

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.05.007

· 基础研究 ·

PKMYT1在胶质瘤中的表达及其与预后、药物敏感性和免疫浸润关联性的分析

解辉平¹, 刘佳骏², 陈佳彬², 朱丽华¹, 张志斐², 杨兆勇³ (1. 华北理工大学基础医学院 河北省慢性疾病基础医学重点实验室, 河北 唐山 063000; 2. 华北理工大学药学院, 河北 唐山 063000; 3. 中国医学科学院北京协和医学院 医药生物技术研究所以, 北京 100050)

[摘要] **目的:**通过生物信息学分析膜相关酪氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(PKMYT1)在胶质瘤中的表达与预后价值、生物学功能、药物敏感性、基因突变及免疫浸润的关联性。**方法:**基于中国胶质瘤基因组图谱数据库(CGGA)和癌症基因组图谱数据库(TCGA)分析PKMYT1的差异表达情况。通过基因本体论分析(GO)和基因集富集分析(GSEA)预测PKMYT1可能富集的通路。将PKMYT1与细胞周期相关基因和基因集进行Pearson相关性和基因集变异分析(GSVA)。进一步对PKMYT1高低表达组在胶质瘤患者进行生存预后、基因突变、药物敏感性及免疫浸润分析。**结果:**PKMYT1在WHO高级别胶质瘤($P < 0.0001$)、异柠檬酸脱氢酶(IDH)野生型胶质瘤($P < 0.05$)和胶质母细胞瘤($P < 0.0001$)中显著高表达。PKMYT1低表达组患者的OS率显著高于高表达组($P < 0.05$)。Cox回归分析结果显示PKMYT1表达水平是OS的独立预后因素($P < 0.05$)。GO和GSEA分析结果表明,与PKMYT1共表达的基因集主要富集在细胞周期、DNA复制和DNA损伤修复等信号通路上。Pearson相关性和GSVA分析结果显示,PKMYT1的表达与细胞周期相关基因、基因集及细胞周期检查点基因呈显著正相关($P < 0.01$)。药物敏感性分析发现,PKMYT1高表达组患者对奥希替尼、达拉非尼、卡莫司汀和西地尼布具有较高敏感性($P < 0.05$)。突变分析发现IDH1基因在PKMYT1低表达组中具有更高的突变频率。免疫浸润分析结果表明,PKMYT1的表达与胶质瘤基质评分($r = 0.13, P < 0.001$)、免疫评分($r = 0.11, P < 0.01$)和ESTIMATE评分($r = 0.13, P < 0.001$)显著正相关;且与调节性T细胞(Treg细胞)和M2型巨噬细胞的免疫细胞浸润水平显著正相关($P < 0.05$)。**结论:**PKMYT1高表达的患者预后较差,其机制可能与肿瘤免疫浸润和细胞周期调控有关。PKMYT1有望成为胶质瘤诊断和治疗的潜在靶点。

[关键词] 胶质瘤;膜相关酪氨酸/苏氨酸蛋白激酶1;细胞周期;预后;免疫浸润;药物敏感性

[中图分类号] R739.4; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)05-0498-12

Expression of PKMYT1 in glioma and its association with prognosis, drug sensitivity, and immune infiltration

XIE Huiping¹, LIU Jiajun², CHEN Jiabin², ZHU Lihua¹, ZHANG Zhifei², YANG Zhaoyong³ (1. School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, Hebei Key Laboratory for Chronic Diseases, Tangshan 063000, Hebei, China; 2. School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei, China; 3. Institute of Pharmaceutical Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, China, Beijing 100050, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze by bioinformatics the association between the expression of membrane-associated tyrosine/threonine protein kinase 1 (PKMYT1) in glioma with its prognostic value, biological function, drug sensitivity, gene mutation, and immune infiltration. **Methods:** The differential expression of PKMYT1 was analyzed based on the Chinese Glioma Genome Atlas database (CGGA) and the Cancer Genome Atlas database (TCGA). Pathways likely to be enriched for PKMYT1 were predicted by gene ontology analysis (GO) and gene set enrichment analysis (GSEA). PKMYT1 was subjected to Pearson correlation and gene set variation analysis (GSVA) with cell cycle-related genes and gene sets. The survival prognosis, gene mutation, drug sensitivity and immune infiltration were further analyzed for PKMYT1 high and low expression groups of glioma patients. **Results:** PKMYT1 was significantly highly expressed in WHO high-grade glioma ($P < 0.0001$), IDH wild-type glioma ($P < 0.05$), and glioblastoma ($P < 0.0001$). Overall survival (OS) of patients in the PKMYT1 low expression group was significantly higher than that of the high expression group ($P < 0.05$). Cox regression analysis showed that PKMYT1 expression

[基金项目] 河北省自然科学基金-中医药联合基金培育项目(No. H2022209048)

[作者简介] 解辉平(1997—),男,硕士生,主要从事生物信息学与肿瘤免疫治疗的研究

[通讯作者] 张志斐;杨兆勇(扫码获取作者联系方式)



level was an independent prognostic factor for OS ($P < 0.05$). GO and GSEA analyses showed that the gene sets co-expressed with PKMYT1 were mainly enriched in signaling pathways such as cell cycle, DNA replication and DNA damage repair. Pearson correlation and GSVA analyses showed that the expression of PKMYT1 was significantly and positively correlated with the cell cycle-related genes, gene sets and cell cycle checkpoint genes ($P < 0.01$). Drug sensitivity analysis revealed that patients in the PKMYT1 high expression group had high sensitivity osimertinib, dabrafenib, carmustine and cediranib ($P < 0.05$). Mutation analysis revealed that the IDH1 gene had a higher mutation frequency in the PKMYT1 low expression group. The results of immune infiltration analysis showed that PKMYT1 expression was significantly positively correlated with glioma stroma score ($r = 0.13$, $P < 0.001$), immune score ($r = 0.11$, $P < 0.01$) and ESTIMATE score ($r = 0.13$, $P < 0.001$); and was significantly positively correlated with immune cell infiltration level of regulatory T (Treg) cells and M2-type macrophages ($P < 0.05$). **Conclusion:** Patients with high PKMYT1 expression have a poorer prognosis, and the mechanism may be related to tumor immune infiltration and cell cycle regulation. PKMYT1 is expected to be a potential target for the diagnosis and treatment of glioma.

[Key words] glioma; membrane-associated tyrosine/threonine protein kinase 1 (PKMYT1); cell cycle; prognosis; immune infiltration; drug sensitivity

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(5): 498-509. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.05.007]

脑胶质瘤是成人中最常见且具有高度侵袭性的原发性中枢神经系统肿瘤,伴随极高的致残率和病死率,预后极其严峻^[1]。根据世界卫生组织的分类标准,胶质瘤分为 I 至 IV 级,反映其不同的恶性程度^[2-4]。细胞周期调控在癌症发生和进展中起着至关重要的作用。膜相关酪氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (protein kinase membrane associated tyrosine/threonine1, PKMYT1)作为细胞周期调控中的关键因子,通过磷酸化和抑制 CDK1 来调控 G2/M 期转换^[5]。PKMYT1 与多种肿瘤的发生有关,如食管鳞癌、肺腺癌、透明肾细胞癌和前列腺癌^[6-9],然而,其在胶质瘤中的具体作用及机制仍需进一步探讨。近年来,随着生物信息学的迅速发展,研究人员通过高通量测序、基因表达谱分析和数据挖掘技术等多维度数据整合工具,能够更深入地揭示胶质瘤的分子机制和病理特征^[10]。这些进展为精准医学提供了新的临床方案,特别是在预后评估、药物敏感性及免疫浸润等方面。本研究旨在通过多组学数据分析,探讨细胞周期相关基因 PKMYT1 在胶质瘤中的表达水平,并分析其与患者预后、药物敏感性和免疫浸润的关系。我们希望通过揭示 PKMYT1 在胶质瘤中的作用机制,为该疾病的治疗提供新的靶点和策略,从而提高患者的治疗效果和生存率。

1 资料与方法

1.1 数据收集

中国胶质瘤基因组图谱 (Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA) 数据库 (<http://www.cgga.org.cn/>) 专注于提供中国人群胶质瘤的基因组和临床数据。癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 是由美国国立癌症研究所和人类基因组研究所资助,并提供多种类型癌症基因组数据和临床信息的综合性数据库。分别从上述两个数据库下载 325 和 702 例胶

质瘤的 mRNA-seq 测序数据和相应的临床数据。药物敏感性预测训练集数据通过癌症药物敏感性基因组学 (Genomics of Drug Sensitivity in Cancer, GDSC) 数据库获取 (<https://www.cancerrxgene.org/>)。将 CGGA 数据作为实验组,TCGA 数据作为验证组^[11]。

表1 CGGA 和 TCGA 数据库中胶质瘤患者的基本资料

临床特征	CGGA(<i>n</i> = 325)	TCGA(<i>n</i> = 702)
性别		
女	122	255
男	203	354
NA	0	93
年龄/岁		
≥ 45	134	325
< 45	191	284
NA	0	93
WHO 级别		
II	103	216
III	79	241
IV	139	152
NA	4	93
IDH 类型		
突变型	175	428
野生型	149	234
NA	1	40
1p/19q 状态		
缺失	67	169
未缺失	250	495
NA	8	38
MGMT 状态		
甲基化	157	492
未甲基化	149	168
NA	19	42
生存状态		
存活	96	430
死亡	220	179
NA	9	93

NA 为信息缺失

1.2 PKMYT1在胶质瘤中的表达分析

将PKMYT1表达量从低往高升序排列后, 所对应样本的临床数据使用R Studio软件中的ggplot2和pheatmap包进行绘制并展示。再根据测序表达数据和临床数据, 分析PKMYT1在不同WHO分级、异柠檬酸脱氢酶(IDH)类型、MGMT启动子甲基化状态和年龄中的差异表达情况, 使用R Studio软件中的ggplot2包进行分析和绘图。

1.3 胶质瘤中PKMYT1不同表达水平的生存、Cox回归和诺莫图分析

基于mRNA表达谱数据, 以PKMYT1基因表达中位数作为分界, 将胶质瘤患者分为PKMYT1基因高表达组和低表达组, 使用Kaplan-Meier方法对两组患者的OS进行分析, 并使用R Studio软件中的Survival包绘制生存曲线。使用软件SPSS进行Cox单因素分析, 将 $P < 0.05$ 的影响因素纳入Cox多因素分析, 并以三线表的形式对结果进行展示。使用数据可视化在线平台(<https://www.sxdyc.com/>)构建了CGGA数据库中胶质瘤患者的诺莫图分析, 上部分为评分系统, 下部分为预测系统。校准曲线用于显示生存预测的准确性。

1.4 PKMYT1在胶质瘤中的功能分析

将PKMYT1与胶质瘤mRNA-seq测序数据中所有基因导入R Studio软件进行Pearson相关分析, 得到两者之间的相关系数。筛选出 $|r| > 0.5$, $P < 0.05$ 的所有基因, 将基因名称输入DAVID进行在线分析, 最后获得GO富集分析的结果($P < 0.05$)。将富集结果中P值按升序排列的前5名结果利用R Studio软件中的ggplot2包进行绘图。使用在线分析工具(<https://vip.sangerbox.com/>)进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路GSEA分析, $P < 0.05$ 和 $FDR > 0.25$ 被认为具有统计学意义。

1.5 胶质瘤中PKMYT1表达与细胞周期功能相关性分析

首先对CGGA和TCGA数据库胶质瘤中PKMYT1与细胞周期相关基因集进行GSVA分析。利用R Studio软件的GSVA包, 对获取GSEA(<https://www.gsea-msigdb.org/>)的10个细胞周期相关基因集和胶质瘤mRNA-seq测序数据共同导入R软件, 进行批量计算, 得到每个胶质瘤患者样本量化后的细胞周期相关基因集的功能富集分数。再将PKMYT1按表达量从低往高升序排列, 利用pheatmap包绘制PKMYT1表达量与细胞周期相关基因集的功能富集分数的热图, 并利用R Studio软件对两者进行Pearson相关分析得到相应的 r 和 P 值。然后选择与

PKMYT1高相关系数($|r| > 0.55$, $P < 0.05$)的45个细胞周期基因绘制热图。另外, 根据PKMYT1与CDK1、CDK2等常见细胞周期检查点基因的相关性绘制了矩阵图。

1.6 胶质瘤中PKMYT1的表达与基因突变、药物敏感性预测和免疫浸润分析

通过TCGA获取突变数据后, 以PKMYT1基因表达量的中位数将其分为高低表达组, 使用在线分析工具(<https://vip.sangerbox.com/>)对两组样本的突变结果进行差异分析, 并绘制突变瀑布图展示分析结果。再使用在线分析工具(<https://www.sxdyc.com/>)预测高低表达组对胶质瘤常用化疗药物的敏感性分数, 运用Estimate算法, 通过表达谱估算肿瘤基质、免疫细胞浸润和ESTIMATE得分。并通过Timer和MCPcounter两种算法分析TCGA数据库胶质瘤中, PKMYT1高低表达组中不同免疫细胞的浸润水平。

1.7 统计学处理

采用R软件(版本4.4.0)进行数据分析。胶质瘤WHO级别和组织学类型中基因表达差异分析采用One-Way ANOVA分析。IDH突变状态、MGMT启动子甲基化状态及年龄中基因表达差异分析采用非配对t检验。使用Kaplan-Meier生存分析方法比较高低表达组之间的生存差异。PKMYT1与细胞周期、免疫评分相关基因的相关性分析采用Pearson相关系数。化疗药物敏感性差异采用Wilcoxon秩和检验进行非参数检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PKMYT1在胶质瘤中的表达

在CGGA和TCGA数据库中, PKMYT1表达的增加与患者的组织学分类、WHO级别、性别、年龄、IDH突变状态、1p/19q缺失状态以及MGMTp启动子甲基化状态均呈现不对称分布(图1A、B)。在CGGA数据库中, PKMYT1在WHO IV级中的表达高于WHO II级和WHO III级($P < 0.0001$), 在IDH野生型中的表达高于IDH突变型, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 这些结果在TCGA数据库中得到了验证(图1C、D、G、H)。此外, 在TCGA数据库中, MGMTp启动子未甲基化组的PKMYT1表达高于甲基化组($P < 0.001$), 年龄在45岁以上的高于45岁以下的, 差异有统计学意义($P < 0.0001$), 在CGGA数据库中PKMYT1的表达也有相同的趋势, 但差异无统计学意义(图1E、F、I、J)。

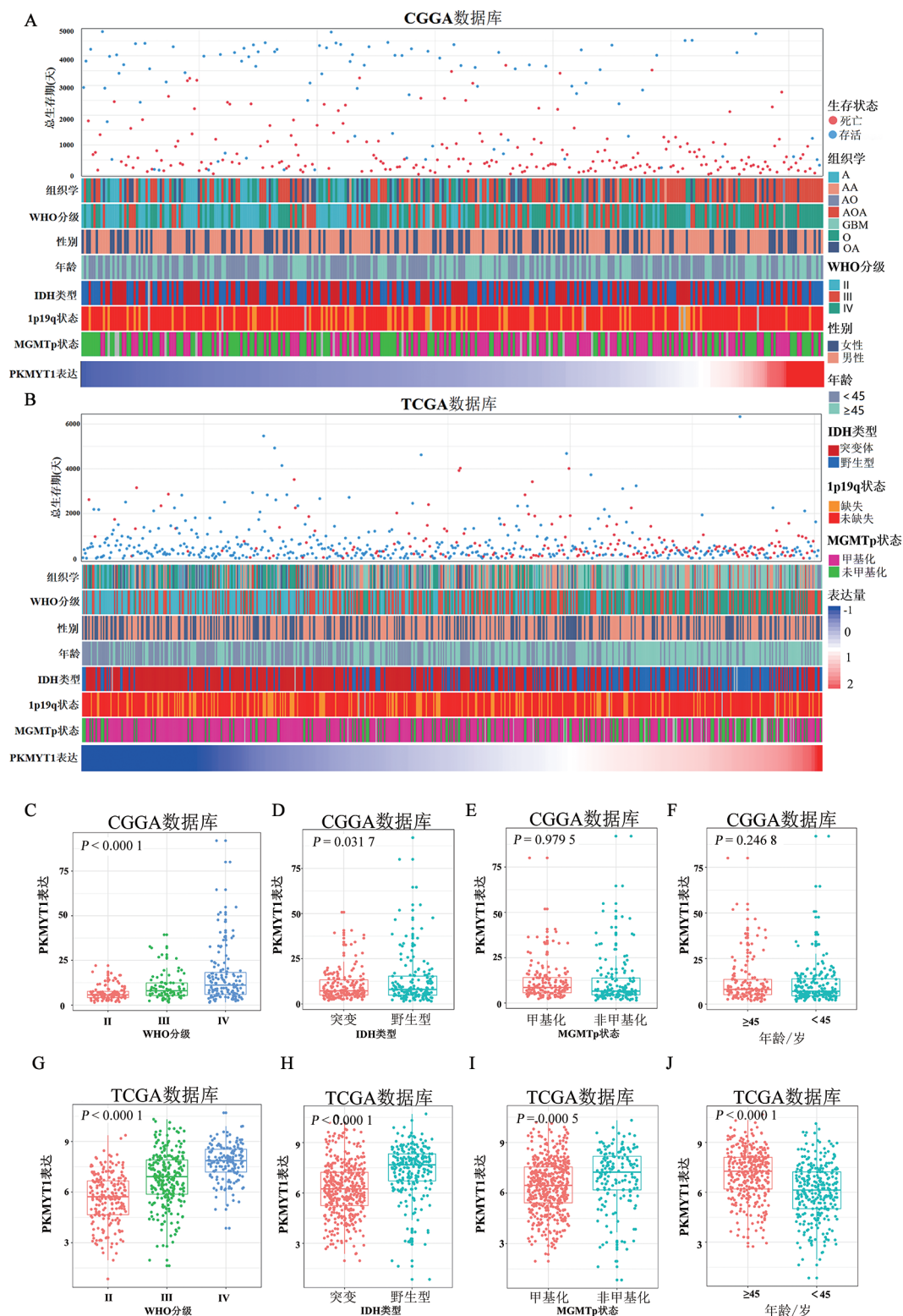


图1 PKMYT1与胶质瘤临床病理特征的关系

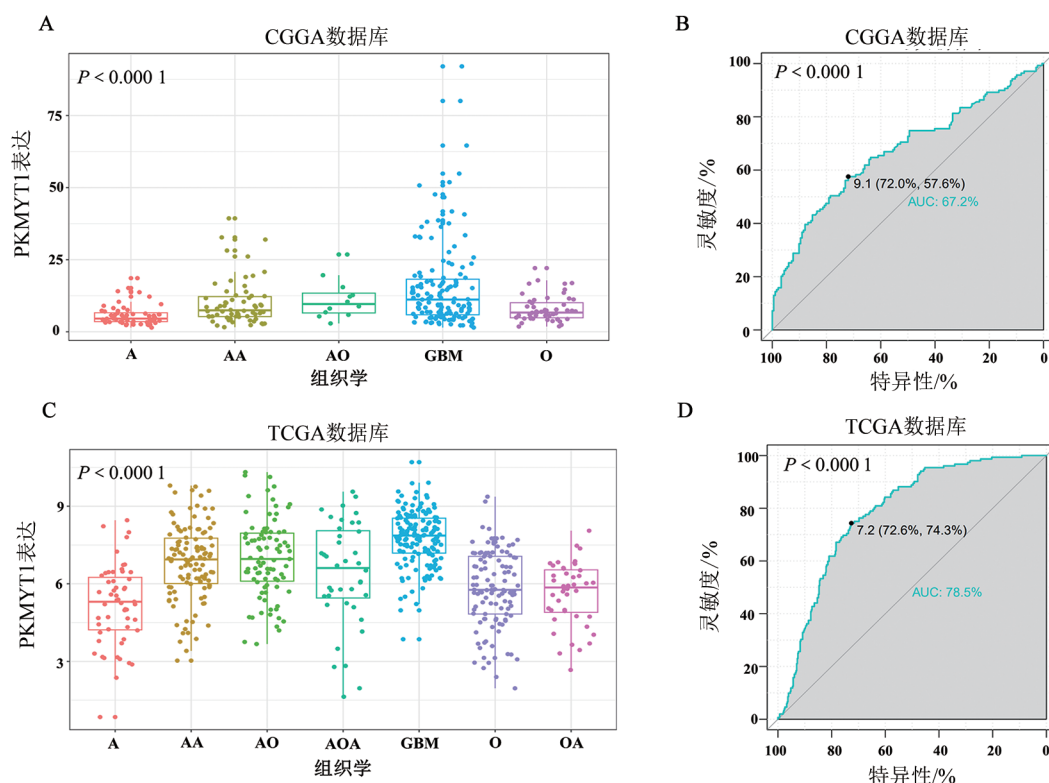
2.2 PKMYT1是组织学类型中胶质母细胞瘤的潜在生物标志物

与其他组织学类型的胶质瘤相比,PKMYT1在

CGGA和TCGA数据库中胶质母细胞瘤的肿瘤组织中表达量更高(图2A、C),差异具有统计学意义($P < 0.0001$)。为评估PKMYT1在胶质母细胞瘤中

表达的特异性绘制了接收者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线(图2B、D),在CGGA数据库中曲线下面积(area under the curve,

AUC)为67.2%($P < 0.0001$),而在TCGA数据库中AUC为78.5%($P < 0.0001$)。这些结果表明,PKMYT1可作为胶质母细胞瘤的潜在生物标志物。



A、C:在CGGA数据库中分析胶质母细胞瘤的肿瘤组织中PKMYT1表达;B、D:在CGGA数据库中分析PKMYT1在胶质母细胞瘤中表达的特异性的ROC曲线。

图2 PKMYT1在胶质瘤的胶质母细胞瘤组织学类型中特异性富集

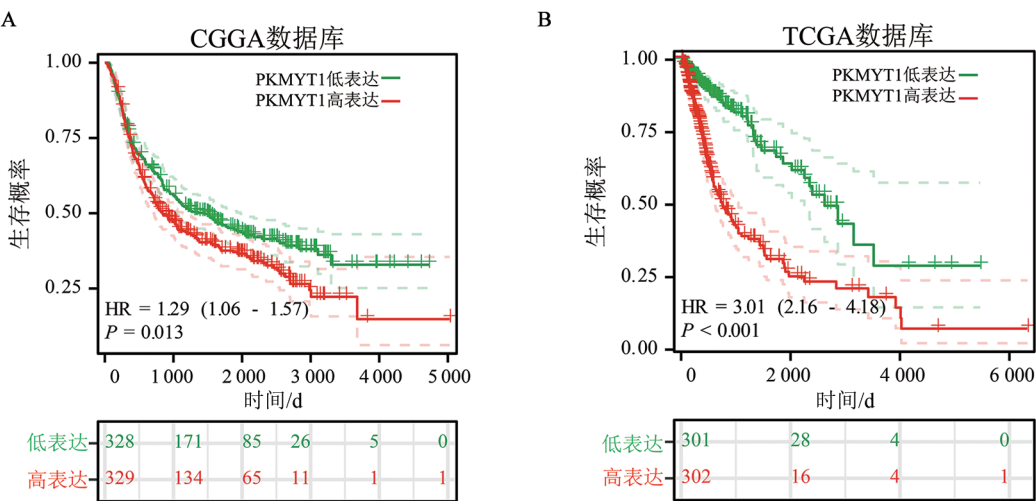
2.3 PKMYT1是胶质瘤患者的潜在预后因素

基于CGGA和TCGA数据库,通过PKMYT1基因表达量与胶质瘤患者总生存预后分析结果显示(图3A、B),PKMYT1基因高表达患者的总生存率显著低于低表达组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

为了探索PKMYT1在胶质瘤患者中的预后预测价值,对CGGA和TCGA数据库中胶质瘤患者数据进行Cox单因素及多因素分析,结果显示,在单因素中WHO分级、年龄、1p/19q缺失状态、IDH突变状态以及PKMYT1表达水平,对OS均具有显著影响。将上述有显著性差异的单因素纳入Cox多因素分析,结果显示PKMYT1表达是独立于WHO分级、1p/19q缺失状态、诊断年龄和IDH突变状态的一个预后因素(表2、3)。基于CGGA数据库构建了预测胶质瘤患者1年、3年和5年OS的诺莫图(图4A)。在CGGA和TCGA数据库中,校准曲线中的诺莫图预测OS结果和实际观测结果显示出高度重叠,表明诺莫图预测结果的高准确性(图4B、C)。以上结果都表明PKMYT1可以作为胶质瘤患者的独立预后因素。

2.4 PKMYT1在胶质瘤中的功能分析

为了探索与PKMYT1相关的生物学功能,在CGGA和TCGA数据库中进行Pearson相关性分析,筛选出与PKMYT1高度相关的基因($|r| > 0.5, P < 0.05$)。CGGA数据库中共筛选出438个基因,TCGA数据库中共筛选出585个基因。通过对以上基因集进行GO分析,结果显示,在CGGA数据中,与PKMYT1最相关联的生物学过程包括细胞分裂、细胞分裂周期、DNA复制和DNA修复等(图5A);最相关的细胞组分是核质和核(图5B);最相关的分子功能是RNA结合、蛋白质结合以及DNA结合(图5C);TCGA数据库中与PKMYT1最紧密的生物学过程、细胞组分和分子功能与CGGA数据库中的相似(图5D-F)。为了进一步探讨PKMYT1在胶质瘤中的相关生物通路,利用GSEA分析了CGGA数据库中325例样本和TCGA数据库中702例样本,结果表明,PKMYT1高表达与DNA复制、细胞周期、同源重组、碱基切除修复和错配修复等生物通路高度相关(图5G、H)。



A:实验组的生存分析;B:验证组的生存分析。
图3 CGGA和TCGA数据库中不同PKMYT1表达状态与胶质瘤患者的OS分析

表2 影响胶质瘤OS因素的Cox回归分析(CGGA数据库)

临床病理特征	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
WHO 级别	4.855(3.634,6.566)	< 0.001	2.849(2.042,3.974)	< 0.001
年龄	1.920(1.466,2.514)	< 0.001	1.196 (0.890,1.608)	0.235
1p/19q 状态	0.170(0.104,0.277)	< 0.001	0.252(0.150,0.425)	< 0.001
IDH 类型	0.355(0.269,0.468)	< 0.001	0.904(0.650,1.259)	0.552
PKMYT1 表达水平	2.043(1.550,2.692)	< 0.001	1.693(1.222,2.198)	0.001

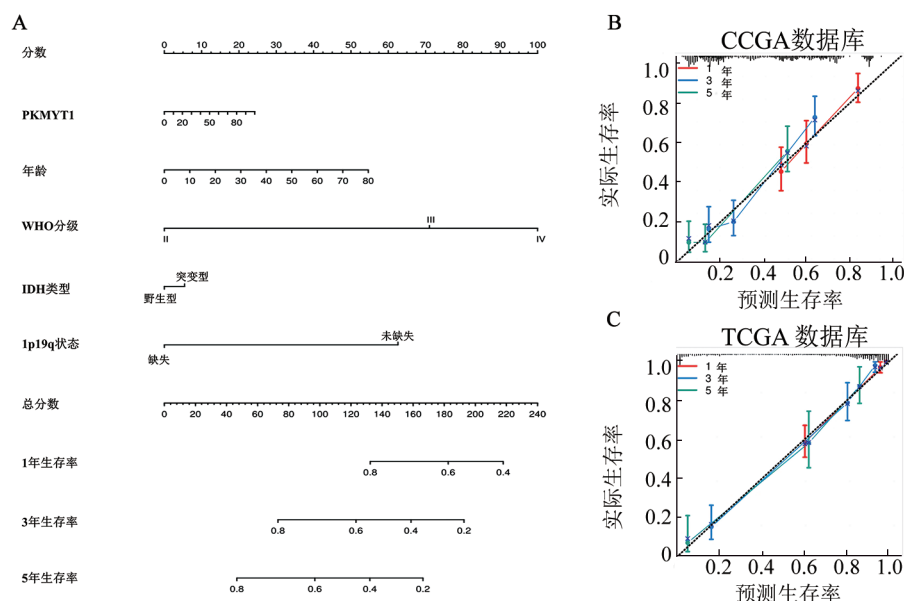
表3 影响胶质瘤OS因素的Cox回归分析(TCGA数据库)

临床病理特征	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
WHO 级别	9.544(6.813,13.371)	< 0.001	2.284(1.503,3.471)	< 0.001
年龄	5.137(3.567,7.397)	< 0.001	2.560(1.614,4.060)	< 0.001
1p/19q 状态	0.220(0.130,0.375)	< 0.001	0.504(0.268,0.948)	0.033
IDH 类型	0.091(0.064,0.129)	< 0.001	0.266(0.159,0.443)	< 0.001
PKMYT1 表达水平	3.355(2.372,4.745)	< 0.001	1.466(1.003,2.141)	0.048

2.5 PKMYT1与胶质瘤细胞周期相关基因的关联分析

在CGGA数据库中,胶质瘤中PKMYT1与细胞周期相关基因集GSVA分析结果显示,随着PKMYT1表达水平的上升,细胞周期相关基因集的功能富集分数呈逐渐上升(图6A)。PKMYT1的表达与细胞周期检查点的调控和正调控、有丝分裂细胞周期纺锤体组装检查点的调控和正调控、细胞周期中后期转换的负调控、有丝分裂细胞周期检查点信号、细胞周期的中期-后期转变、细胞周期检查点信号、细胞周期DNA复制成正相关关系($P < 0.001$)(图6A)。以上结果在

TCGA数据库中得到了验证(图6B)。为了进一步验证PKMYT1在胶质瘤细胞周期中的作用,基于CGGA和TCGA数据库,绘制了PKMYT1与胶质瘤中45个细胞周期相关基因表达的相关性热图(图6C、D)。利用CGGA和TCGA数据库,基于PKMYT1与常见细胞周期检查点基因(例如CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、CDKN2C及CDKN3)的相关性绘制了矩阵图(图6E、F)。这些结果都证明了PKMYT1与细胞周期检查点之间有很强的相关性,且表明PKMYT1可以作为评估胶质瘤细胞周期治疗疗效的指标。



A: 诺莫图; B: 实验组校准曲线图; C: 验证组校准曲线图。

图4 PKMYT1预测胶质瘤患者OS的诺莫图和校准曲线图

2.6 胶质瘤中PKMYT1的高低表达与药物敏感性分析

通过分析抗癌药物的敏感性数据,我们预测了PKMYT1高低表达组对不同化疗药物的敏感性。结果显示(图7A、B),在CGGA和TCGA数据库中的胶质瘤患者中,PKMYT1高表达组对奥希替尼、达拉非尼、卡莫司汀和西地尼布具有较低的敏感性分数($P < 0.05$),提示PKMYT1高表达患者可能对这些药物敏感。

2.7 基因突变分析

突变分析结果如图8所示,结果展示了PKMYT1高低表达组在TCGA胶质瘤样本中突变的异质性和突变类型的多样性,包括错义突变、剪切位点突变等。其中以IDH1(65.2%)的突变频率最高,其次为TP53(46.1%)和ATRAX(29.5%)。此外,从图中可见PKMYT1高表达组肿瘤组织中IDH1的突变率低于低表达组。

2.8 免疫细胞浸润分析

PKMYT1在胶质瘤中的肿瘤微环境与免疫浸润分析显示PKMYT1的表达与脑胶质瘤基质评分($r = 0.13, P < 0.001$)、免疫评分($r = 0.11, P < 0.05$)和ESTIMATE评分($r = 0.13, P < 0.001$)呈正相关(图9)。通过Quantiseq(图10A)和MCPcounter(图10B)利用两种算法计算不同免疫细胞分数,结果显示,在PKMYT1高表达组中,Treg细胞和M2型巨噬细胞具有较高的免疫细胞分数($P < 0.05$)。

3 讨论

胶质瘤具有高度异质性,其发展涉及多种基因

突变和信号通路的异常调控。尽管手术、放疗和化疗是当前的主要治疗方法,但由于肿瘤的侵袭性和复发率高,治疗效果仍然有限^[12]。近年来,靶向治疗和免疫疗法如PD-1/PD-L1抑制剂在临床试验中展现出显著潜力,然而在大多数胶质瘤临床试验中,特别是对胶质母细胞瘤患者,这些疗法反应普遍较差^[13]。这凸显了探索新的分子靶点和生物标志物的必要性。

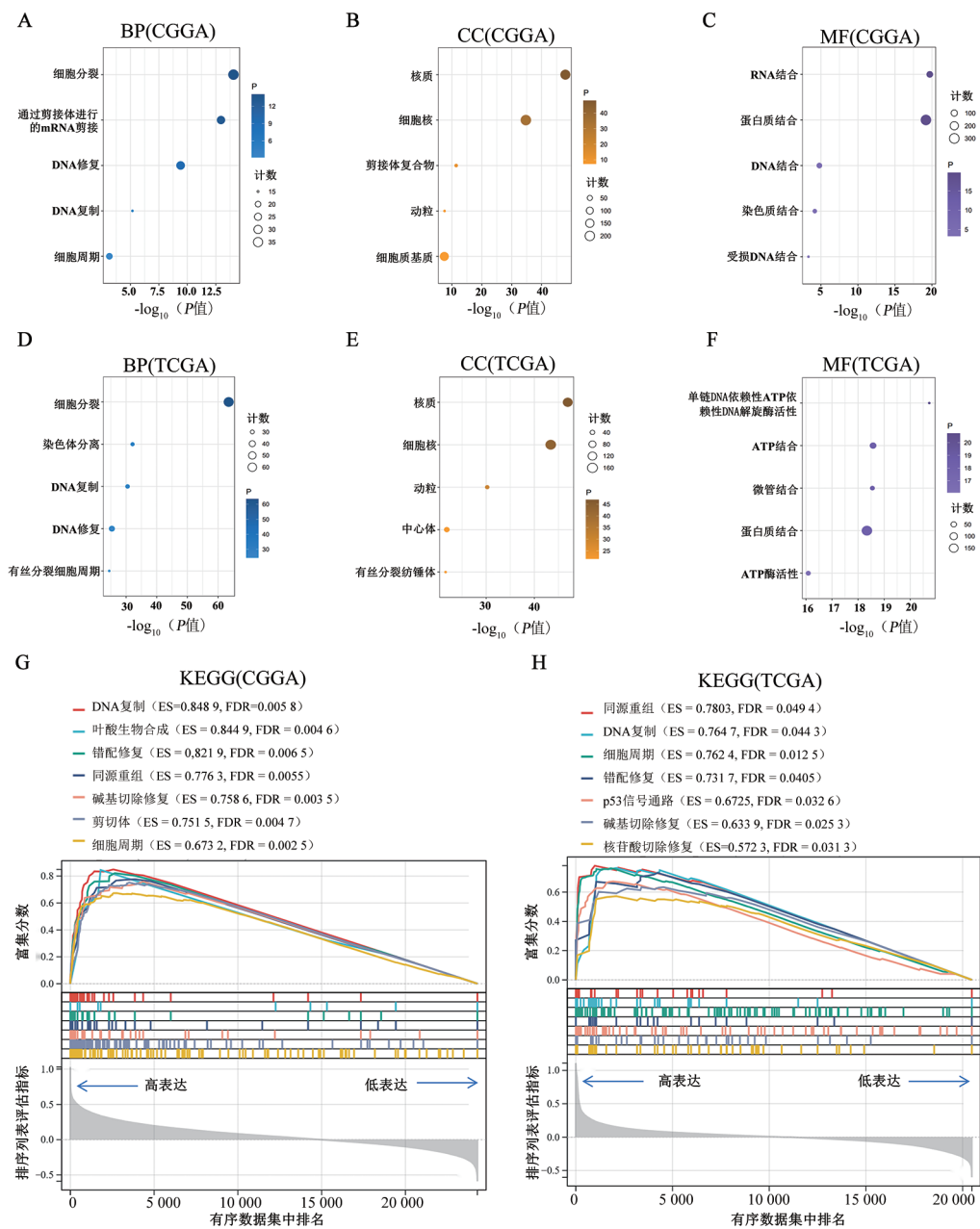
PKMYT1在调控细胞周期检查点、维持基因组稳定性以及细胞应激反应中发挥关键作用,同时还参与DNA损伤应答和修复过程。该蛋白定位于细胞细胞膜和内质网,通过与其他细胞周期蛋白激酶(如WEE1)共同作用,精确调控细胞分裂。研究表明,PKMYT1的异常表达可能影响细胞的增殖和存活,进而导致肿瘤的发生和进展^[14]。此外,PKMYT1的表达水平与某些抗癌药物的敏感性相关^[15],表明其在肿瘤治疗中具有潜在的临床应用价值。

本研究发现,PKMYT1在WHO高级别胶质瘤、IDH野生型胶质瘤和胶质母细胞瘤中表达显著上升,并且其高表达与患者总体生存率显著降低相关。Cox回归分析进一步证实,PKMYT1的表达水平是OS的独立预后因素。这些结果表明,PKMYT1在胶质瘤的恶性进展中发挥了关键作用。因此,PKMYT1可以作为预测胶质瘤患者预后的重要生物标志物。

通过GO和GSEA分析发现,与PKMYT1共表达的基因主要富集于细胞周期、DNA复制和DNA损伤修复等关键信号通路,这与PKMYT1已知的生物功能相一致。Pearson相关性分析和GSVA分析进一步

显示,PKMYT1的表达与细胞周期相关基因、基因集及细胞周期检查点基因呈显著正相关。作为细胞周期蛋白激酶,PKMYT1通过调控CDK1的活性在G2/M期转换中发挥关键作用。这些结果表明,

PKMYT1可能通过促进细胞周期进程来加速肿瘤细胞的增殖和进展。因此,靶向PKMYT1的治疗策略可能通过阻断肿瘤细胞的周期进程来抑制肿瘤生长。



A~F:PKMYT1在胶质瘤中GO分析;G、H:PKMYT1在胶质瘤中GSEA分析。ES:富集分数,FDR:错误发现率。

图5 CGGA和TCGA数据中PKMYT1在胶质瘤中的功能分析

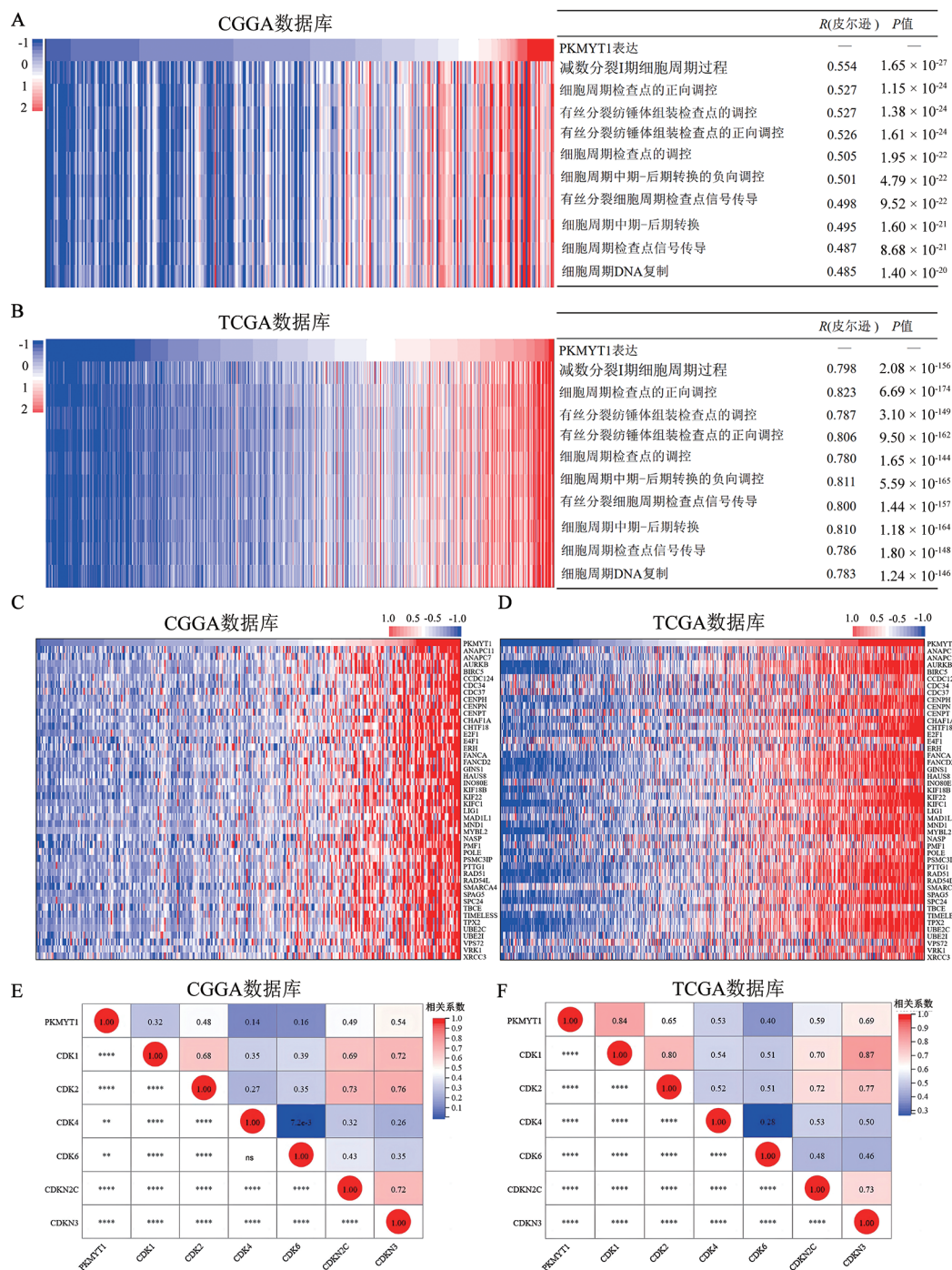
在临床实践中,术后化疗的效果难以达到预期,主要原因是肿瘤细胞对化疗药物表现出耐药性,这严重限制了晚期胶质瘤患者的治疗成功率^[16]。药物敏感性分析显示,PKMYT1高表达组对奥希替尼、达拉非尼、卡莫司汀和西地尼布等药物表现出较高的敏感性。高表达的PKMYT1可能增强肿瘤细胞的DNA修复能力,使其对化疗药物诱导的损伤反应更

加敏感。因此,结合PKMYT1抑制剂和上述药物的联合治疗策略可能有效提高胶质瘤的治疗效果。

肿瘤微环境是指肿瘤细胞周围由基质细胞、免疫细胞、血管、信号分子和细胞外基质组成的复杂生态系统,对肿瘤的生长、侵袭和治疗反应具有重要影响^[17,18]。肿瘤免疫浸润分析显示,PKMYT1的高表达与胶质瘤基质评分、免疫评分

和ESTIMATE评分显著正相关,且与Treg细胞和M2型巨噬细胞的浸润水平显著相关。Treg细胞被认为能抑制肿瘤免疫并促进肿瘤细胞生长,高水平的Treg细胞预示着肿瘤患者的不良预后^[19]。M2型巨噬细胞的浸润水平与肿瘤的发展和预后密切相关^[20]。过度活跃的M2型巨噬细胞浸润可能促进肿瘤的生长、转移和耐药性,并抑制免疫反应,从而影响肿瘤的治疗效果和预

后^[21]。PKMYT1高表达可能通过促进免疫抑制性细胞的浸润,形成免疫逃逸微环境,从而支持肿瘤的生长和扩散。特别是与Treg细胞和M2型巨噬细胞的相关性,提示PKMYT1可能在肿瘤免疫抑制过程中发挥重要作用。因此,免疫治疗结合PKMYT1靶向策略可能通过调控肿瘤免疫微环境,提高治疗效果。



A、B: PKMYT1的表达量与细胞周期相关基因集的相关性;C~F:PKMYT1的表达量与细胞周期相关基因的相关性。* $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ 、**** $P < 0.0001$ 。

图6 PKMYT1表达量与细胞周期相关基因集以及基因的相关性分析

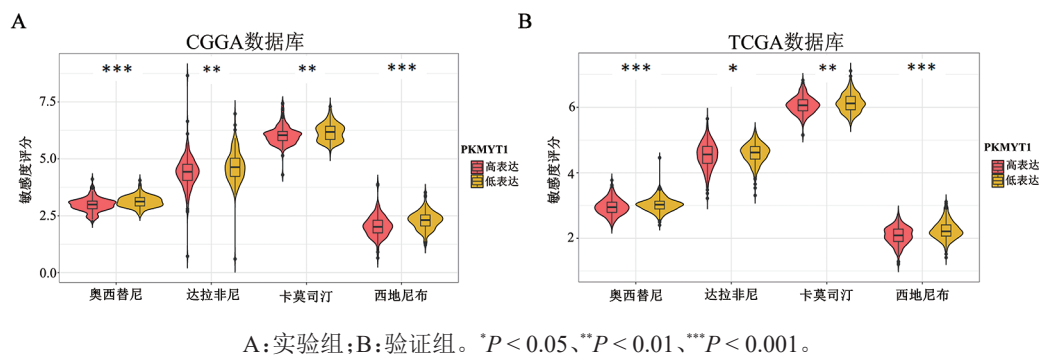


图7 CGGA 和TCGA 数据中PKMYT1高低表达组的药物敏感性预测结果

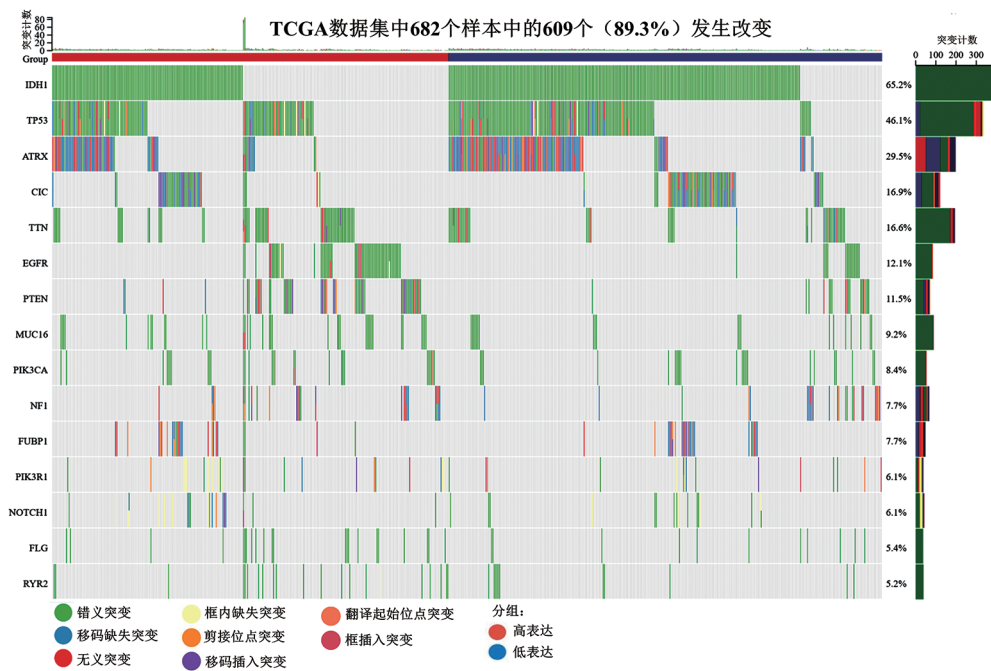


图8 PKMYT1在TCGA数据库胶质瘤样本的突变瀑布图

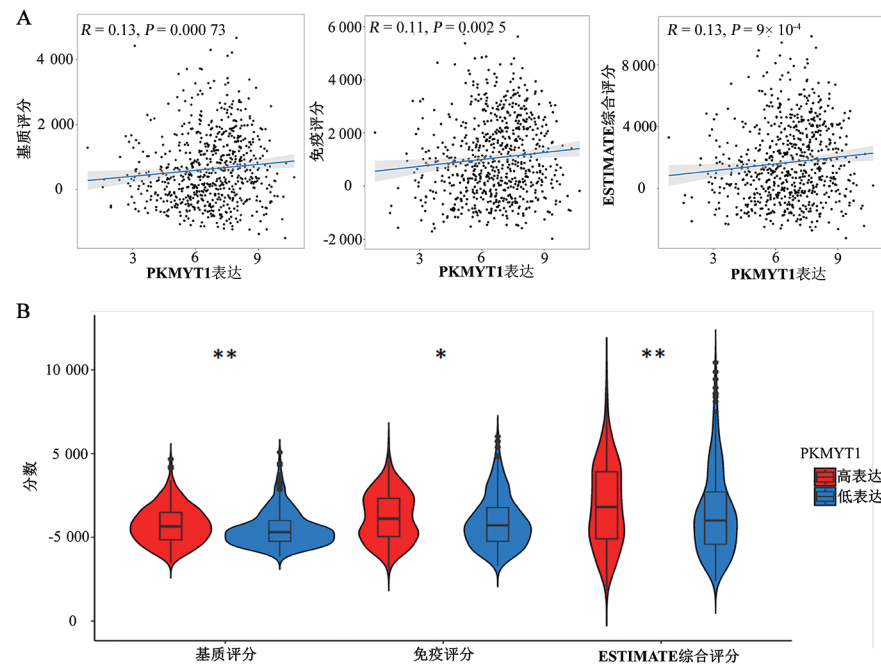
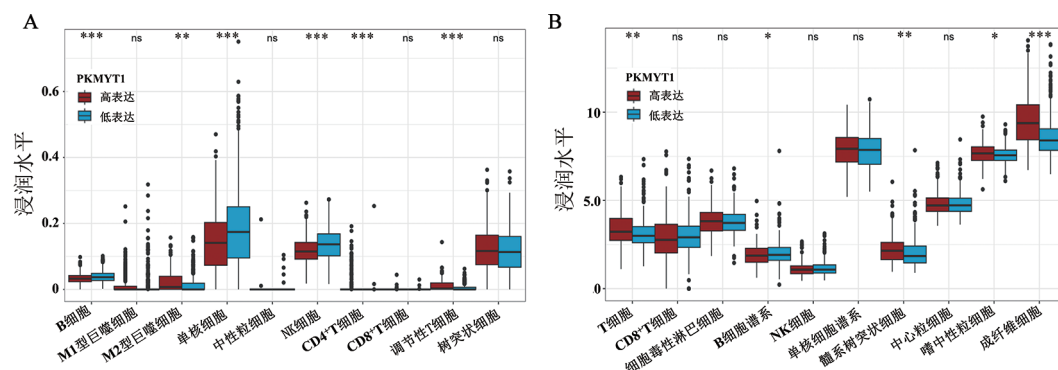


图9 PKMYT1表达与免疫和基质细胞评分相关性分析



A: Quantiseq 算法; B: MCPcounter 算法。*P < 0.05、**P < 0.01、***P < 0.001。

图10 多算法计算不同免疫细胞分数

综上所述,本研究系统地分析了PKMYT1在胶质瘤中的表达水平、预后影响、生物学功能、药物敏感性、免疫浸润特征,揭示了PKMYT1作为潜在治疗靶点的重要性。研究发现,PKMYT1高表达的患者预后较差,这可能与细胞周期调控和肿瘤免疫微环境有关。靶向PKMYT1的治疗策略,尤其是结合免疫治疗和化疗药物的联合应用,可能为胶质瘤的精准治疗提供新的前景。然而,该研究仍存在一些局限性。例如,本研究主要基于CGGA和TCGA数据库的数据,未来研究应结合更多的临床样本进行验证,以确保结果的可靠性。尽管本研究揭示了PKMYT1与细胞周期、药物敏感性和免疫浸润的关联,但其具体分子机制仍需深入探讨。

[参考文献]

- [1] SCHAFF L R, MELLINGHOFF I K. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: a review[J]. JAMA, 2023, 329 (7): 574-587. DOI:10.1001/jama.2023.0023.
- [2] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8): 1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- [3] D'AMICO A G, MAUGERI G, VANELLA L, *et al.* Multimodal role of PACAP in glioblastoma[J/OL]. Brain Sci, 2021, 11(8): 994[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439613/>. DOI: 10.3390/brainsci11080994.
- [4] OSTROM Q T, GITTLEMAN H, FULOP J, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012[J]. Neuro Oncol, 2015, 17(Suppl 4): iv1-iv62. DOI:10.1093/neuonc/nov189.
- [5] GHELLI LUSERNA DI RORÀ A, CERCHIONE C, MARTINELLI G, *et al.* A WEE1 family business: regulation of mitosis, cancer progression, and therapeutic target[J/OL]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 126[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32958072/>. DOI:10.1186/s13045-020-00959-2.
- [6] CHEN P, ZHANG Z Y, CHEN X. Overexpression of PKMYT1 facilitates tumor development and is correlated with poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma[J/OL]. Med Sci Monit, 2020, 26:

e926755[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024069/>. DOI:10.12659/MSM.926755.

- [7] LONG H P, LIU J Q, YU Y Y, *et al.* PKMYT1 as a potential target to improve the radiosensitivity of lung adenocarcinoma[J/OL]. Front Genet, 2020, 11: 376[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411179/>. DOI:10.3389/fgene.2020.00376.
- [8] ZHANG Q Y, ZHAO X, ZHANG C Q, *et al.* Overexpressed PKMYT1 promotes tumor progression and associates with poor survival in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 7813-7824. DOI:10.2147/CMAR.S214243.
- [9] WANG J N, WANG L, CHEN S P, *et al.* PKMYT1 is associated with prostate cancer malignancy and may serve as a therapeutic target[J/OL]. Gene, 2020, 744: 144608[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234541/>. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144608.
- [10] ZHOU L Q, TANG H, WANG F, *et al.* Bioinformatics analyses of significant genes, related pathways and candidate prognostic biomarkers in glioblastoma[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(5): 4185-4196. DOI:10.3892/mmr.2018.9411.
- [11] FENG Y M, LI G Z, SHI Z F, *et al.* Uronic acid metabolic process-related gene expression-based signature predicts overall survival of glioma[J/OL]. Biosci Rep, 2021, 41(1): BSR20203051[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33324981/>. DOI: 10.1042/BSR20203051.
- [12] CHEN W L, LEI C X, LIU P H, *et al.* Progress and prospects of recurrent glioma: a recent scientometric analysis of the web of science in 2019[J/OL]. World Neurosurg, 2020, 134: e387-e399 [2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31639500/>. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.10.078.
- [13] WANG Z, ZHANG C B, LIU X, *et al.* Molecular and clinical characterization of PD-L1 expression at transcriptional level *via* 976 samples of brain glioma[J/OL]. Oncoimmunology, 2016, 5(11): e1196310[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999734/>. DOI:10.1080/2162402X.2016.1196310.
- [14] DI RORÀ A G L, BEEHARRY N, IMBROGNO E, *et al.* Targeting WEE1 to enhance conventional therapies for acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 99[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30068368/>. DOI: 10.1186/s13045-018-0641-1.
- [15] LI H H, WANG L, ZHANG W, *et al.* Overexpression of PKMYT1 associated with poor prognosis and immune infiltration may serve

- as a target in triple-negative breast cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 12: 1002186[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36793346/>. DOI:10.3389/fonc.2022.1002186.
- [16] LIN L T, LUO J M, WANG Z, *et al.* Borneol promotes autophagic degradation of HIF-1 α and enhances chemotherapy sensitivity in malignant glioma[J/OL]. *PeerJ*, 2024, 12: e16691[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38188151/>. DOI: 10.7717/peerj.16691.
- [17] BADER J E, VOSS K, RATHMELL J C. Targeting metabolism to improve the tumor microenvironment for cancer immunotherapy[J]. *Mol Cell*, 2020, 78(6): 1019-1033. DOI:10.1016/j.molcel.2020.05.034.
- [18] CHENG N, BAI X X, SHU Y X, *et al.* Targeting tumor-associated macrophages as an antitumor strategy[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 183: 114354[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279498/>. DOI:10.1016/j.bcp.2020.114354.
- [19] BAI X F, SHI H, YANG M X, *et al.* Identification of key genes implicated in the suppressive function of human FOXP3⁺CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells through the analysis of time-series data[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 3647-3657. DOI:10.3892/mmr.2017.8366.
- [20] BASAK U, SARKAR T, MUKHERJEE S, *et al.* Tumor-associated macrophages: an effective player of the tumor microenvironment [J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1295257[2025-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38035101/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1295257.
- [21] DENARDO D G, RUFFELL B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6): 369-382. DOI:10.1038/s41577-019-0127-6.
- [收稿日期] 2024-08-21 [修回日期] 2025-05-15
[本文编辑] 黄静怡