

·生物信息学·

# 肾透明细胞癌细胞焦亡相关基因预后模型的建立与应用

毛伟<sup>1</sup>,张琳<sup>2</sup>,刘清钊<sup>3</sup>

(1.重庆市南岸区人民医院药剂科,重庆 400060;

2.陆军军医大学第一附属医院药剂科,重庆 400038;

3.重庆市南岸区人民医院肾内科,重庆 400060)

**摘要:**目的 基于 TCGA 数据库构建肾透明细胞癌(ccRCC)细胞焦亡相关基因预后模型。方法 从 TCGA 数据库下载 509 例 ccRCC 及 71 例癌旁正常组织的转录组数据和临床数据,获取差异表达焦亡基因;一致性聚类将 ccRCC 患者分为两个亚型,基于两亚型间的差异基因,进行 Lasso-Cox 回归构建预后模型,计算预后评分;根据最佳截止值,将 ccRCC 患者分为高风险组和低风险组,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,比较两组生存差异;绘制 ROC 曲线,评价预后模型的预测能力,将预后评分和临床病理因素纳入 Cox 回归分析 ccRCC 患者的预后影响因素,构建列线图,评估预测与实际生存概率的一致性;GSEA、GSVA 分析比较高风险和低风险组信号通路间差异,通过 ESTIMATE、CIBERSORT 和 quanTIseq 三种算法比较高风险组与低风险组免疫细胞浸润的差异,比较两组免疫检查点基因表达水平,预测高、低风险组对免疫治疗的反应。结果 共筛选 23 个上调和 1 个下调的差异焦亡基因,确定了 2 种 ccRCC 亚型,筛选出 248 个可作为独立预后特征的差异基因,通过 LASSO 回归,最终纳入 10 个焦亡相关基因构建预后模型;预后风险评分= $1.0518 \times C10orf90 + 0.0845 \times HS3ST3A1 + 0.0407 \times SAA1 - 0.324 \times MPP7 + 0.2061 \times IGF2BP3 + 0.0566 \times ADAMTS14 + 0.2176 \times CILP - 0.0119 \times SHOX2 - 0.1069 \times TRIM2 + 0.3367 \times HHIPL2$ ;Kaplan-Meier 生存分析显示,低风险组比高风险组有生存优势( $P < 0.001$ );Cox 回归分析显示,风险评分是 ccRCC 患者预后独立影响因素( $P < 0.001$ );GSEA、GSVA 分析显示,高风险组主要富集在免疫相关通路,低风险组主要富集在代谢相关通路;免疫细胞浸润分析显示,高风险组含有更高水平的免疫抑制细胞;免疫治疗反应预测结果显示,低风险组有更高的反应率。结论 ccRCC 焦亡相关基因预后模型可用于预测 ccRCC 患者的预后,可以作为免疫治疗反应的预测指标,有利于进一步指导临床治疗。

**关键词:**肾透明细胞癌;细胞焦亡;预后模型;免疫浸润;免疫治疗

中图分类号:R737.11;Q811.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.14.001

文章编号:1006-1959(2022)14-0001-09

## Construction and Application of Pyroptosis-related Genes Prognosis Model in Clear Cell Renal Cell Carcinoma

MAO Wei<sup>1</sup>,ZHANG Lin<sup>2</sup>,LIU Qing-zhao<sup>3</sup>

(1.Department of Pharmacy,Nanan People's Hospital of Chongqing,Chongqing 400060,China;

2.Department of Pharmacy,the First Hospital Affiliated to Army Medical University,Chongqing 400038,China;

3.Department of Nephrology,Nanan People's Hospital of Chongqing,Chongqing 400060,China)

**Abstract: Objective** To construct the pyroptosis-related gene prognosis model of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) based on TCGA database. **Methods** The transcription group and clinical data for 509 cases of ccRCC and 71 cases of normal tissues were downloaded from the TCGA database for extracting the expression profiles of pyroptosis-related genes. Consistency clustering divided ccRCC patients into two subtypes. Based on the differential genes between the two subtypes, Lasso-Cox regression was performed to construct the prognosis model and calculate the prognosis score. Patients were divided into high-risk and low-risk groups based on the best cutoff value. The survival difference between two groups was analyzed with Kaplan-Meier survival curve, and the predictive capability of prognosis model was evaluated with ROC curve. The factors influencing survival were analyzed by incorporating clinicopathological factors and prognostic score into Cox regression method. Assess consistency of predicted and actual survival probability based on constructed a nomogram. Compared the signal pathway differences between the high-risk and the low-risk groups by GSEA and GSVA analysis. The three algorithms of ESTIMATE, CIBERSORT and quanTIseq were used to compare the differences in immune cell infiltration between the high-risk and the low-risk group. The gene expression levels of immune checkpoints between the two groups were compared to predict the response immunotherapy. **Results** A total of 23 up-regulated and 1 down-regulated differential pyroptosis genes were screened, and two subtypes of ccRCC were determined. A total of 248 differential genes that could be used as independent prognostic features were screened. Through LASSO regression, 10 pyroptosis-related genes were finally incorporated LASSO regression. Prognostic risk score =  $1.0518 \times C10orf90 + 0.0845 \times HS3ST3A1 + 0.0407 \times SAA1 - 0.324 \times MPP7 + 0.2061 \times IGF2BP3 + 0.0566 \times ADAMTS14 + 0.2176 \times CILP - 0.0119 \times SHOX2 - 0.1069 \times TRIM2 + 0.3367 \times HHIPL2$ ; Kaplan-Meier survival analysis showed that the low-risk group had a survival advantage than the high-risk group ( $P < 0.001$ ). Cox regression analysis showed that risk score was an independent prognostic factor for ccRCC patients ( $P < 0.001$ ). GSEA and GSVA analysis showed that the high risk group was mainly enriched in immune-related pathways, and the low risk group was mainly enriched in metabolic pathways. Immunocyte infiltration analysis showed that the high risk group contained higher levels of immunosuppressive cells; immunotherapy response prediction showed that low-risk groups had higher response rates. **Conclusion** The model is able to predict the prognosis of ccRCC patients, and can be used as a predictor of immunotherapy response, which is beneficial to further guide clinical treatment.

**Key words:** Clear cell renal cell carcinoma; Pyroptosis; Prognosis model; Immune infiltration; Immunotherapy

作者简介:毛伟(1988.8-),男,四川广安人,硕士,主管药师,主要从事临床药学和生物信息学研究

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是最常见的恶性肿瘤之一,在男性恶性肿瘤中排名第6,在女性恶性肿瘤中排名第9<sup>[1]</sup>。肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)是肾癌中最常见的亚型,其发病率占肾癌的70%~80%<sup>[2]</sup>。ccRCC的病理生理学很复杂,除了肥胖、吸烟、高血压和糖尿病等因素外,还有多种基因突变<sup>[3]</sup>。因此,建立可以准确预测ccRCC患者预后的工具用于指导临床诊治至关重要。细胞焦亡(pyroptosis)又称细胞炎性坏死,是一种程序性细胞死亡<sup>[4]</sup>。焦亡细胞以细胞肿胀和许多泡状突起为特征,在电子显微镜下,可以看到其首先形成大量的囊泡,当这些囊泡形成后,细胞膜上就会形成孔洞,孔洞破裂,内容物流出<sup>[5]</sup>。细胞焦亡主要依靠caspase家族的部分蛋白,活化caspase后裂解gasdermin蛋白,促进炎症小体的转录和表达以及IL-1 $\beta$ 、IL-18等炎症因子的分泌,最终导致细胞死亡<sup>[6]</sup>。细胞焦亡最初被发现是抵抗感染的关键机制,越来越多的研究表明,它在肿瘤的发展中也起着重要作用。有研究报道<sup>[7]</sup>,炎症小体、gasdermin蛋白和炎症因子与肿瘤的发生、侵袭和转移有关。细胞焦亡在肿瘤的发生和抗肿瘤过程中起着重要的作用,但其在ccRCC中的具体作用研究较少。因此,本研究拟建立焦亡相关评分模型,探讨ccRCC中细胞焦亡、预后、免疫微环境以及免疫治疗之间潜在的相关性。

## 1 材料与方法

**1.1 数据来源** 从TCGA数据库下载509例ccRCC及71例癌旁正常组织的转录组数据和临床数据,剔除年龄、性别、生存状态、病理分期缺失以及生存时间小于30 d的样本,从ICGC数据库中下载转录组数据及临床数据进行验证。

**1.2 细胞焦亡相关基因的鉴定** 利用“edgeR”包筛选ccRCC与癌旁组织之间的差异表达基因(DEGs),筛选条件: $|\log_2FC|>1$ ,  $FDR<0.05$ 。从GO、MSigDB数据

库及先前的研究<sup>[8-13]</sup>中共获取到58个焦亡基因,差异焦亡基因为58个焦亡基因与DEGs的交集。

**1.3 一致性聚类** 利用“ConsensusClusterPlus”包对差异焦亡基因矩阵进行一致性聚类,聚类值k取2~6,根据聚类效果选择具有较高聚类稳定性的k值。

**1.4 富集分析** 以“c2.cp.kegg.v7.4.symbols.gmt”为参考基因集进行基因集变异分析(GSEA)、基因集富集分析(GSEA)。FDR<0.01表示差异有统计学意义。

**1.5 肿瘤微环境(TME)细胞浸润** 采用“CIBERSORT”“quanTIseq”算法来定量免疫细胞的比例,应用“ESTIMATE”包评估肿瘤纯度。

**1.6 焦亡相关评分模型的建立与评估** 利用“edgeR”包筛选ccRCC聚类簇间的DEGs,筛选条件: $|\log_2FC|>1$ ,  $FDR<0.05$ 。然后对DEGs进行单因素Cox回归、多因素Cox回归和LASSO回归分析筛选焦亡相关基因并构建风险评分模型:

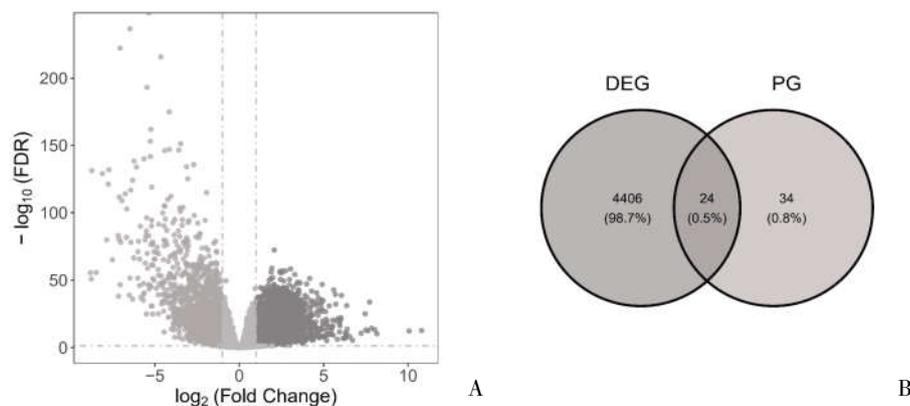
$$\text{风险评分} = \sum \beta_i G_i$$

其中 $G_i$ 、 $\beta_i$ 分别代表模型中基因表达水平及系数。

根据公式计算出每个ccRCC患者的风险评分,利用“survminer”包确认最佳截止点将患者分为高、低风险两组并进行Kaplan-Meier生存曲线分析,应用“timeROC包”进行ROC曲线分析,评估模型的稳定性。结合临床数据和风险评分,利用“regplot”包绘制列线图、校准曲线评估模型的预测能力。

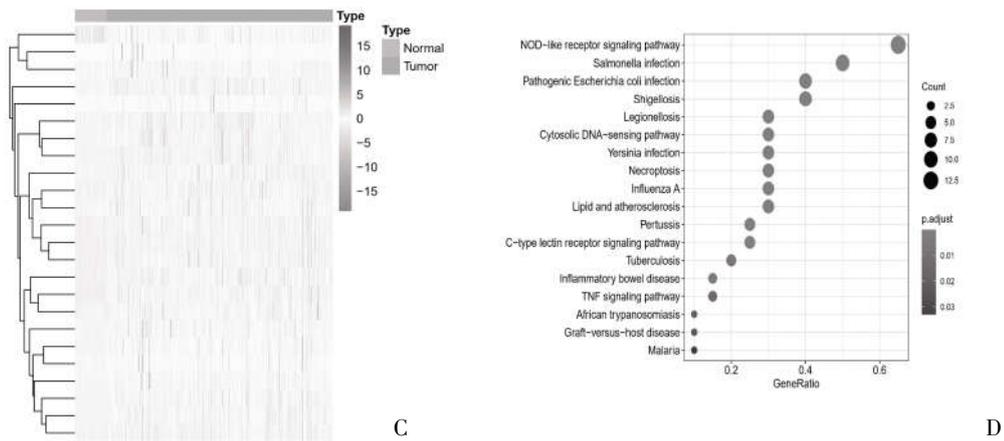
## 2 结果

**2.1 差异焦亡基因的鉴定** 共发现4179个DEGs,见图1A。DEGs与58个细胞焦亡基因取交集筛选出了23个上调和1个下调的差异焦亡基因,见图1B、图1C;KEGG分析结果显示,差异焦亡基因主要富集在NOD样受体信号通路、TNF信号通路等炎症通路以及沙门氏菌感染、军团菌病等感染性疾病相关通路,见图1D。



注:A:差异表达基因火山图;B:DEGs与细胞焦亡基因韦恩图;C:差异焦亡基因热图;D:KEGG富集分析

图1 差异焦亡基因的筛选

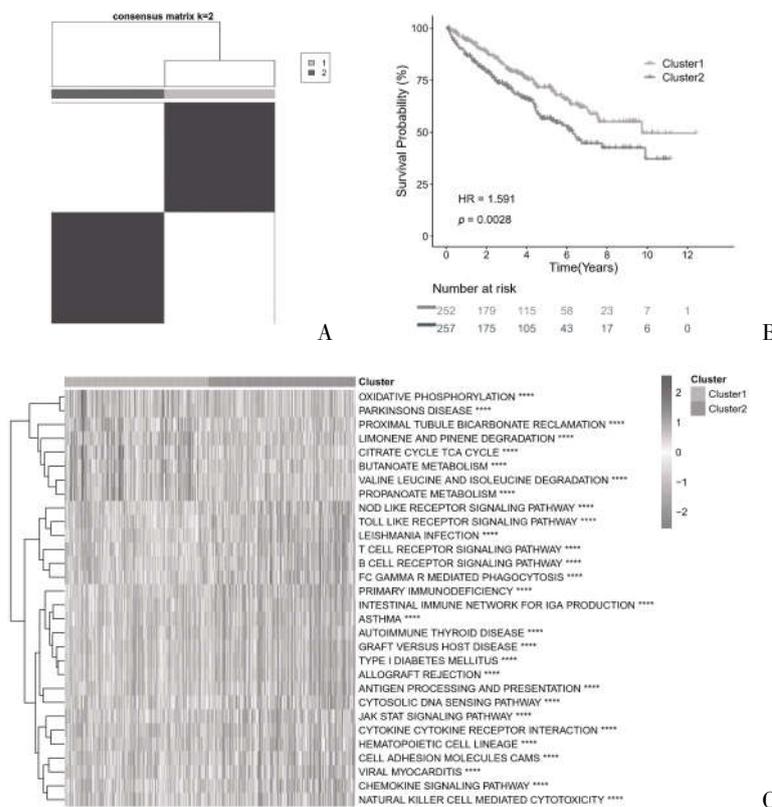


注:A:差异表达基因火山图;B:DEGs 与细胞焦亡基因韦恩图;C:差异焦亡基因热图;D:KEGG 富集分析

图 1 差异焦亡基因的筛选(续)

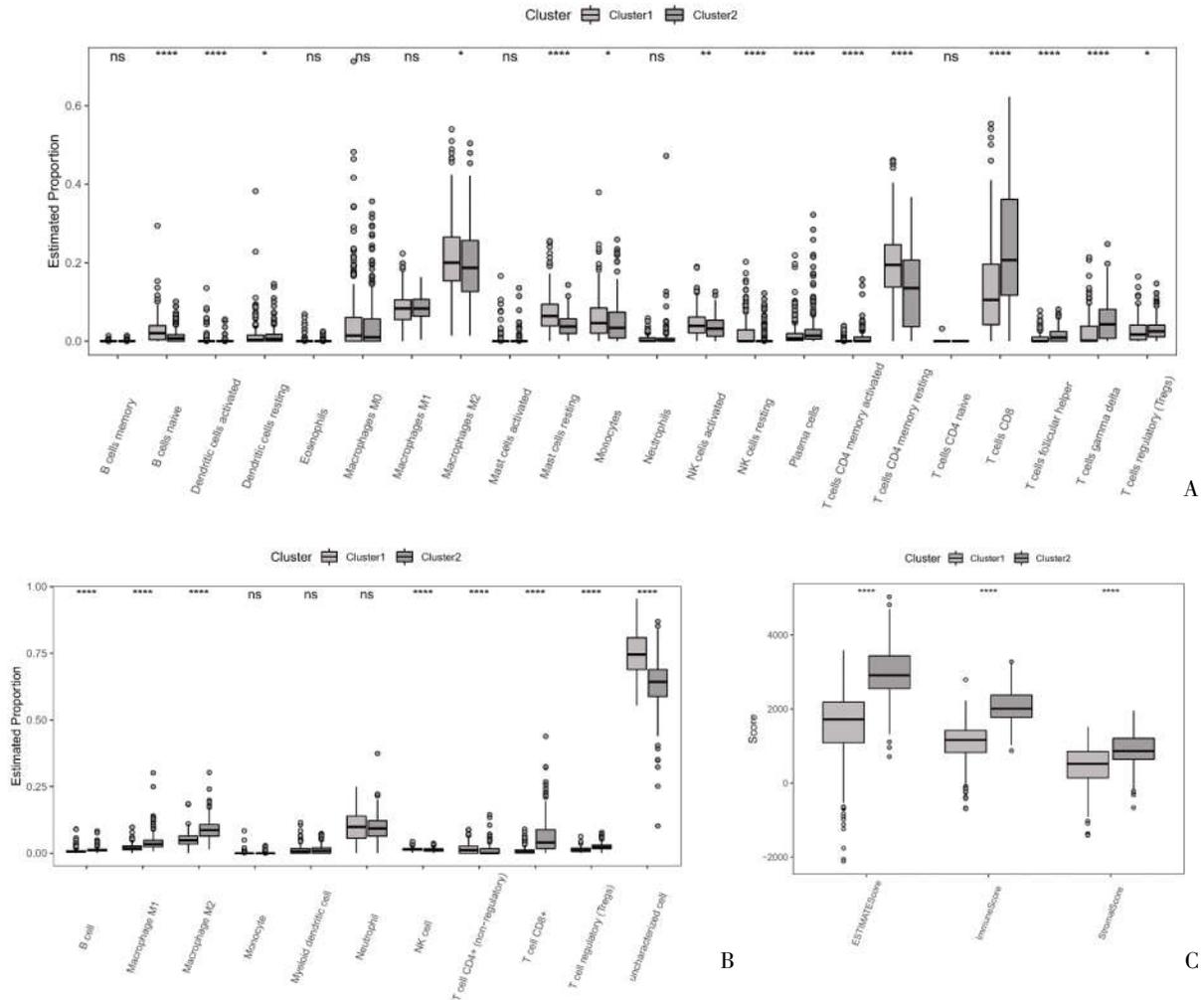
2.2 基于差异焦亡基因的肿瘤分型 为研究 24 个差异焦亡基因表达水平与 ccRCC 亚型之间的关系,对 ccRCC 患者进行一致性聚类分析,当 k=2 时,组内相关性最高而组间相关性最低,确定了两种不同的 ccRCC 亚型,其中聚类簇 1 包含 252 例患者,聚类簇 2 包含 257 例患者,见图 2A;Kaplan-Meier 生存分析显示,聚类簇 1 生存优势显著高于聚类簇 2,见图 2B。为了探索 2 种亚型间的信号通路差异,进行 GSVA 分析,结果显示:聚类簇 1 在代谢相关通路中富集,主要包括丁酸代谢、丙酸代谢、氧化磷酸化、三羧酸循环;聚类簇 2 在免疫相关通路中富集,主要包

括 NOD 样受体信号通路、Toll 样受体信号通路、B 细胞受体信号通路、T 细胞受体信号通路,见图 2C。2.3 两种 ccRCC 亚型在 TME 细胞浸润上的差异 通过分析两种 ccRCC 亚型在 TME 细胞浸润情况,发现 M2 巨噬细胞、单核细胞、NK 细胞、幼稚 B 细胞、静息肥大细胞、静息 CD4<sup>+</sup>记忆 T 细胞、激活的树突状细胞主要富集在聚类簇 1 中,而聚类簇 2 富含调节性 T 细胞、B 细胞、浆细胞、激活的 CD4<sup>+</sup>记忆 T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞,见图 3A、图 3B;基质评分、免疫评分、ESTIMATE 评分结果显示,聚类簇 1 评分均低于聚类簇 2,见图 3C。



注:A:根据差异焦亡基因的一致性聚类分析;B:聚类簇的生存分析;C:聚类簇的 GSVA 分析

图 2 细胞焦亡基因相关的肿瘤亚型



注:A:基于 CIBERSORT 算法免疫细胞浸润分析;B:基于 quanTIseq 算法免疫细胞浸润分析;C:ESTIMATE 算法免疫浸润评分

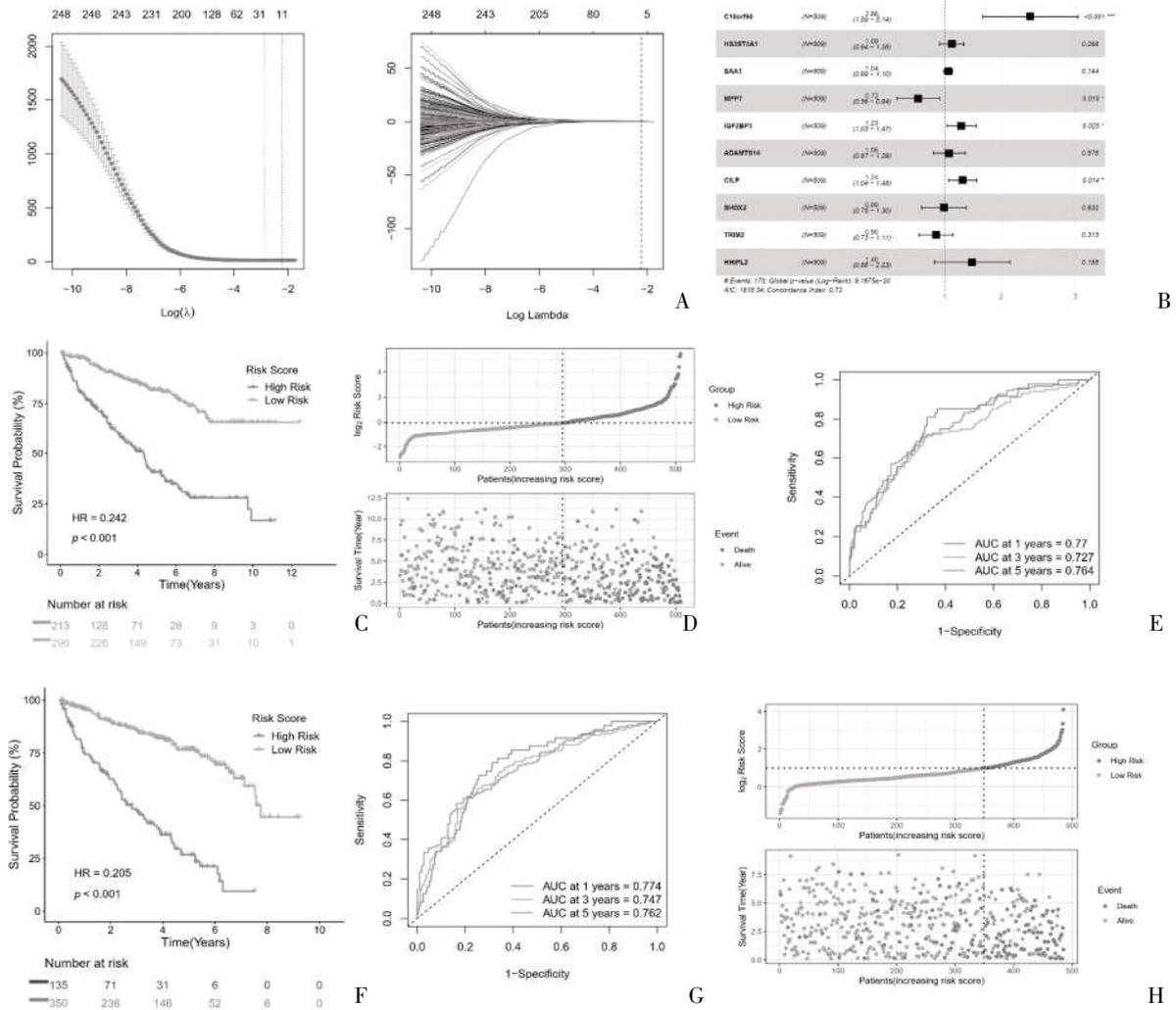
图 3 两种 ccRCC 亚型在 TME 上的差异

2.4 焦亡相关评分模型的建立与验证 对两种 ccR-CC 亚型的差异进行分析,确认了 1096 个 DEGs,通过单因素和多因素 Cox 回归,筛选出 248 个可作为独立预后特征的基因;进行 LASSO 回归,确认了 10 个焦亡相关基因用于构建风险评分模型,见图 4A、图 4B; 预后风险评分=1.0518×C10orf90+0.0845×HS3ST3A1+0.0407×SAA1-0.324×MPP7+0.2061×IGF2BP3+0.0566×ADAMTS14+0.2176×CILP-0.0119×SHOX2-0.1069×TRIM2+0.3367×HHIPL2。根据上述公式,计算每个患者的风险评分,并将患者分为高风险组和低风险组,最佳截止值为 0.9562,结果显示,低风险组较高风险组有生存优势,见图 4C、图 4D,其中 1、3、5 年生存率的 AUC 预测值分别为 0.77、0.727、0.764,见图 4E。为了验证预后模型的预测能力,从 ICGC 数据库下载 ccRCC 的转录组数据和临床数据,根据风险评分公式,将患者分为高低风险两组,最佳截止值为 1.9869,见图 4F、图 4H;患者 1、3、5 年生存率的 AUC 预测值分别为 0.774、

0.747、0.762,见图 4G。

2.5 风险评分与患者临床病理因素的关系 结果显示,风险评分在肿瘤负担较重、肿瘤体积较大、淋巴结受累较重、远端转移、病理分期较晚、组织学分级较晚的男性患者中显著增高,见图 5。

2.6 风险评分与 ccRCC 患者预后的关系 单因素 Cox 回归分析显示,高龄、进展期病理分期、较大的肿瘤体积、较重淋巴结受累、远处转移、高风险评分是影响患者总生存期的不利因素;多因素 Cox 回归分析显示,年龄、病理分期、风险评分是患者预后的独立影响因素,见表 1。进一步验证风险评分对 ccRCC 患者的预后价值,以年龄、病理分期、风险评分构建列线图,见图 6A;结果显示,预测与实际的生存概率有较好的一致性,见图 6B;预测总生存期的 C 指数为 0.7714(95%CI:0.7534~0.7894);患者 1、3、5 年生存率的 AUC 预测值分别为 0.872、0.803、0.752,见图 6C。



注:A:LASSO 回归分析;B:风险评分模型森林图;C:高风险组与低风险组生存分析;D:ROC 曲线分析;E:风险评分分布图;F:验证集中生存分析;G:验证集中 ROC 曲线分析;H:验证集中风险评分分布图

图 4 构建风险评分模型

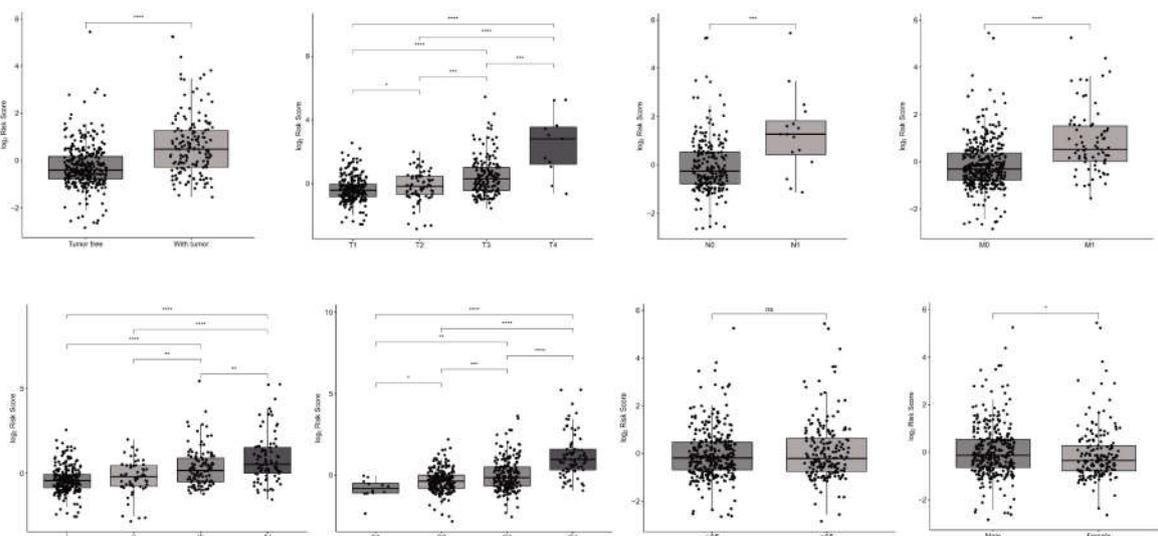
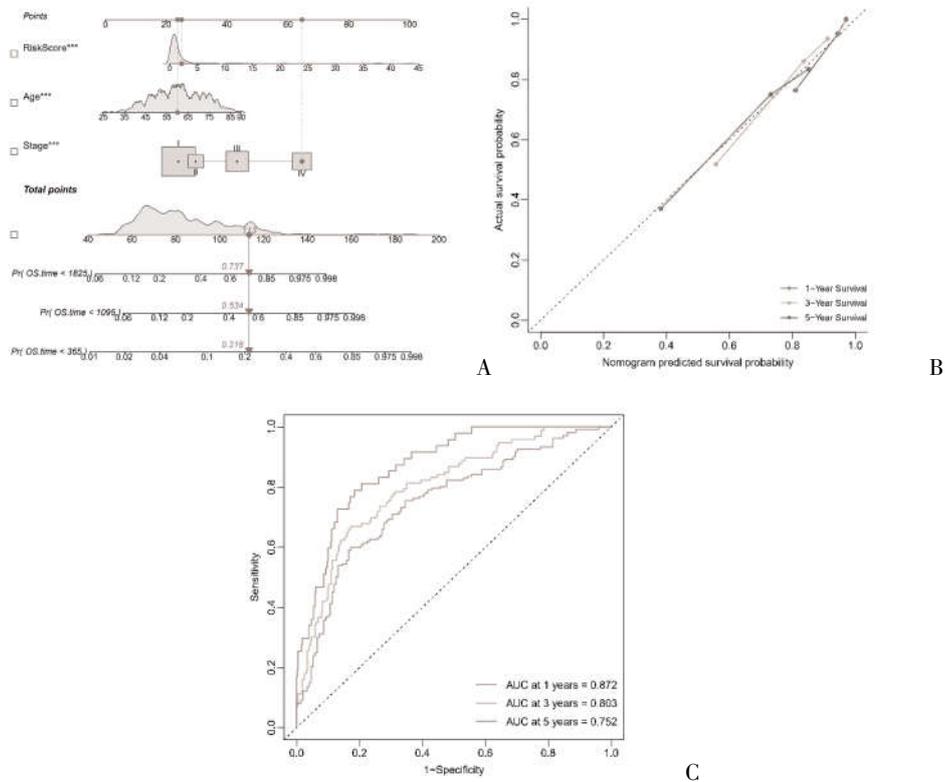


图 5 风险评分与临床病理关系

表1 单因素和多因素 Cox 回归分析

Variables	Univariate Cox analysis		Multivariate Cox analysis	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Age	1.030(1.010,1.040)	0.000	1.030(1.020,1.050)	0.000
Gender(Female vs. Male)	1.050(0.770,1.430)	0.761	/	/
TNM Stage( II vs. I )	1.240(0.670,2.300)	0.494	2.820(0.710,11.090)	0.139
TNM Stage( III vs. I )	2.540(1.680,3.840)	0.000	4.370(1.460,13.110)	0.009
TNM Stage( IV vs. I )	6.530(4.460,9.570)	0.000	4.630(0.870,24.710)	0.073
T Stage(T <sub>2</sub> vs. T <sub>1</sub> )	1.550(0.930,2.580)	0.095	0.440(0.130,1.520)	0.195
T Stage(T <sub>3</sub> vs. T <sub>1</sub> )	3.190(2.250,4.520)	0.000	0.480(0.170,1.340)	0.159
T Stage(T <sub>4</sub> vs. T <sub>1</sub> )	10.660(5.380,21.110)	0.000	0.390(0.120,1.310)	0.129
N Stage(N <sub>1</sub> vs. N <sub>0</sub> )	3.660(1.940,6.890)	0.000	1.580(0.700,3.580)	0.275
M Stage(M <sub>1</sub> vs. M <sub>0</sub> )	4.350(3.180,5.970)	0.000	2.750(0.660,11.510)	0.166
Risk Score	1.120(1.100,1.150)	0.000	1.100(1.070,1.140)	0.000



注:A:ccRCC 患者预后列线图;B:校正曲线分析;C:ROC 曲线分析

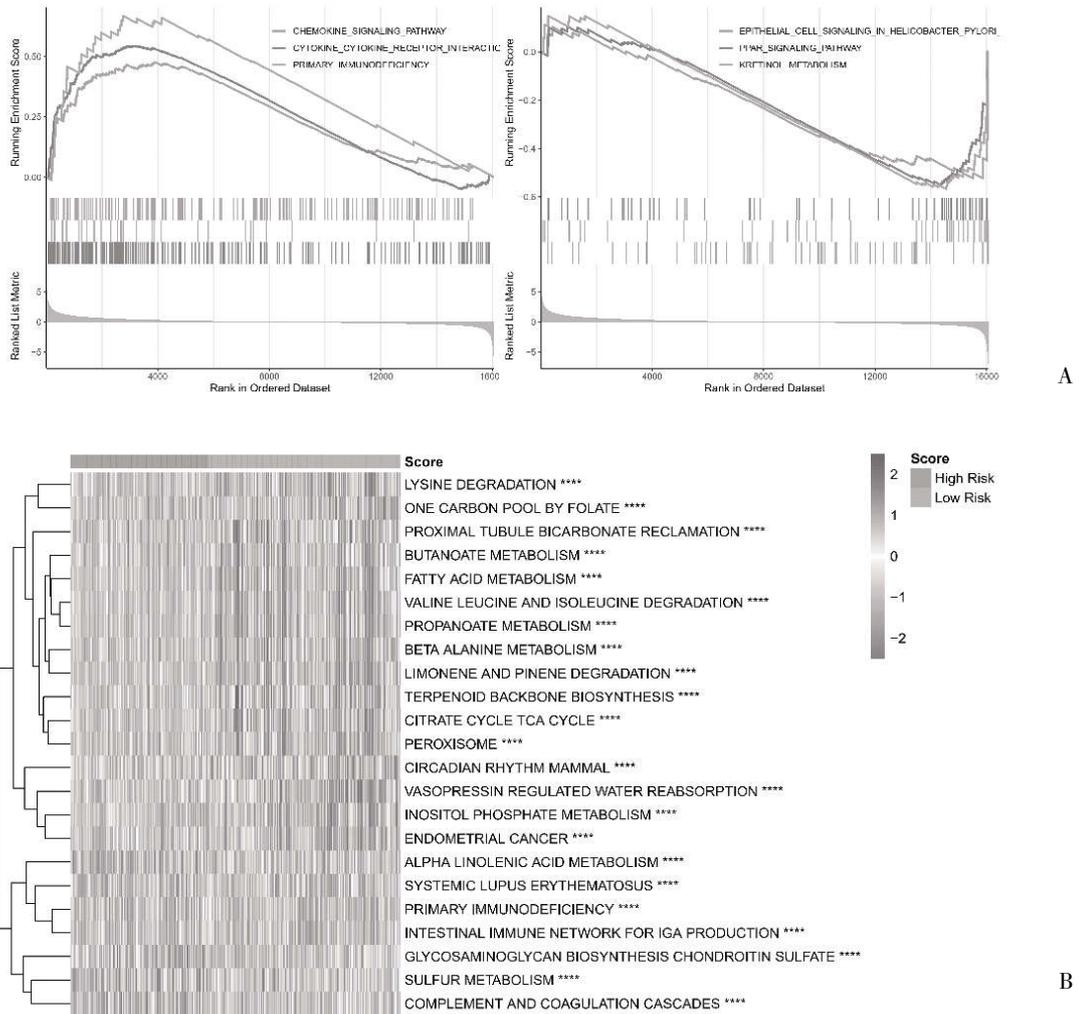
图6 风险评分对 ccRCC 患者的预后价值

2.7 GSEA、GSVA 富集分析 GSEA、GSVA 富集分析显示,高风险组主要富集在趋化因子信号通路、产生 IGA 的肠道免疫网络、细胞因子受体相互作用等免疫相关通路,低风险组主要富集在三羧酸循环、丙酸代谢、脂肪酸代谢、缬氨酸亮氨酸异亮氨酸降解等代谢相关通路,见图 7。

2.8 高风险组与低风险组在 TME 细胞浸润上的差异 ESTIMATE、CIBERSORT 和 quanTIseq 算法显示,高风险组的基质评分、免疫评分较高,见图 8A,但高风险组含有更高水平的免疫抑制细胞如巨噬细

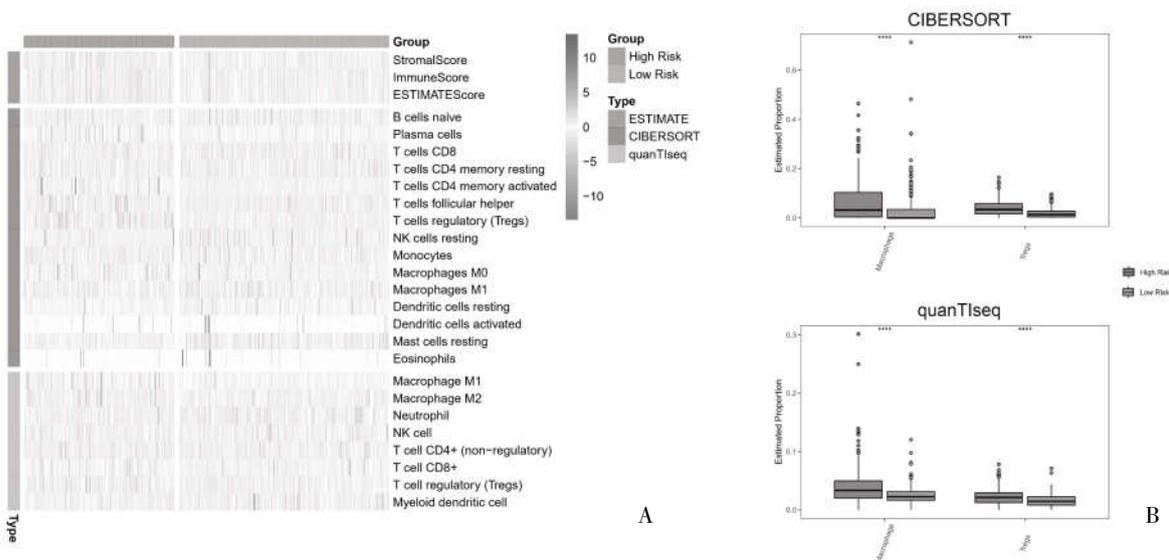
胞、调节性 T 细胞,见图 8B。

2.9 风险评分预测免疫治疗价值的价值 高风险组体细胞突变高于低风险组,见图 9A、图 9B,通过比较高风险组与低风险组免疫检查点(PD-1、PD-L1、CTLA4、LMTK3、LAG3、TIGIT、CD27、OX40、GITR、ICOS)的基因表达水平发现,高风险组基因表达水平普遍高于低风险组,见图 9C;通过 ImmuCellAI 数据库预测高低风险组对免疫治疗的反应,结果显示,低风险组的反应率更高,见图 9D。



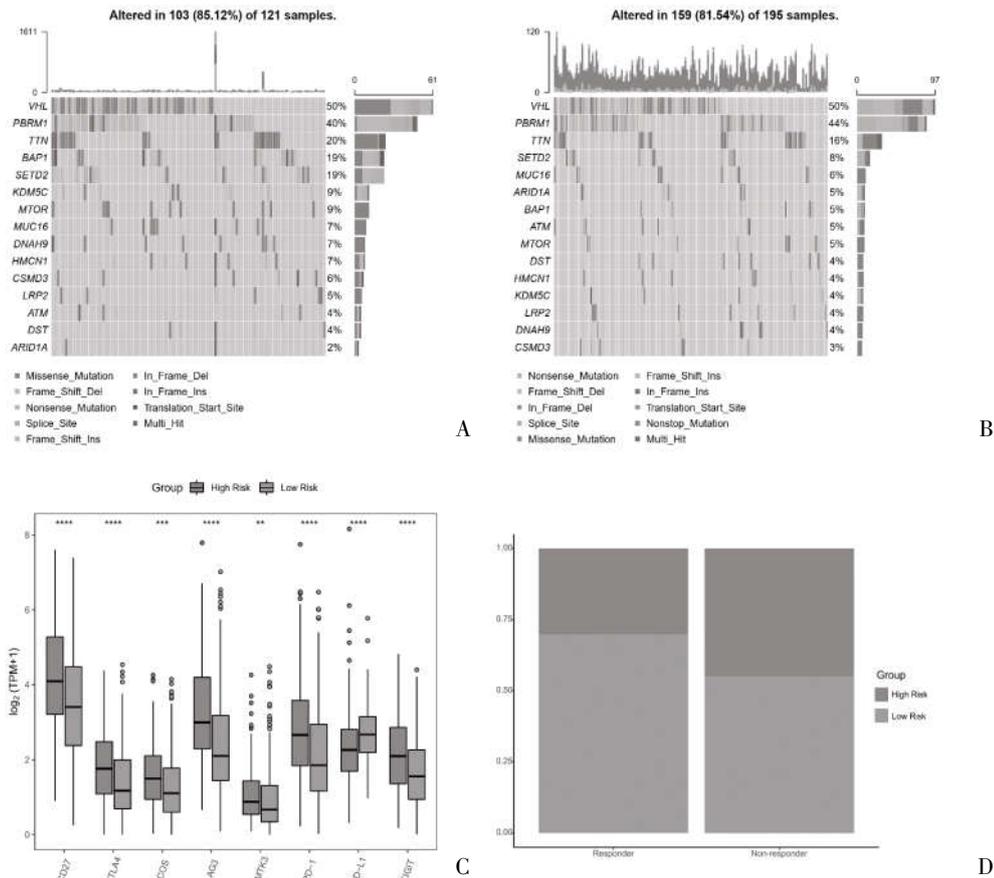
注:A:GSEA 富集分析;B:GSVA 富集分析

图 7 GSEA、GSVA 富集分析



注:A:免疫细胞浸润分析 heatmap;B:高风险组与低风险组巨噬细胞、调节性 T 细胞浸润差异

图 8 高风险组与低风险组免疫细胞浸润差异



注:A:高风险组体细胞突变情况;B:低风险组体细胞突变情况;C:高风险组与低风险组免疫检查点基因表达差异;D:免疫治疗预测结果与风险评分关系

图 9 风险评分预测免疫治疗效果的价值

### 3 讨论

细胞焦亡是机体重要的免疫反应,在拮抗感染和内源性危险信号中发挥重要作用。研究表明<sup>[14]</sup>,细胞焦亡在肿瘤的生长中起着双向作用,一方面炎性体可以诱导肿瘤细胞发生焦亡,抑制肿瘤细胞的增殖;另一方面,炎性体的累积效应也可以形成适宜肿瘤细胞生长的微环境,起着促瘤生长的作用。然而,有关细胞焦亡与 ccRCC 的预后、免疫微环境的研究较为有限,需要进一步深入研究。

本研究对 TCGA 数据库中 ccRCC 的焦亡基因进行差异表达分析,获取到 24 个差异焦亡基因。基于上述差异焦亡基因进行一致性聚类分析得到 2 个亚型,聚类簇 1 生存优势显著高于聚类簇 2。GSVA 分析表明,聚类簇 1 主要富集在代谢相关通路,聚类簇 2 主要富集在免疫相关通路。为了进一步评估焦亡相关基因与 ccRCC 的关系,本研究基于两个亚型的差异基因进行单因素、多因素 Cox 回归及 LASSO 回归分析构建 1 个风险评分模型,发现低风险组生存优势高于高风险组 ( $P < 0.001$ ),并在 ICGC 数据库中进行了验证,说明风险评分是 ccRCC 预后的独立危险因素。包含风险评分、年龄及病理分期的列线

图显示,在预测 ccRCC 生存概率方面,AUC 较高(1、3、5 年分别为 0.872、0.803、0.752)。风险评分与肿瘤大小、淋巴结转移、远端转移、病理分期、组织学分级呈正相关,基于这一特征,高风险组表现出更具侵袭性的生物学行为。此外,高风险组肿瘤细胞存在免疫抑制表型,巨噬细胞和调节性 T 细胞浸润较多。最后,还对免疫治疗反应进行了预测,发现低风险组的反应率更高。以上结果表明,风险评分可用于 ccRCC 患者预测预后。

本研究筛选出 10 个焦亡相关基因(C10orf90、HS3ST3A1、SAA1、MPP7、IGF2BP3、ADAMTS14、CILP、SHOX2、TRIM2、HHIPL2),这 10 个基因表达情况与 ccRCC 预后相关。研究发现,TRIM2、MPP7 表达越高 ccRCC 患者预后越好 ( $P < 0.001$ ),C10orf90、HS3ST3A1、SAA1、IGF2BP3、ADAMTS14、CILP、SHOX2、HHIPL2 表达越高 ccRCC 患者预后越差 ( $P < 0.001$ )。TRIM2 作为一种抗肿瘤基因,其过度表达显著抑制了 RCC 迁移和侵袭能力,在 ccRCC 中起负调控作用<sup>[15]</sup>。New M 等<sup>[16]</sup>研究表明,MPP7 是一种参与细胞接触的脚手架蛋白,其高表达引起胰腺导管腺癌细胞自噬,导致癌细胞死亡。目前在

CILP 癌症中的作用尚不清楚。SHOX2 异常表达导致上皮间质转化 (EMT),SHOX2 可能通过 TGF- $\beta$  信号通路调节 EMT 来促进人膀胱癌细胞的迁移、侵袭<sup>[17]</sup>。TRIM 家族蛋白在发育、凋亡、自噬、炎症、先天免疫及癌变等多种生物过程中具有广泛的作用<sup>[18]</sup>。C10orf90 是位于 DNA 损伤高敏位点的抑癌基因,可激活 p53-p21 通路抑制肿瘤发生<sup>[19]</sup>。HS3ST3A1 是一种新的肿瘤调节因子,因肿瘤表型不同可发挥抑癌或促癌作用<sup>[20]</sup>。SAA1 可能参与肿瘤的发生发展,促进胰腺癌的进展和远处转移<sup>[21]</sup>。Lin YM 等<sup>[22]</sup>研究表明,ADAMTS14 在口腔鳞状细胞癌中低表达,并调节口腔鳞状细胞癌中的细胞存活,且其表达是口腔鳞状细胞癌患者的独立预后标志物。HHIPL2 是一种跨膜蛋白,HHIPL2 的表达水平与胃癌显著相关。微阵列分析和 qRT-PCR 验证发现胃癌样本中 HHIPL2 的表达水平高出正常组织 7.4 倍<sup>[23]</sup>。研究表明<sup>[24]</sup>,IGF2BP3 不仅在多种肿瘤组织中表达上调,还在一些癌前病变如巴雷特食管、非典型子宫颈内膜异位症中表达上调。

本研究仍然存在一些不足:首先,预后模型与 ccRCC 的发生、发展的关系仍需体外和体内实验进一步验证,以更好地评估预后模型和 ccRCC 之间的关系;其次,本研究数据来自 TCGA 数据库,对其他人群的适用性尚不明确。但建立的预后模型可有效预测 ccRCC 患者的预后,可能对指导临床治疗、制定精准治疗方案具有重要价值。

综上所述,ccRCC 焦亡相关基因预后模型可用于预测 ccRCC 患者的预后,可以作为免疫治疗反应的预测指标,有利于进一步指导临床治疗。

#### 参考文献:

[1]Siegel RL,Miller KD,Fuchs HE,et al.Cancer Statistics,2021[J].CA Cancer J Clin,2021,71(1):7-33.  
[2]Hsieh JJ,Purdue MP,Signoretti S,et al.Renal cell carcinoma[J].Nat Rev Dis Primers,2017,3:17009.  
[3]Escudier B,Porta C,Schmidinger M,et al.Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J].Ann Oncol,2016,27(5):58-68.  
[4]Kovacs SB,Miao EA.Gasdermins: Effectors of Pyroptosis [J].Trends Cell Biol,2017,27(9):673-684.  
[5]Feng S,Fox D,Man SM.Mechanisms of Gasdermin Family Members in Inflammasome Signaling and Cell Death [J].J Mol Biol,2018,430(18 Pt B):3068-3080.  
[6]Gong W,Shi Y,Ren J.Research progresses of molecular mechanism of pyroptosis and its related diseases[J].Immunobiology,2020,225(2):151884.  
[7]陈琳,何迎春,吕炎,等.细胞焦亡与肿瘤的关系[J].中国癌症防治杂志,2018,10(6):488-491.  
[8]Liu X,Zhang Z,Ruan J,et al.Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J].Nature,

2016,535(7610):153-158.  
[9]Orning P,Weng D,Starheim K,et al.Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death[J].Science,2018,362(6418):1064-1069.  
[10]Zhang Z,Zhang Y,Xia S et al.Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity [J].Nature,2020,579(7799):415-420.  
[11]Wang K,Sun Q,Zhong X,et al.Structural Mechanism for GSDMD Targeting by Autoprocessed Caspases in Pyroptosis [J].Cell,2020,180(5):941-955.  
[12]Zhou Z,He H,Wang K,et al.Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J].Science,2020,368(6494):eaa7548.  
[13]Xia X,Wang X,Cheng Z,et al.The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-"host"?[J].Cell Death Dis,2019,10(9):650.  
[14]王静霞,郭晓冬.细胞焦亡、炎性体与肿瘤的关系[J].国际肿瘤学杂志,2016,43(9):676-680.  
[15]Xiao W,Wang X,Wang T,et al.TRIM2 downregulation in clear cell renal cell carcinoma affects cell proliferation, migration, and invasion and predicts poor patients' survival [J].Cancer Manag Res,2018,10:5951-5964.  
[16]New M, Van Acker T, Sakamaki JI, et al. MDH1 and MPP7 Regulate Autophagy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. Cancer Res,2019,79(8):1884-1898.  
[17]Zhi X,Zhou J,Tian H,et al.SHOX2 promotes migration, invasion and stemness of bladder cancer cells in vitro [J].Journal of Southern Medical University,2021,41(7):995-1001.  
[18]Hatakeyama S.TRIM Family Proteins: Roles in Autophagy, Immunity, and Carcinogenesis [J].Trends Biochem Sci,2017,42(4):297-311.  
[19]Song F,Zhang J,Qiu L,et al.A functional genetic variant in fragile-site gene FATS modulates the risk of breast cancer in triparous women[J].BMC Cancer,2015,15:559.  
[20]Mao X,Gauche C,Coughtrie MW,et al.The heparan sulfate sulfotransferase 3-OST3A (HS3ST3A) is a novel tumor regulator and a prognostic marker in breast cancer [J].Oncogene,2016,35(38):5043-5055.  
[21]Takehara M,Sato Y,Kimura T,et al.Cancer-associated adipocytes promote pancreatic cancer progression through SAA1 expression[J].Cancer Sci,2020,111(8):2883-2894.  
[22]Lin YM,Lin CW,Lu JW,et al.Decreased Cytoplasmic Expression of ADAMTS14 Is Correlated with Reduced Survival Rates in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients[J].Diagnostics (Basel),2020,10(2):122.  
[23]Junnala S,Kokkola A,Karjalainen-Lindsberg ML,et al.Genome-wide gene copy number and expression analysis of primary gastric tumors and gastric cancer cell lines[J].BMC Cancer,2010,10:73.  
[24]Mancarella C,Scotlandi K.IGF2BP3 From Physiology to Cancer: Novel Discoveries, Unsolved Issues, and Future Perspectives[J].Front Cell Dev Biol,2019,7:363.

收稿日期:2021-11-30;修回日期:2021-12-27  
编辑/成森