesis [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(5):954-962.

(收稿日期:2022-02-12 修回日期:2022-08-11)

(上接第 16 页)

[9] ASADI K M, HABIBI M, BOUZARI S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli*[J]. *Mol Immunol*, 2019, 108:56-67.

[10] 王云娟, 宋贵波, 苏艳丹, 等. 2013—2015 年云南省三级医院尿培养病原菌分布及耐药性分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2017, 42(7):548-560.

[11] 赵梅, 杨丹, 贾伟, 等. 2018—2020 年多中心尿标本分离菌分布及耐药性分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46(11):1008-1013.

[12] HAN R, SHI Q, WU S, et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:314.

[13] BOWLING F L, DISSANAYAKE S U, JUDE E B. Opportunistic pathogens in diabetic foot lesions[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2012, 8(3):195-199.

[14] BASSETTI M, VENA A, CROXATTO A, et al. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections [J]. *Drugs Context*, 2018, 7:212527.

[15] 王娜, 张珍珍, 张伟东, 等. 2012—2019 年医院尿培养病原菌及菌株耐药性变迁[J]. *中国抗生素杂志*, 2020, 45(9):907-911.

[16] TURJEMAN A, BABICH T, PUJOL M, et al. Risk factors for enterococcal urinary tract infections: a multinational, retrospective cohort study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(9):2005-2010.

[17] KURIYAMA A, TAKADA T, IRIE H, et al. Prevalence and appropriateness of urinary catheters in japanese intensive care units: results from a multicenter point prevalence study[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(suppl_2):S127-S130.

[18] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(4):377-387.

(收稿日期:2022-06-06 修回日期:2022-09-08)