

卵巢癌脂质代谢相关基因预后模型的构建及免疫浸润分析

王兴粉, 邓 玥, 杨丽华
(昆明医科大学第二附属医院妇科, 云南 昆明 650101)

[摘要] **目的** 构建卵巢癌(ovarian cancer, OC)脂质代谢相关预后模型, 探讨脂质代谢相关生物标志物及免疫细胞浸润程度在 OC 预后预测中的作用。**方法** 下载 TCGA 数据库中 OC 样本转录组数据和临床数据, MSigDB 数据库获取脂质代谢相关基因(LMRGs), caret 包将样本按 1 : 1 随机分为训练集与验证集, 单因素 Cox 分析得到与 OC 预后显著相关的 LMRGs, LASSO-Cox 分析筛选模型基因以构建预后模型, Kaplan-Meier 曲线及受试者工作特征(ROC)曲线评估预后模型效能, 并进行 TCGA 内部验证。最后构建列线图并采用 CIBERSORT 算法进行免疫浸润分析。**结果** 构建了 1 个 8 基因的 OC 预后模型, 生存分析显示高风险组与低风险组预后差异有统计学意义($P < 0.05$)。AUC 提示该模型具有中等程度预测效能; 多因素 Cox 分析显示 LMrisk 是 OC 患者的独立预后因素($P < 0.001$); 免疫浸润分析显示 LMrisk 与 OC 免疫相关。**结论** OC 患者预后模型可作为 1 种新的独立预后评估手段, LMrisk 可作为稳健的预后生物标志物, 可能具有进一步临床应用的价值。

[关键词] 卵巢癌; 脂质代谢; 预后模型; 免疫细胞浸润

[中图分类号] R737.31 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2024)04 - 0017 - 09

Construction of Lipid Metabolism-Related Gene Prognostic Model and Immunoinfiltration Analysis of Ovarian Cancer

WANG Xingfen, DENG Yue, YANG Lihua
(Dept. of Gynecology, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University,
Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To construct a lipid metabolism-related prognostic model for ovarian cancer (OC), and to investigate the role of lipid metabolism-related biomarkers and the degree of immune cell infiltration in prognosis prediction of OC. **Methods** Transcriptional data and clinical data of OC samples were downloaded from the TCGA database, and lipid metabolism-related genes (LMRGs) were obtained from the MSigDB database. The samples were randomly divided into training and validation sets at a 1 : 1 ratio using the caret package. Univariate Cox analysis was used to identify LMRGs significantly associated with OC prognosis. LASSO-Cox analysis was performed to select model genes for building a prognostic model. The prognostic model was evaluated using Kaplan-Meier curves and receiver operating characteristic (ROC) curves, followed by internal validation using TCGA data. Finally, a column chart was constructed, and immune infiltration analysis was conducted using the CIBERSORT algorithm. **Results** An 8-gene prognostic model for ovarian cancer was established. Survival analysis showed significant differences in prognosis between the high-risk and low-risk groups ($P < 0.05$). The AUC indicated that the model had moderate predictive efficacy. Multivariate Cox analysis demonstrated that LMrisk was an independent

[收稿日期] 2024 - 01 - 03

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82360579); 云南省“万人计划”名医专项基金资助项目(YNWR-MY-2019-037); 昆明医科大学卵巢癌临床及基础研究科技创新团队(CXDT202008); 昆明医科大学第二附属医院对外合作基金资助项目(2022dwhz06); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(202401AY070001-053)

[作者简介] 王兴粉(1997~), 女, 云南曲靖人, 在读硕士研究生, 主要从事妇科肿瘤研究工作。

[通信作者] 杨丽华, E-mail: lihuazhang33@sina.com

prognostic factor for ovarian cancer patients ($P < 0.001$). Immune infiltration analysis revealed the association between LMrisk and immune response in ovarian cancer. **Conclusion** The prognostic model developed in this study can serve as a new tool for evaluating prognosis in ovarian cancer patients. LMrisk may be a robust prognostic biomarker with potential clinical application.

[**Key words**] Ovarian cancer; Lipid metabolism; Prognostic model; Immune cell infiltration

卵巢癌(ovarian cancer, OC)发病率居女性生殖系统恶性肿瘤第3位,因其发病隐匿、缺乏有效的早期筛查手段,80%患者确诊时已为晚期,病死率高居女性生殖系统恶性肿瘤首位^[1]。目前,OC治疗以手术为主,辅助化疗,强调靶向治疗及维持治疗,但因耐药、转移等导致约70%患者在2~3 a内复发,5 a生存率为40%左右^[2]。因此发现潜在的预后生物标志物对OC的早期筛查、生存预后评估意义重大。

脂质代谢异常是癌症的1个关键特征^[3]。肿瘤细胞除增加葡萄糖摄取和有氧糖酵解来适应其缺氧和营养贫乏的微环境外,还通过增加脂质摄取、合成、储存和脂肪酸氧化来生存和发育,脂质作为能量来源、膜结构和信号分子在癌症进展中起着关键作用;肿瘤细胞的异常代谢会进一步改造肿瘤微环境,影响细胞的脂质代谢和功能表型,导致肿瘤免疫逃逸和治疗抵抗,促进肿瘤进展^[4-8]。基于脂质代谢在支持肿瘤进展和重塑肿瘤微环境中的重要作用,通过脂质代谢相关基因(lipid metabolism related genes, LMRGs)评价OC患者的预后具有重要价值。本研究利用TCGA数据库的基因表达谱及临床信息,MSigDB数据库的LMRGs,挖掘与OC预后相关的LMRGs,构建OC预后风险模型,以探讨脂质代谢相关生物标志物在OC预后预测中的作用。

1 材料与方法

1.1 数据收集

TCGA数据库收集OC转录组数据和临床信息($n=379$),基因型组织表达数据库(GTEX)获取正常卵巢组织样本($n=88$),使用limma包进行差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)分析,并通过R软件绘制火山图。MSigDB v7.5.1下载脂质代谢相关的4个基因集REACTOME_METABOLISM_OF_LIPIDS^{M27451}($n=743$)、REACTOME_PHOSPHOLIPID_METABOLISM^{M649}($n=211$)、HALLMARK_FATTY_ACID_METABOLISM^{M5935}($n=158$)、KEGG_GLYCEROPHOSPHOLIPID_METABO-

LISM^{M9131}($n=77$),去重后通过在线工具仙桃学术(<https://www.xiantaozi.com/literatures>)获取DEGs与LMRGs的交集基因,即OC中差异表达的LMRGs。 $|\log_2(\text{fold change})| > 2$ 和FDR < 0.05认为差异有统计学意义。

1.2 GO和KEGG富集分析

使用ClusterProfiler包对OC中差异表达的LMRGs进行功能和途径富集分析,显著阈值设定为 $P < 0.05$ 。

1.3 预后模型的构建及评估

通过caret包将TCGA中OC样本按1:1比例随机分为训练集和验证集。对训练集进行单因素Cox分析,评估差异表达的LMRGs与总生存期(overall survival, OS)的相关性。认为 $P < 0.05$ 的LMRGs与预后相关。glmnet包进行LASSO-Cox分析来减少模型基因并限制过拟合。基于阿凯克信息标准(Akaike information criterion, AIC)的逐步Cox回归分析鉴定构建风险模型的最佳基因。每位OC患者的风险评分计算公式为:脂质代谢相关预后风险评分(lipid metabolism-related prognostic risk score, LMrisk)=基因a表达水平*系数a+基因b表达水平*系数b+基因c表达水平*系数c+……+基因n的表达水平*系数n。

为了评估模型的预测性能,设定中位LMrisk为截止值,将患者分为高、低风险组。survival包、survminer包绘制Kaplan-Meier曲线比较高、低风险组之间的生存结局,survminer包绘制ROC曲线反映预后模型的敏感性和特异性。

1.4 列线图的构建与评价

通过survival包对训练集进行单因素和多因素独立预后分析年龄、肿瘤分级、肿瘤分期和LMrisk与OC预后的关系。通过survival、regplot、rms、survminer等包构建具有LMrisk和临床病理学特征的列线图,作为随访期间预测OC患者个体生存概率的定量工具。校准曲线和临床决策曲线(decision curve analysis, DCA)评价列线图。

1.5 预后模型的内部验证

TCGA验证集对模型进行内部验证,根据公式计算每个样本的风险值,以中位LMrisk进行分

组, 构建 Kaplan–Meier 曲线及 ROC 曲线对模型进行评价。

1.6 免疫细胞浸润分析

采用 ESTIMATE 算法比较高、低风险组的免疫评分、基质评分和估计评分差异。CIBERSORT 算法分析高、低风险组 OC 样本中 22 种免疫细胞的浸润水平。

1.7 统计学处理

数据处理及分析由 R Studio 4.2.2 完成。相关性分析采用 Pearson 相关法, 生存分析用 Kaplan–Meier 法, 通过 LASSO–Cox 构建模型, 多因素 Cox 评价模型独立预后价值, 计量资料多组间比较采用单因素方差分析, 2 组比较采用独立样本 t

检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OC 中差异表达的 LMRGs 的鉴定

将 OC 样本与正常卵巢组织样本进行差异表达分析, 获得 12 631 个 DEGs, 见图 1A。来源于 MSigDB 的 LMRGs 为 1189 个, 去重后共 861 个 LMRGs。韦恩图显示 OC 中差异表达的 LMRGs 有 167 个, 见图 1B, 其中 SGPP2、MOGAT1、PLA2G2D、CYP2J2 等 68 个基因高表达, TNFA–IP8L3、CGA、HSD17B2、PON3 等 99 个基因低表达, 见图 1C。

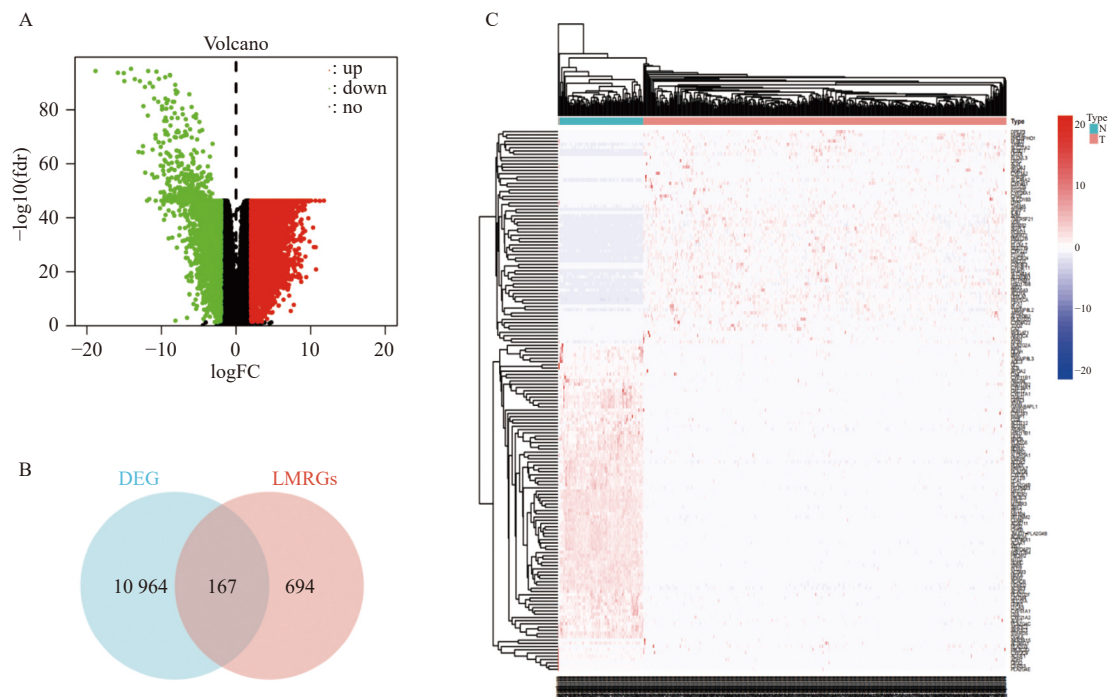


图 1 OC 中差异表达的 LMRGs 的鉴定

Fig. 1 Identification of differentially expressed LMRGs in ovarian cancer

A: 正常卵巢组织和 OC 中 DEGs 火山图; B: OC DEGs 与 LMRGs 的韦恩图; C: LMRGs 在正常卵巢组织和 OC 中的表达热图。

2.2 差异表达的 LMRGs 生物学功能分析

GO 分析显示, 167 个 LMRGs 在生物过程 (biological processes, BP) 涉及各类脂质生物合成、分解代谢等过程; 细胞组分 (cell component, CC) 涉及微体管腔、过氧化物酶体、脂滴、内质网膜等; 分子功能 (molecular function, MF) 涉及单氧酶活动、四聚吡咯结合、亚铁血红素结合等, 见图 2A; KEGG 结果表明这些基因主要参与各类脂质代谢、PP–AR 信号通路、卵巢类固醇激素生成、RAS 信号通路、磷脂酶 D 信号通路等, 见图 2C。生物过程及作用途径所对应基因及表达情况, 见图 2B、

图 2D。强调了 LMRGs 在 OC 中的重要作用。

2.3 预后模型的构建

基于训练集对差异表达的 LMRGs 进行单因素 Cox 分析, 筛选出 9 个预后相关的 LMRGs (TN–FAIP8L3、CGA、SGPP2、MOGAT1、HSD17B2、PLA2G2D、DDHD2、CYP2J2、PON3)。LASSO–Cox 分析同时设置 10 折交叉验证获得最优模型, 见图 3A。根据 LASSO 回归分析的最佳 λ 值获得 8 个 LMRGs (TNFAIP8L3、CGA、SGPP2、MOGAT1、HSD17B2、PLA2G2D、CYP2J2、PON3), 见图 3B。根据基因表达量与变量的风险系数, 模型风险值

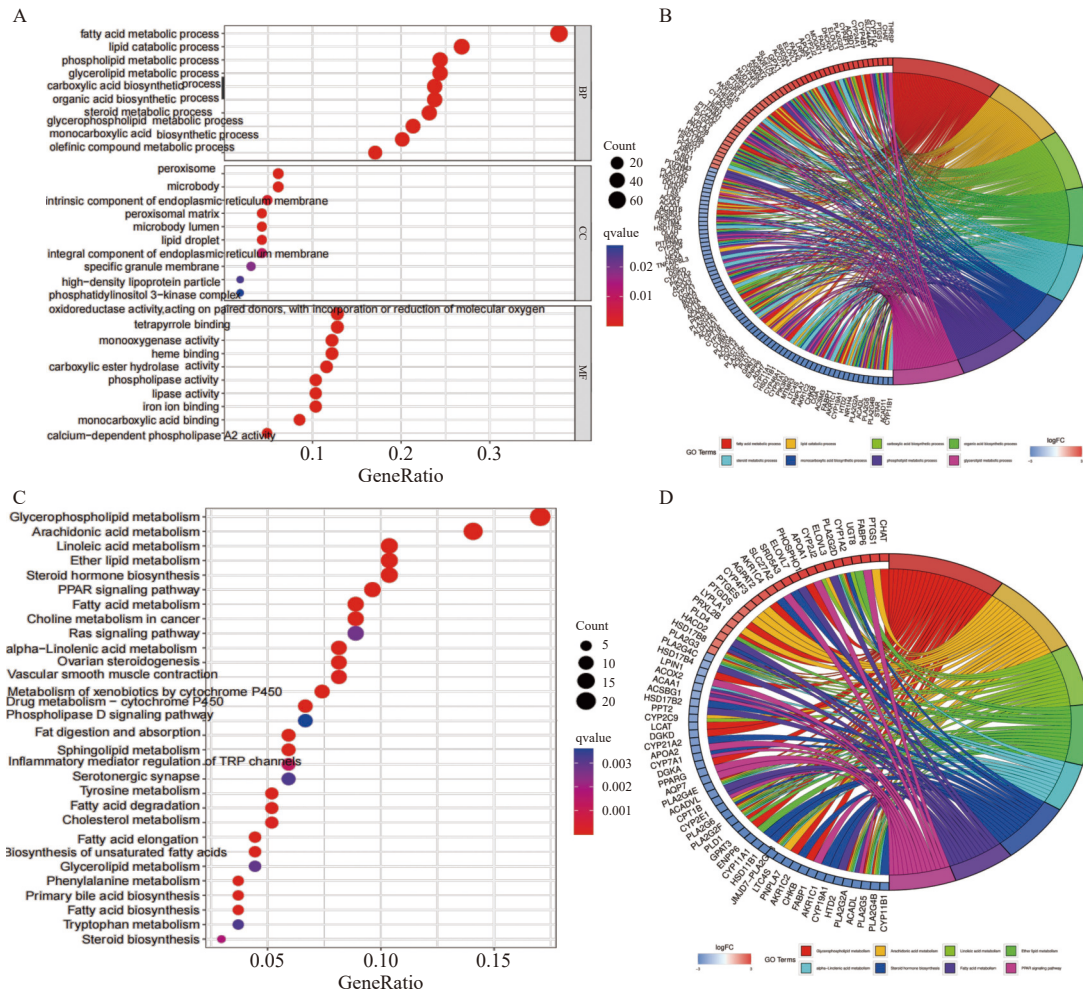


图 2 差异表达的 LMRGs 生物学功能分析

Fig. 2 Biological function analysis of differentially expressed LMRGs

A ~ B: LMRGs GO 分析气泡图和圈图; C ~ D: LMRGs KEGG 富集分析气泡图和圈图。

计算公式如下: $LMrisk = (0.3225 \times TNFAIP8L3 \text{ 表达量}) + (12.4468 \times CGA \text{ 表达量}) + (0.02846 \times SGP-P2 \text{ 表达量}) + (0.6076 \times MOGAT1 \text{ 表达量}) - (10.4944 \times HSD17B2 \text{ 表达量}) - (0.3608 \times PLA2G2D \text{ 表达量}) - (0.22808 \times CYP2J2 \text{ 表达量}) - (-0.2006 \times PON3 \text{ 表达量})$ 。

森林图显示模型基因表达与 OS 之间的关系, C-index 为 0.69, 见图 3C。Kaplan-Meier 分析显示 OC 低风险组患者生存率明显高于高风险组 ($P < 0.001$), 见图 3D。ROC 显示基于训练集构建的预后模型 1、3、5 a 的 AUC 分别为 0.722、0.740、0.744, 见图 3E, 表明该模型对 OC 患者预后具有较好的预测效能。

此外, 分析不同风险分数与患者的随访时间、生存状态及各个基因表达量的关系发现随着 LMrisk 增加, 患者的生存率明显下降, 正如预后模型预期的 HSD17B2、PLA2G2D、CYP2J2、PON3 基因是保护性因素, 随着风险评分的增加其表

达呈下降趋势, 表达越高 OC 患者预后越好。TNF-AIP8L3、CGA、SGPP2、MOGAT1 基因是危险因素, 随着风险分数的增加其表达呈上升趋势, 表达越高 OC 患者预后越差, 见图 3F。

2.4 OC 患者列线图预后模型的构建及评估

单因素、多因素独立预后分析显示年龄和 LMrisk 是 OC 患者的独立预后因素, 见图 4A。根据临床病理特征, 使用训练集构建列线图, 见图 4B。建模组校准曲线评估显示 1、3 和 5 a 特异性生存率与实际特异性生存率吻合较好, 见图 4C。DCA 分析显示, 建模组 1、3 及 5 a 临床净获益均较高, 见图 4D。

2.5 OC 预后模型内部验证

为评估模型的适用性, 选择验证集对其进行内部验证。Kaplan-Meier 分析显示 OC 高低风险组的预后差异有统计学意义 ($P=0.023$), 见图 5A。1、3、5 a AUC 分别为 0.634、0.532、0.552, 见图 5B。此外, 验证集中 LMrisk 与患者随访时间、

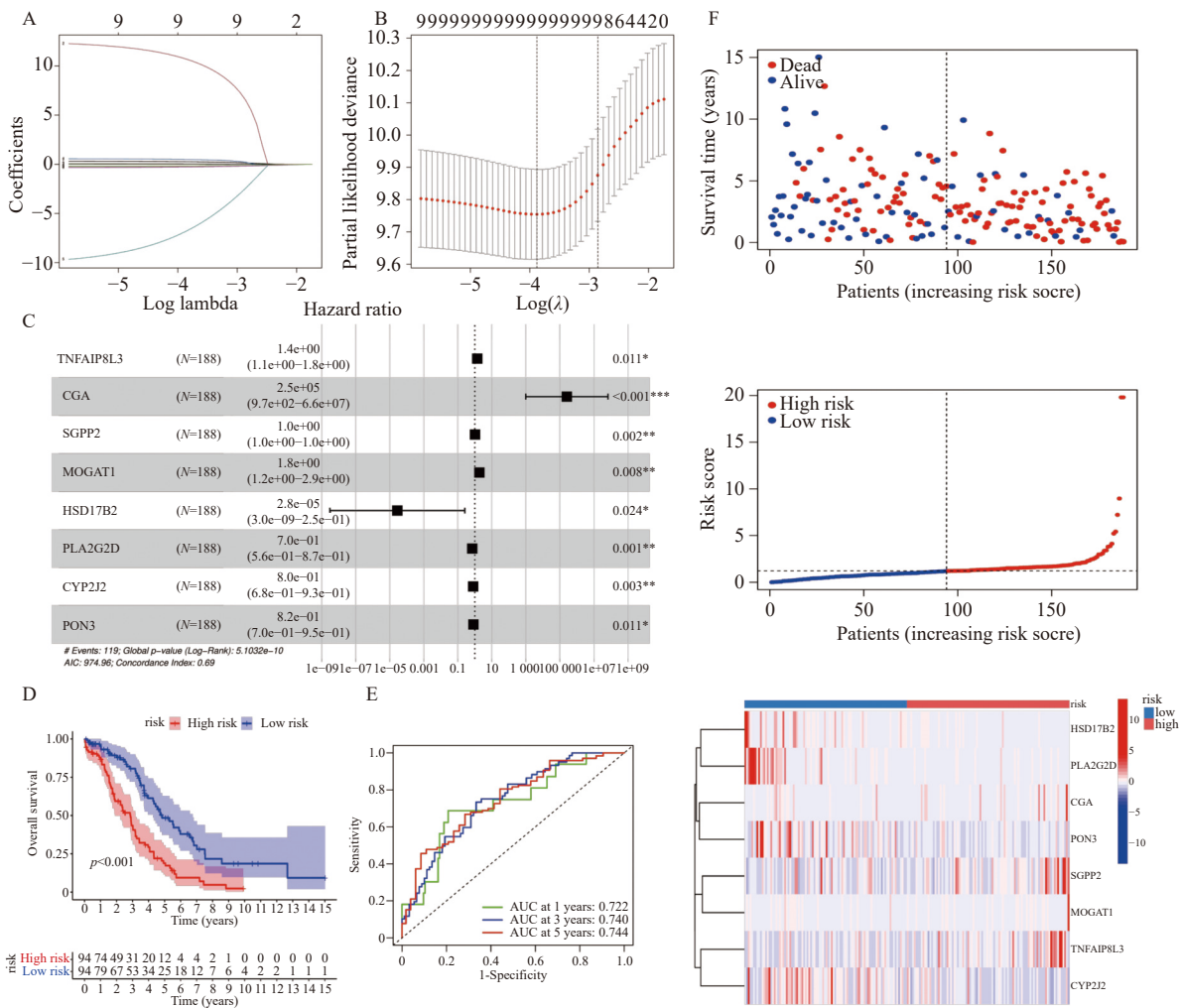


图 3 在训练集中构建 OC 预后模型并评价

Fig. 3 The prognosis model of ovarian cancer was constructed and evaluated in the training set

A ~ B: 采用 LASSO-Cox 分析 9 个预后相关的 LMRGs; C: 森林图显示 8 个 LMRGs 表达水平与 OS 的关系; D: 训练集中高、低风险组 OS 的 Kaplan-Meier 分析; E: 模型预测训练集的时间依赖性 ROC 曲线; F: OC 患者生存状态、模型基因表达水平与 LMrisk 的关系。

生存状态及模型基因表达量的关系同训练集一致, 见图 5C。

2.6 免疫浸润分析

对肿瘤微环境进行差异分析, 免疫分数具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见图 6A; 分析 22 种免疫细胞与 8 个预后模型基因及 LMrisk 之间的相关性, 见图 6B。免疫细胞与 LMrisk 相关性分析发现被激活的肥大细胞、巨噬细胞 M0 与 LMrisk 呈正相关, 滤泡辅助性 T 细胞、CD8 T 细胞、被激活的 CD4 记忆 T 细胞、巨噬细胞 M1 与 LMrisk 呈负相关, 见图 6C。

3 讨论

脂质代谢失调可影响肿瘤的发生、发展、代谢和肿瘤免疫等一系列生理和病理过程^[9]。据文

献报道, 脂质代谢与多种癌症的恶性行为密切相关, 包括肺腺癌^[10]、乳腺癌^[11]、结直肠癌^[12]、胃癌^[13]及肝细胞癌^[14]等。脂质参与支持 OC 细胞生长并增加癌细胞迁移, 抑制免疫反应, 使其预后恶化^[1], 因此, 发现有效的 OC 脂质代谢相关生物标志物和较准确的预后模型是很有必要的。

本研究基于 TCGA OC 数据和 MSigDB 脂质代谢数据, 分析 OC 中 LMRGs 表达模式及对肿瘤微环境的影响, 通过 ROC 曲线及列线图评价预后模型的效能和价值。不同时间点的预测效果表明, 笔者的模型与先前研究 OC 脂质代谢相关预后风险模型^[15-16]相比, 5 a AUC 较高, 且涉及的基因较少, 成本更低, 临床效用可能会较高。

参与构建预后模型的 8 基因中, 差异表达最显著的为 CGA 和 SGPP2。CGA(嗜铬粒蛋白 A) 是 1 种普遍存在于神经内分泌细胞内嗜铬颗粒中的

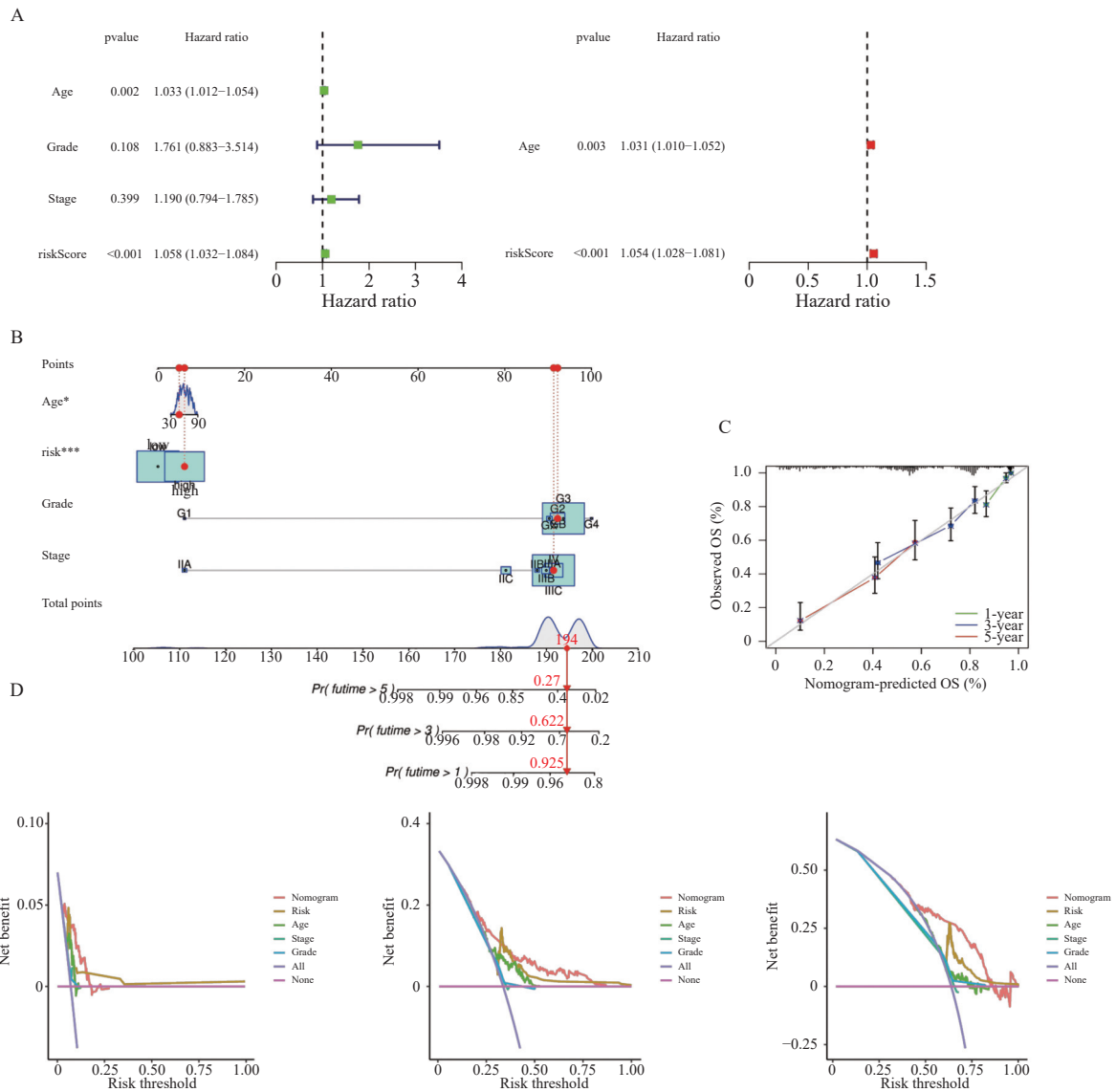


图 4 OC 患者列线图预后模型的构建及评估

Fig. 4 Construction and evaluation of nomogram prognostic model for patients with ovarian cancer

A: LMrisk 及临床病理特征独立预后分析; B: 列线图预测 OC 患者的 1、3 及 5 a OS 预测模型; C: 训练集 OC 患者 1、3 及 5 a OS 校准曲线; D: 训练集 OC 患者 1、3 及 5 a OS 的 DCA。

分泌蛋白^[17], 是神经内分泌肿瘤的重要标志物^[18], 在前列腺癌、乳腺癌、OC、胰腺癌和结肠癌、小肠神经内分泌肿瘤患者血清中 CGA 水平升高^[19-20]。SGPP2(鞘氨醇-1-磷酸酶 2)作为 LM-RGs 在前列腺癌中表达显著升高^[21], 可被 NUD-T21 调节从而促进胃癌生长和转移^[22]。它们与 OC 脂质代谢具体机制值得进一步探索。

最后, 通过 CIBERSORT 算法分析预后模型基因与免疫细胞之间的相关性, 同时分析高、低风险组不同免疫细胞的浸润程度, 结果表明高风险组中激活的肥大细胞、巨噬细胞 M0 免疫浸润程度显著升高, 可能提示免疫系统在 OC 的发生发展中起到了重要作用, 甚至会导致患者不同的

预后。相关研究表明, 不同浸润性免疫细胞是肿瘤微环境的重要组成部分, 可能具有抗肿瘤或促肿瘤作用^[23-24]。肥大细胞在许多实体瘤中有不同程度的浸润, 一方面通过血管生成、淋巴管生成、纤维化和转移等不同过程促进肿瘤进展, 另一方面, 肿瘤相关的肥大细胞可释放能诱导其他免疫细胞募集到肿瘤中的介质, 这些介质可以执行促进或抗肿瘤功能^[25-27]。高浸润的激活肥大细胞可能参与促进 OC 发生发展、侵袭转移、免疫逃逸和血管生成, 从而导致 OC 预后不良。巨噬细胞 M0 是未分化的巨噬细胞, 可以根据受到的外部刺激和信号转化为具有不同功能的巨噬细胞亚型, 如 M1 型和 M2 型。巨噬细胞 M0 可分化为肿瘤相

关巨噬细胞 M1 从而参与抗肿瘤免疫反应^[28], 与文中高风险组巨噬细胞 M0 浸润程度高而巨噬细胞 M1 浸润程度低的结果相一致, 可以推测在 OC

免疫微环境中, 巨噬细胞 M0 可能分化为巨噬细胞 M1 从而发挥抗卵巢癌作用。

综上所述, 本研究构建了 1 个基于 LMRGs

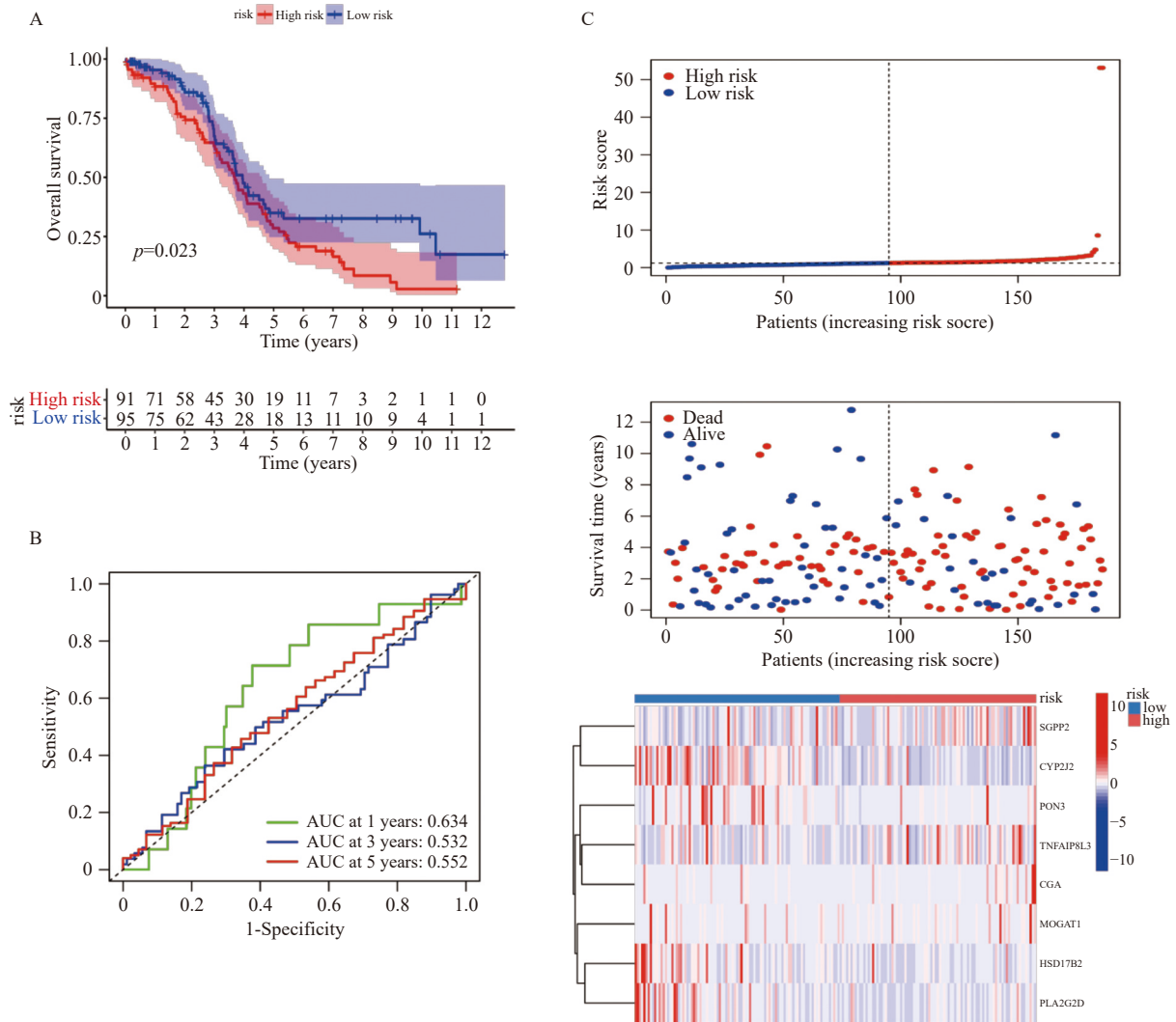
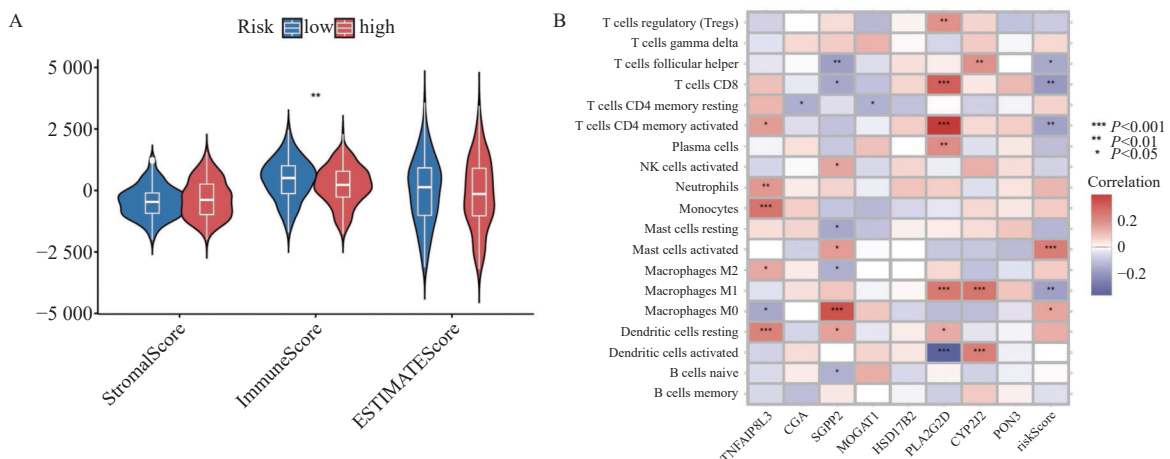


图 5 OC 预后模型的内部验证

Fig. 5 Internal validation of prognostic models for ovarian cancer

A: 验证集高、低风险组 OS 的 Kaplan-Meier 分析; B: 预后模型预测验证集的时间依赖性 ROC 曲线; C: 验证集中 OC 患者生存状态、模型基因表达水平与 LMrisk 的关系。



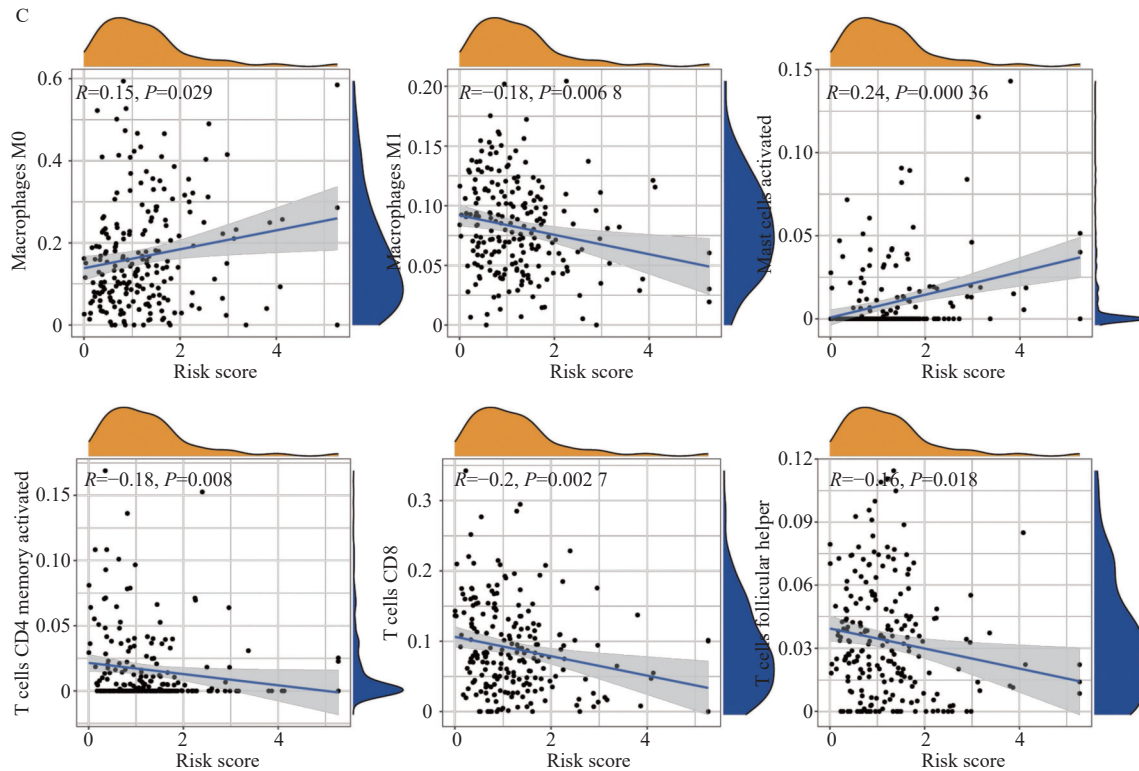


图 6 免疫细胞浸润分析

Fig. 6 Analysis of immune cell infiltration

A: 肿瘤微环境差异分析小提琴图; B: 免疫细胞与 8 个模型基因、LMrisk 的相关性分析热图; C: 巨噬细胞 M0、巨噬细胞 M1、被激活的肥大细胞、被激活的 CD4 记忆 T 细胞、CD8 T 细胞和滤泡辅助性 T 细胞与 LMrisk 相关性分析散点图。

的 OC 预后模型, 验证了该模型的预测能力, 表明患者生存结局可能与脂质代谢失调有关。此外, 模型中的关键基因可能作为 OC 潜在的脂质代谢标志物, 后续值得进行更深入的机制探讨, 最后, 不同浸润性免疫细胞可能参与到 OC 中产生不同的免疫应答发挥作用。

【参考文献】

- [1] Chaudhry S, Thomas S N, Simmons Jr G E. Targeting lipid metabolism in the treatment of ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2022, 13(3): 768–783.
- [2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 490–500.
- [3] 张秀, 王静. 卵巢癌中的脂质代谢[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(4): 441–446.
- [4] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: The next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674.
- [5] Röhrig F, Schulze A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2016, 16(11): 732–749.
- [6] Shang S, Liu J, Hua F. Protein acylation: Mechanisms, biological functions and therapeutic targets[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 396.
- [7] Koundouros N, Poulgiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2020, 122(1): 4–22.
- [8] Strickaert A, Saiselet M, Dom G, et al. Cancer heterogeneity is not compatible with one unique cancer cell metabolic map[J]. *Oncogene*, 2017, 36(19): 2637–2642.
- [9] Kequan X, Peng X, Pan L, et al. A six lipid metabolism related gene signature for predicting the prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 20781.
- [10] Zhu M, Zeng Q, Fan T, et al. Clinical significance and immunometabolism landscapes of a novel recurrence-associated lipid metabolism signature in early-stage lung adenocarcinoma: A comprehensive analysis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13(1): 909105.
- [11] Shen L, Huang H, Li J, et al. Exploration of prognosis and immunometabolism landscapes in ER+ breast cancer

- based on a novel lipid metabolism-related signature[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14(1): 1199465.
- [12] Jin H, Xia B, Wang J, et al. A novel lipid metabolism and endoplasmic reticulum stress-related risk model for predicting immune infiltration and prognosis in colorectal cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(18): 13854.
- [13] Zhang J, Wang H, Tian Y, et al. Discovery of a novel lipid metabolism-related gene signature to predict outcomes and the tumor immune microenvironment in gastric cancer by integrated analysis of single-cell and bulk RNA sequencing[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2023, 22(1): 212.
- [14] Liu C, Xiao Z, Wu S, et al. Multi-cohort validation study of a four-gene signature for risk stratification and treatment response prediction in hepatocellular carcinoma[J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2023, 167(11): 107694.
- [15] Zheng M, Mullikin H, Hester A, et al. Development and validation of a novel 11-gene prognostic model for serous ovarian carcinomas based on lipid metabolism expression profile[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(23): 9169.
- [16] Wang X, Xie W, Zhao D, et al. Molecular subtypes of ovarian cancer based on lipid metabolism and glycolysis reveals potential therapeutic targets[J]. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 2023, 28(10): 253.
- [17] 杨小航. 卵巢大细胞神经内分泌癌病例分析报告[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [18] Kimura N, Miura W, Noshiro T, et al. Plasma chromogranin A in pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism and pituitary adenoma in comparison with catecholamine, parathyroid hormone and pituitary hormones[J]. *Endocrine Journal*, 1997, 44(2): 319-327.
- [19] Wu J T, Erickson A J, Tsao K C, et al. Elevated serum chromogranin A is detectable in patients with carcinomas at advanced disease stages[J]. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 2000, 30(2): 175-178.
- [20] Slott C, Langer S W, Møller S, et al. Outlook for 615 small intestinal neuroendocrine tumor patients: Recurrence risk after surgery and disease-specific survival in advanced disease[J]. *Cancers*, 2024, 16(1): 204.
- [21] Zhang Y, Kong X, Xin S, et al. Discovery of lipid metabolism-related genes for predicting tumor immune microenvironment status and prognosis in prostate cancer[J]. *Journal of Oncology*, 2022, 15(1): 8227806.
- [22] Zhu Y, Zhang R, Zhang Y, et al. NUDT21 promotes tumor growth and metastasis through modulating SGPP2 in human gastric cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11(1): 670353.
- [23] Wang S, Liu W, Ly D, et al. Tumor-infiltrating B cells: Their role and application in anti-tumor immunity in lung cancer[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2019, 16(1): 6-18.
- [24] Lei X, Lei Y, Li J K, et al. Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy[J]. *Cancer Letters*, 2020, 470(4): 126-133.
- [25] Lichterman J N, Reddy S M. Mast cells: A new frontier for cancer immunotherapy[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1270.
- [26] Sulsenti R, Jachetti E. Frenemies in the microenvironment: Harnessing mast cells for cancer immunotherapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(6): 1692.
- [27] 骆洋, 张青, 张曙, 等. 肥大细胞在实体瘤中的作用及机制[J]. *中国临床研究*, 2024, 37(1): 6-11.
- [28] Zhang X, Ji L, Li M O. Control of tumor-associated macrophage responses by nutrient acquisition and metabolism[J]. *Immunity*, 2023, 56(1): 14-31.