

引用本文:张明光,齐晓光,徐海军.基于GEO和TCGA数据库筛选恶性胸膜间皮瘤免疫治疗疗效预测关键基因[J].安徽医药,2023,27(1):135-139.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.01.030.

◇临床医学◇



基于GEO和TCGA数据库筛选恶性胸膜间皮瘤免疫治疗疗效预测关键基因

张明光¹,齐晓光²,徐海军¹

作者单位:¹亳州市中医院肿瘤内科,安徽 亳州 236800;²解放军总医院肿瘤内科,北京 100853

通信作者:徐海军,男,主任医师,研究方向为常见肿瘤的综合性治疗,Email:xuhaijun11973@163.com

摘要: **目的** 探索免疫治疗在恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma, MPM)中免疫疗效相关关键分子及其可能的机制。**方法** 2018年7月至2020年7月,纳入GEO数据库中GSE117358的表达谱进行分析;首先,根据是否对免疫治疗是否有效分为两组:免疫治疗反应组和免疫治疗无反应组,同时分析两组之间差异有统计学意义基因;其次,分析两组差异有统计学意义基因在基因本体(gene ontology, GO)生物学行为及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集信号通路等方面的差异;最后,对差异有统计学意义基因构建蛋白-蛋白互作网络,筛选在生物学行为中的重要模块及关键基因,并对关键基因在TCGA数据库中进行整合分析验证。**结果** 在免疫治疗反应组(12个样本)及免疫治疗无反应组(12个样本)中共筛选出1 025个差异基因,相对于免疫治疗无反应组,在免疫治疗反应组中有782个上调和243个下调基因。GO和KEGG分析显示,这些差异基因的功能主要集中在细胞因子受体通路、细胞黏附通路、T细胞受体通路及NF-kappa B信号通路等;在蛋白-蛋白互作网络分析中,筛选出节点度最高的10个核心基因包括Tnf, Il6, Ptprc, Csf2, Cd86, Cxcl9, Sell, Cxcr3, Ccl2, Cd40。TCGA数据库整合分析显示, Tnf, Il6, Cd86, Cxcl9, Sell, Cxcr3, Cd40等疗效相关关键基因在肉瘤样胸膜间皮瘤中呈现相对高表达,且差异有统计学意义。**结论** 核心基因Tnf, Il6, Ptprc, Csf2, Cd86, Cxcl9, Sell, Cxcr3, Ccl2, Cd40有望成为预测MPM的分子标志物及治疗的潜在靶点。

关键词: 间皮瘤; 胸膜; 高通量基因表达(GEO)数据库; 免疫治疗; 生物信息学; TCGA数据库; 程序性死亡受体1; 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4

Identification of candidate genes predicting the response to immunotherapy for malignant pleural mesothelioma based on GEO and TCGA database

ZHANG Mingguang¹, QI Xiaoguang², XU Haijun¹

Author Affiliations:¹Department of Oncology, Bozhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Bozhou, Anhui 236800, China;²Department of Oncology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract: **Objective** To identify the key genes associated with immune efficacy in the treatment of malignant pleural mesothelioma (MPM) and the likely mechanism. **Methods** The expression profile of GSE117358 obtained from GEO database was analyzed from July 2018 to July 2020. Firstly, according to the response to immunotherapy, patients were assigned into response group and non-response group. Meanwhile, differentially expressed genes (DEGs) were screened. Secondly, Gene Ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) analyses were performed to analyze the differences in biological behavior and enrichment signaling pathways between the two groups. Finally, protein-protein interaction network (PPI) was constructed, and then the important modules and key genes in biological behavior were screened. In addition, the key genes were analyzed and verified in the TCGA database. **Results** In total, 1 025 DEGs were screened between the response group (12 samples) and the non-response group (12 samples). There were 782 up-regulated and 243 down-regulated genes in the response group in comparison with the non-response group. GO and KEGG analysis results showed that the functions of these DEGs focused mainly on the cytokine receptor pathway, cell adhesion pathway, T cell receptor pathway and NF-kappa B signaling pathway. In the PPI analysis, the top 10 core genes (Tnf, Il6, Ptprc, Csf2, Cd86, Cxcl9, Sell, Cxcr3, Ccl2, Cd40) with high node degree were screened. TCGA database integration analysis results showed that the expressions of Tnf, Il6, Cd86, Cxcl9, Sell, Cxcr3 and Cd40 genes were higher in the subtype of sarcomatoid mesothelioma than those in other subtypes with statistically significant difference. **Conclusion** The core genes Tnf, Il6, Ptprc, Csf2, Cd86, Cxcl9, Sell, Cxcr3, Ccl2, Cd40 in these important modules might become novel predictive markers for immunotherapy and potential therapeutic targets in MPM.

Key words: Mesothelioma; Pleura; GEO database; Immunotherapy; Bioinformatics; TCGA database; Programmed cell death 1(PD-1); Recombinant cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4(CTLA-4)

恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma, MPM)是恶性程度较高的恶性肿瘤之一,多数情况下确诊时已是晚期^[1],其主要的手段是内科姑息性化疗,目前一线化疗的中位生存期约为12个月,尚无标准的二线治疗方案^[2]。探索新的治疗策略是MPM研究的热点问题之一。

最近研究显示,针对程序性死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(recombinant cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)通路的免疫检查点抑制剂在MPM中显示出较好的抗肿瘤活性^[3-6],但是这种显著的免疫治疗反应仅表现在少数MPM患者中,而从整体的MPM免疫治疗效果来看,总体的免疫治疗反应还是偏低一些^[7],如何更好地实现精准化的免疫治疗,需要进一步探索并阐明MPM中促使免疫治疗反应的机制。2018年7月至2020年7月,本研究基于此出发点,探索MPM中,免疫治疗反应组与免疫治疗无反应组之间表达谱的差异及其参与的生物学机制的不同,阐明免疫治疗中起关键作用的分子及其相关调控通路,而这对于更好地实现MPM的精准的免疫治疗具有非常重要的意义。

1 材料与方法

1.1 GEO数据获取及处理 检索GEO数据库,检索关键词“恶性胸膜间皮瘤”“免疫治疗”“PD-1单抗”等,筛选其中以高通量测序为技术平台研究,只有GSE117358纳入研究,该研究中共24个恶性间皮瘤标本,标本品系为BALB/c小鼠,鼠龄范围8~9周,性别均为雌性,治疗药物:抗程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)单抗及抗CTLA-4单抗;具体处理方案:小鼠皮下移植瘤第7天或第10天,当肿瘤约9 mm²时,腹膜内接受100 μg抗CTLA4和100 μg抗PD-L1的剂量,并加100 μL磷酸缓冲盐溶液。第2天和第4天,小鼠接受额外剂量的100 μg抗PD-L1;按照是否对PD-L1联合CTLA-4单抗是否有效分为两组,免疫治疗反应组和免疫治疗无反应组,其中每组各12个样本。

疗效评估判定标准:当小鼠的肿瘤完全消退并且在治疗后至少4周保持无肿瘤时,将其指定为应答者。如果治疗开始后4周内增长到100 mm²,则被指定为无反应者。肿瘤生长延迟或部分消退的小鼠被指定为中间反应者,并从分析中排除。

1.2 差异基因的筛选 首先,从高通量基因表达数据库(gene expression omnibus, GEO)官网下载GSE117358的RNA表达谱矩阵,按照免疫治疗有无反应进行分组:免疫治疗反应组(12个样本)和免疫治疗无反应组(12个样本),两组患者共有39 637个

基因,整理分组之后的表达谱矩阵以备研究;其次,应用R语言中DESeq2和limma软件包进行基因表达水平的标准化及显著性差异分析,设置差异基因的筛选条件为:差异倍数的绝对值>1.5,且 $P < 0.01$ 认为差异有统计学意义;最后应用R语言中ggplot2软件包进行绘制火山图展示差异表达基因情况。

1.3 差异基因GO功能注释及KEGG富集通路分析 所有差异基因纳入分析,采用基因功能在线注释分析David工具进行下一步研究,包括基因本体论(gene ontology, GO)及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集信号通路分析。该部分的分析目的在于进行观察两组之间在生物学行为及信号通路之间的差异。最后应用R软件Hmisc、ggplot2软件包绘制排名前10的GO及KEGG通路气泡图。

1.4 PPI网络构建及Cytoscape软件分析免疫相关关键模块 为了进一步分析差异基因表达蛋白之间的相互关系,采用String在线软件,分析差异基因表达的蛋白的,蛋白-蛋白互作网络,并下载String网站中的蛋白-蛋白互作网络TSV结果文件,从而进行后续关键模块及核心基因筛选研究。

为了进一步分析这些将蛋白-蛋白互作网络中免疫相关的起重要作用的关键模块,将下载好的蛋白-蛋白互作网络结果导入Cytoscape 3.7.1软件进行研究,剔除网络中的孤立节点,运用MCODE模块,进行重要模块分析。

1.5 关键核心基因的筛选 为了进一步分析参加这些模块中的关键核心基因,运用Cytoscape中cytohubba软件,对这些蛋白-蛋白互作网络中进行关键核心Hub基因进行筛选。

1.6 TCGA数据库的整合分析 考虑前面的机制探索为小鼠样本,为了进一步在人的胸膜间皮瘤中验证,采用UALCAN在线数据库(<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>),在TCGA数据库中进行整合分析,UALCAN是一个有效的癌症数据在线分析和挖掘的网站,主要是基于TCGA数据库中的相关癌症数据进行分析,可以对相关基因进行表达谱分析,生存分析等。

2 结果

2.1 两组之间差异表达基因分析 结果显示,在免疫治疗反应组(12个样本)及免疫治疗无反应组(12个样本)中,共筛选出1 025个差异有统计学意义基因,相对于免疫治疗无反应组,在免疫治疗反应组中有782个上调和243个下调基因。火山图见图1。为了更加直观地展示基因表达差异有统计学意义,按照差异倍数log FC数值,对于两组差异基因表达

情况进行排序,排序前20个差异表达基因,见表1。

表1 基于lLog FCI排序的前20个差异表达基因

基因	基准均值	差异倍数	P值	P值 ^①
Rpl36a-ps3	64.294 399 54	5.019 985 70	1.15×10^{-6}	6.57×10^{-6}
Gm5416	4.858 353 65	4.519 900 84	1.02×10^{-8}	8.66×10^{-8}
Len2	748.119 015 00	3.917 492 18	1.60×10^{-15}	6.49×10^{-14}
Gm15056	1080.127 503 00	3.801 117 78	1.05×10^{-15}	4.48×10^{-14}
Gm42776	3.845 127 73	3.688 374 10	3.10×10^{-8}	2.38×10^{-7}
Marco	6.360 402 29	3.520 509 41	1.55×10^{-7}	1.04×10^{-6}
Gm43181	44.537 230 06	3.425 427 62	2.77×10^{-14}	7.92×10^{-13}
Gzmd	81.460 948 14	3.413 768 76	9.95×10^{-15}	3.19×10^{-13}
Gm43988	0.906 520 84	3.369 235 09	2.67×10^{-4}	9.62×10^{-4}
Tmsb15a	29.168 427 20	3.359 279 88	2.94×10^{-21}	1.61×10^{-18}
Gria1	2.298 717 10	-3.774 091 97	8.78×10^{-7}	5.12×10^{-6}
Krt23	5.399 163 86	-3.880 132 30	7.67×10^{-4}	2.52×10^{-3}
Igfn1	15.489 322 77	-3.929 133 81	7.60×10^{-7}	4.48×10^{-6}
Pkp1	23.656 115 57	-3.935 274 91	5.60×10^{-5}	2.30×10^{-4}
Serpinb5	12.729 153 83	-3.958 469 82	5.21×10^{-5}	2.16×10^{-4}
Bpifc	3.080 238 37	-3.962 646 74	6.05×10^{-4}	2.03×10^{-3}
Krt15	23.519 831 33	-4.207 323 88	1.19×10^{-5}	5.59×10^{-5}
Crcr1	6.043 029 83	-4.482 048 29	1.15×10^{-5}	5.45×10^{-5}
Pof1b	7.858 960 27	-4.657 954 00	2.05×10^{-3}	6.12×10^{-3}
Dsg1b	7.862 477 54	-5.368 941 99	1.68×10^{-3}	5.12×10^{-3}

注:①调整混杂因素后。

2.2 差异基因参与GO功能注释及KEGG富集通路分析 GO是基于大数据及生物信息学发展,通过对靶基因进行功能注释分析,进而揭示其生物学功能,其包括生物学过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)三个部分。对这些差异基因进行GO功能注释,结果显示,这些差异表达基因的功能,在BP方面,主要参与了免疫系统激活、炎症反应以及正向调控T细胞的分化和增殖等方面;在CC方面,主要包括细胞质膜外侧面、膜型结构、膜的整体成分、等离子体膜以及原生质膜的组成部分等;在MF方面,主要参与了碳水化合物结合、细胞因子活性及信号传感器活动等方面(见图2A~2C)。在KEGG富集信号通路方面显示,这些差异表达基因富集通路主要集中在细胞因子受体通路、细胞黏附通路、T细胞受体通路及NF-kappa B信号通路等方面(见图2D)。

2.3 蛋白-蛋白互作网络及关键模块分析 构建蛋白-蛋白互作网络,结果显示,在蛋白-蛋白互作网络中,共有节点数量为534,连接边数为1 997,平均节点度为7.48,平均局部聚类系数为0.439,期望边数为648,PPI富集 $P < 1.0 \times 10^{-16}$ 。

为了评估这些蛋白-蛋白网络中,哪些分子模块可能在免疫治疗反应中起到更加重要的作用,采用Cytoscape中MCDOE进行关键模块筛选,根据节点

度评分,分别列出节点度排名前3个模块,其中节点度评分分别为25.856、8.632和7.000,见图3。

2.4 蛋白-蛋白互作网络中关键核心基因分析 基于EPC算法,计算排名前10的重要的核心基因:Tnf, Il6, Ptprc, Csf2, Cd86, Cxcl9, Sell, Cxcr3, Ccl2, Cd40。见图4。

2.5 TCGA数据库中关键核心基因整合分析 为避免小鼠样本的局限性,本研究进一步在人的胸膜间皮瘤样本中进行验证和整合分析,结果显示,虽然在不同的病理类型的胸膜间皮瘤中,各个基因表达水平方面有一定的差异,但是本研究的一个重要结果显示,Tnf, Il6, Cd86, Cxcl9, Sell, Cxcr3, Cd40等疗效相关关键分子在肉瘤样胸膜间皮瘤中呈现高表达,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

MPM是恶性程度较高的肿瘤之一,因缺乏有效的治疗药物,5年生存率较低^[8]。近年来随着免疫治疗在肿瘤中的应用,免疫治疗已经在肺癌、黑色素瘤、肠癌等多种肿瘤中显示了良好的前景^[9-12]。目前已有研究表明,针对PD-1和CTLA-4通路的免疫治疗,在MPM中显示出可喜的进步^[3-6];免疫治疗在MPM的综合治疗中,正在成为一种很有希望的治疗策略。然而,免疫治疗在MPM中总体有效率偏低^[7],如何利用GEO数据库中肿瘤基因信息平台的支撑^[13]、更好地提高免疫治疗在MPM的精准化治疗,是肿瘤个体化诊疗中迫切需要解答的问题^[14]。本研究正是基于此理论基础和此临床问题为出发点,探索了MPM中免疫治疗疗效预测标志物,从而更好地实现更加精准化的免疫治疗。

结果提示,相对于免疫治疗无反应组,免疫治疗反应组相关差异分子更多参与了细胞因子受体、T细胞受体等相关通路,而这些通路已经被诸多研究证实在PD-1单抗等免疫治疗中起到了至关重要的促进免疫激活的作用,从而导致更好的免疫治疗反应。其可能的机制在于T细胞通路的激活,增加了肿瘤微环境中浸润性T细胞的数量,而浸润性T淋巴细胞的浸润与良好的免疫治疗反应呈正相关^[15-17],这一理论同样适用于MPM的抗肿瘤免疫反应,同时也在一定程度上支持本研究的结果。

本研究的一个重要发现在于,除了已经被证实的免疫反应调节的分子通路外,我们的结果还提示,在MPM中核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号通路可能也与良好的免疫治疗反应相关,其可能的机制在于NF-κB转录因子在免疫系统中发挥了至关重要的作用,包括促进免疫系统的发展,先天和适应性免疫反应等生物学过程^[18],这或

许可以在一定程度上解释, NF-kappa B 信号通路在 MPM 的免疫治疗中与良好的免疫治疗反应有关的原因。

另外本研究为进一步探索参与免疫治疗调控的分子网络及其关键分析, 进行了重要模块及关键分子分析, 对 MPM 免疫治疗参与重要通路及其功能调节的关键基因研究结果提示, 这些关键基因大致分为三类, 一类是细胞表面共刺激分子, 比如 CD86、CD40 和 PTPRC 等; 另一类是细胞因子类, 比如肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素 6 (IL-6) 等; 其他的还有趋化因子类, 比如 CXCL9、CXCR3 及 CCL2 等。

关于细胞表面共刺激分子与肿瘤免疫的研究, 多表达于树突状细胞、单核细胞、记忆 T 淋巴细胞、活化 B 淋巴细胞及活化 T 淋巴细胞等肿瘤免疫微环境中, 尤其是 CD86 的发现, 促使了 CTLA-4 单抗药物在成功研究, 给肿瘤的治疗带来了新的希望。另外, 已有多项研究在其他肿瘤中提示, 细胞因子在肿瘤的免疫治疗中起关键的作用, 从而调节肿瘤的免疫治疗反应。Tsukamoto 等^[19]研究发现在黑色素瘤中研究发现, 以促炎细胞因子 IL-6 为靶点可以增强荷瘤小鼠的肿瘤特异性 Th1 反应和随后的抗肿瘤作用。IL-6 阻断后上调了免疫检查点分子 PD-L1 在黑色素瘤细胞上的表达, 研究提示 IL-6 在免疫治疗中起到了重要的调节作用。Yi 等^[20]研究发现, TNF 可以调节 T 细胞共刺激分子免疫和促进 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的终末分化, 也提示 TNF 基因在抗肿瘤免疫中可能作为一个新的治疗策略; 我们的研究提示, 这些关键基因同样在 MPM 的免疫治疗中起到了重要的调节作用, 与前期的在其他肿瘤中的研究结果相一致。

而本研究中, 除了这些已经被临床应用中证实的免疫治疗相关的关键基因之外, 本研究结果还提示, 某些趋化因子在 MPM 的免疫治疗调节中发挥了重要的作用。Tokunaga 等^[21]研究发现, CXCL9 及 CXCR3 等可以调节免疫细胞的迁移、分化和活化, 从而通过旁分泌作用导致肿瘤抑制作用。Pascual-García 等^[22]亦研究发现, 阻断 CXCL9 及 CCL2, 可以增加肿瘤微环境中 CD8⁺ T 细胞浸润, 从而增强抗肿瘤免疫治疗。尽管这些还多数处于临床前研究, 但是仍提示, 趋化因子通过调节肿瘤免疫微环境中的免疫浸润细胞, 从而调节抗肿瘤免疫治疗的反应, 与我们的结果发现相一致。对这些趋化因子进行深入研究, 有望为抗肿瘤免疫联合治疗的策略提供新的思路。

另外本研究的一个有趣的发现在于, 这些关键疗效预测分子在不同病理类型的 MPM 中的表达谱

是有差异的, 在肉瘤样亚型的 MPM 中, Tnf, Il6, Cd86, Cxcl9, Sell, Cxcr3, Cd40 等疗效预测关键分子呈相对高的表达, 提示这一类的肉瘤样的 MPM 更可能从免疫治疗中获益, 但是限于目前为 TCGA 中表达谱的研究, 有待临床进一步研究证实。

本研究也有一定的局限性, 是以小鼠为研究载体, 探索免疫疗效相关标志物; 但是检索 GEO 数据库, 目前研究胸膜间皮瘤与免疫的疗效的研究中, 标本目前只有小鼠来源的测序数据, 但是, 小鼠来源的标本受到的干扰因素更容易控制, 反而避免了在不同人群样本中的影响或者其他混杂因素, 因此, 作为疾病的内在机制的研究, 小鼠标本或许是一个很好的研究载体; 而且结合既往研究, 通过对小鼠样本的研究中, 对于揭示人类的疾病机制研究中扮演了非常重要的作用, 所以, 这也在一定程度上奠定了本研究的理论基础。

综上所述, 本研究通过 GEO 数据库分析, 探索了 MPM 免疫治疗疗效相关分子及其参与调控的关键通路, 进一步对于这些关键基因进行深入研究, 有望为 MPM 更加精准化的免疫治疗提供预测分子标志物, 同时为进一步开发新的药物靶点提供一定的理论基础。

(本文图 1~4 见插图 1-5)

参考文献

- [1] KATZMAN D, STERMAN DH. Updates in the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma [J]. Curr Opin Pulm Med, 2018, 24(4):319-326.
- [2] SCHERPEREEL A, MAZIERES J, GREILLIER L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multi-centre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(2):239-253.
- [3] DOZIER J, ZHENG H, ADUSUMILLI PS. Immunotherapy for malignant pleural mesothelioma: current status and future directions [J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6(3):315-324.
- [4] METAXAS Y, RIVALLAND G, LAMAUTI, et al. Pembrolizumab as palliative immunotherapy in malignant pleural mesothelioma [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(11):1784-1791.
- [5] MCCAMBRIDGE AJ, NAPOLITANO A, MANSFIELD AS, et al. Progress in the management of malignant pleural mesothelioma in 2017 [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(5):606-623.
- [6] MAMPUYA WA, BOUCHAAB H, SCHAEFER N, et al. Abscopal effect in a patient with malignant pleural mesothelioma treated with palliative radiotherapy and pembrolizumab [J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2021, 1(27):85-88.
- [7] D'ANGELO SP, MAHONEY MR, VAN TINE BA, et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(3):416-426.

- [8] MUTTI L, PEIKERT T, ROBINSON BWS, et al. Scientific advances and new frontiers in mesothelioma therapeutics[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(9):1269-1283.
- [9] 王彦志, 刘亚光, 刘鹏霞. 程序性死亡分子 1/程序性死亡配体 1 抗体治疗人类癌症的研究进展[J]. 安徽医药, 2017, 21(3): 395-399.
- [10] DOROSHOW DB, SANMAMED MF, HASTINGS K, et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: facts and hopes[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(15):4592-4602.
- [11] FRANKLIN C, LIVINGSTONE E, ROESCH A, et al. Immunotherapy in melanoma: recent advances and future directions[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(3):604-611.
- [12] STEIN A, FOLPRECHT G. Immunotherapy of colon cancer[J]. Oncol Res Treat, 2018, 41(5):282-285.
- [13] 李丹, 余涛, 曾智, 等. 基于 Oncomine 和 GEO 数据库分析 S100P 在胰腺癌中的表达及临床意义[J]. 安徽医药, 2017, 21(12): 2180-2184.
- [14] 阮志华. 从精准医学看肿瘤学教育[J]. 安徽医药, 2017, 21(3): 584-586.
- [15] RIBAS A, DUMMER R, PUZANOV I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 Immunotherapy[J]. Cell, 2018, 174(4):1031-1032.
- [16] GARRIS CS, ARLAUCKAS SP, KOHLER RH, et al. Successful anti-pd-1 cancer immunotherapy requires T cell-dendritic cell crosstalk involving the cytokines ifn- γ and il-12[J/OL]. Immunity, 2018, 49(6): e1148-e1161. e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.09.024.
- [17] ZHAO J, CHEN AX, GARTRELL RD, et al. Immune and genomic correlates of response to anti-PD-1 immunotherapy in glioblastoma[J]. Nat Med, 2019, 25(3):462-469.
- [18] MULERO MC, HUXFORD T, GHOSH G. NF- κ B, I κ B, and IKK: integral components of immune system signaling[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1172:207-226.
- [19] TSUKAMOTO H, FUJIEDA K, MIYASHITA A, et al. Combined blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 signaling abrogates mutual regulation of their immunosuppressive effects in the tumor microenvironment[J]. Cancer Res, 2018, 78(17):5011-5022.
- [20] YI F, FRAZZETTE N, CRUZ AC, et al. Beyond cell death: new functions for TNF family cytokines in autoimmunity and tumor immunotherapy[J]. Trends Mol Med, 2018, 24(7):642-653.
- [21] TOKUNAGA R, ZHANG W, NASEEM M, et al. CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 axis for immune activation — A target for novel cancer therapy[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 63:40-47.
- [22] PASCUAL-GARCÍA M, BONFILL-TEIXIDOR E, PLANAS-RIGOL E, et al. LIF regulates CXCL9 in tumor-associated macrophages and prevents CD8+ T cell tumor-infiltration impairing anti-PD1 therapy[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):2416.

(收稿日期:2020-10-13,修回日期:2021-12-16)

◇ 编读往来 ◇

参考文献引用操典

参考文献是“为撰写或编辑论文和著作而引用的有关文献信息资源”。有行家归纳参考文献具有提示研究起点、知识承续、鸣谢归誉、学术评价、预测分析、文献检索、学术论证、著作权保护、学术规范、节约篇幅等十项功能。参考文献是科技文章的重要组成部分,引经据典是反映文章科学性及学术水平的重要依据。没有参考文献的论文,应视为作者忽略了科学工作的继承性,也反映了作者学风和态度的欠缺。

参考文献的合理引用包括内容的恰当引用、文中的合理标识、文末的正确著录三方面。近屡遇作者引用文献不严谨、不规范。或引用参考文献与正文内容不相关、甚至于观点相迥异;或将中文文献有意无意著为外文;或不执行标准简单照抄——未能将外文文献署名格式、页码格式调整为规范的中文期刊著录形式;又或,未能在正文按序标注参考文献、正文文献作者名与文献表不吻合、文献表著录项目残缺、错误甚至杜撰,更或者,参考文献引用撤销论文、非法出版物。凡此种种,不一而足。谨此,作者诸君一定要遵守参考文献引用原则,执行 GB/T 7714-2015《信息与文献:参考文献著录规则》,按照期刊稿约要求,认真审核、正确著录参考文献。

细节,细节,还是细节。除了要消除上述的参考文献引用错误,还要谨记以下操典提示:参考文献成为正文表述的一部分则可以不上标序号,摘要中不标注参考文献,同一参考文献序号要相同,勿引二次参考文献,电子类新型参考文献宜加注 DOI、引用信息源址,规范缩写外文作者名刊名、正确拼写外文文题。

此外,评价式引用,参考文献有两个作者的,正文写成“赵滨红、郭丽萍认为”或“Abaraoguo and Tabansi-ochuogucs 报道”类语句,三个或更多作者时只写第一作者,后加“等”字样,那独著——自然是著录全名了。

(郝希春)