

• 论 著 •

# 骨髓增生异常综合征的特征基因筛选及分析\*

张飞飞<sup>1</sup>,袁 红<sup>1</sup>,谢映春<sup>1</sup>,韩润川<sup>2△</sup>

1. 四川省医学科学院·四川省人民医院输血科,四川成都 610072;  
2. 陕西省中医医院检验科,陕西西安 710003

**摘要:**目的 筛选骨髓增生异常综合征(MDS)患者的疾病特征基因并分析其与免疫细胞浸润的关系。方法 从高通量基因表达数据库(GEO)中下载 MDS 患者及健康人的基因表达谱数据。应用生物信息学的方法对表达谱数据进行差异基因、加权基因共表达网络(WGCNA)及免疫细胞浸润分析。初步探究 MDS 的疾病特征基因。结果 该研究共获得 88 个差异表达基因(DEGs),其中上调基因 11 个,下调基因 77 个。基因本体(GO)富集分析显示,DEGs 在生物学过程层面主要富集于免疫应答、信号通路传导等;在细胞组分层面,DEGs 主要在细胞质膜外侧执行功能;在分子功能层面主要是结合 DNA 及蛋白质。京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析结果显示,DEGs 主要富集于原发性免疫缺陷、造血细胞谱系、B 细胞受体信号传导等。WGCNA 分析及 Lasso 回归筛选出 4 个关键的下调基因,分别是 AKAP12、ARPP21、MME、NPY。免疫浸润显示 AKAP12、ARPP21、MME、NPY 与活化 B 细胞、成熟 B 细胞、记忆 B 细胞、嗜酸性粒细胞、II 型辅助 T 细胞、Treg 细胞、活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞呈正相关,与效应记忆型 CD8<sup>+</sup> T 细胞、中央记忆 T 细胞(CD4<sup>+</sup>与 CD8<sup>+</sup>)、成熟的树突状细胞、I 型辅助 T 细胞呈负相关。结论 该研究通过 WGCNA 及 Lasso 分析筛选出了骨髓增生异常综合征患者中 4 种特征基因:AKAP12、ARPP21、MME、NPY,这些基因与免疫细胞之间有一定的相关性。以上研究结果对深入了解 MDS 的发病机制及预后评估具有一定的参考价值。

**关键词:**骨髓增生异常综合征; 加权基因共表达网络分析; 核心基因; 免疫浸润  
**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.17.015 **中图法分类号:**R551.3  
**文章编号:**1673-4130(2023)17-2122-07 **文献标志码:**A

## Selection and analysis on the feature genes in myelodysplastic syndromes\*

ZHANG Feifei<sup>1</sup>,YUAN Hong<sup>1</sup>,XIE Yingchun<sup>1</sup>,HAN Runchuan<sup>2△</sup>

1. Department of Blood Transfusion, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi 710003, China

**Abstract:** **Objective** To screen the feature genes of myelodysplastic syndrome (MDS) and analyze its relationship with immune cell infiltration. **Methods** The gene expression profiles of MDS patients and healthy people were downloaded from the high throughput gene expression database (GEO). Bioinformatics methods were used to analyze the differential gene expression, weighted network co-expression network, immune cell infiltration in the gene expression profiles, as well as exploring the key genes in MDS. **Results** A total of 88 differentially expressed genes were obtained in this study, including 11 up-regulated genes and 77 down-regulated genes. GO enrichment analysis showed that the DEGs were mainly enriched in immune response and signaling pathway during the biological process. At the cellular component level, the DEGs mainly executed functions on the outer side of the plasma membrane. At the level of molecular function, its mainly bound DNA and proteins. The results of KEGG analysis illustrated that the DEGs were mainly concentrated on the aspect of the primary immunodeficient, hematopoietic cell and lineage B cell receptor signal transduction. The Four key down-regulated genes were identified by WGCNA analysis and Lasso regression, which were AKAP12, ARPP21, MME and NPY. Immune infiltration Analysis showed that these genes were closely positively correlated with activated B cells, mature B cells, memory B cells and eosinophils, inversely, closely negatively correlated with Type I helper T cells, central memory CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> T cells. **Conclusion** In this study, four feature genes in myelodysplasia syndrome patients were screened out by WGCNA and Lasso analysis which contains

\* 基金项目:中国医学科学院创新工程项目(2016-I2M-3-024)。  
作者简介:张飞飞,女,技师,主要从事疾病免疫相关研究。△ 通信作者,E-mail:Rainlandhan@hotmail.com。

AKAP12, ARPP21, MME and NPY. Meanwhile, the feature genes had certain correlation with immune cells. The above results may do favor in further understanding of the pathogenesis and prognosis evaluation of the myelodysplastic syndrome.

**Key words:** myelodysplastic syndromes; WGCNA; Hub gene; immune infiltration

骨髓增生异常综合征(MDS)是一种异质性的髓系克隆性疾病,此类疾病患者的外周血细胞减少,且转化为急性髓细胞性白血病(AML)的风险增加,此类疾病好发于老年男性<sup>[1-2]</sup>。随着测序技术的发展,已有研究证明 MDS 患者的基因位点突变(如 DNA 甲基化、染色质修饰、RNA 剪接、转录、信号转导等)与正常造血的破坏,MDS 的形成,MDS 转化为 AML 等过程密切相关<sup>[1]</sup>,并已有部分突变基因被推荐为 MDS 的鉴别诊断和危险度分层的检测项目,如 TP53、TET2、DNMT3A 等<sup>[2-4]</sup>。得益于高通量测序的发展,研究者可从各种生物数据库挖掘疾病相关的基因,分析其基因表达情况,为深入研究提供一定的思路。本研究通过基因表达综合数据库(GEO)及生物信息学相关软件,挖掘 MDS 的疾病特征基因,旨在为探索 MDS 的发病机制、诊断、治疗及预后判断提供基础。

## 1 资料与方法

**1.1 资料搜集** 利用国家生物技术信息中心(NCBI)中 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>),以“myelodysplastic syndrome”、“homo”为关键词搜索目标芯片。纳入标准:(1)所选数据集为全基因组的 mRNA 芯片数据;(2)数据集中有疾病组和健康对照组,均不少于 10 个样本。经筛选后,采用以 GPL570 为平台的数据集 GSE4619、GSE19429、GSE58831 进行数据挖掘分析,随机将 3 组独立数据按 2:1 的比例分为训练集和测试集,即 GSE4619 与 GSE19429 合并后的校正数据作为训练集,GSE58831 作为测试集。在训练集中包含 28 个正常样本(健康对照组)、238 个 MDS 样本(疾病组);测试集中包含 11 个正常样本、159 个 MDS 样本。

## 1.2 方法

**1.2.1 MDS 的差异表达基因(DEGs)筛选** 应用 R 语言的 Limma 包对训练集中的疾病组及健康对照组进行 DEGs 的筛选(校正后  $P < 0.05$ 、 $|\log FC| > 1$ ),并绘制 DEGs 的火山图。

**1.2.2 DEGs 的基因本体(GO)功能富集及京都基因与基因组百科全书(KEGG)调控通路富集** 使用 DAVID2021(<https://david.ncifcrf.gov/>)在线分析工具对 1.2 筛选出来的 DEGs 进行 GO 功能富集和 KEGG 信号通路分析,并通过 ggplot2 包进行可视化。

**1.2.3 MDS 的加权基因共表达网络(WGCNA)分析** 应用 R 语言的 WGCNA 包对训练集的疾病组与健康对照组的表达数据进行共表达网络分析。该方法用来描述不同样本之间的基因关联模式,是对训练集中表达数据的另外一种分析方法。该方法首先通

过对基因相关系数取  $n$  次幂的方式计算任意两个基因之间的相关系数,并通过合适的 power 值构建最佳的无尺度网络,再将邻接网络转化为拓扑重叠(TOM)来计算基因之间的关系;另外,再基于 TOM 值的相异度对基因构建层次聚类树,筛选出连接度高的基因并定义为模块;再者,通过模块与疾病状态的相关系数及  $P$  值绘制模块与疾病的相关性热图;基于基因与模块之间的相关性(MM 值)、基因的重要性(GS 值)得到每个模块中的基因重要性图形和每个模块的散点图;最后,根据基因重要性的过滤条件( $geneSigFilter = 0.5$ )和基因与模块相关性的过滤条件( $moduleSigFilter = 0.8$ )筛选出每个模块的核心基因(即 Hub 基因)<sup>[5-6]</sup>。

**1.2.4 Hub 基因与 DEGs 取交集** 利用 R 语言的 venn 包对 DEGs 和模块 Hub 基因取交集,得到交集差异基因。

**1.2.5 交集差异基因的 Lasso 回归分析** 该方法是一种压缩估计,对交集差异基因进行进一步筛选。它通过构造一个惩罚函数得到一个较为精炼的模型,使得它压缩一些回归系数,即强制系数绝对值之和小于某个固定值;同时设定一些回归系数为零。用 glmnet 包对疾病的特征基因数目进行筛选。

**1.2.6 训练集和测试集中疾病特征基因的表达量** 利用 limma 包与 ggpubr 包分别将训练集、测试集的表达数据与 Lasso 回归分析筛选出来的特征基因进行分析,以 MDS 患者为疾病组,健康者为健康对照组,对每个基因进行循环并统计分析,最后绘制差异箱线图( $P < 0.05$ )。

**1.2.7 单样本基因富集(ssGSEA)分析** 该方法主要用来量化免疫浸润。运用 R 的扩展包(GSEABase 包、GSVA 包等)及免疫基因集文件对训练集中每个样本的数据进行免疫基因打分;利用 vioplot 包对免疫细胞的打分进行统计分析并可视化( $P < 0.05$ );最后对特征基因进行免疫相关性统计分析并绘制热图( $P < 0.05$ )。

**1.3 统计学处理** 采用 R4.1.2 进行统计分析。

## 2 结果

**2.1 MDS 相关 DEGs 的筛选及分析** 本研究将 GSE4619 与 GSE19429 合并后的校正数据作为训练集,绘制疾病组与健康对照组 DEGs 的火山图,见图 1。从中获得 88 个 DEGs,其中上调基因 11 个,下调基因 77 个。

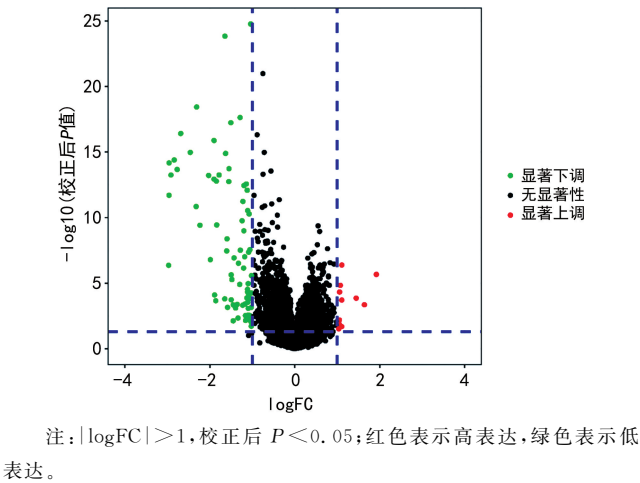


图 1 训练集中 DEGs 的火山图

**2.2 MDS 相关 DEGs 的 GO 和 KEGG 富集分析**  
使用 DAVID 数据库和 ggplot2 包对上述 DEGs 进一步分析,GO 富集分析结果显示,DEGs 在生物学过程层面主要富集于免疫应答、信号通路传导等;在细胞组分层面,DEGs 主要在细胞质膜外侧面执行功能;在分子功能层面主要是结合 DNA 及蛋白质。KEGG 富集分析结果显示,DEGs 主要富集于原发性免疫缺陷、造血细胞谱系、B 细胞受体信号传导、癌症中的转录失调、Hippo 信号通路、中性粒细胞细胞外陷阱形成。

**2.3 MDS 的 WGCNA 分析** 为了构建最佳的无尺度网络和有效的基因连接,最佳软阈值设置为 4,见图 2。随后将相似基因进行合并,共得到 8 个模块并分析其与临床性状的相关性。结果显示,黑色模块的基因重要性最强 ( $P < 0.01$ ),并且与 MDS 呈负相关 ( $cor = -0.51, P < 0.01$ ),与 HD 呈正相关 ( $cor = 0.51, P < 0.01$ ),黑色模块中一共有 99 种基因,根据  $geneSigFilter = 0.5, moduleSigFilter = 0.8$  两个条件筛选出来 5 个 Hub 基因。该模块的 MM 值与 GS 值的散点图见图 3,右上角的基因即为 Hub 基因,分别是 AKAP12、ARPP21、IGHV5-78、MME、NPY。

**2.4 Venn 图绘制及关键基因的 Lasso 回归分析**  
Venn 包取 Hub 基因与 DEGs 的交集,得出 Hub 基因包含于 DEGs;Lasso 回归分析对上述 5 个 Hub 基因进行分析,交叉验证误差最小的点所对应的值为疾病特征基因的数目,最终得到 4 个疾病特征基因,分别是 AKAP12、ARPP21、MME、NPY。见图 4。

**2.5 训练集和测试集中特征基因的表达量** 使用 limma 包与 ggpubr 包对训练集及测试集中疾病特征基因 AKAP12、ARPP21、MME、NPY 的表达进行循环和统计并可视化,在训练集中,疾病组上述 4 种特征基因的表达量下降 ( $P < 0.05$ ),见图 5;在测试集中也得出了相同的结果,见图 6。上述结果显示,与健康对照组相比,这 4 种基因的表达在疾病组中明显下调 ( $P < 0.05$ )。

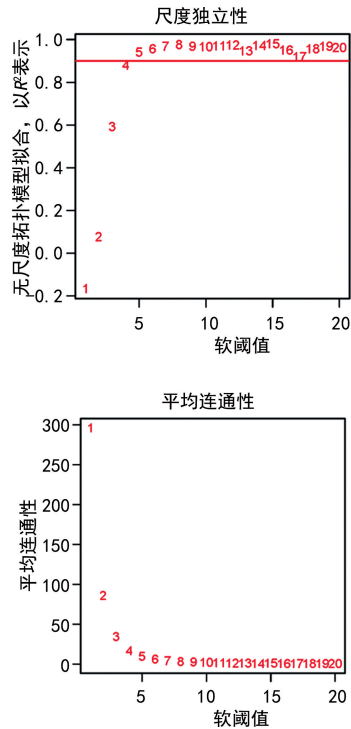


图 2 软阈值的确认

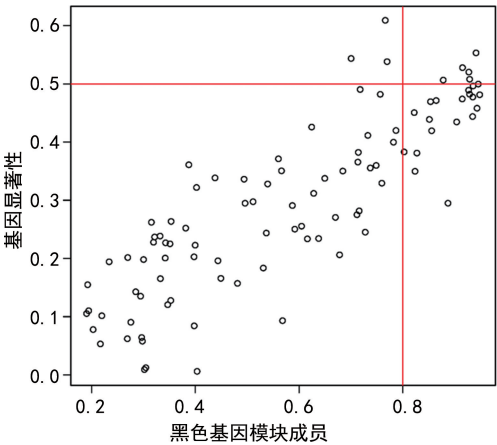


图 3 黑色模块基因模块隶属度与基因显著性相关的散点图

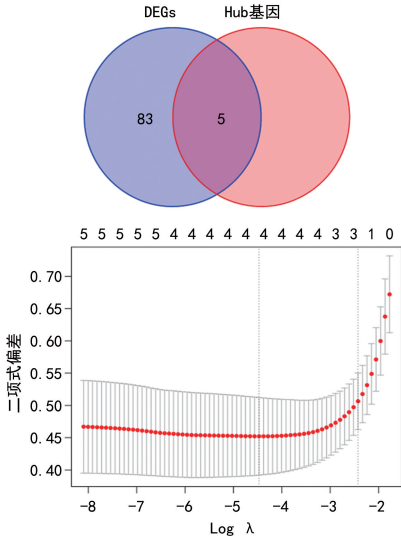
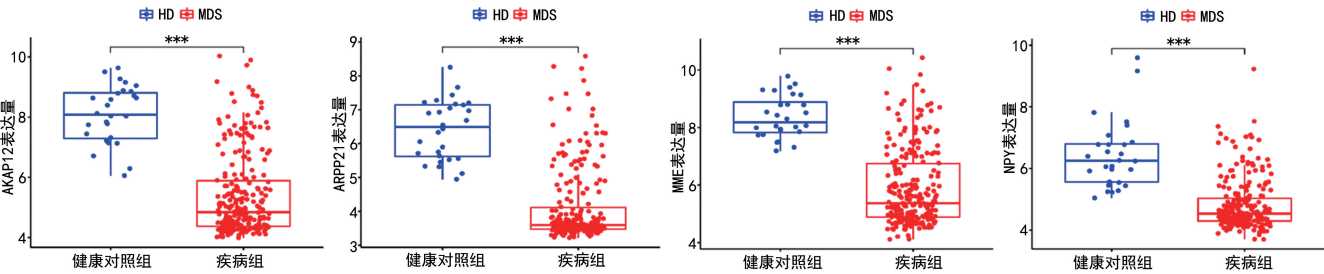


图 4 Hub 基因与 DEGs 的 Venn 图及核心基因的 Lasso 回归分析

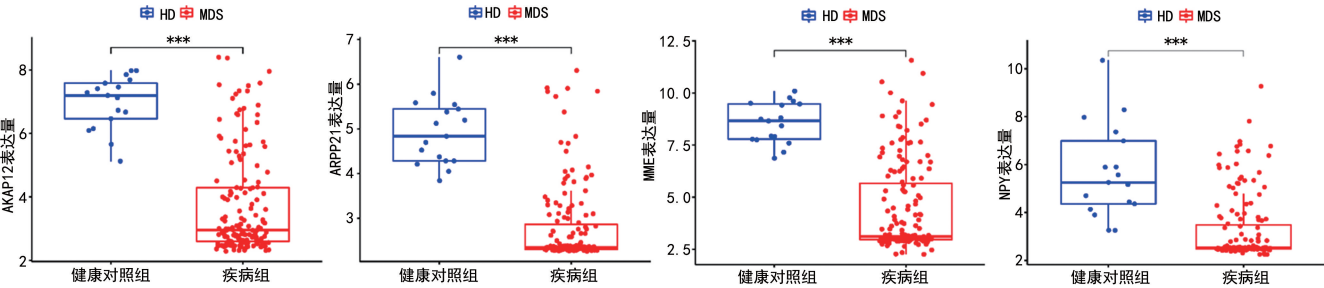
**2.6 ssGSEA 分析** 接下来对训练集中每个样本的数据进行免疫基因打分,进一步统计分析并对其进行小提琴图的绘制。在 MDS 中活化的 B 细胞、成熟 B 细胞、记忆 B 细胞、嗜酸性粒细胞的免疫浸润明显下降( $P<0.01$ ),见图 7。而在上述 4 种特征基因中,免疫细胞相关性分析结果显示,特征基因与活化的 B 细

胞、成熟的 B 细胞、记忆 B 细胞、嗜酸性粒细胞、II 型辅助 T 细胞、Treg 细胞、活化的  $CD4^{+}$  T 细胞呈正相关;与效应记忆型  $CD8^{+}$  T 细胞、中央记忆 T 细胞( $CD4^{+}$  与  $CD8^{+}$ )、成熟的树突状细胞, I 型辅助 T 细胞呈负相关,见图 8。



注:\*\*\*  $P<0.01$ ;HD 为健康对照组,MDS 为疾病组。

图 5 训练集中疾病组和健康对照组的特征基因表达量箱线图



注:\*\*\*  $P<0.01$ 。

图 6 测试集中疾病组和健康对照组的特征基因表达量箱线图

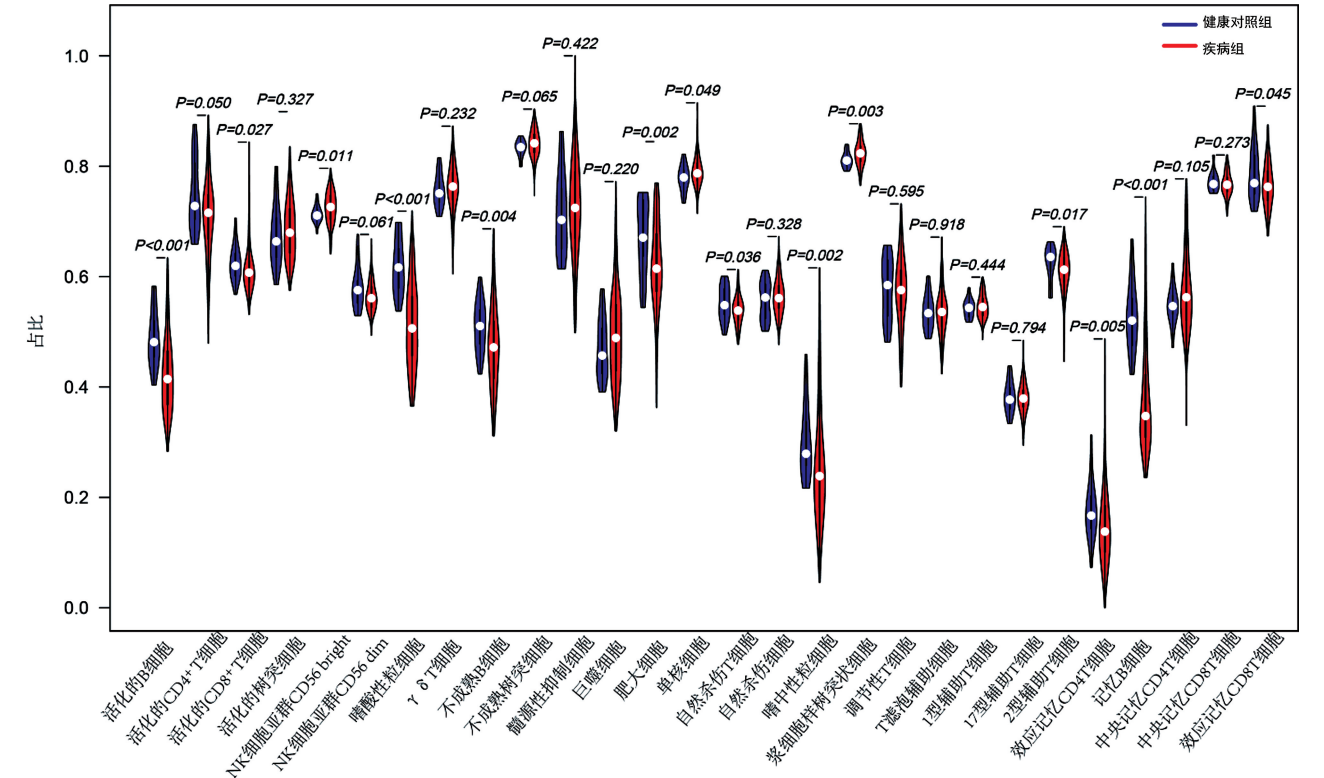
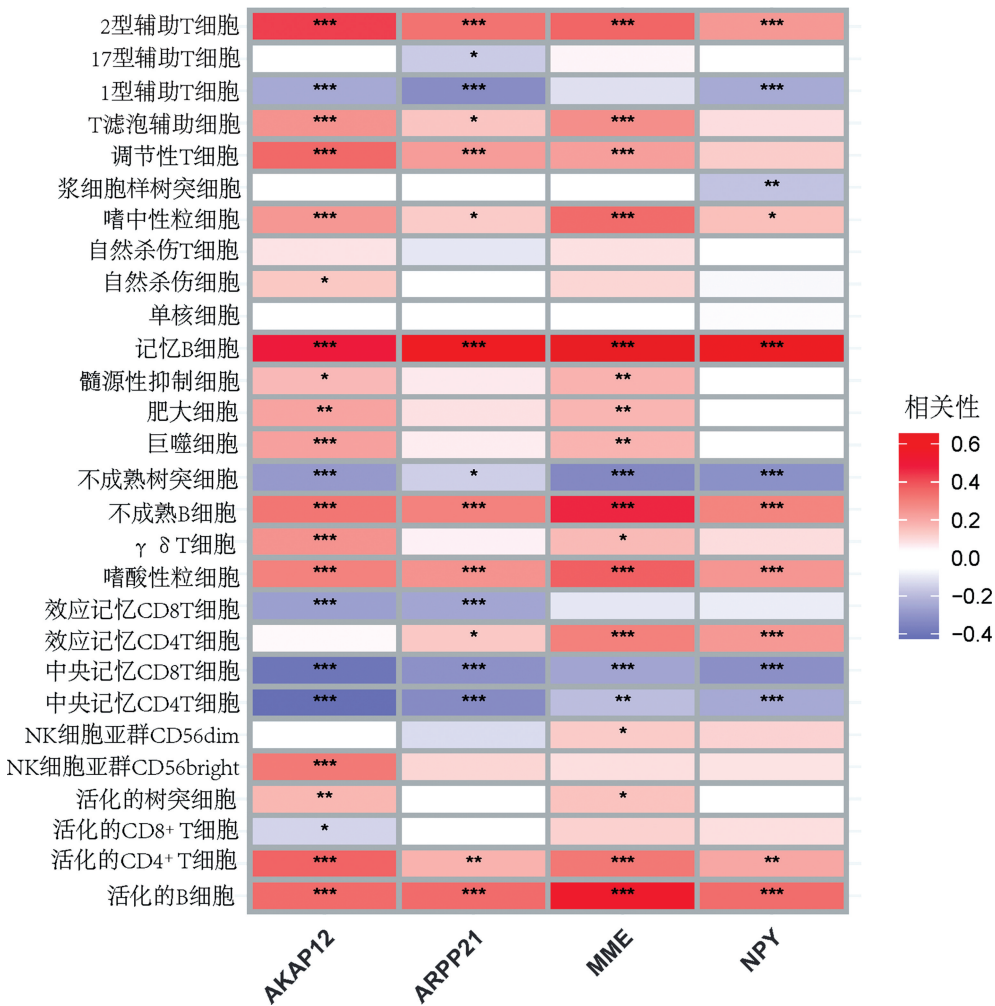


图 7 疾病组与健康对照组的免疫细胞差异分析



注: \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ ; \*\*\*  $P < 0.001$ 。

图 8 训练集中的疾病特征基因与免疫细胞之间的相关性分析

3 讨 论

MDS 是一种常见的髓系异质性疾病,此类疾病的发生通常与 AML 的发生有密切联系。此类疾病一般发生于 40 岁之后,常见的病因有化疗或放疗、烟草或有毒溶剂或农药<sup>[7]</sup>。基因突变、基因表达失控、表观遗传学改变及免疫失调在此类疾病进程中起着重要作用<sup>[8-9]</sup>。在先天性免疫应答方面,MDS 的造血干细胞中 Toll 样受体信号通路异常激活,细胞因子及炎症小体异常表达<sup>[10]</sup>;在适应性免疫应答方面,各类 T 细胞和 Treg 细胞在疾病不同的阶段呈现不同的反应<sup>[11]</sup>。另外,有一部分基因的表达异常与免疫失调存在一定联系。笔者运用生物信息学方法挖掘到疾病的 4 个特征基因(AKAP12、ARPP21、MME、NPY),再对其进行免疫浸润分析,或许对此类疾病的发病机制和预后分析有一定价值。

AKAP12 即 A 激酶锚定蛋白 12,是蛋白激酶 A 与蛋白激酶 C 的调节剂,也是一种肿瘤生长调节的负调节因子<sup>[12]</sup>。其甲基化导致的表达下调在肺癌、结直肠癌、肝癌、食管癌等多种癌症中存在,与抑制癌细胞的血管生成、增殖、趋化和侵袭有密切关系。之前的研究显示,该分子不仅在青少年粒单核细胞白血病中

呈现 DNA 高甲基化,而且在髓系恶性肿瘤(如 AML、慢性髓性白血病、MDS)中也显著下调<sup>[13-14]</sup>。Gravin/AKAP12 是 AKAP 的家族成员,其也被证实急性白血病中低表达,已有研究发现,Gravin 基因的低表达与 AML 的高复发风险之间存在一定联系<sup>[15]</sup>。而 BOULTWOOD 等<sup>[16]</sup>的研究表明,10 例 MDS 患者中有 9 例患者的 Gravin 基因呈低表达,综上所述,本研究数据分析发现的 AKAP12 在 MDS 患者总体表达量降低与以往研究结果一致。

MME 属于基质金属蛋白酶(MMP)家族(又称 CD10),称为膜金属内肽酶,MME/CD10 编码一种常见的急性淋巴细胞白血病抗原,是诊断儿童急性淋巴细胞白血病的关键细胞表面标志物<sup>[17]</sup>。同样,该基因在炎症调节、实体肿瘤的进展中有着重要意义。PIE-TRZAK 等<sup>[18]</sup>的研究表明,MMP2、MMP16 在 AML 中低表达,而 CHUNG 等<sup>[19]</sup>及 ZHAO 等<sup>[20]</sup>分别通过流式细胞实验和高通量的芯片分析技术证实 MDS 的骨髓细胞中的 MME 基因低表达,以上研究结果与本研究结果相符合。

ARPP21 表达 cAMP 调节的磷酸化蛋白 21,该蛋白富集于尾状核和小脑皮层,主要与智力发育障碍等

疾病有关,另外它还可以作为 microRNA 的调节蛋白影响靶基因的表达<sup>[21]</sup>;NPY 基因编码一种在中枢神经系统中广泛表达的神经肽,神经肽 Y 受体是 Gi/o 蛋白偶联受体家族,可能是各种代谢和心血管疾病的危险因素。有研究表明,淋巴母细胞来源的 NPY 蛋白水平在儿童 B 细胞前体的急性白血病中增高,且与疾病的临床分型、预后的有利结果有关<sup>[22]</sup>。NILIUS-ELILIWI 等<sup>[23]</sup>使用优于传统诊断方式的“光学基因组图谱”(一种广泛的基因组检测方式)检测到急性髓系白血病的 DDX3X;MLLT10 基因融合及 ARPP21 缺失。但 ARPP21 及 NPY 与 MDS 疾病的具体研究鲜见文献报道。在本研究中,ARPP21 及 NPY 在 MDS 患者中低表达,且在训练集和测试集中结果一致。

另外,本研究对训练集的基因进行了免疫打分,发现 MDS 组中的活化、成熟、记忆的 B 细胞数量低于健康对照组。而对 4 个关键基因的免疫浸润分析中,笔者发现其与活化、成熟、记忆 B 细胞呈正相关( $P < 0.001$ ),提示在 MDS 疾病中 B 细胞介导的体液免疫反应处于抑制的状态,这与之前的相关报道相符合<sup>[24]</sup>。而在细胞免疫应答中,之前的报道显示低危组的免疫系统处于激活、促炎状态;而高危组则与之相反。具体来说,低危组 MDS 患者的 Th1、Ts(细胞毒性 T 细胞)数目增高,Th1/Th2 比例高,Treg 细胞减少;而高危组的 Th1、Ts 数量逐渐减少,Th1/Th2 比例降低,Treg 细胞增多。这有利于肿瘤细胞的免疫逃逸,以及疾病向白血病快速转化<sup>[11,25]</sup>。在本研究中,对关键基因的免疫浸润分析结果显示,AKAP12、ARPP21、MME、NPY 与 Th2、Treg 细胞、活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞呈正相关,与 Th1、Ts(CD8<sup>+</sup>效应 T 细胞)及中央型记忆 T 细胞呈负相关。提示这些关键基因或许对疾病预后分组有一定价值。

最后,MDS 中免疫系统的激活与否直接影响到细胞因子的水平及炎症信号通路<sup>[10]</sup>。在差异基因的 GO 富集分析中,除了富集于免疫应答,还富集于信号通路的传导。WANG 等<sup>[26]</sup>总结了 MDS 中的信号通路失调,其中 NF- $\kappa$ B 信号通路可以影响造血干细胞的功能。而 B 细胞受体信号传导的失调也许与 B 细胞活化抑制相关<sup>[27]</sup>,深入探索关键基因与 B 细胞活化及免疫细胞变化的具体作用机制,或将为疾病的治疗与预后带来一定思考。

本研究主要运用 WGCNA 及 Lasso 回归的方式进行分析运算,筛选了 MDS 的疾病特征基因并对其与免疫细胞的关系进行了分析。本研究结果不仅证实了 AKAP12 及 MME 的水平在 MDS 中下降,更是发现了 ARPP21 及 NPY 在 MDS 中的水平变化,后续还需要收集临床标本进行多方面的验证。同时,在分析特征基因与免疫细胞之间的关系时,本研究尚未

区分 4 种关键特征基因分别在高危组和低危组 MDS 中的变化,也未深入了解免疫细胞变化的机制,应该在后续研究中进一步探索。本研究为阐述 MDS 的发病机制、MDS 与免疫细胞之间的关系、疾病的诊断及预后提供了重要的参考价值。

## 参考文献

- [1] OGAWA S. Genetics of MDS[J]. Blood, 2019, 133(10): 1049-1059.
- [2] GARCIA-MANERO G, CHIEN K S, MONTALBAN-BRAVO G. Myelodysplastic syndromes; 2021 update on diagnosis, risk stratification and management[J]. Am J Hematol, 2020, 95(11): 1399-1420.
- [3] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2): 89-97.
- [4] 庞艳彬, 吴萍, 化罗明, 等. 骨髓增生异常综合征中分子遗传学异常的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(4): 1248-1252.
- [5] GYSI D M, VOIGT A, FRAGOSO T M, et al. wTO: an R package for computing weighted topological overlap and a consensus network with integrated visualization tool[J]. BMC Bioinformatics, 2018, 19(1): 392.
- [6] PAN Y, MENG Y, ZHAI Z, et al. Identification of a three-gene-based prognostic model in multiple myeloma using bioinformatics analysis[J]. PeerJ, 2021, 9: e11320.
- [7] CAZZOLA M. Myelodysplastic syndromes[J]. New England J Med, 2020, 383(14): 1358-1374.
- [8] HAIDER M, DUNCAVAGE E J, AFANEH K F, et al. New insight into the biology, risk stratification, and targeted treatment of myelodysplastic syndromes[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2017, 37: 480-494.
- [9] MATOS A, MAGALHÃES S M M, RAUH M J. Immune dysregulation and recurring mutations in myelodysplastic syndromes pathogenesis[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1326: 1-10.
- [10] TROWBRIDGE J J, STARCZYNOWSKI D T. Innate immune pathways and inflammation in hematopoietic aging, clonal hematopoiesis, and MDS[J]. J Exp Med, 2021, 218(7): e20201544.
- [11] 荆玉婷, 赵艳红, 周晋. 骨髓增生异常综合征的免疫异常及治疗进展[J]. 2021, 29(21): 3874-3877.
- [12] 李寒春, 徐锐, 孙甫, 等. AKAP12 基因与肿瘤相互关系的研究进展[J]. 生物加工过程, 2019, 17(6): 646-650.
- [13] LOUKA E, POVINELLI B, RODRIGUEZ-MEIRA A, et al. Heterogeneous disease-propagating stem cells in juvenile myelomonocytic leukemia[J]. J Exp Med, 2021, 218(2): e20180853.
- [14] LI H. Physiologic and pathophysiologic roles of AKAP12[J]. Sci Prog, 2022, 105(3): 368504221109212.
- [15] MOSTAFA M R, YAHIA R S, ABD EL MESSIH H M, et al. Gravin gene expression in acute myeloid leukemia

[J]. Med Oncol, 2013, 30(2):548.

[16] BOULTWOOD J, PELLAGATTI A, WATKINS F, et al. Low expression of the putative tumour suppressor gene gravin in chronic myeloid leukaemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia[J]. British J Haematol, 2004, 126(4):508-511.

[17] CUTRONA G, TASSO P, DONO M, et al. CD10 is a marker for cycling cells with propensity to apoptosis in childhood ALL[J]. Brtish J Cancer, 2002, 86(11):1776-1785.

[18] PIETRZAK J, MIROWSKI M, SWIECHOWSKI R, et al. Importance of altered gene expression of metalloproteinases 2, 9, and 16 in acute myeloid leukemia: preliminary study[J]. J Oncol, 2021, 2021:6697975.

[19] CHUNG J W, PARK C J, CHA C H, et al. A combination of CD15/CD10, CD64/CD33, CD16/CD13 or CD11b flow cytometric granulocyte panels is sensitive and specific for diagnosis of myelodysplastic syndrome[J]. Ann Clin Lab Sci, 2012, 42(3):271-280.

[20] ZHAO X, YIN H, LI N, et al. an integrated regulatory network based on comprehensive analysis of mRNA expression, gene methylation and expression of long non-coding RNAs (lncRNAs) in myelodysplastic syndromes[J]. Front Oncol, 2019, 9:200.

[21] CHAI Z, ZHENG P, ZHENG J. Mechanism of ARPP21

antagonistic intron miR-128 on neurological function repair after stroke[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2021, 8(7):1408-1421.

[22] KOGNER P, ERICSSON A, BARBANY G, et al. Neuropeptide Y (NPY) synthesis in lymphoblasts and increased plasma NPY in pediatric B-cell precursor leukemia[J]. Blood, 1992, 80(5):1324-1329.

[23] NILIUS-ELILIWI V, TEMBRINK M, GERDING W M, et al. Broad genomic workup including optical genome mapping uncovers a DDX3X:MLLT10 gene fusion in acute myeloid leukemia[J]. Front Oncol, 2022, 12:959243.

[24] 肖韵悦, 林圣云, 王博, 等. 骨髓增生异常综合征与免疫细胞异常的关系[J]. 浙江医学, 2018, 40(19):2197-2200.

[25] 刘卉, 曹慧琴, 赵建强. 骨髓增生异常综合征患者外周血循环 Tfh 细胞变化及与 B 细胞功能异常的关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(4):1196-1200.

[26] WANG C, YANG Y, GAO S, et al. Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome: Clinical features, pathogenesis and therapeutic strategies[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 122:123-132.

[27] 丁宇斌, 唐旭东. 骨髓增生异常综合征进展过程中核心基因的生物信息学分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(3):344-347.

(收稿日期:2022-12-26 修回日期:2023-03-21)

(上接第 2121 页)

in non-small-cell lung cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2019, 117:107-115.

[5] KOYAMA N, AOSHIBA K, NAKAMURA H. Serum C-reactive protein level predicts clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations[J]. Cancer Invest, 2020, 38(2):122-129.

[6] GIRON P, EGGERMONT C, NOEPARAST A, et al. Targeting USP13-mediated drug tolerance increases the efficacy of EGFR inhibition of mutant EGFR in non-small cell lung cancer[J]. Int J Cancer, 2020, 148(10):2579-2593.

[7] 李红霞, 林海峰, 陶虹, 等. EGFR 复合少见突变阳性的非小细胞肺癌患者的临床特征及疗效分析[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(19):3357-3360.

[8] 张佳. PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKIs 对非小细胞肺癌治疗的研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(15):2650-2653.

[9] 史云舒, 李盼华, 李班班, 等. EGFR 基因少见突变型非小细胞肺癌的临床特征及应用 EGFR-TKIs 治疗效果评价[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(5):299-305.

[10] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. NCCN Guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2. 2021[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3):254-266.

[11] 马海玥, 贾佳, 郭会芹, 等. 肺腺癌胸水标本中 PD-L1 的蛋白表达与临床病理特征及分子改变的相关性研究[J]. 中

国肺癌杂志, 2020, 23(3):150-155.

[12] MIYAWAKI E, MURAKAMI H, MORI K, et al. PD-L1 expression and response to pembrolizumab in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2020, 50(5):617-622.

[13] 孔明, 陈雯, 刘坤坤, 等. PD-1、PD-L1 的表达与肺癌临床病理特征及预后的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(15):2904-2909.

[14] 牛羊羊, 冯美燕. EGFR 与 PD-1/PD-L1 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(2):120-123.

[15] CHEN K, CHENG G, ZHANG F, et al. PD-L1 expression and T cells infiltration in patients with uncommon EGFR-mutant non-small cell lung cancer and the response to immunotherapy[J]. Lung Cancer, 2020, 142:98-105.

[16] SINOQUET L, JACOT W, GAUTHIER L, et al. Programmed cell death Ligand 1-expressing circulating tumor cells: a new prognostic biomarker in non-small cell lung cancer[J]. Clin Chem, 2021, 67(11):1503-1512.

[17] 陈丽娥, 王识华, 洪湘, 等. 非小细胞肺癌患者 PD-L1 表达水平与临床病理特征及细胞免疫的关系[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(8):1266-1268.

(收稿日期:2022-12-19 修回日期:2023-03-30)