

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.01.009

· 临床研究 ·

基于生物信息学分析METTL7B在胶质瘤组织中的表达及其临床意义

周杰, 徐聃, 李波, 王首超, 李欢, 徐海波(武汉大学中南医院 影像科, 湖北 武汉 430071)

[摘要] **目的:** 探讨甲基转移酶样蛋白7B(METTL7B)在胶质瘤组织中的表达及其与患者临床病理特征和预后的相关性。**方法:** 基于CGGA数据库胶质瘤数据和GTEX数据库正常脑组织数据, 分析METTL7B基因在胶质瘤与正常脑组织中的表达差异, 并用GEPIA数据库数据和免疫组织化学染色法进行验证。用Kaplan-Meier生存分析、单因素Cox分析、多因素Cox分析及ROC曲线分析等评估METTL7B在胶质瘤患者预后中的价值, 用CGGA数据库数据分析METTL7B表达与胶质瘤患者临床病理特征的相关性, 用CIBERSORT及TIMER数据库进行肿瘤免疫细胞浸润分析, 进行KEGG通路富集分析及GO功能富集分析, 通过基因共表达分析确定与METTL7B相关的基因。**结果:** METTL7B在胶质瘤组织中明显上调(均 $P<0.05$), METTL7B表达是胶质瘤患者独立的不良预后因素。METTL7B高表达与高龄(>41 岁)、肿瘤分级增加、肿瘤复发或继发性肿瘤、IDH野生型、1p19q非共缺失以及肿瘤的恶性病理学有关联(均 $P<0.01$); METTL7B表达与B细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、单核细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、活化肥大细胞等免疫细胞有关联(均 $P<0.05$)。KEGG通路富集及GO功能分析结果显示, 肿瘤相关信号通路及多种免疫反应在METTL7B高表达表型中显著富集。基因共表达分析结果表明, METTL7B与TNFRSF12A、CHI3L1、EMP3表达呈正相关($r=0.807, 0.804, 0.783$, 均 $P<0.01$), 与ELFN2、REPS2、SHANK2表达呈负相关($r=-0.642, -0.627, -0.602$, 均 $P<0.01$)。**结论:** METTL7B在胶质瘤组织中的表达上调是预后不良的指标, 且与肿瘤免疫浸润相关。

[关键词] 胶质瘤; 甲基转移酶样蛋白7B; 免疫浸润; 生物标志物; 预后

[中图分类号] R739.41; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2022)01-0055-08

Analysis of expression and clinical significance of METTL7B in glioma tissues based on bioinformatics

ZHOU Jie, XU Dan, LI Bo, WANG Shouchao, LI Huan, XU Haibo (Department of Radiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of methyltransferase-like protein 7B (METTL7B) in glioma tissues and its correlation with clinicopathological features and prognosis of patients. **Methods:** The differential expression of METTL7B gene in glioma and normal brain tissues was analyzed based on the glioma data in CGGA database and the normal brain tissue data in the GTEX database, which was verified using the GEPIA database and immunohistochemical staining. Kaplan-Meier survival analysis, univariate and multivariate Cox analyses and ROC curve analysis were used to evaluate the prognostic value of METTL7B for the patients with glioma. CGGA database was used to analyze the correlation between the METTL7B expression and the clinicopathological characteristics of patients with glioma. CIBERSORT and TIMER databases were adopted to analyze the tumor immune cell infiltration. The genes closely related to METTL7B were identified through gene co-expression analysis. KEGG pathway enrichment analysis and GO function enrichment analysis were also performed. **Results:** METTL7B was significantly upregulated in glioma tissues (all $P<0.05$), and its high expression was an independent adverse prognostic factor for glioma patients. High METTL7B expression was significantly related to old age (>41 years old), advanced tumor grade, tumor recurrence or secondary tumors, IDH wild-type, 1p19q non-codeletion and tumor malignant pathology (all $P<0.01$). METTL7B expression was related to immune cells, such as B cells, CD4⁺T cells, CD8⁺T cells, monocytes, neutrophils, macrophages, and activated mast cells (all $P<0.05$). The KEGG pathway enrichment and the GO function analysis showed that tumor-related signaling pathways and multiple immune responses were significantly enriched in the METTL7B high expression phenotypes (all $P<0.05$). Gene co-expression analysis results showed that METTL7B expression was positively correlated with the expression of TNFRSF12A, CHI3L1 and EMP3 ($r=0.807, 0.804, 0.783$, all $P<0.01$), but negatively correlated with the expression of ELFN2, REPS2, and SHANK2 ($r=-0.642, -0.627, -0.602$, all $P<0.01$). **Conclusion:** The upregulation

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目(No. 2017YFC0108803); 国家自然科学基金资助项目(No. 81801667)

[作者简介] 周杰(1989—), 男, 硕士生, 主要从事胶质瘤的基础与临床研究, E-mail: 654469823@qq.com

[通信作者] 徐海波, E-mail: xuhaibo1120@hotmail.com

of METTL7B expression in glioma tissues is an indicator of poor prognosis, which is related to tumor immune infiltration.

[Key words] glioma; methyltransferase-like protein 7B (METTL7B); immune infiltration; biomarker; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(1): 55-62. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.01.009]

胶质瘤是原发性中枢神经系统恶性肿瘤之一, 约占所有原发性脑肿瘤的30%、脑恶性肿瘤的80%^[1], 具有生长速度快、侵袭性强等特征^[2-3]。根据恶性程度的不同, 胶质瘤可以分为低级别胶质瘤(low grade glioma, LGG; II和III级)和胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM; IV级)^[4-5]。目前, 胶质瘤的治疗包括手术、化疗和放疗等^[6]。尽管采取了一些积极的治疗措施, 但是胶质瘤患者的预后仍然较差^[7-8], 尤其是恶性胶质瘤患者。因此, 有必要深入研究与胶质瘤治疗和预后相关的分子标志物和治疗靶标, 生物信息学和肿瘤基因组学的发展为发现肿瘤新的生物标志物和治疗靶点提供了可能。本研究基于中国脑胶质瘤基因组图谱(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA)与基因表达谱交互式分析(Gene Expression Profiling Interactive Analysis, GEPIA)数据库的数据集, 应用生物信息学技术评估甲基转移酶样蛋白7B(methyltransferase-like protein 7B, METTL7B)在胶质瘤组织中的表达及其预后价值, 以及METTL7B表达与肿瘤免疫细胞浸润的潜在关联, 探讨METTL7B在胶质瘤中的生物学功能, 旨在为胶质瘤的诊断、治疗和预后评估提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据获取与预处理

从CGGA(<http://www.cgga.org.cn/>)数据库下载1 018例胶质瘤(LGG和GBM)组织的基因序列数据和患者的临床资料, 用R软件(版本4.0.3, <https://www.r-project.org/>)对基因表达数据进行批量校正, 并用limma和SVA软件包进行组合。剔除缺失临床特征信息的胶质瘤样本, 将剩余样本与其相应的METTL7B表达量相结合, 获得METTL7B表达量与所有临床特征之间的信息。此外, 从正常组织样本数据库(GTEX数据库)下载数据并经过处理, 得到207个正常大脑皮质组织的基因表达谱作为对照。

1.2 分析METTL7B在胶质瘤组织中的表达

数据库数据: 通过limma软件包对CGGA数据库中的胶质瘤(LGG 625例, GBM 388例)和GTEX数据库中的正常脑组织(207例)的基因表达数据进行分析, 并通过beeswarm软件包绘制差异基因表达图。然后, 利用GEPIA数据库([\[cancer-pku.cn\]\(http://cancer-pku.cn\)\)进行验证。](http://gepia.</p></div><div data-bbox=)

组织芯片免疫组织化学染色: 脑胶质瘤组织芯片(N095Ct01)购自中科光华智能生物科技有限公司, 该芯片包含85例原发性GBM组织标本和10例正常脑组织标本。组织芯片在60℃环境中烤片30 min后, 经脱蜡、乙醇水化、抗原修复、3% BSA室温封闭30 min, 加入1:500稀释的兔抗METTL7B多克隆抗体(Proteintech公司)4℃过夜, 加羊抗兔二抗(武汉塞维尔公司)室温下处理30 min后进行DAB显色、苏木精复染。结果判读: 光学显微镜(×400)下随机选择3~5个视野, 根据染色程度和阳性细胞比率进行评分。染色程度评分: 无着色为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分; 细胞阳性比率评分: <5%为0分, 5%~<25%为1分, 25%~<50%为2分, 50%~<75%为3分, ≥75%为4分。综合评分用染色程度×阳性细胞比率得分表示, <2分为阴性表达, ≥2分为阳性表达。使用SPSS26.0统计学软件对免疫组织化学数据进行 χ^2 检验分析, 以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

1.3 分析METTL7B在胶质瘤中的预后价值

基于CGGA数据库内胶质瘤标本中METTL7B基因表达数据与患者临床病理特征的信息, 用Survival软件包和Survminer软件包绘制不同METTL7B表达水平胶质瘤患者的生存曲线, 并用Survival软件包进行单因素和多因素分析。然后, 用Survival ROC软件包绘制METTL7B和胶质瘤(1、3、5年)的受试者工作特征曲线(ROC曲线)。

1.4 分析METTL7B表达与患者临床病理特征的相关性

将METTL7B基因表达量与所有临床特征数据导入到R软件中, 利用beeswarm软件包分析METTL7B基因表达与胶质瘤患者临床病理特征的相关性。

1.5 分析METTL7B表达与胶质瘤组织中免疫浸润的相关性

CIBERSORT是一种基于基因表达数据描述细胞组成的方法, 是为了评估浸润免疫细胞的组成而发明的^[9]。用R软件运行CIBERSORT(R script v1.03), 以 $P<0.05$ 进行筛选, 得到不同免疫细胞在胶质瘤组织中的比例, 然后用violot软件包进行可视化处理。作为分析肿瘤免疫浸润的在线资源, TIMER数据库被用来探索免疫浸润与基因表达、临床结果、突变基因和体细胞

拷贝数变异之间的关系^[10]。利用 TIMER 数据库对 METTL7B 的表达及其与肿瘤相关免疫细胞进行相关性分析。

1.6 METTL7B 基因的 KEGG 和 GO 富集分析

利用基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA) 方法分析 METTL7B 高表达组和低表达组胶质瘤患者的生存差异。对于每个分析, 执行了 1 000 个基因集排列, 表型标记为 METTL7B 的表达水平。用假发现率 (false discovery rate, FDR) P 值和归一化富集评分 (normalized enrichment score, NES) 对各表型的富集途径进行排序, 以 FDR $P < 0.05$ 为显著富集。

1.7 METTL7B 基因的共表达基因分析

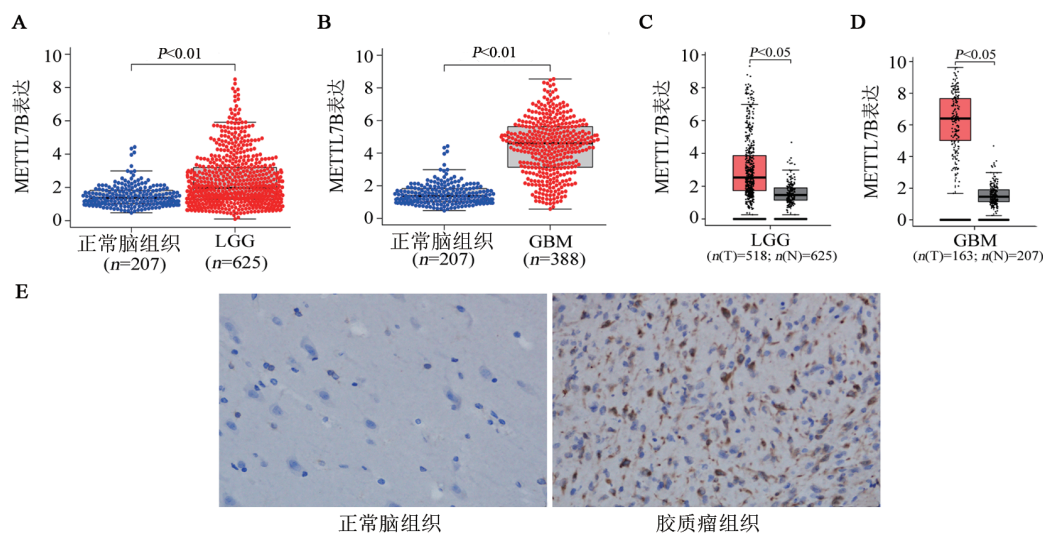
用 limma 软件包对 METTL7B 共表达基因进行筛选, 筛选条件为相关系数 $r > 0.5$ 、 $P < 0.01$ 。此外, 使

用 Corrplot 和 Circlize 软件包绘制与 METTL7B 基因正相关和负相关的前 5 个基因的相关性圈图。

2 结果

2.1 METTL7B 在胶质瘤组织中高表达

CGGA 数据库及 GTEx 数据库联合分析结果 (图 1A、B) 显示, 与正常脑组织相比, METTL7B 基因在胶质瘤组织中明显上调 (均 $P < 0.01$); GEPIA 数据库分析结果 (图 1C、D) 同样显示, METTL7B 基因在胶质瘤组织中明显高表达 (均 $P < 0.05$)。免疫组织化学染色结果 (图 1E) 显示, METTL7B 在胶质瘤组织中的阳性表达率显著高于正常脑组织 [72.9% (62/85) vs 10.0% (1/10), $\chi^2 = 13.175$, $P < 0.01$], 表明 METTL7B 在胶质瘤组织中高表达。



A 和 C: 利用 CGGA 和 GTEx 数据库分析 METTL7B 在胶质瘤和正常脑组织中的表达; B 和 D: 利用 GEPIA 数据库分析 METTL7B 在胶质瘤和正常脑组织中的表达; E: 免疫组化染色法检测 METTL7B 在胶质瘤和正常脑组织中的表达 ($\times 400$)

图 1 METTL7B 基因在胶质瘤和正常脑组织中的表达

2.2 METTL7B 表达水平与胶质瘤患者预后的关系

CGGA 数据集 (GBM 和 LGG) Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 在胶质瘤患者中 METTL7B 的表达与预后呈负相关 ($P < 0.01$, 图 2A)。单因素 Cox 回归分析结果显示, METTL7B 表达、肿瘤复发、肿瘤恶性组织学、肿瘤分级增加和高龄是高危因素, IDH 突变和 1p19q 共缺失是低危因素 (图 2B)。多因素 Cox 回归分析结果显示, METTL7B 高表达、肿瘤复发、肿瘤分级增加、化疗和 1p19q 共缺失是独立的预后因素 (均 $P < 0.01$, 图 2C)。METTL7B 的 ROC 曲线分析结果表明, 1、3、5 年的 ROC 曲线下面积均大于 0.7 (AUC = 0.729、0.793、0.791, 图 2D)。以上结果提示, METTL7B 是一个较好的预后预测因子。

2.3 METTL7B 表达与胶质瘤患者临床病理特征相关

对 CGGA 数据库中与胶质瘤患者相关的临床特征数据进行 Wilcoxon 或 Kruskal 检验, 分析结果表明, METTL7B 高表达与高龄 (> 41 岁)、肿瘤分级增加、肿瘤复发或继发性肿瘤、IDH 野生型、1p19q 非共缺失、化疗以及肿瘤的恶性组织学显著相关 (均 $P < 0.01$, 图 3)。

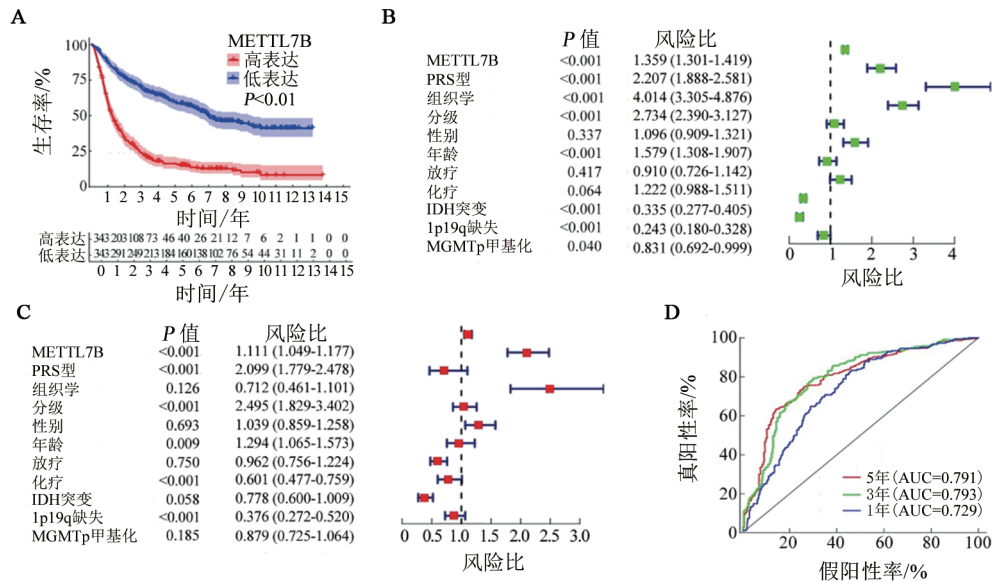
2.4 METTL7B 表达与胶质瘤中免疫细胞浸润有关

CIBERSORT 分析结果表明, 在 LGG 中, METTL7B 基因高表达组中浆细胞、 $CD8^+$ T 细胞、M0 巨噬细胞和 M1 巨噬细胞较多, 而低表达组中幼稚 $CD4^+$ T 细胞、静止 NK 细胞、单核细胞和活化肥大细胞较多 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 图 4); 在 GBM 中, METTL7B 高表达组的 $\gamma\delta$ T 细胞和 M2 巨噬细胞水平高于低表达组, 而低表达组的单

核细胞和活肥大细胞较高表达组增多(均 $P<0.05$, 图5)。

TIMER数据库分析结果显示,在GBM中METTL7B基因的表达水平与肿瘤纯度、中性粒细胞呈负相关($r=-0.118$ 、 -0.188 ,均 $P<0.01$),与 $CD8^+$ T细胞、巨噬细胞呈正相关($r=0.121$ 、 0.218 ,均 $P<0.01$,图6)。在LGG中METTL7B基因的表达水平与肿瘤纯度呈负相关

($r=-0.193$, $P<0.01$),与B细胞、 $CD4^+$ T细胞、 $CD8^+$ T细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和DC呈正相关($r=0.338$ 、 0.31 、 0.344 、 0.429 、 0.415 、 0.465 ,均 $P<0.01$;图6)。TIMER数据库分析的结果与使用CGGA数据进行CIBERSORT分析的结果相似,即METTL7B与胶质瘤的免疫浸润有关。结果提示,METTL7B可能是胶质瘤的预后标志物和免疫治疗靶点。



A:Kaplan-Meier生存分析;B:单因素Cox回归分析;C:多因素Cox回归分析;D:ROC曲线分析
图2 METTL7B基因在CGGA数据库胶质瘤中的预后价值

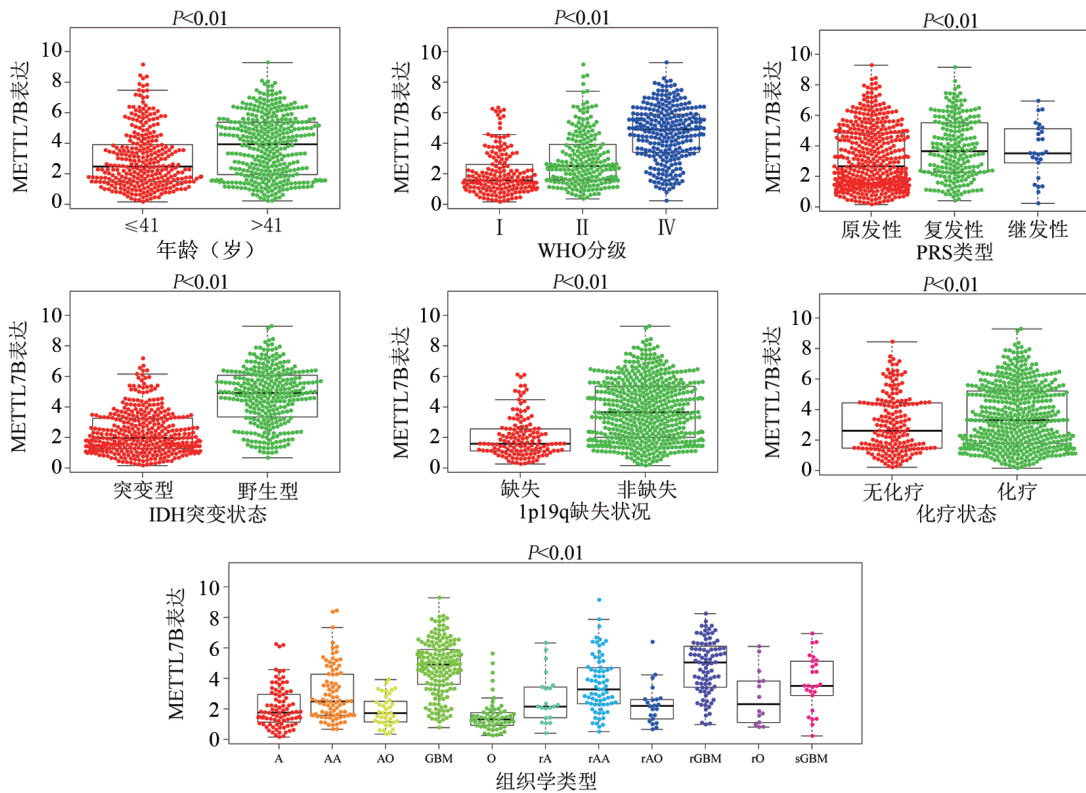


图3 CGGA数据库中METTL7B基因表达与神经胶质瘤患者临床病理特征的关系

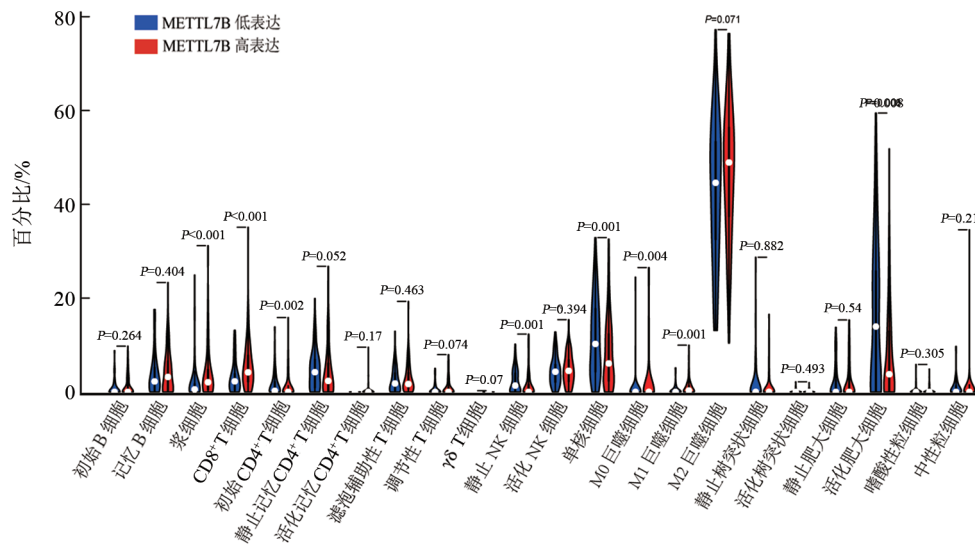


图4 LGG中METTL7B高表达组和低表达组22种免疫细胞亚型的比例(CGGA数据库)

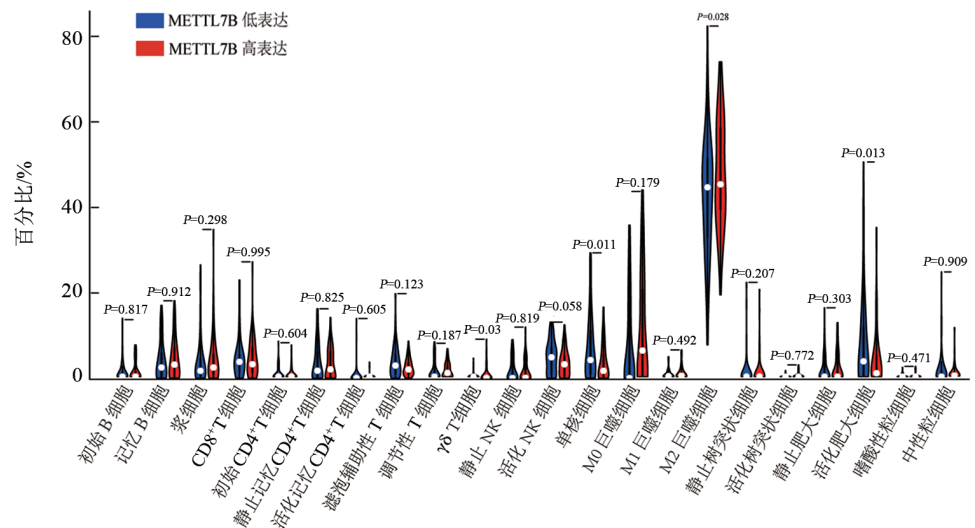


图5 GBM中METTL7B高表达组和低表达组22种免疫细胞亚型的比例(CGGA数据库)

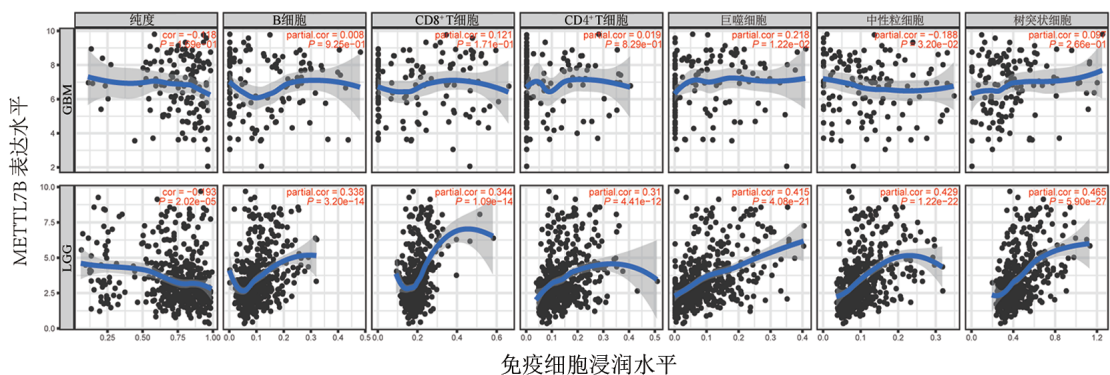


图6 胶质瘤中METTL7B基因表达水平与免疫细胞浸润的关系(TIMER数据库)

2.5 METTL7B基因的功能及信号通路富集分析

KEGG 信号通路富集分析结果(图7A)显示, METTL7B高表达组在细胞黏附分子表达、细胞外基质受体相互作用、JAK-STAT 信号通路、溶酶体和p53

信号通路中显著富集(均 $P < 0.05$)。GO 功能富集分析结果(图7B)表明,适应性免疫反应、髓系白细胞介导的免疫、免疫反应的负调节、免疫效应过程的调节和T细胞增殖的调节在METTL7B高表达表型中显

著富集(均 $P < 0.05$)。

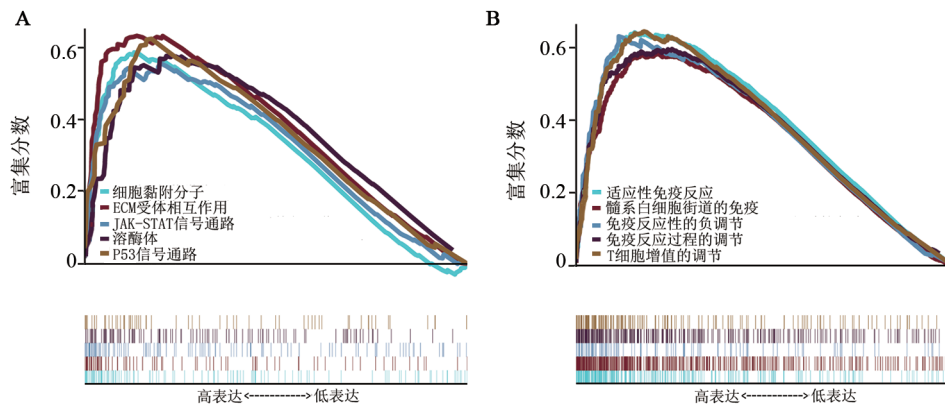
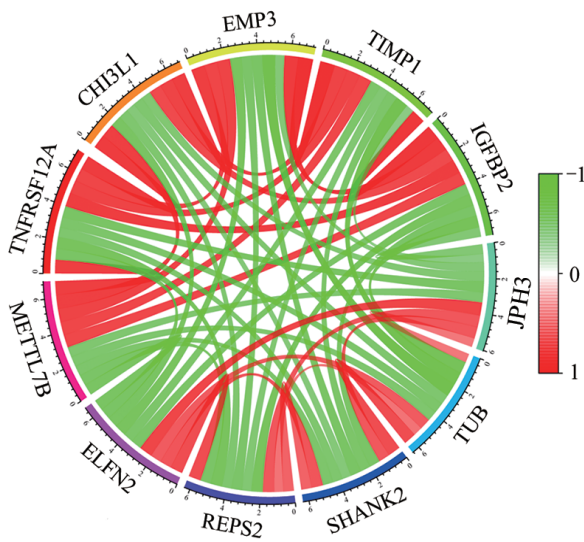


图7 CGGA数据库中METTL7B基因的KEGG信号通路(A)和GO功能富集(B)分析

2.6 METTL7B基因的共表达基因分析

对CGGA数据库胶质瘤数据进行METTL7B基因共表达分析,获得与METTL7B相关性较强的基因。此外,绘制了与METTL7B基因正相关和负相关的前5个基因的相关性圈图(图8)。结果表明, METTL7B基因与TNFRSF12A、CHI3L1、EMP3、TIMP1、IGFBP2基因呈显著正相关($r=0.807、0.804、0.783、0.77、0.764$, 均 $P < 0.01$), 与ELFN2、REPS2、SHANK2、TUB、JPH3呈显著负相关($r=-0.642、-0.627、-0.602、-0.594、-0.586$, 均 $P < 0.01$)。



红色: 正相关; 绿色: 负相关

图8 胶质瘤中与METTL7B基因正相关和负相关的前5个基因的相关性圈图

3 讨论

METTL7B是甲基转移酶样蛋白家族的成员,可以通过多个机制在恶性肿瘤发生发展中发挥重要作用。

在乳腺癌中,Rho相关的BTB结构域包含蛋白1(RhoBTB1)的缺失通过减少METTL7B的表达和高尔基片段导致正常上皮极性的丧失,从而促进乳腺癌向侵袭性表型的转变^[11]。在肺癌中,METTL7B可以促进肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[12]。在甲状腺癌中,METTL7B可能促进转化生长因子 $\beta 1$ 诱导的上皮-间质转化,从而促进甲状腺癌细胞的迁移和侵袭^[13]。然而,到目前为止,尚少见关于METTL7B在胶质瘤中作用的研究报道。因此,本研究的目的是探索METTL7B表达与胶质瘤之间的关系。

本研究利用CGGA数据库、GTEX数据库及GEPIA数据库联合分析发现,METTL7B不仅在胶质瘤中显著上调,而且是胶质瘤患者独立的不良预后因素。此外,还发现METTL7B的表达与患者的多种临床病理特征相关。

TIMER及CIBERSORT分析提示,在胶质瘤中METTL7B的表达水平与多种免疫细胞相关。目前,肿瘤的免疫微环境,尤其是肿瘤浸润性免疫细胞的功能受到越来越多的关注。先前的研究结果^[14]表明,肿瘤相关巨噬细胞对胶质瘤的发生和持续生长至关重要。有研究^[15]通过免疫检查点抑制剂的共刺激和免疫抑制T细胞亚群的重新编程增强T细胞的激活,从而增强抗肿瘤免疫反应。最近的研究结果^[16]表明,局部应用B细胞消耗性抗CD20免疫疗法提高了胶质瘤模型动物的总体存活率,表明调节性B细胞在GBM的进展中起着潜在的作用。此外,肥大细胞可以通过抑制STAT3信号通路阻碍胶质瘤细胞的增殖和迁移^[17]。这些研究提示,METTL7B对胶质瘤的作用可能与巨噬细胞、B细胞、T细胞和活化肥大细胞等多种免疫细胞有关。

KEGG和GO富集分析表明,METTL7B基因在细胞外基质受体相互作用、JAK-STAT信号通路、溶

酶体、p53 信号通路和多种免疫反应方面显著富集。p53 信号通路可以在多种肿瘤中发挥作用。激活的 STAT3 和 STAT5 在神经胶质瘤病理生物学中发挥关键作用^[18], JAK-STAT 信号通路可能在人类神经胶质瘤的进展中起作用^[19]。上述研究均表明, METTL7B 可能在神经胶质瘤中起作用并且是神经胶质瘤的治疗靶标。

基因共表达分析结果表明, METTL7B 基因与 TNFRSF12A、CHI3L1、EMP3、TIMP1、IGFBP2 基因呈显著正相关, 与 ELFN2、REPS2、SHANK2、TUB、JPH3 基因呈负相关。研究表明, TNFRSF12A 可能与胶质瘤细胞的迁移有关, 如 TNFRSF12A 在侵袭性胶质瘤细胞中高表达^[20]; STAT5 部分上调 TNFRSF12A 基因的表达, 以驱动胶质瘤中的细胞迁移和化疗耐药^[21]。KU 等^[22]研究发现, CHI3L1 在人脑胶质瘤组织中高表达, 并在胶质瘤恶性转化和局部侵袭的调控中发挥重要作用。EMP3 在 CD44 高表达的原发性基底细胞癌中高表达, 并在转化生长因子- β /Smad2/3 信号通路激活和肿瘤进展中发挥重要作用^[23]。基于这些分析, 笔者推测 METTL7B 可能与胶质瘤的侵袭和发展有关。

综上所述, 本研究确定了 METTL7B 是胶质瘤患者的独立预后指标, 而 METTL7B 的高表达提示预后不良; METTL7B 的表达与胶质瘤的免疫细胞浸润密切相关, METTL7B 可能与胶质瘤的侵袭和发展有关。尽管未进行体内实验验证, 但本研究结果为深入探讨 METTL7B 在胶质瘤中的生物学功能和机制提供了参考依据。

[参 考 文 献]

- [1] WU H B, DENG Z T, WANG H, *et al.* MGMT autoantibodies as a potential prediction of recurrence and treatment response biomarker for glioma patients[J/OL]. *Cancer Med*, 2019, 8(9): 4359-4369[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6675704/>. DOI: 10.1002/cam4.2346.
- [2] MI Y J, GUO N, LUAN J, *et al.* The emerging role of myeloid-derived suppressor cells in the glioma immune suppressive microenvironment[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 737[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7193311/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.00737.
- [3] ZHANG J H, HOU R Q, PAN Y, *et al.* A five-microRNA signature for individualized prognosis evaluation and radiotherapy guidance in patients with diffuse lower-grade glioma[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13): 7504-7514[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7339211/>. DOI:10.1111/jcmm.15377.
- [4] CEJALVO T, GARGINI R, SEGURA-COLLAR B, *et al.* Immune profiling of gliomas reveals a connection with IDH1/2 mutations, tau function and the vascular phenotype[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): E3230[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7694073/>. DOI:10.3390/cancers12113230.
- [5] ZHENG H, MOMENI A, CEDOZ P L, *et al.* Whole slide images reflect DNA methylation patterns of human tumors[J/OL]. *NPJ Genom Med*, 2020, 5: 11[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064513/>. DOI:10.1038/s41525-020-0120-9.
- [6] ZHOU W, LIU X X, VAN WIJNBERGEN J W M, *et al.* Identification of PIEZO1 as a potential prognostic marker in gliomas[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16121[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7528027/>. DOI:10.1038/s41598-020-72886-8.
- [7] CHANG Y H, LI G Z, ZHAI Y, *et al.* Redox regulator GLRX is associated with tumor immunity in glioma[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 580934[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7734322/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.580934.
- [8] 闫润芝, 慕伟, 李晋虎, 等. 微小染色体维持蛋白 3 在脑胶质瘤中的表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(5): 495-503. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.011
- [9] NEWMAN A M, LIU C L, GREEN M R, *et al.* Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles[J/OL]. *Nat Methods*, 2015, 12(5): 453-457[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739640/>. DOI:10.1038/nmeth.3337.
- [10] LI T W, FAN J Y, WANG B B, *et al.* TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J/OL]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e108-e110[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6042652/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0307.
- [11] MCKINNON C M, MELLOR H. The tumor suppressor RhoBTB1 controls Golgi integrity and breast cancer cell invasion through METTL7B[J/OL]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 145[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5319017/>. DOI: 10.1186/s12885-017-3138-3.
- [12] ALI J, LIU W W, DUAN W Z, *et al.* METTL7B (methyltransferase-like 7B) identification as a novel biomarker for lung adenocarcinoma [J/OL]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(18): 1130[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7576055/>. DOI:10.21037/atm-20-4574.
- [13] YE D R, JIANG Y, SUN Y H, *et al.* METTL7B promotes migration and invasion in thyroid cancer through epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 63(1): 51-61. DOI: 10.1530/JME-18-0261.
- [14] GUTMANN D H, KETTENMANN H. Microglia/brain macrophages as central drivers of brain tumor pathobiology[J/OL]. *Neuron*, 2019, 104(3): 442-449[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7288606/>. DOI:10.1016/j.neuron.2019.08.028.
- [15] QUAIL D F, JOYCE J A. The microenvironmental landscape of brain tumors[J/OL]. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 326-341[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5424263/>. DOI:10.1016/j.ccell.2017.02.009.
- [16] LEE-CHANG C, RASHIDI A, MISKA J, *et al.* Myeloid-derived suppressive cells promote B cell-mediated immunosuppression via transfer of PD-L1 in glioblastoma[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(12): 1928-1943[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6891201/>. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0240.
- [17] ATTARHA S, ROY A, WESTERMARK B, *et al.* Mast cells modulate proliferation, migration and stemness of glioma cells

- through downregulation of GSK3 β expression and inhibition of STAT3 activation[J]. *Cell Signal*, 2017, 37: 81-92. DOI:10.1016/j.cellsig.2017.06.004.
- [18] SWIATEK-MACHADO K, KAMINSKA B. STAT signaling in glioma cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1202: 203-222. DOI: 10.1007/978-3-030-30651-9_10.
- [19] TU Y Y, ZHONG Y X, FU J F, *et al.* Activation of JAK/STAT signal pathway predicts poor prognosis of patients with gliomas[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(1): 15-23. DOI:10.1007/s12032-010-9435-1.
- [20] FAYZULLIN A, SANDBERG C J, SPREADBURY M, *et al.* Phenotypic and expressional heterogeneity in the invasive glioma cells[J/OL]. *Transl Oncol*, 2019, 12(1): 122-133[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172486/>. DOI:10.1016/j.tranon.2018.09.014.
- [21] ROOS A, DHRUV H D, PENG S, *et al.* EGFRvIII-Stat5 signaling enhances glioblastoma cell migration and survival[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(7): 1185-1195[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6030495/>. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0125.
- [22] KU B M, LEE Y K, RYU J, *et al.* CHI3L1 (YKL-40) is expressed in human gliomas and regulates the invasion, growth and survival of glioma cells[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(6): 1316-1326. DOI: 10.1002/ijc.25466.
- [23] JUN F, HONG J D, LIU Q, *et al.* Epithelial membrane protein 3 regulates TGF- β signaling activation in CD44-high glioblastoma [J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14343-14358[2021-03-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5362410/>. DOI:10.18632/oncotarget.11102.

[收稿日期] 2021-07-29

[修回日期] 2021-12-16

[本文编辑] 党瑞山