

基于内质网应激相关基因的卵巢癌预后模型构建及其在免疫治疗预测中的应用

罗晓静, 廖治

(电子科技大学医学院, 四川 成都 610054)

【摘要】目的: 构建基于内质网应激相关基因的卵巢癌预后模型, 系统评估其预测患者生存结局和免疫治疗反应的能力。**方法:** 整合卵巢癌患者转录组数据和临床信息, 结合机器学习算法筛选与预后相关的内质网应激相关基因。基于筛选出的关键基因构建风险评分模型, 并在独立训练集、验证集及总数据集中评估其预测效能和稳健性。结合单细胞转录组数据探讨关键基因在免疫细胞中的表达特征及潜在调控机制。**结果:** 共识别出 9 个关键内质网应激相关基因(ERBB2、NHL-RC1、CREB3L4、CALR3、MAPK13、OSBPL3、HSD11B2、SLC4A11、GJB1)($P<0.05$), 所构建模型可有效区分高低风险患者, 模型在总数据集中 5 年曲线下面积(AUC)为 0.663, 高风险组表现出 T 细胞功能障碍和免疫逃逸特征($P<0.05$)。单细胞 RNA 测序分析提示, 相关基因在特定免疫细胞和肿瘤细胞中特异性表达, 可能参与调控免疫微环境。**结论:** 本研究构建并验证了基于 9 个内质网应激相关基因的卵巢癌预后模型, 对预后具有良好的预测及免疫治疗响应评估能力, 具有潜在的临床转化价值。

【关键词】 卵巢癌; 内质网应激; 预后模型; 免疫治疗; 单细胞转录组; 生物信息学

【中图分类号】 R711 **【文献标志码】** A

Construction and application of an endoplasmic reticulum stress-related gene prognostic model in ovarian cancer for predicting immunotherapy response

LUO Xiao-jing, LIAO Zhi

(School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To construct a prognostic model for ovarian cancer based on endoplasmic reticulum stress-related genes (ERSRGs) and systematically evaluate its ability to predict patient survival outcomes and response to immunotherapy. **Methods:** Transcriptomic data and clinical information of ovarian cancer patients were integrated, and machine learning algorithms were applied to identify ERSRGs associated with prognosis. A risk score model was developed based on the selected key genes, and its predictive performance and robustness were assessed in independent training, validation, and overall cohorts. Single-cell transcriptomic data were further utilized to explore the expression patterns and potential regulatory mechanisms of these key genes within immune cells. **Results:** 9 key ERSRGs (ERBB2, NHLRC1, CREB3L4, CALR3, MAPK13, OSBPL3, HSD11B2, SLC4A11, GJB1) were identified ($P<0.05$). The constructed model effectively stratified patients into high- and low-risk groups, demonstrating a 5-year AUC of 0.663 in the overall cohort. The high-risk group exhibited characteristics of T cell dysfunction and immune escape ($P<0.05$). Single-cell RNA sequencing analysis revealed specific expression of these genes in certain immune cell subtypes and tumor cells, suggesting their potential role in modulating the immune microenvironment. **Conclusion:** A novel prognostic model based on nine ERSRGs was successfully constructed and validated for ovarian cancer, demonstrating robust performance in predicting both prognosis and immunotherapy response. This model provides a theoretical foundation and a potential clinical tool for individualized treatment strategies, showing promising translational value.

【Key words】 Ovarian cancer; Endoplasmic reticulum stress; Prognostic model; Immunotherapy; Single-cell transcriptome; Bioinformatics

卵巢癌(ovarian cancer, OV)作为致死率最高的妇科恶性肿瘤, 约 70% 的患者确诊时已为晚期, 其 5 年生存率不足 30%。当前标准治疗方案以肿

瘤细胞减灭术联合铂类化疗为主, 但肿瘤异质性导致的耐药复发仍是临床瓶颈^[1-2]。尽管聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂和抗血管内皮生长因

子(VEGF)单克隆抗体等靶向药物的引入改善了部分患者的预后,其疗效仍受生物标志物缺失的限制^[3]。近年来,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的免疫抑制状态被证实是 OV 进展和治疗抵抗的关键因素^[4],而免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在 OV 中的响应率仅 10%~15%^[5],凸显筛选精准免疫治疗获益人群的迫切需求。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)作为细胞应对蛋白质稳态失衡的核心机制,通过未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)调控肿瘤增殖、转移及化疗抵抗^[6-8],在 OV 中,ERS 激活的 IRE1、PERK 与 ATF6 通路可促进顺铂耐药,而靶向 GRP78 等 ERS 分子可恢复化疗敏感性^[9]。尤为重要的是,ERS 相关基因(ERSRGs)与 TME 重塑密切相关^[10],ERS 可诱导肿瘤细胞表达 PD-L1 等免疫抑制分子,也通过巨噬细胞极化及 T 细胞耗竭介导免疫逃逸^[11]。这些证据提示,ERS 可能是连接肿瘤生物学行为与免疫微环境的枢纽。

尽管 ERS 在卵巢癌中的功能逐渐受到关注,但仍缺乏基于多基因整合的预后评估体系^[12]。ERSRGs 对 OV 免疫微环境特别是免疫细胞亚群功能的调控也尚未系统解析。通过 ERS 特征预测免疫治疗响应的潜力亟待验证。因此,构建基于多组学的 ERSRG 预后模型,并阐明其免疫调控机制,将为 OV 的精准分型和免疫治疗策略优化提供新视角。本研究整合转录组、单细胞测序及临床数据,首次建立基于机器学习的 ERSRG 预后特征。该研究不仅为 OV 预后评估提供新型生物标志物工具,更可能推动 ERS 靶向治疗与免疫治疗的联合策略开发。

1 材料与方法

1.1 数据获取与预处理

1.1.1 数据来源 从 TCGA-OV 项目(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)获取 620 例卵巢癌组织及 12 例正常组织的 RNA-seq 数据(FPKM 格式)。经质控后保留 428 例肿瘤样本。从 GEO 数据库(GSE66957, GPL15048 平台)下载 57 例 OV 及 12 例正常样本的微阵列数据,经 limma 包进行背景校正、分位数标准化及 log2 转换。下载 GEO 数据集 GSE184880(7 例 OV 肿瘤组织+5 例正常卵巢组织),包含约 50 000 个细胞的 scRNA-seq 数据(10x Genomics 平台)。基于 GeneCards(v5.0)筛选 Relevance Score > 7 的基因,整合得到 1 556 个 ERSRGs。

1.1.2 数据集划分 将 TCGA-OV 队列($n=428$)按 7:3 比例随机分配为训练集($n=300$)和验证集($n=128$),两组间年龄、分期等一般资料无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 关键 ERSRGs 筛选

采用三阶段整合策略:使用 limma 分析 GSE66957 中 OV vs 正常组织的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs) ($|\log FC|>2$, $FDR<0.05$),获得 1 688 个 DEGs。基于 TCGA 训练集表达矩阵,采用 WGCNA(v1.72)筛选与临床分期相关的基因模块:过滤低表达基因(MAD 值在所有基因中排名前 75%,且 $MAD>0.01$),选择软阈值 $\beta=20$ (满足 scale-free topology, $R^2>0.85$),设置 minModuleSize=80, mergeCutHeight=0.35,通过皮尔逊相关系数计算模块特征基因(ME)与临床表型二分类变量(患病/未患病)的相关性,并通过基因显著性($GS>0$)和模块成员度($MM>0$)筛选关键模块。取 WGCNA 模块基因、DEGs 与 ERSRGs 的三者交集,获得候选预后相关 ERSRGs。

1.3 预后模型的构建与验证

采用单变量 Cox 回归,在训练集中筛选与总生存期(OS)相关的候选 ERSRGs($P<0.05$);在 glmnet(v4.1.9)中采用 LASSO-Cox 回归进行特征降维(10 折交叉验证, λ 通过 1-SE 准则确定)。将 LASSO 筛选基因纳入 Cox 逐步回归模型,最终构建风险评分模型:风险评分 = $\sum(\beta_i \times \text{ExprGene}_i)$ 。以训练集风险评分中位值为 cutoff,划分高/低风险组,并在验证集及全队列中验证。采用生存分析的 Kaplan-Meier 曲线(Log-rank 检验)建立时间依赖性受试者工作特征(timeROC)曲线。timeROC 包计算 1/3/5 年曲线下面积(AUC)。采用多因素 Cox 回归分析,校正年龄、分期等变量,评估风险评分(risk score)的独立预后价值。

1.4 免疫微环境与治疗响应预测

通过 TIDE 平台(<http://tide.dfci.harvard.edu>)分析肿瘤免疫逃逸机制及免疫治疗应答潜力。使用 ggpubr 包比较高低风险组间免疫治疗响应相关指标,包括肿瘤免疫功能障碍和排斥(tumor immune dysfunction and exclusion, TIDE)评分、免疫功能障碍评分、免疫排斥评分及微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)状态的差异。

1.5 单细胞测序数据处理及细胞定位

对 GSE184880 数据集进行严格质控:剔除基因数 < 200 或 > 9 000 的细胞,以及线粒体基因占比 > 75% 的细胞。使用 NormalizeData 函数进行数据标准化,选择前 2 000 个高变基因。通过 PCA 降维

(前 20 个主成分)和 UMAP 聚类(resolution=0.6)后,基于 SingleR 包和已知细胞标记基因进行细胞类型注释。采用 Findallmarkers 函数(logfc.threshold=0.25)鉴定不同细胞间标记基因,最后,查看基因的细胞定位。

1.6 临床转化工具开发

整合 RiskScore 与临床分期,通过 rms 包可视化 1/3/5 年生存概率预测模型。Bootstrap 重抽样(1 000 次)评估预测准确性。

1.7 统计学分析

使用 R 4.5.1 软件完成数据分析。Pearson 相关性分析用于评估 ME 与临床特征的相关性,两组正态分布数据之间的比较采用独立样本 *t* 检验;预测卵巢癌生存结局的 ERSRG 特征采用 Cox 回归分析;预后模型的临床验证与效能评估采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 关键内质网应激基因的筛选与预后模型构建

通过对 GSE66957 数据集的差异表达分析,共鉴定出 540 个上调基因和 1 148 个下调基因(*P*<0.05,|logFC|>2)(图 1A)。热图显示 DEGs 在组间不同表达模式(图 1B)。使用 WGCNA 进行模块分类,软阈值设为 20 以确保无尺度拓扑特性(图 2A)。基因层次聚类分析鉴定出 7 个共表达模块(图 2B)。相关性分析显示,绿色模块(*r*=0.9,*P*<0.001)、青绿色模块(*r*=0.85,*P*<0.001)与灰色模块(*r*=0.83,*P*<0.001)与卵巢癌相关(图 2C),基于基因显著性(*GS*>0)和模块成员度(*MM*>0)标准,从上述三个模块中共筛选出 15 441 个关键基因(图 2D)。将 15 441 个 WGCNA 模块关键基因、DEGs 与 1 556 个 ERSRGs 取交集,最终获得 69 个候选 ERSRGs(图 2E)。基于上述候选基因,研究通过三阶段筛选预后标志物:首先利用单变量 Cox 回归初筛 13 个生存相关基因(*P*<0.05)(表 1);再经 LASSO 回归降维(*λ*=0.025)保留 13 个基因(图 3

A-B);最终通过多变量 Cox 逐步回归确定 9 个核心基因。由此构建风险评分模型:风险评分=(1.4197×ERBB2 的表达水平)+(−0.3425×NHLRC1 的表达水平)+(−1.0608×CREB3L4 的表达水平)+(−2.1825×CALR3 的表达水平)+(−0.6485×MAPK13 的表达水平)+(−0.7721×OSBPL3 的表达水平)+(−0.3279×HSD11B2 的表达水平)+(0.3417×SLC4A11 的表达水平)+(−0.2239×GJB1 的表达水平)。

表 1 风险和保护因素的风险比(HR)和 95%置信区间(CI)				
基因	HR 值	95% CI	P 值	因素类型
UCP2	0.352	0.151~0.823	0.016	保护
RAB8A	0.401	0.162~0.992	0.048	保护
ERBB2	2.438	1.224~4.856	0.011	风险
NHLRC1	0.629	0.419~0.944	0.025	保护
CREB3L4	0.424	0.202~0.892	0.024	保护
CALR3	0.083	0.011~0.645	0.017	保护
MAPK13	0.497	0.315~0.785	0.003	保护
OSBPL3	0.609	0.376~0.988	0.045	保护
MX1	0.686	0.508~0.925	0.013	保护
HSD11B2	0.629	0.409~0.968	0.035	保护
SLC4A11	1.419	1.062~1.896	0.018	风险
GJB1	0.689	0.536~0.884	0.003	保护
APOA1	0.789	0.628~0.991	0.042	保护

采用单变量 Cox 比例风险回归模型分析各基因与总生存期的关联,结果以风险比(hazard ratio,HR)及其 95%置信区间(confidence interval,CI)表示。*P*<0.05 的基因被视为具有统计学意义。*HR*>1 代表风险因素;*HR*<1 代表保护因素。

2.2 预后模型的临床验证与效能评估

在训练集(*n*=300)中,低风险组患者中位总生存期优于高风险组(5.72 年 *vs.* 2.96 年,*HR*=0.364,*P*<0.001)。尽管验证集(*n*=128)因样本量限制未达统计学意义(3.46 年 *vs.* 3.45 年,*HR*=1.002,*P*=0.980),但全队列分析(*n*=428)证实低风险组患者的死亡风险显著低于高风险组,其中位生存期也相应更长(4.62 年 *vs.* 3.03 年,*HR*=0.490,*P*<0.001)(图 3C-E)。时间依赖性 ROC 曲线显示,模型在全队列中具有稳定预测效能(5 年 *AUC*=0.663)(图 3F)。多因素 Cox 回归进一步证实年龄是独立于风险评分和分期的预后因子(全队列 *HR*=1.020,*P*<0.001)(图 3G),凸显其临床适用性。

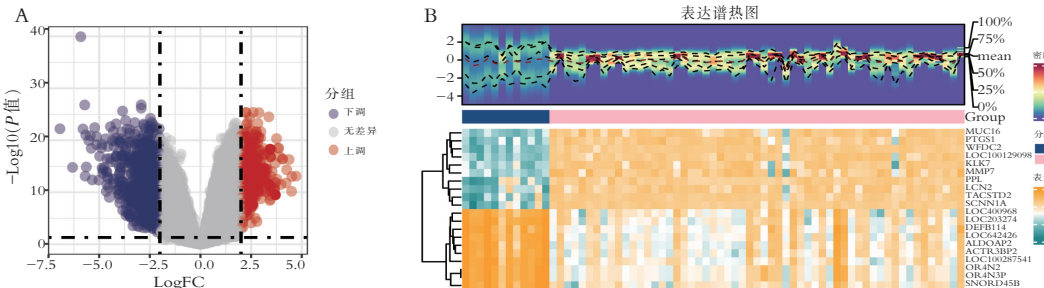


图 1 差异表达基因分析 A.OV 患者与正常对照组之间 DEGs 的火山图。B.OV 患者与正常对照组之间 DEGs 的表达谱。

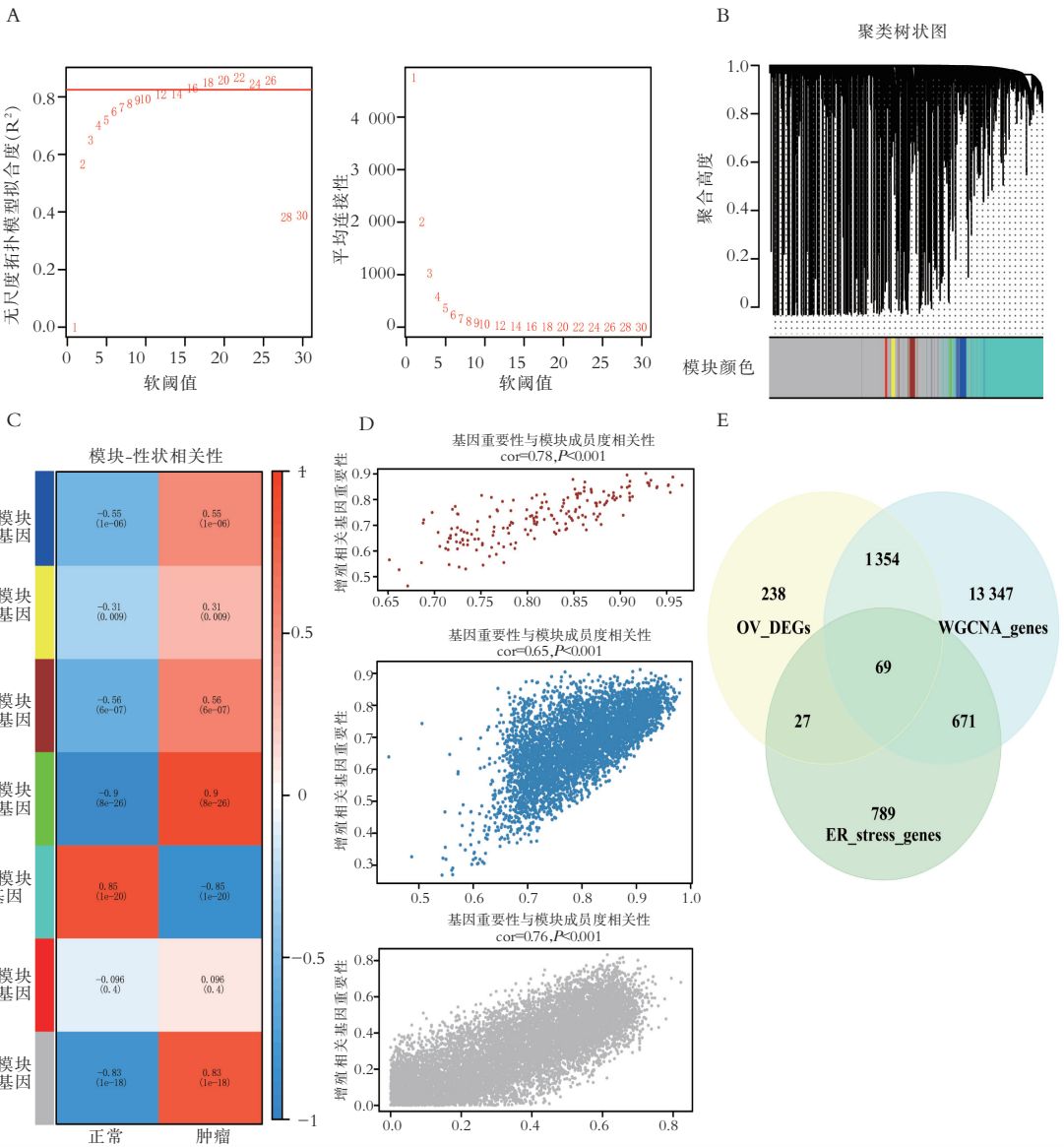
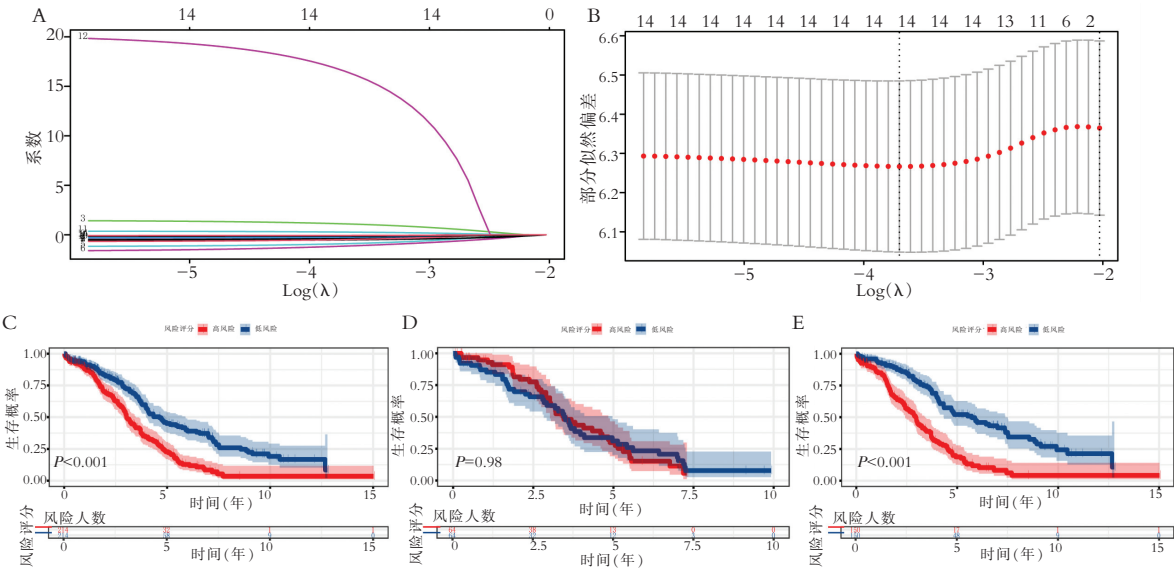


图 2 关键内质网应激基因的筛选

A. 无尺度指数分析用于各种软阈值功率的软阈值功率和平均连接性分析;B. 基于拓扑重叠矩阵(TOM)相异度的基因层次聚类树状图, 不同颜色代表不同共表达模块;C. 模块与临床特征之间关系的热图,特别是肿瘤组与正常对照组之间的关系;D. 分别为绿色模块、青绿色模块及灰色模块中基因重要性(GS)和模块成员度(MM)之间的散点图;E. Venn 图显示了 DEGs,ERSRGs 和 WGCNA 模块关键基因之间的重叠基因。TOM,拓扑重叠矩阵;GS,基因重要性;MM,模块成员度。



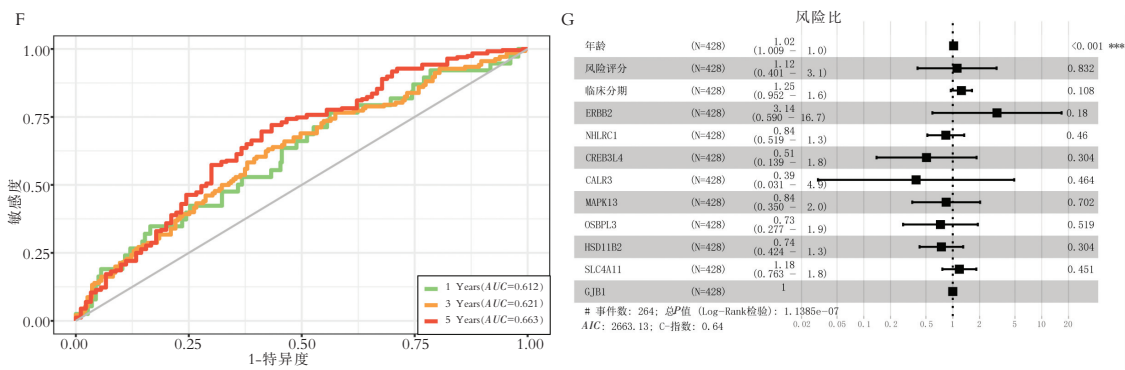


图 3 预后模型的临床验证与效能评估

A. LASSO 系数分布;B. LASSO 模型中 lambda 的选择;C-E. 分别为训练集、验证集、全队列中高、低风险组患者总体生存率的 Kaplan-Meier 曲线(组间比较采用 Log-rank 检验);F. 全队列中预后模型的 1、3 及 5 年时间依赖性 ROC 曲线;G. 全队列中的因素 COX 回归分析森林图。*** $P<0.001$ 。

2.3 风险评分与肿瘤免疫微环境的交互作用

通过 TIDE 平台对高低风险组患者的免疫治疗响应特征进行系统性评估。结果显示,高风险组患者呈现免疫逃逸($P<0.01$)(图 4A),包括更强的 T 细胞功能障碍($P<0.001$)与 T 细胞排斥($P<0.001$)(图 4B-C),提示其肿瘤微环境可能更不利于免疫治疗应答。相比之下,低风险组患者表现出更明显的 MSI 特征($P<0.01$)(图 4D)。

2.4 单细胞分辨率下的枢纽基因的分布和表达

通过对 59 324 个单细胞转录组数据的解析 (GSE184880),研究绘制了卵巢癌微环境细胞图谱,涵盖肿瘤细胞、T 细胞、巨噬细胞等 6 类群体(图 5A-B)。关键基因的空间定位表明:ERBB2、CREB3L4 特异性高表达于恶性上皮细胞;GJB1、OSBPL3 在 T 细胞中富集;MAPK13 主要定位于巨噬细胞(图 5C-G)。

噬细胞(图 5C-G)。

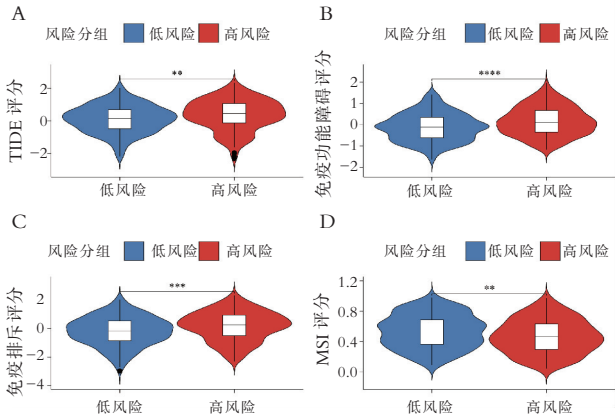


图 4 风险评分与肿瘤免疫微环境的交互作用

A. TIDE 小提琴图;B. Dysfunction 小提琴图;C. Exclusion 小提琴图;D. MSI 小提琴图。图中数据以中位数±四分位距表示, ** $P<0.01$,*** $P<0.001$ 。

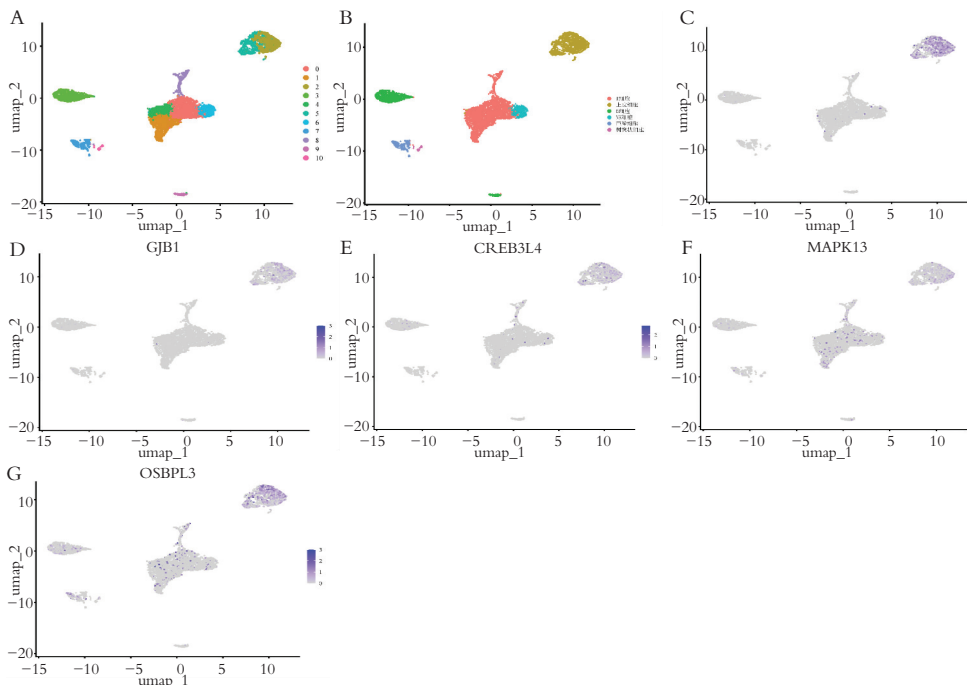


图 5 单细胞分辨率下的枢纽基因的分布和表达

A. umap 图显示 10 个已识别的细胞簇;B. 细胞注释。所有细胞均标记为 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞 (NK 细胞)、巨噬细胞、树突状细胞与上皮细胞;C-G. 关键基因的空间定位。

2.5 临床转化工具的构建

为推进临床应用,研究整合风险评分、年龄与临床分期构建列线图预测模型(图 6A)。该模型在全队列中表现出良好判别力($C\text{-index}=0.635, 95\%$

$CI: 0.37\sim 0.90$),其校准曲线显示,5 年生存预测误差率 $<5\%$ (图 6B),为个体化预后评估提供了可靠工具。

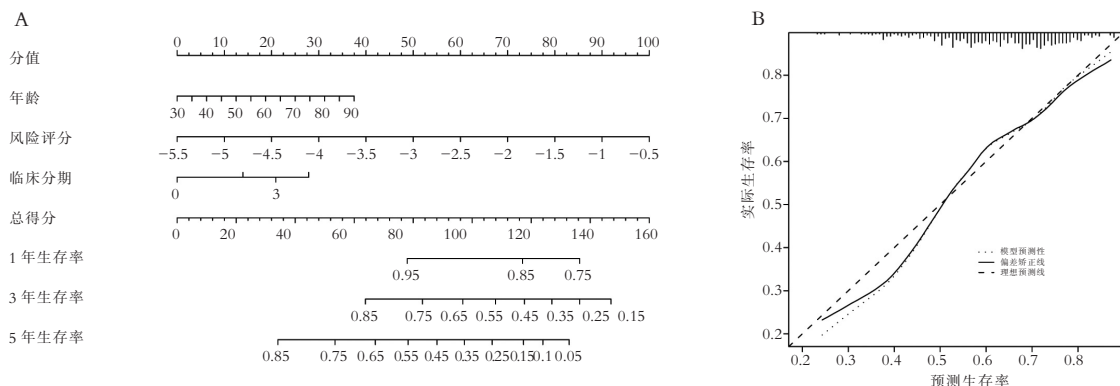


图 6 临床转化工具的构建

A. 预测 1、3 和 5 年总体生存率的诺莫图;B. 列线图的校准曲线。

3 讨论

卵巢癌的免疫抑制微环境与高度异质性,构成了其治疗失败的核心挑战。本研究通过系统整合 ERS 相关分子网络,首次构建了基于 9 个关键基因(ERBB2、NHLRC1、CREB3L4、CALR3、MAPK13、OSBPL3、HSD11B2、SLC4A11、GJB1)的预后特征。这一特征不仅在全队列中展现出稳健的生存预测能力($HR=0.490, P<0.001$),更重要的是揭示了其作为免疫治疗响应预测器的潜力:高风险组患者呈现 T 细胞功能障碍与免疫逃逸,提示肿瘤微环境处于深度免疫抑制状态,导致对 ICI 治疗耐药。该发现为卵巢癌精准免疫分层提供新工具,通过排除耐药群体,有望突破当前 ICI 响应率不足 15% 的临床瓶颈。

从机制层面看,本研究解析了 ERSRGs 在 TME 中的空间功能分工。ERBB2(也称为 HER2)作为经典致癌因子,特异性定位于恶性上皮细胞^[13]。研究^[14-16]表明,ERBB2 基因在粘液性卵巢癌中的扩增率达到 26.7%,其高表达与化疗耐药及 PD-L1 诱导的免疫逃逸密切相关。转录因子 CREB3L4 通过调控 RASEF 信号通路促进了肿瘤的进展和血管生成,其在卵巢癌中的高表达可能通过调控 TME,促进癌症的免疫逃逸,具有治疗靶点的潜力^[17]。GJB1 基因对肿瘤微环境中免疫细胞浸润的调节作用已成为当前研究热点^[18],基于卵巢癌的最新风险预后模型,GJB1 基因高表达可能作为预测免疫治疗反应的潜在生物标志物,与更高的免疫治疗反应率相关^[19]。OSBPL3 基因通过多种机制促进癌症的进展和免疫逃逸,研究^[20]发现,OSBPL3

的高表达与 CD8+ T 细胞浸润减少和免疫抑制细胞群体增加(如 Treg 细胞和 M2 型巨噬细胞)相关,这表明 OSBPL3 可能通过塑造免疫抑制性环境来促进癌症的免疫逃逸。此外,OSBPL3 的高表达与免疫治疗的抵抗性相关^[20],这提示 OSBPL3 可能作为预测免疫治疗反应的生物标志物。值得注意的是,MAPK13 在巨噬细胞中的定位,与近期发现的 IRE1 α -XBP1 通路介导 T 细胞功能障碍机制形成呼应^[7],为靶向 ERS 逆转免疫抑制提供了新依据。

尽管本研究构建的列线图($C\text{-index}=0.635$)已初步实现临床转化,但仍存在以下局限:首先,虽然探讨了关键基因的免疫调控作用,但未能深入分析肿瘤微环境的复杂性,如肿瘤相关成纤维细胞、血管生成等对免疫逃逸的潜在影响,尚需进一步研究。其次,需在前瞻性多中心队列(如 ICGC-OV)中验证模型的普适性,并探索基于 ctDNA 的 ERSRG 动态监测价值。

综上,本研究通过多组学整合与机器学习,建立了可同时预测卵巢癌生存结局的 ERSRG 特征。该特征揭示了预后相关基因 ERBB2、CREB3L4、GJB1、OSBPL3 与 MAPK13 等在肿瘤增殖与免疫逃逸方面的核心作用,为个体化治疗提供了双重指导——风险评分指导预后分层,免疫微环境解析优化治疗策略。未来本课题组将通过机制实验与临床转化研究,推动 ERS 靶向药物与免疫检查点抑制剂的联合应用。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2023, 73(1): 17-48.

[2] 王芬芬,谢幸. 2020 年卵巢癌治疗进展盘点[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(1):34-37.

[3] Banerjee S,Moore KN,Colombo N,*et al.* Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004):5-year follow-up of a randomised,double-blind,placebo-controlled,phase 3 trial[J]. The Lancet Oncology,2021,22(12):1721-1731.

[4] 马金燕,冯炜炜. 基于肿瘤免疫微环境联合免疫治疗卵巢癌的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2022,35(5):469-475.

[5] Hamanishi J,Mandai M,Ikeda T,*et al.* Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer [J]. Journal of Clinical Oncology,2015,33(34):4015-4022.

[6] Cubillos-Ruiz JR,Silberman PC,Rutkowski MR,*et al.* ER stress sensor XBP1 controls anti-tumor immunity by disrupting dendritic cell homeostasis[J]. Cell,2015,161(7):1527-1538.

[7] 周景峰,周琴,陈纯,等. 内质网应激与肿瘤转移[J]. 四川大学学报(医学版),2021,52(1):11-15.

[8] Chen Z,Zhang J,Xue H,*et al.* Nitidine chloride is a potential alternative therapy for glioma through inducing endoplasmic reticulum stress and alleviating epithelial-mesenchymal transition [J]. Integrative Cancer Therapies,2020,19:1534735419900927.

[9] Backer MV,Backer JM,Chinnaiyan P. Targeting the unfolded protein response in cancer therapy[J]. Methods in Enzymology,2011,491:37-56.

[10] Mahadevan NR,Anufreichik V,Rodvold JJ,*et al.* Cell-extrinsic effects of tumor ER stress imprint myeloid dendritic cells and impair CD8⁺ T cell priming [J]. PLoS One, 2012, 7 (12): e51845.

[11] Song M,Sandoval TA,Chae CS,*et al.* IRE1α-XBP1 controls T cell function in ovarian cancer by regulating mitochondrial activity[J]. Nature,2018,562(7727):423-428.

[12] 李君芬,邢义涓,吴岳霄,等. 内质网应激在卵巢癌发生发展中的研究进展 [J]. 兰州大学学报(医学版), 2024, 50 (10): 88-94.

[13] Braunstein EM,Chen H,Juarez F,*et al.* Germline ERBB2/HER2 coding variants are associated with increased risk of myeloproliferative neoplasms [J]. Cancers, 2021, 13 (13): 3246.

[14] Thouvenin L,Charrier M,Clement S,*et al.* Ovarian cancer with high-level focal ERBB2 amplification responds to trastuzumab and pertuzumab[J]. Gynecologic Oncology Reports, 2021,37:100787.

[15] Wang Q,Tan W,Zhang Z,*et al.* FAT10 induces immune suppression by upregulating PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma[J]. Apoptosis,2024,29(9-10):1529-1545.

[16] Gorringe KL,Cheasley D,Wakefield MJ,*et al.* Therapeutic options for mucinous ovarian carcinoma[J]. Gynecologic Oncology, 2020, 156(3):552-560.

[17] Liu X,Guo L,Chen X,*et al.* Comprehensive analysis of the transcription factor CREB3L4/RASEF signaling axis in lung adenocarcinoma:implications for pathogenesis and therapeutic strategies[J]. American Journal of Translational Research, 2024,16(11):6399-6422.

[18] Huang Y,Guo W,Zeng Y,*et al.* Identification and validation of a gap junction protein related signature for predicting the prognosis of renal clear cell carcinoma[J]. Frontiers in Oncology, 2024,14:1354049.

[19] Wu H,Li D,Sun L,*et al.* Determination of high-grade serous ovarian cancer stem cell-based subtypes and prognostic model and identification of highly expressed VSIG4 and STAB1 in macrophages[J]. Journal of Ovarian Research, 2025, 18 (1): 159.

[20] Sun Q,Zhu X,Zou Q,*et al.* OSBPL3 modulates the immunosuppressive microenvironment and predicts therapeutic outcomes in pancreatic cancer[J]. Biology Direct,2025,20(1):5.

(收稿日期:2025-09-02 修回日期:2025-10-20)