

RGS22 在泛癌中的表达及与预后、免疫浸润的相关性

王善鹏 杨翠媛 孙金鹏 于斌 王荣 孙闵
(济宁医学院中西医结合学院, 济宁 272067)

摘要 目的 探究 RGS22 在泛癌中的表达与预后、肿瘤微环境(TME)及肿瘤免疫浸润之间的关系。方法 利用 TIMER、UALCAN、KM plotter、TISIDB 和相关 R 软件包,分析在泛癌中 RGS22 基因的差异表达,以及与预后、免疫亚型、分子亚型、免疫细胞和免疫检查点(ICPs)的关系,并收集临床样本进行初步验证。结果 RGS22 在大多数肿瘤中低表达($P < 0.001$);8 种肿瘤中 RGS22 高表达、8 种肿瘤中 RGS22 低表达与较好的预后相关($P < 0.05$);7 种肿瘤的免疫亚型、10 种肿瘤分子亚型与 RGS22 的表达显著相关($P < 0.05$);在大多数肿瘤中 RGS22 的表达与肿瘤微环境(TME)中 $CD4^+$ T 细胞和 $CD8^+$ T 细胞等 6 种免疫细胞浸润水平显著相关($P < 0.05$);29 种肿瘤中 RGS22 的表达与 10 种免疫检查点(ICPs)的表达显著相关($P < 0.05$);16 种肿瘤中 RGS22 与肿瘤突变负荷(TMB)显著相关、10 种肿瘤中 RGS22 与微卫星不稳定性(MSI)显著相关($P < 0.05$);免疫组化(IHC)初步结果表明,肝细胞癌(LIHC)组织中 RGS22、CD4 及 CD8 表达较癌旁组织显著降低,且呈正相关($r = 0.839, 0.835, P < 0.01$)。结论 RGS22 在泛癌中的表达与肿瘤的预后及免疫浸润有关,可能是一种潜在的肿瘤预测及预后的生物标志物。

关键词 RGS22;泛癌;免疫浸润;肿瘤微环境

中图分类号:R730.2 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2025)12-530-09

Expression of RGS22 in pan-cancer and its correlation analysis with prognosis and immune infiltration

WANG Shanpeng, YANG Cuiyuan, SUN Jinpeng, YU Bin, WANG Rong, SUN Min

(College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Objective To investigate the associations between RGS22 expression, prognosis, tumor microenvironment and tumor immune infiltration in pan-cancer. **Methods** Databases and tools including TIMER, UALCAN, KM plotter, TISIDB, and relevant R packages were utilized to analyze the differential expression of the RGS22 gene across pan-cancers and its associations with prognosis, immune/molecular subtypes, immune cells, and immune checkpoints (ICPs). Clinical samples were collected for preliminary validation. **Results** RGS22 was lowly expressed in most tumors ($P < 0.001$). High expression of RGS22 in 8 tumor types and low expression of RGS22 in 8 tumor types were both correlated with better prognosis ($P < 0.05$). Immune subtypes of 7 tumors and molecular subtypes of 10 tumors were significantly correlated with RGS22 expression ($P < 0.05$). In most tumors, RGS22 expression significantly correlates with the infiltration levels of 6 immune cell types, including $CD4^+$ T cells and $CD8^+$ T cells, within the TME ($P < 0.05$). RGS22 expression significantly correlates with the expression of 10 ICPs in 29 tumor types ($P < 0.05$). RGS22 was significantly correlated with Tumor Mutational Burden (TMB) in 16 tumors and with Microsatellite Instability (MSI) in 10 tumors ($P < 0.05$). Preliminary immunohistochemistry (IHC) results showed that the expression of RGS22, CD4, and

[基金项目] 山东省中医药重点学科方剂学(20221012);山东省中医药科技项目(M20245103);济宁医学院大学生创新训练计划项目(cx2024230z)

[通信作者] 孙闵, E-mail: sunmin0219@163.com

CD8 in Hepatocellular Carcinoma (LIHC) tissues were significantly lower than those in paraneoplastic tissues and were positively correlated ($r = 0.839, 0.835, P < 0.01$). **Conclusion** The expression of RGS22 in pan-cancer is associated with tumor prognosis and immune infiltration, and it may serve as a potential biomarker for tumor prediction and prognosis.

Keywords: RGS22; Pan-cancer; Immune infiltration; Tumor microenvironment

G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 是一种参与多种生物过程的跨膜蛋白,其异常激活与肿瘤的发生发展密切相关^[1]。作为 GPCR 信号转导的负调节因子,G 蛋白信号转导调节蛋白(RGS)家族已经发现 20 多种不同蛋白,其中多种蛋白被证实不同类型的癌症中表现出显著的差异表达,调控肿瘤的多种生物学行为^[2-3]。研究表明,RGS 蛋白在肿瘤中呈现出双重功能,或为肿瘤发生的促进因子,或充当了肿瘤抑制因子,这取决于特定的 RGS 蛋白和癌症类型^[4]。其中,RGS1、RGS3、RGS5 和 RGS13 具有促肿瘤作用,而 RGS2、RGS4、RGS6、RGS10 和 RGS12 具有肿瘤抑制作用^[3]。RGS22 是该家族的重要成员之一,在细胞信号通路调控、细胞增殖与凋亡平衡中发挥关键作用^[5-6]。目前大多数探索局限于少数癌症类型,导致对 RGS22 在泛癌层面的表达规律、预后价值和调控机制缺乏系统性认知。更重要的是,RGS22 是否广泛参与泛癌中的肿瘤微环境 (TME) 重塑,以及其如何影响免疫细胞浸润和免疫检查点,目前仍未深入研究。基于此,为了构建 RGS22 在癌症中的全景作用图谱,本研究采用多种公共数据库的泛癌多组学数据,通过生物信息学方法系统解析 RGS22 的泛癌表达、临床预后价值及潜在调控网络等。此外,通过收集临床肝癌组织样本进行免疫组化 (IHC) 实验,对部分生信分析结果进行了初步验证。

1 材料与方法

1.1 生信数据库与相关分析

数据库与分析工具:TIMER^[7](<http://timer.cistrome.org/>)、UALCAN^[8](<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>)、KM plotter^[9](<http://kmplot.com>)、TISIDB^[10](<http://cis.hku.hk/TISIDB/>)、临床生信之家 (ACLBI)。

1.1.1 RGS22 的泛癌表达分析 通过 TIMER 和 UALCAN 评估肿瘤和正常组织中 RGS22 的 mRNA 表达水平。

1.1.2 RGS22 的预后价值分析 采用 KM plotter 评估 21 种肿瘤类型中 RGS22 表达与患者预后的

相关性。

1.1.3 RGS22 表达与免疫亚型和分子亚型的相关性 利用 TISIDB 研究 RGS22 表达与各种癌症免疫亚型和免疫分子亚型的关系。

1.1.4 RGS22 表达与免疫浸润的关系 使用 TIMER2.0 的“Immune-Gene”模块检测 RGS22 表达与免疫细胞[包括 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、巨噬细胞、造血干细胞(HSCs)、内皮细胞和癌相关成纤维细胞(CAFs)]浸润的相关性。选取 10 个免疫检查点 (ICPs) 相关基因 (CD274、CTLA4、HAVCR2、LAG3、PDCD1、PDCD1LG2、TIGIT、SIGLEC15、ITPRIPL1、IGSF8),使用 ACLBI 评估 RGS22 与 ICPs 之间的相关性,在 RStudio 中,使用 fmsb 包绘制的雷达图,探究 RGS22 表达与肿瘤突变负荷 (TMB) 和微卫星不稳定性 (MSI) 的相关性。

1.2 临床样本收集与验证

1.2.1 临床样本收集 经济宁医学院伦理委员会批准 (JNMC-YX-2025-073),2025 年 4 月 1 日至 4 月 30 日于济宁市第一人民医院病理科收集 6 例 HCC 患者的石蜡包埋组织样本,每份样本制备连续切片用于后续免疫组化染色。

1.2.2 IHC 检测 使用免疫组织化学试剂盒 (博士德,武汉) 进行操作。石蜡切片脱蜡后,置于含柠檬酸三钠的抗原修复液中修复,自来水冲洗;免疫组化笔圈出组织区域,滴加 3% 过氧化氢溶液室温孵育 10 min 以阻断内源性过氧化物酶,PBS 冲洗;滴加 5% BSA 溶液于湿盒中 37℃ 封闭 1 h,PBS 冲洗;滴加一抗 RGS22 (Immunoway,美国,货号:YN1204)、CD4 (Immunoway,美国,货号:YM8419)、CD8 (Immunoway,美国,货号:YM8067),4℃ 湿盒中孵育过夜;依次滴加生物素标记的羊抗小鼠/兔 IgG 二抗、链霉亲和素-生物素复合物 (SABC) 于湿盒中 37℃ 孵育 1 h,PBS 冲洗;DAB 显色,苏木素复染核,脱水,透明;中性树胶封片,显微镜下观察并拍照。染色评分:染色强度评分,1 分 (无染色)、2 分 (弱阳性)、3 分 (中等阳性)、4 分 (强阳性);阳性细胞比例评分:1 分 (<10%)、2 分 (10%~30%)、3 分 (31%~60%)、4 分 (>60%)。计算二者乘积作

为最终评分, >4 分判定为阳性表达。采用双盲法进行评分。

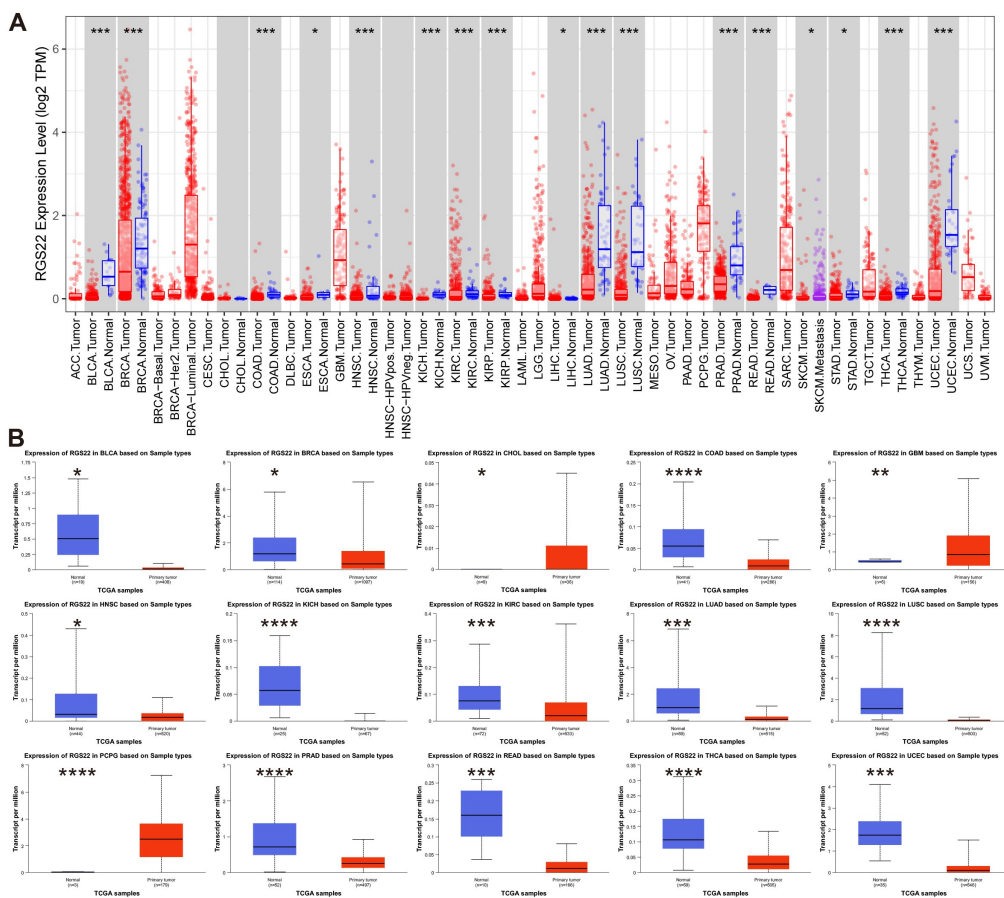
1.3 统计学方法

所有统计分析均使用 R 软件 (v4. 0. 3)、SPSS 22. 0 及 GraphPad Prism 8 软件进行。生物信息学数据中, 基因表达水平的组间差异采用 Wilcoxon 检验 (TIMER 数据库)。实验数据中, 符合正态分布的计量资料 (如免疫组化评分) 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验。采用 KM plotter 数据库中的 Log-rank 检验评估生存差异, 并计算风险比 (HR) 及 95% CI。基因表达间的相关性以及蛋白表达间的相关性均采用 Spearman 秩相关分析, 并计算相关系数 (*r*)。所有统计检验均为双侧检验, 以 *P* < 0. 05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 RGS22 在人类肿瘤和邻近正常组织间的表达

通过 TIMER 对比泛癌中肿瘤组织和邻近正常组织的 RGS22 mRNA 表达水平, 发现 RGS22 在大多数肿瘤类型中表达较低 (*P* < 0. 001)。结果显示, 在膀胱尿路上皮癌 (BLCA)、乳腺浸润癌 (BRCA)、结肠癌 (COAD)、食管癌 (ESCA)、头颈部鳞状细胞癌 (HNSC)、肾脏色素瘤 (KICH)、肾透明细胞癌 (KIRC)、肾乳头状细胞癌 (KIRP)、肝细胞癌 (LIHC)、肺腺癌 (LUAD)、肺鳞状细胞癌 (LUSC)、前列腺腺癌 (PRAD)、直肠腺癌 (READ)、胃腺癌 (STAD)、甲状腺癌 (THCA) 和子宫体内膜癌 (UCEC) 的肿瘤组织中, RGS22 表达水平较匹配的正常组织显著降低 (均 *P* < 0. 05, 图 1A)。使用 UALCAN 进一步确认, 12 种人类肿瘤组织中 RGS22 表达显著低于正常组织, 与上述结果一致。而在胆管癌 (CHOL)、多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 以及嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 (PCPG) 中, RGS22 表达显著升高 (均 *P* < 0. 05, 图 1B)。



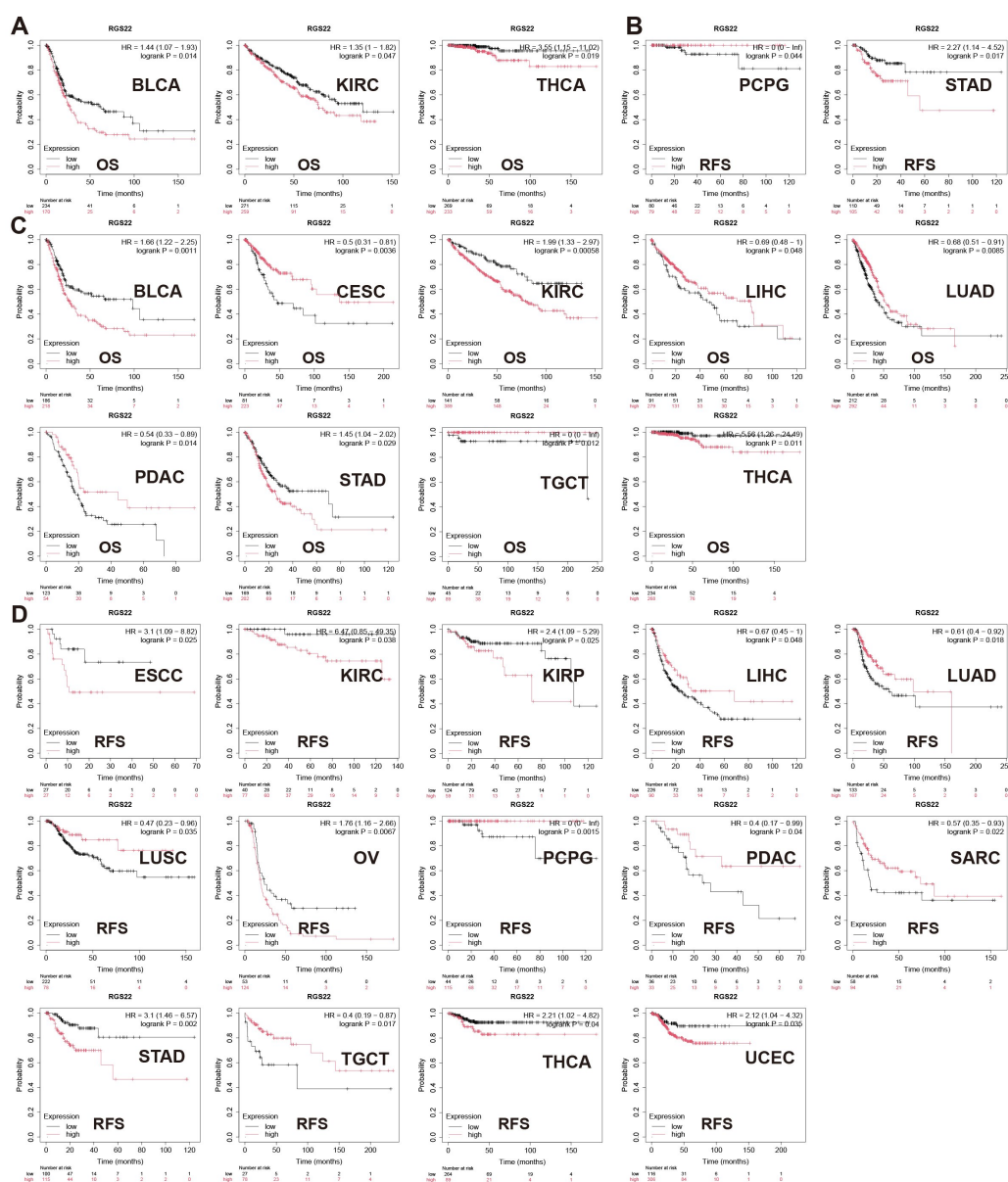
注: A. TIMER 分析 RGS22 在不同癌症中的表达情况; B. UALCAN 分析 RGS22 基因在不同癌组织中的表达水平。* *P* < 0. 05; ** *P* < 0. 01; *** *P* < 0. 001。

图 1 RGS22 基因在各种人类肿瘤中的表达水平

2.2 RGS22 在泛癌中的预后价值

在 BLCA、KIRC 和 THCA 中, RGS22 低表达与较好的总生存期(OS)有关($P < 0.05$)。在 PCPG 中, RGS22 低表达与较差的无复发生存期(RFS)相关,而在 STAD 中, RGS22 低表达与更好的 RFS 相关($P < 0.05$)。为进一步验证,选择“Auto select best cutoff”分组,发现在 BLCA、KIRC、STAD 和 THCA 中, RGS22 高表达与较差的 OS 有关。相反,在宫颈鳞状细胞癌(CESC)、LIHC、LUAD、胰腺导

管腺癌(PDAC)和 TGCT 中, RGS22 高表达与更好的 OS 相关($P < 0.05$)。在 LIHC、LUAD、LUSC、PCPG、PDAC、SARC 和 TGCT 中, RGS22 高表达与较好的 RFS 相关($P < 0.05$)。此外,在食管鳞状细胞癌(ESCC)、KIRC、KIRP、OV、STAD、THCA 和子宫体子宫内膜癌(UCEC)中, RGS22 低表达与更好的 RFS 相关,而在 LIHC、LUAD、LUSC、PCPG、PDAC、肉瘤(SARC)和 TGCT 中, RGS22 低表达与较差的 RFS 相关($P < 0.05$)。见图 2。



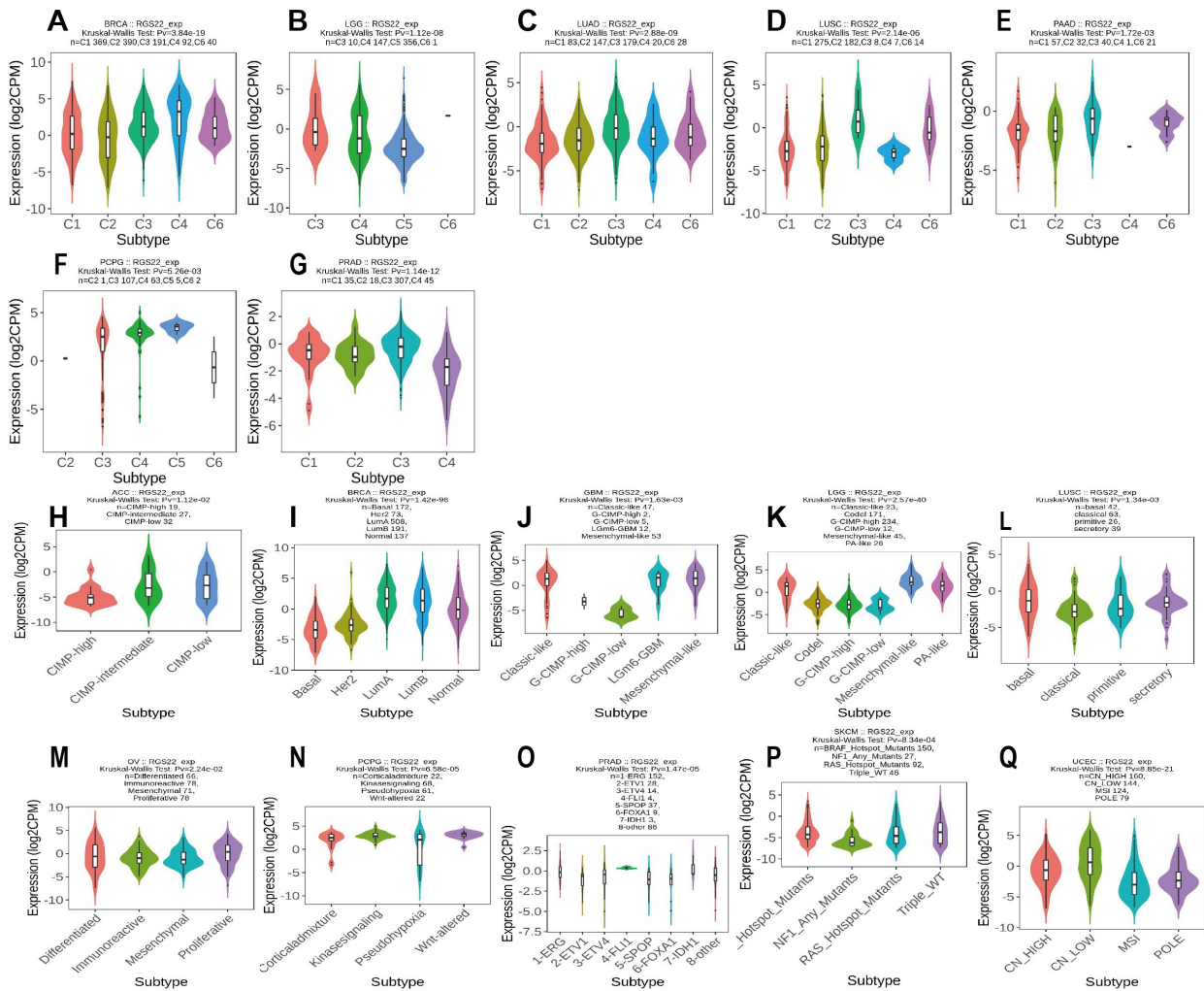
注: A. BLCA、KIRC 和 THCA 中 RGS22 高/低表达患者的 OS; B. PCPG 和 STAD 中 RGS22 高/低表达患者的 RFS; C. BLCA、CESC、KIRC、LIHC、LUAD、PDAC、STAD、TGCT 和 THCA 中 RGS22 高/低表达患者的 OS; D. ESCC、KIRC、KIRP、LIHC、LUAD、LUSC、OV、PCPG、PDAC、SARC、STAD、TGCT、THCA 和 UCEC 中 RGS22 高/低表达患者的 RFS。OS: 总生存期; RFS: 无复发生存期。

图 2 RGS22 肿瘤患者预后的相关性

2.3 泛癌中 RGS22 与免疫亚型和分子亚型的关系

通过 TISIDB 分析 RGS22 表达与免疫亚型的关系。结果表明, RGS22 表达在不同免疫亚型之间存在显著差异 ($P < 0.01$, 图 3A-G)。免疫亚型分为 6 种类型: 以伤口愈合为特征的 C1; 以 IFN- γ 为主导的 C2; 表现出炎症特征的 C3; 淋巴细胞耗竭的 C4; 免疫安静的 C5; TGF- β 为主导的 C6。其中, 在 LUSC 和 PRAD 中, C4 亚型的 RGS22 表达

相对较低; 而在 BRCA、LGG、LUAD、LUSC、PAAD、PCPG 和 PRAD 中, C3 亚型的 RGS22 表达较高。在分子亚型方面, RGS22 的表达与肾上腺皮质癌 (ACC)、BRCA、GBM、LGG、LUSC、OV、PCPG、PRAD、皮肤黑色素瘤 (SKCM) 和 UCEC 的特定分子亚型存在显著关联 ($P < 0.05$, 图 3H-Q)。在 BRCA 中, LuminalA/B 型中的 RGS22 高表达, 而 Basal 和 Her2 型中的 RGS22 低表达; 在 UCEC 中, MSI 型的 RGS22 表达水平最低。



注: A. BRCA; B. LGG; C. LUAD; D. LUSC; E. PAAD; F. PCPG; G. PRAD; H. ACC; I. BRCA; J. GBM; K. LGG; L. LUSC; M. OV; N. PCPG; O. PRAD; P. SKCM; Q. UCEC。

图 3 RGS22 与泛癌免疫和分子亚型的关系

2.4 RGS22 与泛癌中的免疫浸润相关

在大多数恶性肿瘤中, RGS22 表达上调与 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、巨噬细胞、HSCs、内皮细胞和 CAFs 呈正相关, 但与 Th1 细胞呈负相关。其

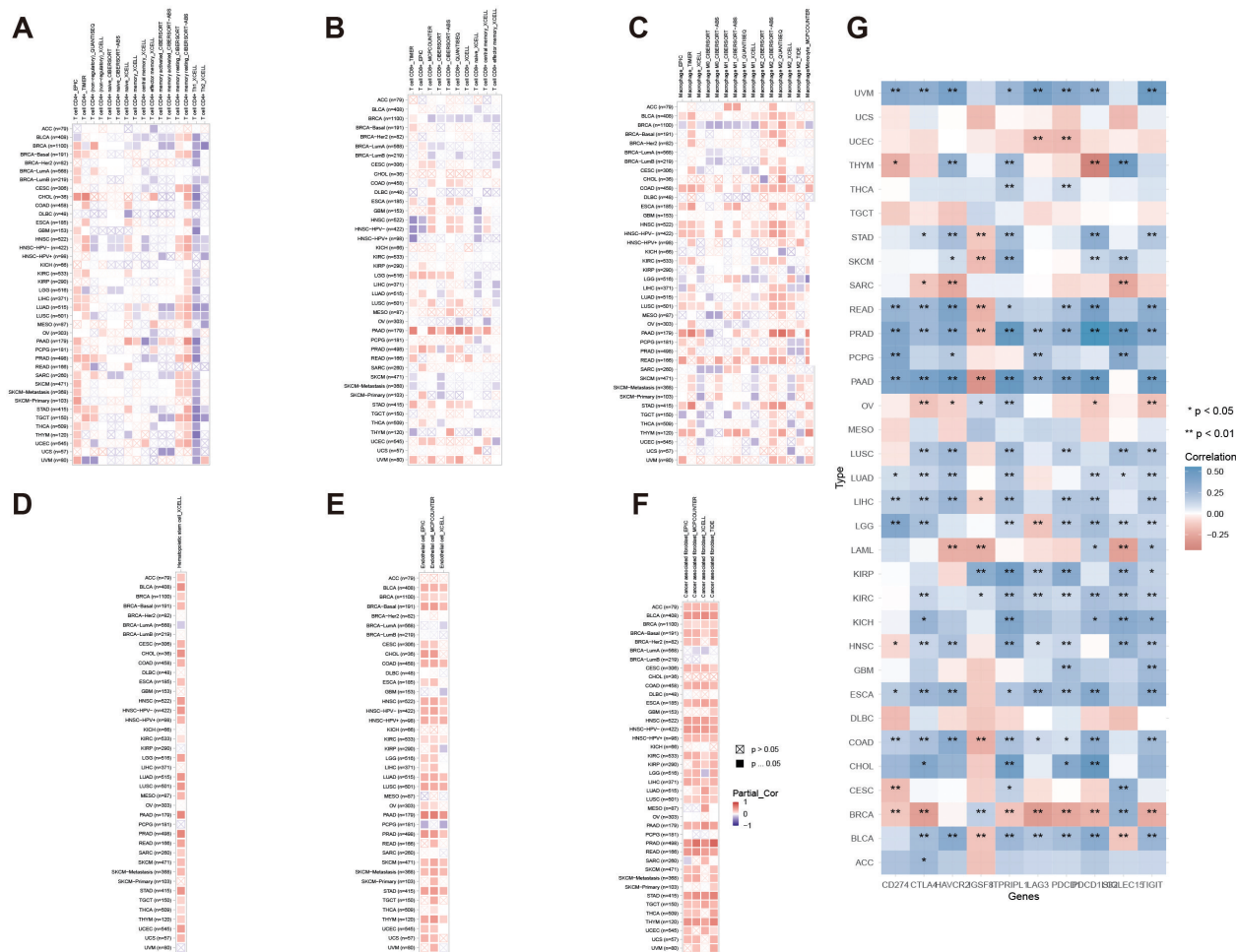
中, 在 PRAD 中, RGS22 高表达和 CAFs 之间的相关性最高 (图 4A-4F)。本研究进一步探讨了 RGS22 表达与 ICPs 在人类癌症中的关联。结果显示, 在大多数恶性肿瘤中, RGS22 表达与 ICP 基因

表达呈负相关;而在 BRCA、急性髓系白血病 (LAML)、OV、SARC 和 UCEC 中呈正相关 ($P < 0.05$,图 4G)。表明 RGS22 高表达可能抑制某些 ICPs 的表达,从而增强免疫细胞活性,调节 TME,抑制肿瘤进展。TMB 和 MSI 是重要的预后生物标志物和免疫治疗反应预测因子,高 TMB 通过增强癌细胞免疫原性可显著提升 ICPs 抑制剂疗效,改善治疗预后;MSI 中高不稳定型 (MSI-H) 在部分早期癌症中预后较好、晚期易转移,且因突变积累多而对 ICPs 抑制剂响应率显著高于卫星稳定型 (MSS)^[11]。雷达图显示 RGS22 表达与多种肿瘤的 TMB 和 MSI 显著相关。在 LGG 和胸腺癌 (THYM) 中 RGS22 表达与 TMB 正相关,而在 BLCA、BRCA、CESC、ESCA、KIRC、LIHC、LUAD、

LUSC、PAAD、PRAD、SKCM、STAD、THCA 和 UCEC 中与 TMB 呈负相关 ($P < 0.05$,图 5A)。在 COAD 和 READ 中 RGS22 表达与 MSI 之间呈正相关,而在 BRCA、CHOL、ESCA、LUSC、PRAD、SKCM、STAD 和 UCEC 中与 MSI 呈负相关 ($P < 0.05$,图 5B)。

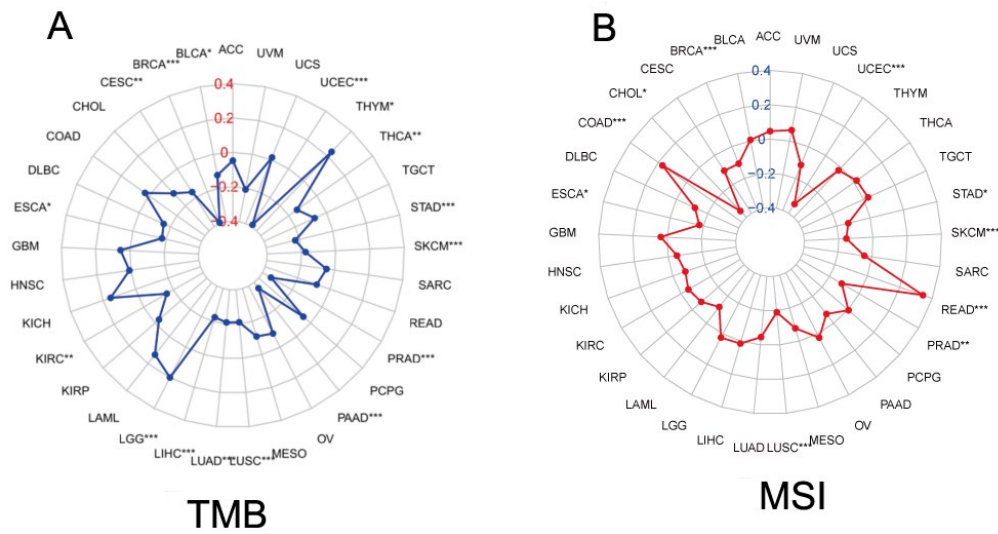
2.5 LIHC 患者组织中 RGS22 与 CD4、CD8 蛋白表达

IHC 结果显示,与癌旁组织相比,LIHC 组织中 RGS22 蛋白表达明显下降 ($P < 0.01$,图 6A),且主要分布于细胞质。此外,LIHC 组织中 CD4、CD8 蛋白表达也显著降低,而癌旁组织中表达显著升高 ($P < 0.01$,图 6B),且 RGS22 表达与 CD4、CD8 表达呈显著正相关 ($r = 0.839$ 和 $r = 0.835$, $P < 0.01$)。



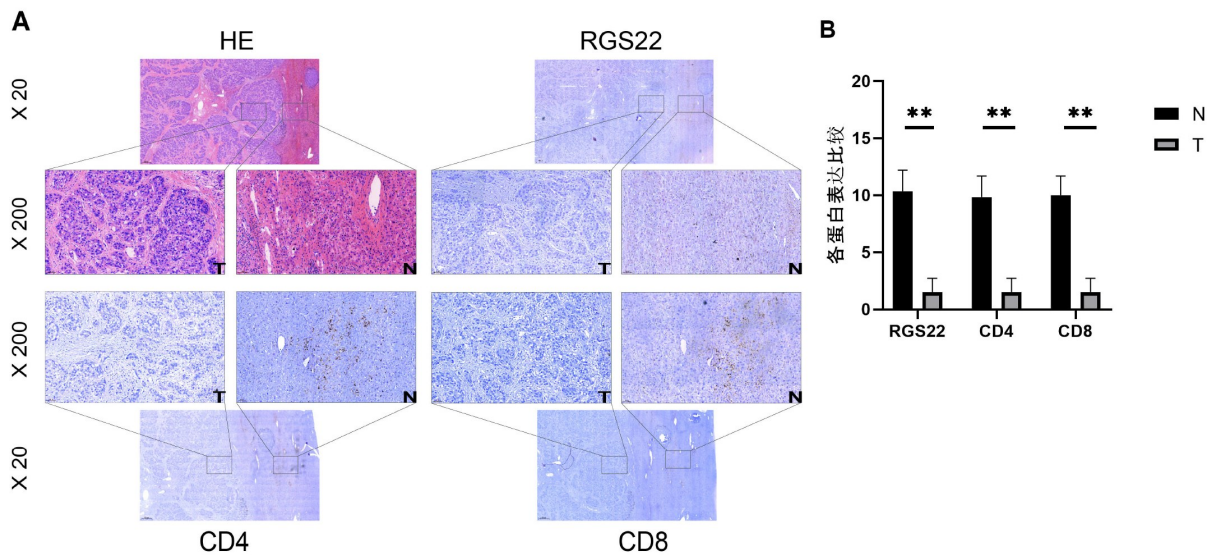
注: A-F. TIMER 探究 RGS22 的表达与免疫细胞的关系。A. CD4⁺T 细胞; B. CD8⁺T 细胞; C. 巨噬细胞; D. HSCs; E. 内皮细胞; F. CAFs; G. ACLBI 评估 RGS22 表达水平与 ICPs 基因表达之间的相关性。* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

图 4 泛癌中 RGS22 的表达与免疫浸润水平的关系



注:A. RGS22 与 TMB 的相关性;B. RGS22 与 MSI 的相关性; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

图 5 RGS22 与 TMB 和 MSI 的相关性



注:A. RGS22、CD4、CD8 在 LIHC 及癌旁组织中的蛋白表达(IHC);B. 各蛋白表达比较; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; N: 癌旁组织, T: 癌组织($n = 6$)。

图 6 RGS22、CD4、CD8 蛋白表达

3 讨论

RGS22 基因位于染色体 8q22.2 区域,该区域与肿瘤染色体异常具有高度相关性^[12]。其编码的蛋白质(NP_056483)主要在睾丸间质细胞和精原细胞中表达,与鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 $\alpha 11$ 、12 和 13(GNA11、GNA12 和 GNA13) 相互作用,同时 RGS22 也可在脑内的室管膜细胞中特异表达,维

持其正常生理功能^[5-6]。癌睾抗原(cancer-testis antigen, CTA)在正常睾丸生殖细胞及多种癌细胞中表达,而在其他正常组织中不表达或低表达,且有研究证实,作为独特 CTA 的 RGS22 具有肿瘤抑制功能,可有效抑制上皮癌细胞的侵袭和迁移^[12]。例如,RGS22 的过表达可显著抑制胃癌 SGC-7901 细胞向远处器官的转移^[13]。在人胰腺腺癌细胞中,RGS22 通过与 GNA12/13 结合发挥抑制迁移的

作用^[14]。进一步研究证实,YY1 介导的 RGS22 调控可抑制 PDAC 中的增殖、迁移和侵袭^[15]。此外,miR-1260b 已被证明可以通过抑制 RGS22 的表达进而促进 LIHC 细胞的增殖^[16]。本研究基于生信分析揭示 RGS22 在泛癌中的显著表达差异,并具有双向预后价值,与 RGS 家族成员在不同实体肿瘤多呈现双向预后相符,且该双向功能特征并非 RGS 家族中个例,既往研究证实 RGS 蛋白在不同癌症中的表达模式和功能差异可能与其结构多样性、信号通路的复杂性以及 TME 的差异密切相关^[3-4,17]。同时,本研究通过实验验证了 RGS22 蛋白在肝癌组织及癌旁组织中的差异表达,与文献报道一致^[16]。

肿瘤组织内的免疫浸润细胞在塑造 TME 和影响细胞因子信号转导中扮演着关键角色^[18]。其组成与丰度也是评估患者前哨淋巴结状态和预后的重要指标^[19]。ICPs 则通过传递抑制性信号削弱免疫应答,帮助肿瘤细胞逃避免疫监视。本研究发现,RGS22 与多种浸润免疫淋巴细胞密切相关。在大多数肿瘤中,其表达上调与 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞和巨噬细胞呈正相关,而与大多数恶性肿瘤中的 ICPs 呈负相关。提示 RGS22 可能具有免疫促进作用,通过影响免疫细胞的募集和功能来调节癌症进展;反之,其低表达可能通过重塑免疫微环境促进肿瘤免疫逃逸。值得注意的是,研究还发现 RGS22 在多数肿瘤中与 HSCs、内皮细胞和 CAFs 的丰度呈现正相关。HSCs 可通过分泌 TGF- β 、IL-6 等细胞因子,促进肿瘤生长、血管生成和免疫抑制^[20]。内皮细胞不仅是 TME 的重要组成部分,还通过与肿瘤细胞的相互作用、代谢重塑和血管生成等机制促进肿瘤的生长和转移^[21]。CAFs 可通过调控肿瘤免疫微环境来推动肿瘤细胞的侵袭性^[22]。由此推测,TME 中复杂细胞网络的共同作用可能导致 RGS22 在局部环境中表现出多效性甚至看似矛盾的功能。综上,RGS22 可能调控各种免疫细胞影响 TME 中的免疫浸润,本研究初步验证 RGS22 与 CD4、CD8 呈现正相关,亦支持上述结论。

本研究生信数据来自公共数据库,因不同数据库使用的算法不同可能会产生潜在的偏差;因受限于临床样本量,后续有待扩大临床样本,并进行相关动物和细胞实验研究。

综上所述,本研究表明 RGS22 的表达在泛癌

中存在显著差异,其表达水平与肿瘤患者的预后和免疫微环境特征密切相关。这些发现揭示了 RGS22 在癌症免疫调节中的潜在作用,提示其可作为一种有价值的分子生物标志物用于癌症诊断和预后评估,并为了解 RGS22 在泛癌中的功能提供新的见解。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Li L, An Z, Lin C, et al. An update on regulation and function of G protein-coupled receptors in cancer: a promising strategy for cancer therapy [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2025, 1880(2): 189266. DOI:10.1016/j.bbcan.2025.189266.
- [2] Hurst HJ, Hooks BS. Regulator of G-protein signaling (RGS) proteins in cancer biology [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(10): 1289-1297. DOI:10.1016/j.bcp.2009.06.028.
- [3] Yang C, Zhang X, Yang X, et al. Function and regulation of RGS family members in solid tumours: a comprehensive review [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 316. DOI:10.1186/s12964-023-01334-7.
- [4] Li L, Xu Q, Tang C. RGS proteins and their roles in cancer: friend or foe? [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 81. DOI:10.1186/s12935-023-02932-8.
- [5] Hu Y, Xing J, Chen L, et al. RGS22, A novel testis-specific regulator of G-protein signaling involved in human and mouse spermiogenesis along with GNA12/13 subunits I [J]. *Biol Reprod*, 2008, 79(6): 1021-1029. DOI:10.1095/biolreprod.107.067504.
- [6] Pang X, Gu L, Han QY, et al. RGS22 maintains the physiological function of ependymal cells to prevent hydrocephalus [J]. *Sci China Life Sci*, 2025, 68(2): 441-453. DOI:10.1007/s11427-024-2720-8.
- [7] Li B, Severson E, Pignon JC, et al. Comprehensive analyses of tumor immunity: implications for cancer immunotherapy [J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 174. DOI:10.1186/s13059-016-1028-7.
- [8] Chandrashekar DS, Karthikeyan SK, Korla PK, et al. UALCAN: an update to the integrated cancer data analysis platform [J]. *Neoplasia*, 2022, 25: 18-27. DOI:10.1016/j.neo.2022.01.001.
- [9] Györfy B. Integrated analysis of public datasets for the discovery and validation of survival-associated genes in solid tumors [J]. *Innovation (Camb)*, 2024, 5(3): 100625. DOI:10.1016/j.xinn.2024.100625.
- [10] Ru B, Wong CN, 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.
- [11] 陈琪, 文原梅. 微卫星不稳定性恶性肿瘤合成致死新靶点 WRN 的研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(18): 2600-2607. DOI:10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231166.

- [12] Hu Y, Xing J, Wang L, et al. RGS22, a novel cancer/testis antigen, inhibits epithelial cell invasion and metastasis [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2011, 28(6): 541-549. DOI: 10. 1007/s10585-011-9390-z.
- [13] 胡艳秋, 郑英. RGS22 抑制裸鼠中人胃癌 SGC-7901 细胞转移的研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(6): 650-654. DOI: 10. 19405/j. enki. issn1000-1492. 2012. 06. 009.
- [14] Hu Y, Xing J, Chen L, et al. RGS22 inhibits pancreatic adenocarcinoma cell migration through the G12/13 α subunit/F-actin pathway [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(5): 2507-2514. DOI: 10. 3892/or. 2015. 4209.
- [15] Cao SJ, Ge WL, Meng LD, et al. Suppressive effect of YY1-mediated RGS22 regulation on the proliferation, migration and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(6): 457. DOI: 10. 3892/ol. 2022. 13577.
- [16] Li X, Song H, Liu Z, et al. miR-1260b promotes cell migration and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting the regulator of G-protein signaling 22 [J]. *Biotechnol Lett*, 2018, 40(1): 57-62. DOI: 10. 1007/s10529-017-2455-6.
- [17] 张焯赫, 叶青, 张舒珊. G 蛋白信号转导调节因子在癌症中的新兴作用 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2024, 21(1): 86-92. DOI: 10. 3870/j. issn. 1672-8009. 2024. 01. 014.
- [18] Wu T, Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response [J]. *Cancer Lett*, 2017, 387: 61-68. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2016. 01. 043.
- [19] Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2678-2683. DOI: 10. 1200/JCO. 2011. 37. 8539.
- [20] Feng H, Zhuo Y, Zhang X, et al. Tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma; key players for immunotherapy [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9: 1109-1125. DOI: 10. 2147/JHC. S381764.
- [21] Cao H, Huang T, Dai M, et al. Tumor microenvironment and its implications for antitumor immunity in cholangiocarcinoma: future perspectives for novel therapies [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(14): 5369-5390. DOI: 10. 7150/ijbs. 73949.
- [22] 王紫婷, 杨贯彤, 樊建春, 等. 癌症相关成纤维细胞在转移前生态位形成中的作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2025, 35(1): 127-138. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7856. 2025. 01. 013.

(收稿日期 2025-07-19)

(本文编辑:石俊强)