

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.01.008

· 临床研究 ·

## 整合多数据库分析 NFKBIA 在 SKCM 预后和免疫浸润中的价值

杨珺涵, 徐刚林, 柳梦婷, 黄谢平, 杨珮珮(荆门市第二人民医院 荆楚理工学院附属中心医院 皮肤科, 湖北 荆门 448000)

**[摘要]** **目的:** 探讨核因子 $\kappa$ B抑制因子 $\alpha$ (NFKBIA)表达与皮肤黑色素瘤(SKCM)患者预后及其与肿瘤微环境免疫浸润的相关性。**方法:** 利用GEPIA2数据库分析正常皮肤和SKCM组织中NFKBIA的表达差异, GEPIA2和Ualcan数据库分析NFKBIA与SKCM预后关系, TIMER和TISIDB数据库分析NFKBIA与SKCM中TIL和免疫调节基因的关系。选用TISCH和CancerSEA数据库从单细胞水平分析NFKBIA与SKCM细胞亚群及其相关的功能状态关联性。选取湖北省荆门市第二人民医院保存的14例SKCM患者的石蜡组织标本, 通过免疫组织化学染色法验证SKCM组织和癌旁组织中NFKBIA蛋白的表达水平。**结果:** NFKBIA在SKCM组织中呈低表达, 并且低表达的SKCM患者预后差( $P<0.05$ )。NFKBIA表达与B细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和DC浸润水平呈正相关关系(均 $P<0.01$ )。NFKBIA表达与SKCM中TIL丰度和免疫调节基因呈正相关关系(均 $P<0.01$ )。NFKBIA在SKCM单细胞免疫细胞中表达, 且与肿瘤微环境中细胞分化和炎症呈正相关关系( $R=0.28, 0.23$ , 均 $P<0.05$ )。免疫组织化学染色结果证实, NFKBIA蛋白在SKCM组织中阳性表达率显著低于癌旁组织(35.71% vs 85.71%,  $P<0.05$ )。**结论:** NFKBIA在SKCM组织中呈低表达, 与SKCM免疫细胞浸润相关, 可作为SKCM预后的标志物及治疗靶点。

**[关键词]** 皮肤黑色素瘤; 核因子 $\kappa$ B抑制因子 $\alpha$ ; 肿瘤浸润淋巴细胞; 预后

**[中图分类号]** R735.9; R730.2; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)01-0055-07

## Analysis of the value of NFKBIA in prognosis and immune infiltration of SKCM based on multiple public databases

YANG Junhan, XU Ganglin, LIU Mengting, HUANG Xieping, YANG Peipei (Department of Dermatology, Jingmen No.2 People's Hospital & Affiliated Central Hospital of Jingchu University of Technology, Jingmen 448000, Hubei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the association between the expression of NF- $\kappa$ B inhibitor alpha (NFKBIA) gene and the prognosis and immune infiltration of the tumor microenvironment in patients with skin cutaneous melanoma (SKCM). **Methods:** GEPIA2 database was used to analyze the differential expression of NFKBIA in SKCM tissues and normal skin tissues. GEPIA2 and Ualcan databases were utilized to analyze the association between NFKBIA expression and SKCM prognosis. TIMER and TISIDB were used to investigate the correlation between NFKBIA and tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and immune regulator genes in SKCM. The association between NFKBIA and subsets of SKCM cells as well as their functional states were analyzed at single-cell level in TISCH and Cancer SEA databases. The paraffin embedded tissues from 14 SKCM patients preserved in Jingmen No.2 People's Hospital were obtained for this study, and immunohistochemical staining was used to detect the NFKBIA protein expression in SKCM tissues and para-cancerous tissues. **Results:** NFKBIA was lowly expressed in SKCM tissues, and SKCM patients with low NFKBIA expression had a poor prognosis ( $P<0.05$ ). NFKBIA expression level was positively correlated with the infiltration of B cells, CD8<sup>+</sup>T cells, CD4<sup>+</sup>T cells, macrophages, neutrophils and dendritic cells (all  $P<0.01$ ). What's more, the expression of NFKBIA was positively correlated with TIL abundance and immunoregulatory genes (all  $P<0.01$ ). NFKBIA was expressed in SKCM immune cells and positively correlated with cell differentiation and inflammation in tumor microenvironment ( $R=0.28, 0.23$ , all  $P<0.05$ ). Immunohistochemical staining results demonstrated that the protein expression of NFKBIA was significantly lower in SKCM tissues than that in para-cancerous tissues (35.71% vs 85.71%,  $P<0.05$ ). **Conclusions:** NFKBIA has a low expression in SKCM tissues, and it is correlated with immune infiltration in SKCM, which can be used as a prognostic marker and treatment target for SKCM.

**[Key words]** skin cutaneous melanoma; NF- $\kappa$ B inhibitor alpha (NFKBIA) gene; tumor-infiltrating lymphocyte (TIL); prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(1): 55-61. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.01.008]

**[基金项目]** 荆门市科技计划资助项目(No. 2022YFYB007)

**[作者简介]** 杨珺涵(1990—),女,学士,主治医师,主要从事皮肤病与性病的治疗研究, E-mail: 353647041@qq.com

**[通信作者]** 杨珮珮, E-mail: ppy1989@163.com

皮肤黑色素瘤(skin cutaneous melanoma, SKCM)具有高突变负荷、新抗原负荷和高度异质免疫浸润等特性<sup>[1]</sup>,免疫检查点抑制剂对SKCM有较好的治疗效果。分析肿瘤细胞、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)和免疫调节基因之间相互作用显得至关重要<sup>[2]</sup>。核因子 $\kappa$ B抑制因子 $\alpha$ (NF- $\kappa$ B inhibitor alpha, NFKBIA)基因能通过抑制NF- $\kappa$ B信号发挥抑制肿瘤的作用<sup>[3-4]</sup>。鉴于目前尚未见NFKBIA在SKCM预后评估中的作用及其与肿瘤微环境中免疫调节之间的相关研究,本研究基于多个在线公共数据库整合相关数据资源,探究NFKBIA作为SKCM患者预后和免疫浸润的价值,并为SKCM靶向治疗提供新靶点。

## 1 资料与方法

### 1.1 NFKBIA差异性表达分析以及多数据库分析与SKCM患者预后相关性

GEPIA2(<http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>)整合包括TCGA数据库中1例癌旁皮肤组织标本和461例SKCM患者的癌组织标本,以及GTEx数据库中557例正常皮肤标本。遵照标准操作流程<sup>[5]</sup>探讨NFKBIA在SKCM和正常皮肤组织中差异表达情况,探讨高低表达NFKBIA患者总生存(OS)率的差异。Ualcan数据库(<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>)<sup>[6]</sup>验证NFKBIA表达与SKCM患者OS的相关性。

### 1.2 TIMER数据库分析NFKBIA表达与免疫细胞相关性

TIMER数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)<sup>[7]</sup>利用反卷积方法算法估计六种免疫细胞在不同癌症类型浸润的丰度,探讨NFKBIA表达与SKCM免疫细胞B细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞(DC)浸润的相关性。

### 1.3 TISIDB数据库分析NFKBIA表达与肿瘤免疫功能相关性

TISIDB数据库(<http://cis.hku.hk/TISIDB/index.php>)<sup>[8]</sup>针对TCGA癌症类型,计算出基因和免疫功能之间的关联,分析SKCM组织中NFKBIA表达与TIL丰度、免疫抑制基因、免疫刺激基因、MHC分子、趋化因子、趋化因子受体以及免疫亚型的关系。

### 1.4 TISCH数据库分析NFKBIA在单细胞水平表达情况

TISCH数据库(<http://tisch.comp-genomics.org/>)<sup>[9]</sup>是一个专注肿瘤微环境的scRNA-seq数据库,收录高质量肿瘤样本单细胞转录组数据,单细胞水平上提供详细的细胞类型注释,从而能够探索不同癌症类型的肿瘤微环境,基于此探讨NFKBIA在SKCM肿

瘤微环境中细胞类群中表达情况。

### 1.5 CancerSEA数据库在单细胞水平探讨NFKBIA功能

CancerSEA数据库(<http://biocc.hrbmu.edu.cn/CancerSEA/>)<sup>[10]</sup>能够在描绘癌症单细胞,包括肿瘤细胞干性、侵袭、转移、增殖、肿瘤上皮间质转化、血管生成、细胞凋亡、细胞周期、细胞分化、DNA损伤、DNA修复、缺氧、炎症和静止等在内的14个功能状态。通过CancerSEA数据库在单细胞水平探讨NFKBIA基因在SKCM中的功能。

### 1.6 基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)

从TCGA数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)下载SKCM RNA-seq数据,去掉正常组织数据,计算每一个SKCM样本的log<sub>2</sub>FC值,以NFKBIA表达的中位值将患者分为NFKBIA高低表达组。根据log<sub>2</sub>FC值对基因矩阵进行降序排序,作为GSEA分析的输入文件。应用京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)中的不同生物学状态来估计作为功能分析的文件。使用“clusterProfiler”R包进行分析,“ggplot2”可视化前5个功能通路,以P<0.05作为筛选条件。

### 1.7 免疫组织化学染色法验证NFKBIA蛋白在SKCM组织中的表达水平

选取湖北省荆门市第二人民医院保存的14例SKCM患者的石蜡组织标本,经常规切片、脱蜡和水化后,用0.01 mol/L柠檬酸盐缓冲液进行抗原修复,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>封闭内源性过氧化物酶。加入NFKBIA一抗(bsm-33441M, Bioss公司; 1:100稀释),4℃处理过夜。次日,洗涤后,加入生物素标记的二抗(bs-40296G-HRP, Bioss公司; 1:3 500稀释)在室温下处理20 min,后行DAB显色,由病理科副主任医师对染色结果进行评判。NFKBIA蛋白的表达结果评价标准:(1)染色强度评分:无染色为0分、淡黄色为1分、黄色为2分、棕黄色为3分;(2)阳性细胞百分比评分:<25%为0分,25%~<50%为1分、50%~<75%为2分,>75%为3分。以(1)和(2)两者得分乘积为最终评分标准,总分为9分;总评分值:0分为(-),≤2分为弱阳性(+),2~6分为中阳性(++),≥6分为强阳性(+++)。

### 1.8 统计学处理

根据各个在线数据库设定的统计学分析方法进行数据分析,比较NFKBIA高表达组和低表达组之间的差异使用Wilcoxon秩和检验。相关性分析使用Spearman分析。NFKBIA基因高低表达组患者的OS率使用Kaplan-Meier分析。SKCM组织和癌旁组织

中NFKBIA蛋白差异表达使用 Fisher 精确检验。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NFKBIA在SKCM组织中呈低表达

基于 GEPIA2 数据库分析的结果(图 1A)显示, NFKBIA 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、多形成性胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)、急性髓细胞样白血病(acute myeloid leukemia, AML)、低级别胶质瘤(lower grade glioma, LGG)、胰腺腺癌(pancreatic

adenocarcinoma, PAAD)和胸腺癌(thymoma, THYM)组织中高表达, 在肾嫌色细胞癌(kidney chromophobe, KICH)、肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)、肺鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)、直肠腺癌(rectum adenocarcinoma, READ)、子宫肉瘤(uterine carcinosarcoma, UCS)和 SKCM 组织中表达水平明显低于正常皮肤组织(均  $P < 0.05$ ); 从图 1B 可以看出, 461 例 SKCM 组织中 NFKBIA 表达水平明显低于 558 例正常皮肤组织( $P < 0.05$ )。分析结果表明, SKCM 组织中 NFKBIA 呈低表达。

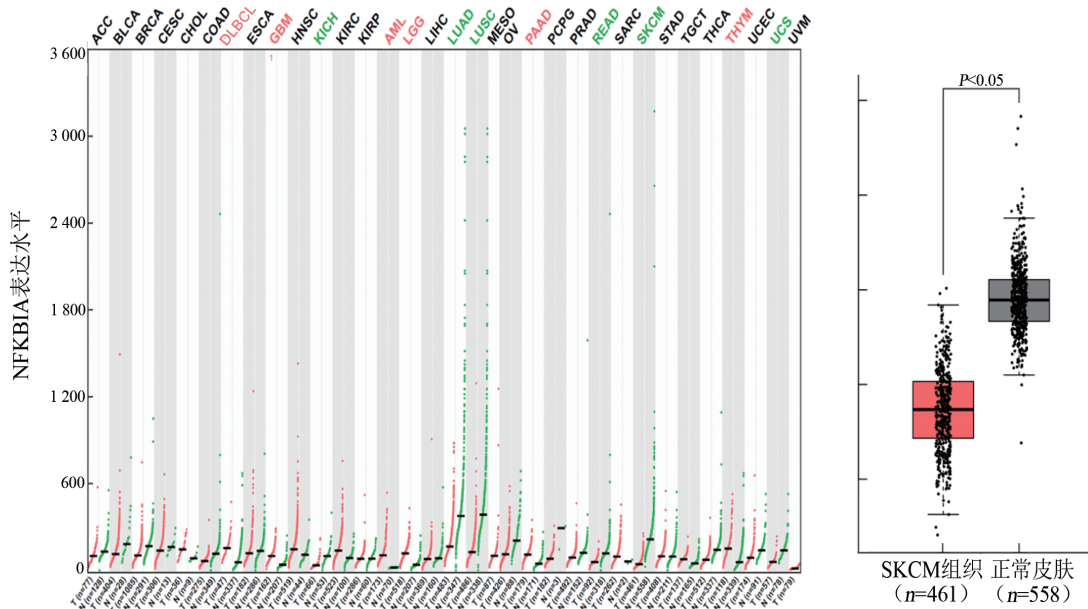


图1 GEPIA2 数据库中NFKBIA在泛癌(A)和SKCM(B)表达分析

### 2.2 低表达NFKBIA与SKCM患者不良预后相关

基于 GEPIA2 数据库以 NFKBIA 表达的中位值将 SKCM 患者分为高低表达组, Kaplan-Meier 生存分析结果(图 2A)发现, 低表达 NFKBIA 的患者 OS 率低于高表达患者 ( $P < 0.01$ )。同时, Ualcan 数据库根据

NFKBIA 表达水平高于上四分位数分为高表达组, 低于上四分位数分为低表达组, Kaplan-Meier 生存分析同样(图 2B)发现, 低表达 NFKBIA 患者的 OS 率低于高表达患者 ( $P < 0.01$ )。研究结果表明, NFKBIA 是 SKCM 患者不良预后的标志物。

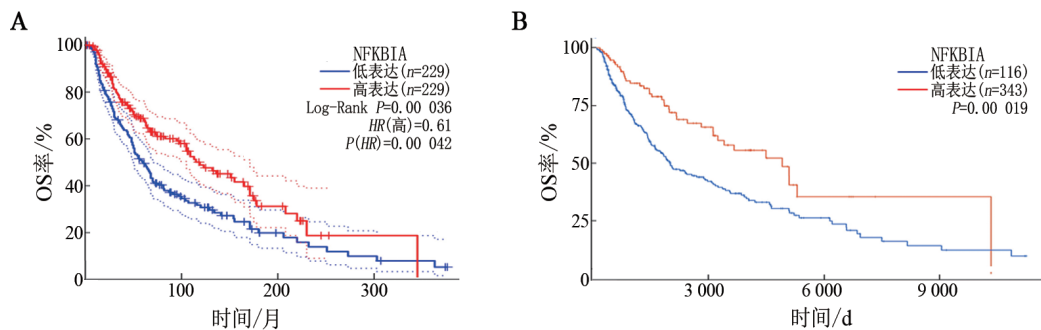


图2 基于 GEPIA(A)和 Ualcan(B)数据库分析 NFKBIA 表达与 SKCM 患者 OS 关系

### 2.3 NFKBIA 表达与 SKCM 患者免疫细胞浸润水平密切相关

通过 TIMER 数据库分析结果(图 3)显示, NFKBIA 表达与 B 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、巨

噬细胞、中性粒细胞和 DC 浸润水平正相关( $R=0.247$ 、 $0.441$ 、 $0.365$ 、 $0.431$ 、 $0.564$ 、 $0.455$ , 均 $P<0.01$ )。分析结果表明, NFKBIA 表达水平与 SKCM 患者免疫细胞浸润水平密切相关。

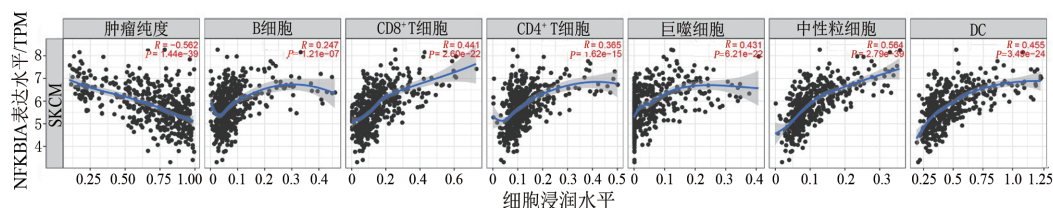


图3 TIMER数据库分析NFKBIA表达与SKCM肿瘤纯度和免疫细胞相关性

### 2.4 NFKBIA 表达与 SKCM 组织中 TIL 丰度和免疫调节基因密切相关

通过 TISIDB 在线数据库分析结果发现, NFKBIA 表达与 SKCM 组织中 TIL 活化 CD8<sup>+</sup> T 细胞( $R=0.627$ )、效应记忆 CD8<sup>+</sup> T 细胞( $R=0.690$ )、中心记忆性 CD4<sup>+</sup> T 细胞( $R=0.566$ )、Th1 细胞( $R=0.665$ )、活化 DC( $R=0.650$ )、单核细胞( $R=0.463$ )和中性粒细胞( $R=0.575$ )等, 免疫抑制基因 CTLA4( $R=0.401$ )、PDCD1( $R=0.613$ )、PDCD1LG2( $R=0.566$ )、TGFB1( $R=0.475$ )和 LAG3( $R=0.596$ )等, 免疫激活基因 CD28( $R=0.449$ )、CD80( $R=0.526$ )、CD86( $R=0.587$ )、IL2RA( $R=0.524$ )、TNFRSF8( $R=0.587$ )和 LTA( $R=0.631$ )等, MHC 分子 HLA-B( $R=0.588$ )、HLA-DMA( $R=0.655$ )、HLA-DOB( $R=0.639$ )、HLA-DRA( $R=0.649$ )和 TAPBP( $R=0.559$ )等, 趋化因子 CCL5( $R=0.659$ )、CCL22( $R=0.608$ )、CXCL9( $R=0.540$ )和 XCL2( $R=0.587$ )等, 趋化因子受体 CCR5( $R=0.579$ )、CXCR3( $R=0.637$ )和 CXCR6( $R=0.637$ )等存在正相关关系(均 $P<0.01$ )。分析结果表明, SKCM 组织中 TIL 丰度和免疫调节基因与 NFKBIA 表达水平密切相关。

### 2.5 NFKBIA 在 SKCM 组织中主要在免疫细胞中表达

通过 TISCH 数据库分析 SKCM 单细胞测序数据结果(图 4)发现, 在 GSE123139 数据集中 NFKBIA 表达主要在 CD4<sup>+</sup> 初始 T 细胞、增殖性 T 细胞、耗竭性 CD8<sup>+</sup> T 细胞、B 细胞、浆细胞、浆细胞样 DC、传统 II 型 DC、单核细胞和 M1 型巨噬细胞等免疫细胞上。从单细胞水平证明 NFKBIA 与 SKCM 患者肿瘤免疫微环境密切相关。

### 2.6 NFKBIA 表达与 SKCM 患者免疫等功能密切相关

通过 CancerSEA 数据库分析(图 5A、B)发现, 高表达 NFKBIA 的细胞主要与细胞分化和免疫呈正相关( $R=0.28$ 、 $0.23$ , 均 $P<0.05$ )。同时, GSEA 功能分析结果(图 5C)发现, 前 5 个高表达基因集主要与趋化因子信号转导、细胞因子-细胞因子受体相互作用、移

植物抗宿主疾病、造血细胞谱系发生以及原发免疫缺陷等信号通路密切相关( $R=0.67$ 、 $0.65$ 、 $0.83$ 、 $0.75$ 、 $0.84$ , 均 $P<0.05$ )。分析结果表明, 无论是在单细胞水平还是总 RNA 水平上 NFKBIA 表达与免疫功能之间存在密切的关联。

### 2.7 NFKBIA 蛋白在 SKCM 组织中呈低表达

免疫组织化学染色法结果(图 6)显示, 光镜下见 NFKBIA 蛋白主要表达于细胞质, 阳性染色呈淡黄色、黄色和棕黄色。NFKBIA 蛋白在 SKCM 组织中的阳性率[35.71%(5/14);强阳性 1 例, 中阳性 2 例, 弱阳性 2 例]显著低于癌旁皮肤组织[85.71%(12/14);强阳性 8 例, 中阳性 3 例, 弱阳性 1 例], 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。实验结果表明, NFKBIA 蛋白在 SKCM 组织中呈低表达。

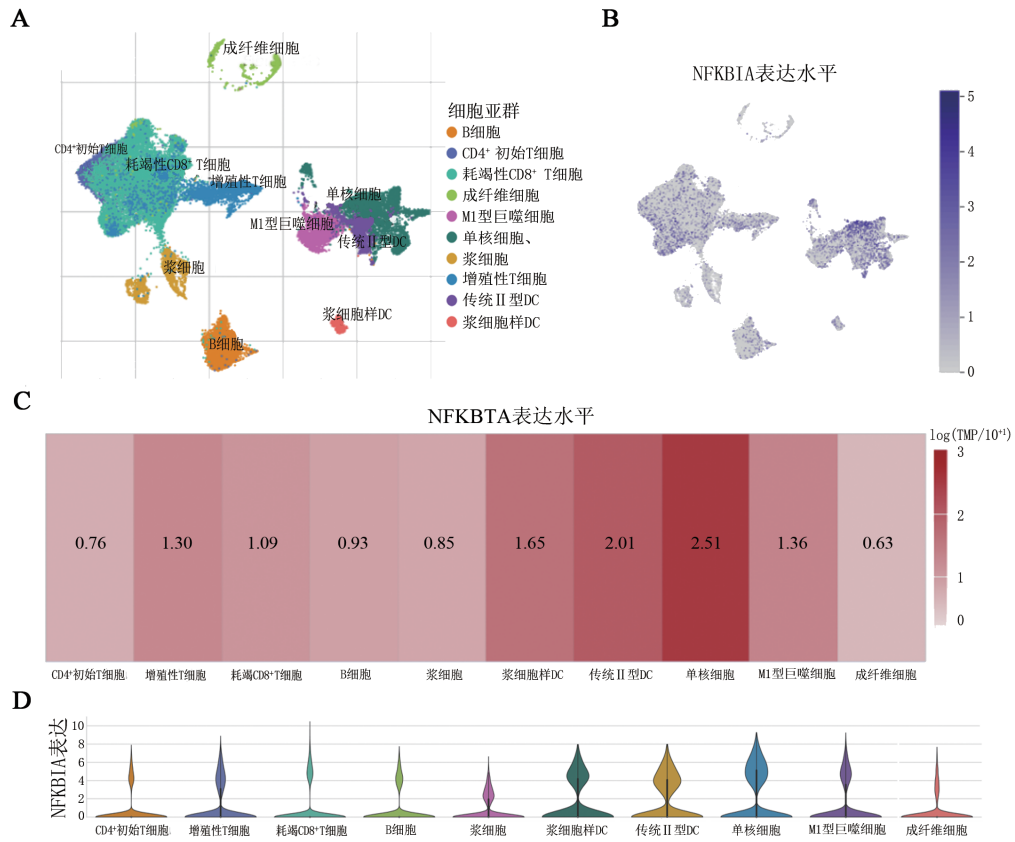
## 3 讨论

通过相关数据库分析, 本研究发现 NFKBIA 基因在 SKCM 组织中呈低表达, 同时通过免疫组织化学染色法也证实 SKCM 组织中 NFKBIA 蛋白呈低表达, 并且 NFKBIA 低表达与 SKCM 患者不良预后密切相关。有研究<sup>[9]</sup>指出, 在三阴性乳腺癌中 NFIL3 蛋白表达升高, 通过抑制 NFKBIA 的表达激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 促进三阴性乳腺癌的进展。在宫颈癌的研究<sup>[11]</sup>发现, NFKBIA 可能通过促进  $\beta$ -catenin 的磷酸化和抑制 WNT/ $\beta$ -catenin 介导的转录调控抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。

SKCM 是最具免疫原性的恶性肿瘤之一, 由于染色体重排或遗传多态性导致大量新的抗原形成, 其具有较高诱导特异性抗肿瘤免疫反应的潜力<sup>[2, 12-13]</sup>。因此, 免疫细胞是 SKCM 治疗的靶点, 在 SKCM 免疫微环境中存在包括巨噬细胞、中性粒细胞、DC、T 细胞、B 细胞以及 NK 细胞等众多的 TIL 类细胞亚群, 参与 SKCM 肿瘤微环境的免疫调节和肿瘤进展<sup>[14-16]</sup>。SKCM 肿瘤微环境中的 TIL 及各种细胞因子等相互

作用共同维持 SKCM 的微环境, 参与肿瘤进程, 并直接或者间接地影响 SKCM 患者的治疗效果<sup>[17]</sup>。本研究证明, NFKBIA 表达与 SKCM 中 TIL 丰度和免疫调节基因呈正相关关系, 并且 NFKBIA 表达与 SKCM

肿瘤微环境中 B 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和 DC 之间存在广泛的正相关性, 进一步证实 NFKBIA 在 SKCM 肿瘤微环境中起着重要的调控作用。



A: GSE123139数据集 SKCM 细胞亚群 UMAP 图; B: NFKBIA 表达 UMAP 图; C: NFKBIA 表达的热图; D: NFKBIA 表达的小提琴图  
图4 NFKBIA 在 SKCM 单细胞中表达情况

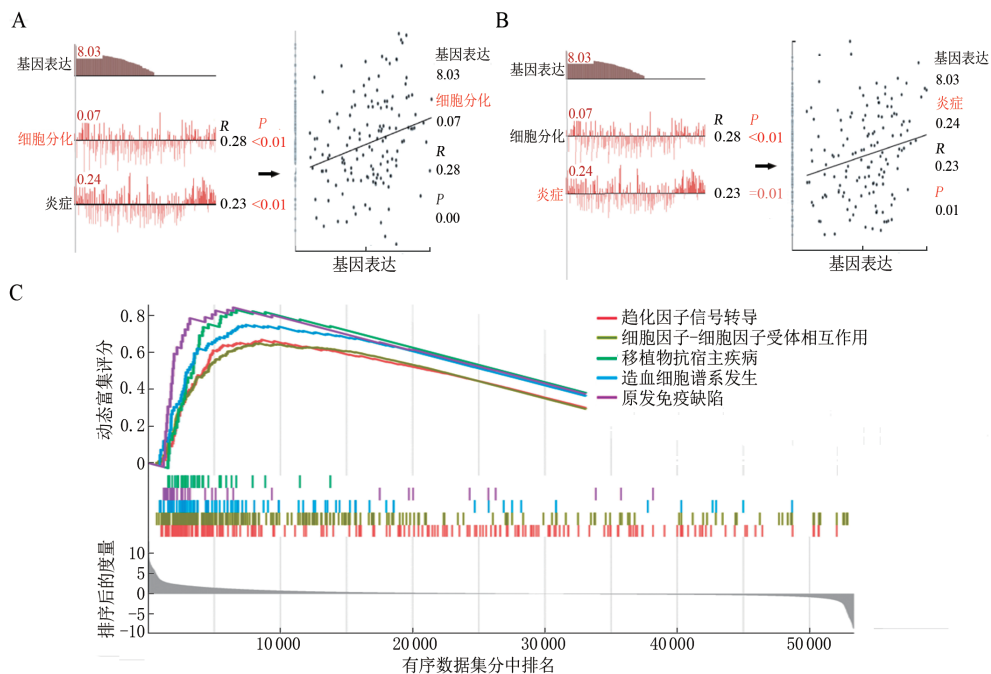


图5 NFKBIA 表达与 SKCM 单细胞(A, B)和总 RNA(C)功能分析

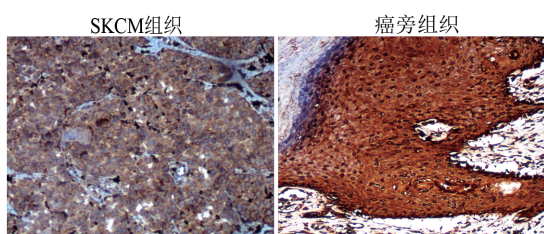


图6 NFKBIA在SKCM组织和癌旁皮肤组织中的表达  
(免疫组织化学染色法, ×100)

以上研究得出NFKBIA在SKCM肿瘤免疫中发挥着重要的作用结论,都是基于肿瘤整体转录组水平进行的研究,缺乏肿瘤单个细胞类群特异性资料。随着精准医疗的不断进步,在单细胞水平剖析肿瘤发生和发展,探究基因在单细胞水平的关联性以及调控机制,为肿瘤靶向治疗提供更加精确的指导方向<sup>[18]</sup>。目前,在单细胞水平研究SKCM肿瘤微环境的研究<sup>[2, 13, 15-16]</sup>也日渐增多。通过TISCH数据库分析GSE123139单细胞测序数据发现,NFKBIA表达主要在CD4<sup>+</sup>初始T细胞、增殖性T细胞、耗竭性CD8<sup>+</sup>T细胞、B细胞、浆细胞、浆细胞样DC、传统II型DC、单核细胞和M1型巨噬细胞等免疫细胞上,从单细胞水平上指出了NFKBIA有可能是SKCM肿瘤微环境中维持和调控的重要因子。随后,在单细胞水平再次证实NFKBIA在SKCM中发挥调控因子作用主要是通过调控肿瘤微环境中细胞分化和细胞免疫来参与SKCM进程,进而影响其预后。有研究<sup>[17, 19-20]</sup>指出,细胞分化、细胞免疫与肿瘤患者的预后密切相关。本研究使用GSEA分析发现,NFKBIA表达与SKCM免疫相关通路密切相关,进一步说明了NFKBIA在调控SKCM免疫微环境中起着重要的作用。

本研究依据多个数据库资料分析发现,NFKBIA在SKCM组织中低表达,低表达患者的预后相对较差。从SKCM整体组织转录水平和单细胞转录水平中均证明NFKBIA在肿瘤微环境发挥着免疫调节的作用,其主要通过调控细胞分化和免疫发挥作用,为SKCM免疫治疗提供了新的治疗靶点。本研究不足之处在于缺乏相关细胞功能实验进行验证,后期将设计相关实验验证NFKBIA在SKCM中具体的调控机制。

#### [参考文献]

- [1] ALKALLAS R, LAJOIE M, MOLDOVEANU D, *et al.* Multi-omic analysis reveals significantly mutated genes and DDX3X as a sex-specific tumor suppressor in cutaneous melanoma[J/OL]. *Nat Cancer*, 2020, 1(6): 635-652[2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8832745/>. DOI:10.1038/s43018-020-0077-8.
- [2] NIRMAL A J, MALIGA Z, VALLIUS T, *et al.* The spatial landscape of progression and immunoeediting in primary melanoma at single-cell resolution[J/OL]. *Cancer Discov*, 2022, 12(6): 1518-1541[2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9167783/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-1357.
- [3] YANG W, LI J, ZHANG M, *et al.* Elevated expression of the rhythm gene NFIL3 promotes the progression of TNBC by activating NF- $\kappa$ B signaling through suppression of NFKBIA transcription[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 61[2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8855542/>. DOI: 10.1186/s13046-022-02260-1.
- [4] BREDEL M, SCHOLTENS D M, YADAV A K, *et al.* NFKBIA deletion in glioblastomas[J/OL]. *N Engl J Med*, 2011, 364(7): 627-637[2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3652611/>. DOI:10.1056/NEJMoa1006312.
- [5] TANG Z F, KANG B X, LI C W, *et al.* GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W556-W560[2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6602440/>. DOI:10.1093/nar/gkz430.
- [6] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMANYA S A H, *et al.* UALCAN: a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J/OL]. *Neoplasia*, 2017, 19(8): 649-658[2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516091/>. DOI:10.1016/j.neo.2017.05.002.
- [7] 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[2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6042652/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0307.
- [8] RU B B, WONG C N, TONG Y, *et al.* TISIDB: an integrated repository portal for tumor-immune system interactions[J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(20): 4200-4202. DOI:10.1093/bioinformatics/btz210.
- [9] SUN D Q, WANG J, HAN Y, *et al.* TISCH: a comprehensive web resource enabling interactive single-cell transcriptome visualization of tumor microenvironment[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D1420-D1430[2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7778907/>. DOI:10.1093/nar/gkaa1020.
- [10] YUAN H T, YAN M, ZHANG G X, *et al.* CancerSEA: a cancer single-cell state atlas[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D900-D908[2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324047/>. DOI:10.1093/nar/gky939.
- [11] CHEN M Y, LIANG X L, LIANG Z Q, *et al.* Study on the effect and mechanism of NFKBIA on cervical cancer progress *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(11): 3931-3942. DOI: 10.1111/jog.14947.
- [12] SIMICZYJEW A, DRATKIEWICZ E, MAZURKIEWICZ J, *et al.* The influence of tumor microenvironment on immune escape of melanoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): E8359[2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7664679/>. DOI: 10.3390/ijms21218359.
- [13] LI J N, SMALLEY I, CHEN Z H, *et al.* Single-cell characterization of the cellular landscape of acral melanoma identifies novel targets for immunotherapy[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(10): 2131-2146[2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9106889/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3145.

- [14] MOLODTSOV A K, KHATWANI N, VELLA J L, *et al.* Resident memory CD8<sup>+</sup> T cells in regional lymph nodes mediate immunity to metastatic melanoma[J/OL]. *Immunity*, 2021, 54(9): 2117-2132. e7 [2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9015193/>. DOI:10.1016/j.immuni.2021.08.019.
- [15] YAN M, HU J, PING Y Y, *et al.* Single-cell transcriptomic analysis reveals a tumor-reactive T cell signature associated with clinical outcome and immunotherapy response in melanoma[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 758288[2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8602834/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.758288.
- [16] DENG W W, MA Y B, SU Z, *et al.* Single-cell RNA-sequencing analyses identify heterogeneity of CD8<sup>+</sup> T cell subpopulations and novel therapy targets in melanoma[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 20: 105-118[2022-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7851490/>. DOI:10.1016/j.omto.2020.12.003.
- [17] PHOON Y P, TANNENBAUM C, DIAZ-MONTERO C M. Immunobiology of melanoma[J]. *Clin Plast Surg*, 2021, 48(4): 561-576. DOI:10.1016/j.cps.2021.06.005.
- [18] 王琦, 蒋敬庭. 免疫细胞单细胞测序对肿瘤免疫治疗疗效预测的意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(5): 472-477. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.05.012.
- [19] HARBERS F N, THIER B, STUPIA S, *et al.* Melanoma differentiation trajectories determine sensitivity toward pre-existing CD8<sup>+</sup> tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(10): 2480-2489. DOI:10.1016/j.jid.2021.03.013.
- [20] KEDRA J, NOCTURNE G, MARIETTE X, *et al.* Inflammation-targeted therapies and cancer[J]. *Joint Bone Spine*, 2021, 88(4): 105176. DOI:10.1016/j.jbspin.2021.105176.

[收稿日期] 2022-07-29

[修回日期] 2022-12-10

[本文编辑] 党瑞山