

# 泛癌中FXVD3预后和免疫浸润分析

秦瑞泽, 王永华\*

青岛大学附属医院泌尿外科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

## 摘要

FXVD3作为一种跨膜蛋白, 具有离子通道或离子通道调节的作用。目前已有相关研究提示FXVD3与某些肿瘤关系密切。在这项研究中, 我们旨在探索FXVD3在泛癌中的作用, 从加州大学圣克鲁兹分校(UCSC)和癌症基因组图谱(TCGA)下载数据, 分别对TCGA\_GTEX、TCGA和TCGA配对样本中FXVD3的表达进行研究。随后, 我们对TCGA数据库中肿瘤进行Kaplan-Meier分析, 并对FXVD3影响预后的肿瘤进行临床相关性分析和单因素Cox回归分析。我们构建并评估膀胱尿路上皮癌(BLCA)、头颈鳞状细胞癌(HNSC)和肾透明细胞癌(KIRC)的列线图模型, 以证明FXVD3在肿瘤中预测患者预后的价值。此外, 我们证实FXVD3与免疫细胞浸润也有关系。通过功能富集分析, 我们探索FXVD3相关基因参与的生物学功能及潜在信号通路。我们的研究发现FXVD3在多种肿瘤中存在差异表达, 并与多种肿瘤的临床结局及免疫微环境相关, 可能通过P53信号通路及免疫相关通路影响肿瘤的发生发展。总之, 我们认为FXVD3可以作为潜在的预后生物标志物和有效的癌症免疫治疗靶点。

## 关键词

FXVD3, 泛癌, 预后, 免疫浸润, 富集分析

# Prognostic and Immune Infiltration Analysis of FXVD3 in Pan-Cancer

Ruize Qin, Yonghua Wang\*

Department of Urology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Dec. 29<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

FXVD3, as a transmembrane protein, has a role in ion channel or ion channel regulation. There have been studies suggesting that FXVD3 is closely related to certain tumors. In this study, we aimed to explore the role of FXVD3 in pan-cancer by downloading data from the University of California Santa Cruz (UCSC) Xena and The Cancer Genome Atlas (TCGA) to investigate the expression

\*通讯作者 Email: wangyonghua@qdu.edu.cn

of FXYD3 in TCGA\_GTEX, TCGA and TCGA paired samples, respectively. Subsequently, we performed Kaplan-Meier analyses of tumors in the TCGA database and performed clinical correlation and univariate Cox regression analyses of tumors in which FXYD3 affected prognosis. We constructed and evaluated nomogram models for bladder uroepithelial carcinoma (BLCA), head and neck squamous cell carcinoma (HNSC), and renal clear cell carcinoma (KIRC) to demonstrate the value of FXYD3 in tumors for predicting patient prognosis. In addition, we confirmed that FXYD3 was also associated with immune cell infiltration. Through functional enrichment analysis, we explored the biological functions and potential signaling pathways involved in FXYD3-related genes. Our study revealed that FXYD3 was differentially expressed in a variety of tumors and correlated with the clinical outcome and immune microenvironment of a variety of tumors, and may influence tumor development through the P53 signaling pathway and immune-related pathways. In conclusion, we believe that FXYD3 can be used as a potential prognostic biomarker and an effective target for cancer immunotherapy.

## Keywords

FXYD3, Pan-Cancer, Prognosis, Immune Infiltration, Enrichment Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着人们生活水平的不断提高, 肿瘤的发病率呈逐年上升趋势, 肿瘤已经成为一个全球性的公共卫生问题。尽管肿瘤诊疗水平不断提高, 但仍有部分患者 5 年生存率偏低, 这给人们日常生活和身体健康带来了很大的困扰[1] [2]。于是, 寻找肿瘤诊疗的新手段, 成了人们迫切需要解决的问题。近年来, 肿瘤标记物在诊断和治疗某些恶性肿瘤方面取得了长足的进步, 例如 PD-1/PD-L1 抗体药物已被批准用于恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、膀胱癌、头颈部鳞癌等肿瘤以及所有微卫星不稳定的实体瘤, 使部分癌症的预后得到明显的改善[3]。在多种癌症中寻找有效的肿瘤标记物对临床上癌症的靶向治疗具有重要意义[4]。FXYD3 (FXYD domain-containing ion transport regulator 3 precursor) 是 FXYD 蛋白家族中的一员, 作为跨膜蛋白, 具有离子通道或离子通道调节作用[5]。目前, 已经有部分文献报道 FXYD3 的表达与某些肿瘤发生发展及预后的关系[6] [7]。我们的研究旨在探讨 FXYD3 在泛癌中作用以及与免疫微环境相关性, 并初步探索其在肿瘤中的机制。

本研究通过差异表达分析显示 FXYD3 在大多数肿瘤中均有差异表达, 并且与膀胱癌(BLCA)、结肠癌(COAD)、头颈癌(HNSC)、肾透明细胞癌(KIRC)、肺鳞状细胞癌(LUSC)的预后密切相关。进一步地, 免疫浸润分析表明 FXYD3 的表达与多种免疫细胞有关, 可能通过改变免疫微环境来影响肿瘤的预后[8]。此外, 富集分析显示 FXYD3 可能通过调控 P53 相关信号通路参与肿瘤的发生和发展。

总体而言, FXYD3 在泛癌中扮演着重要角色, 可以影响特定癌症的预后和免疫微环境, 这说明 FXYD3 可作为一种有效的肿瘤标志物和治疗靶点。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 数据收集和处理

33 种肿瘤的基因表达数据和临床数据下载自 Cancer Genome Atlas (TCGA, <https://portal.gdc.cancer.gov/>),

而 TCGA\_GTE<sub>x</sub> 数据集包含 TCGA 中的样本和来自加州大学圣克鲁兹分校(UCSC) Xena (<https://xenabrowser.net/datapages/>)的正常样本。人体正常组织和肿瘤组织的免疫组化图像来自 Human Protein Atlas (HPA, <https://www.proteinatlas.org/>)。此外, 利用基因表达谱交互分析数据库(GEPIA2, <http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>)从 TCGA 数据集中提取与 FX<sub>YD3</sub> 最相关的 100 个基因。本研究符合 TCGA 和 UCSC 已公布的指南, 无需患者的伦理批准和知情同意。

## 2.2. FX<sub>YD3</sub> 的差异表达分析

分别比较在 TCGA\_GTE<sub>x</sub> 数据库、TCGA 数据库以及 TCGA 数据库配对样本中的正常组织和肿瘤组织中 FX<sub>YD3</sub> mRNA 的表达情况。此外, 在 HPA 数据库中探索正常组织和肿瘤组织中 FX<sub>YD3</sub> 的蛋白水平。

## 2.3. 预后分析

采用 Kaplan-Meier 分析和 log-rank 检验评估在 TCGA 数据库中 FX<sub>YD3</sub> 的基因表达与肿瘤总生存期(OS)、无进展间期(PFI)、疾病特异性生存期(DSS)等临床结果的相关性,  $p < 0.05$  代表有统计学意义。此外, 绘制与预后相关的肿瘤的受试者工作特征曲线(ROC)。

## 2.4. FX<sub>YD3</sub> 表达与临床特征的相关性分析

在 FX<sub>YD3</sub> 表达影响预后的肿瘤中进一步探索其与 T 分期、N 分期、M 分期以及病理分期的相关性, 并通过箱式图展示有统计学意义的结果。

## 2.5. 列线图模型的建立与评估

我们的研究对 FX<sub>YD3</sub> 表达影响预后的肿瘤(包括 OS、PFI 和 DSS)进行 OS 的单因素 Cox 回归分析, 并选择  $p < 0.05$  的和样本量大于 400 的肿瘤分别构建列线图模型[9], 此外, 绘制校正曲线来评估患者预后 1 年、3 年和 5 年的预测模型的精准度。

## 2.6. 免疫浸润分析

利用 Tumor Immune Estimation Resource 2.0 数据库(TIMER2.0, <http://timer.cistrom.org/>)并结合多种算法如 TIMER、EPIC、TIDE、CIBERSORT、CIBERSORT-abs、QUANTISEQ、XCELL、MCPOUNTER 以此来评估 TCGA 数据库中各肿瘤表达与免疫细胞的相关性, 包括 B 细胞、巨噬细胞、CD4+T 细胞、CD8+T 细胞[10]。

## 2.7. 功能富集和蛋白质互作网络分析

从 GEPIA2 数据库中获得与 FX<sub>YD3</sub> 表达最相似的 100 个相关基因。对其相关基因进行研究, 通过生物途径(BP)、细胞成分(CC)和分子功能(MF)为主的基因本体(GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析, 进一步探索 FX<sub>YD3</sub> 的潜在功能。此外, 将 100 个 FX<sub>YD3</sub> 相关基因在 Retrieval of Interacting Genes (STRING)数据库(<https://cn.string-db.org/>)中建立 PPI 网络, 将最小相互作用阈值设置为 0.4。

## 2.8. 差异表达分析和基因集富集分析

使用 DESeq R 包对 FX<sub>YD3</sub> 与预后相关的肿瘤进行差异表达分析。接下来, 根据 FX<sub>YD3</sub> 在肿瘤中的差异表达分析结果, 利用 clusterProfiler R 包进行 Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)富集分析[11]。

## 2.9. 数据分析

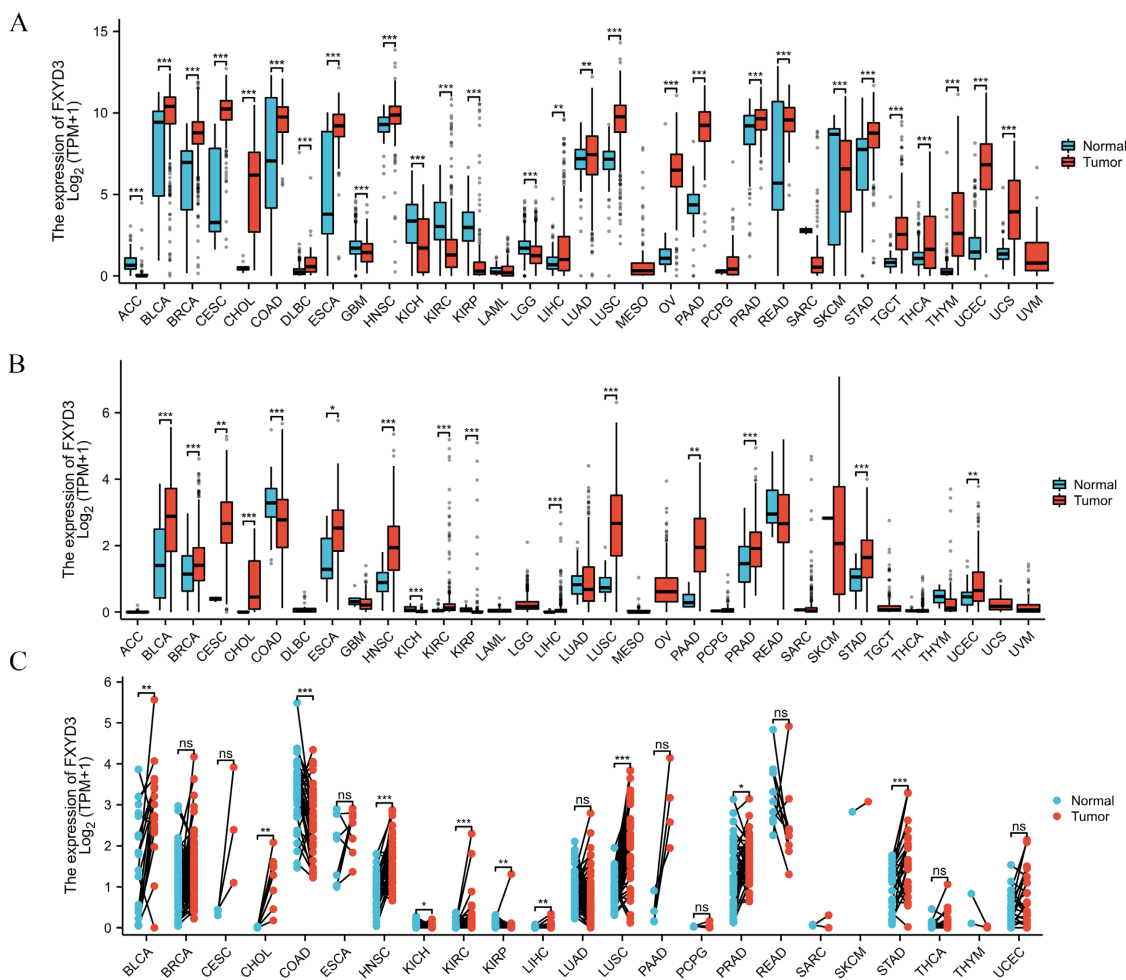
两组间差异比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 两组间相关性比较使用 Spearman 秩和检验。采用单因素

和多因素 Cox 比例风险回归筛选影响预后的因素。生存分析采用 Kaplan-Meier 分析和 log-rank 检验。使用 R(4.1.2 版)进行统计学分析, 以  $p < 0.05$  为差异有统计学意义( $*p < 0.05$ ,  $**p < 0.01$ ,  $***p < 0.001$ ,  $****p < 0.0001$ )。

### 3. 结果

#### 3.1. FXYD3 在泛癌组织中的表达

为探索 FXYD3 在泛癌中的表达差异, 我们发现在 TCGA 数据库中 FXYD3 在许多肿瘤中表达存在差异(图 1(A))。进一步, 我们发现此结果与在 TCGA\_GTEEx 数据库的分析相一致(图 1(B))。我们能够明显



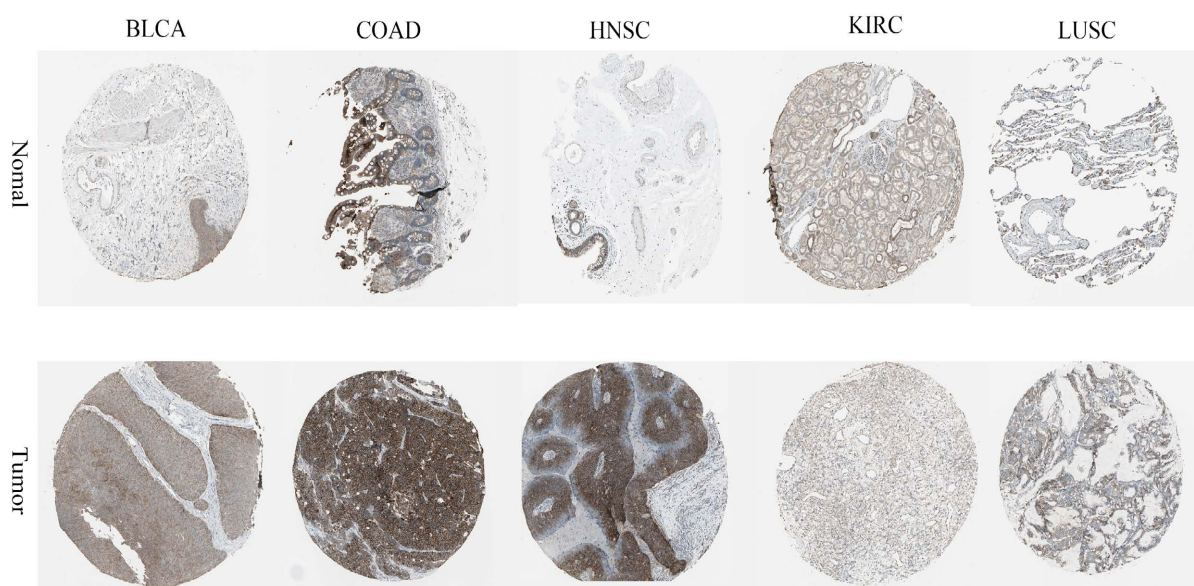
(A) TCGA\_GTEEx 数据库中 33 个肿瘤 FXYD3 的 mRNA 表达情况。(B) TCGA 数据库中 33 个肿瘤 FXYD3 的 mRNA 表达情况。(C) TCGA 数据库中 23 个肿瘤配对样本 FXYD3 的表达。ACC, 肾上腺皮质癌; BLCA, 膀胱尿路上皮癌; BRCA, 乳腺浸润癌; CESC, 宫颈鳞癌和腺癌; CHOL, 胆管癌; COAD, 结肠癌; 淋巴瘤; ESCA, 食管癌; GBM, 多形性胶质母细胞瘤; HNSC, 头颈部鳞状细胞癌; KICH, 肾嫌色细胞癌; KIRC, 肾透明细胞癌; KIRP, 肾乳头状细胞癌; LAML, 急性髓系白血病; LGG, 低级别脑胶质瘤; LIHC, 肝细胞癌; LUAD, 肺腺癌; LUSC, 肺鳞状细胞癌; MESO 间皮瘤; OV, 卵巢浆液性囊腺癌; PAAD, 胰腺腺癌; PCPG, 嗜铬细胞瘤、副神经节瘤; PRAD, 前列腺腺癌; READ, 直肠腺癌; SARC, 肉瘤; SKCM, 皮肤黑色素瘤; STAD, 胃腺癌; TGCT, 睾丸生殖细胞肿瘤; THCA, 甲状腺癌; THYM, 胸腺瘤; UCEC, 子宫内膜癌; UCS, 子宫癌肉瘤; UVM, 葡萄膜黑色素瘤。(ns,  $p > 0.05$ ,  $*p < 0.05$ ,  $**p < 0.01$ ,  $***p < 0.001$ )。

**Figure 1.** The mRNA expression of FXYD3 in pan-cancer

**图 1.** 泛癌组织中 FXYD3 mRNA 的表达



的观察, 在膀胱、结肠、肺、头颈这几种器官中, FXYD3 基因表达在肿瘤组织中明显高于正常组织。相反地, 在肾脏中, FXYD3 基因表达在肿瘤组织中低于正常组织。此外, 我们还对 TCGA 数据库配对样本中多种肿瘤的 FXYD3 表达进行了分析(图 1(C))。接下来我们通过 HPA 数据库研究 FXYD3 在人体各器官中正常组织和肿瘤组织中的蛋白表达, 并获得膀胱、结肠、肺、头颈和肾脏多种器官的正常组织和肿瘤组织的具有代表性免疫组化(IHC)图像(图 2)。我们发现在膀胱、结肠、头颈部、肺脏中肿瘤组织的 FXYD3 蛋白表达高于正常组织, 然而在肾脏中结果相反。



**Figure 2.** The IHC images of FXYD3 in normal and tumor tissues extracted from the HPA

**图 2.** 从 HPA 获得的正常组织和肿瘤组织 FXYD3 蛋白表达的免疫组化图像

### 3.2. 泛癌中 EXOC3L1 表达与预后的关系

为探讨 FXYD3 在泛癌中的预测预后的价值, 我们采用 Kaplan-Meier 生存分析来评估 FXYD3 的表达与临床结局的相关性。我们研究 33 种肿瘤中 FXYD3 表达与 OS 的相关性, 结果发现 FXYD3 表达与 BLCA、HNSC、KIRC 患者的 OS 密切相关(图 3A)。在 BLCA、HNSC 中 FXYD3 的高表达与较短的 OS 相关, 而在 KIRC 中 FXYD3 的高表达则与较长的 OS 相关(图 3(C)、图 3(D))。

然后, 我们又研究 FXYD3 的表达与 DSS 的相关性, 结果显示 FXYD3 的表达与 BLCA、HNSC、KIRC、LUSC 患者的 DSS 密切相关(图 4(A))。类似地, 在 BLCA、HNSC 以及 LUSC 中 FXYD3 的高表达与较差的 DSS 相关, 而在 KIRC 中 FXYD3 的高表达则与较好的 DSS 相关(图 4(B)~(D))。

同样地, 我们又探究 FXYD3 的表达与 PFI 的关系, 结果表明 FXYD3 的表达与 BLCA、COAD 以及 KIRC 患者的 PFI 具有相关性(图 5(A))。在 BLCA 和 COAD 中, FXYD3 的高表达表现为较差的 PFI。相反在 KIRC 中, FXYD3 高表达表现为较好的 PFI(图 5(B)、图 5(C))。此外, 我们还绘制出 5 种预后与 FXYD3 表达相关肿瘤的诊断 ROC 曲线以显示 FXYD3 在这几种肿瘤中的诊断预测价值(图 6(A)~(E)), 结果显示 FXYD3 表达在这几种肿瘤中均有良好的诊断预测效能。

### 3.3. FXYD3 的表达与临床特征的相关性

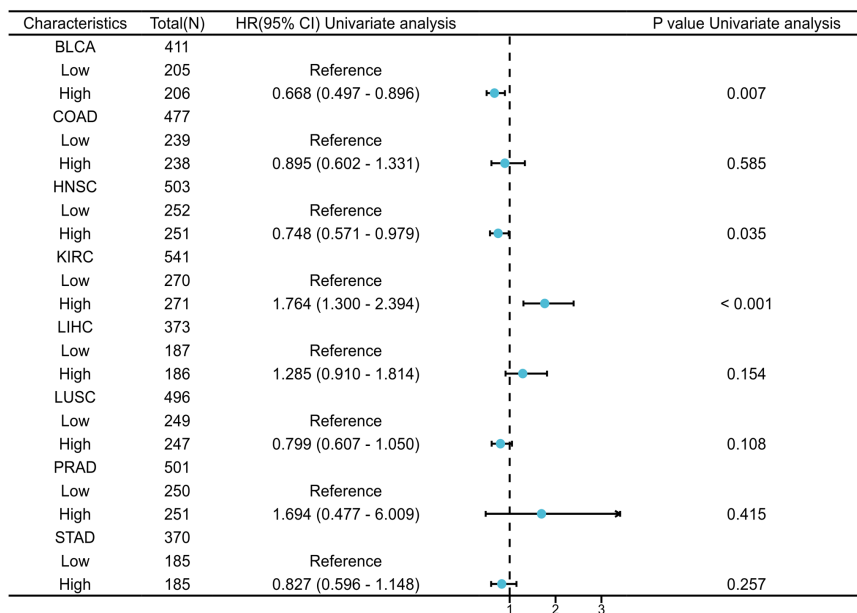
通过上述分析我们知道在 TCGA 数据库中, BLCA、COAD、HNSC、KIRC 以及 LUSC 与 FXYD3 表达是密切相关的。因此, 我们进一步研究在这几种肿瘤中 FXYD3 表达与临床特征的关系, 包括年龄、

性别、TNM 分期、病理分期。我们通过箱式图展示了具有临床意义的结果, 结果显示 FXYD3 的表达与 BLCA 的 T 分期及病理分期相关。同样, FXYD3 的表达与 HNSC 的病理分期及 LUSC 的 T 分期相关(图 7(A)~(D))。

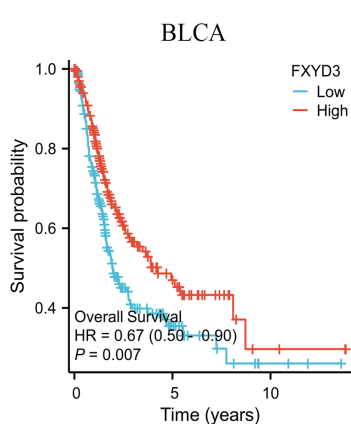
### 3.4. 列线图模型的建立以及评估

基于 FXYD3 表达与 OS 相关的单因素 COX 回归分析结果, 我们分别构建了 BLCA、HNSC 及 KIRC 列线图模型来预测生存预后, 并通过校正曲线评估列线图模型在 1 年、3 年、5 年的预测精度。从构建的列线图中我们可以得出结论, 在 BLCA、HNSC 及 KIRC 中 FXYD3 表达对患者预后具有重要作用且有良好的预测效能(图 8(A)、图 8(C)、图 8(E))。校准后的 1 年、3 年、5 年生存预测曲线表明, 列线图对 OS 具有良好的预测精度(图 8(B)、图 8(D)、图 8(F)), 这有望为癌症患者提供一种新型且可靠的生存期预测手段。

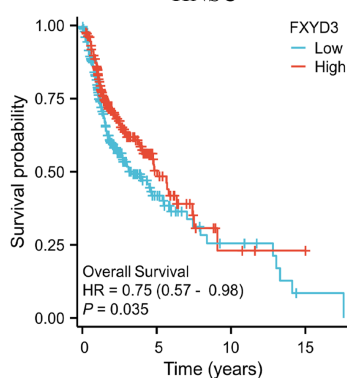
A



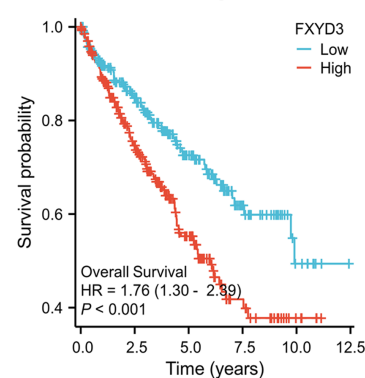
B



C



D

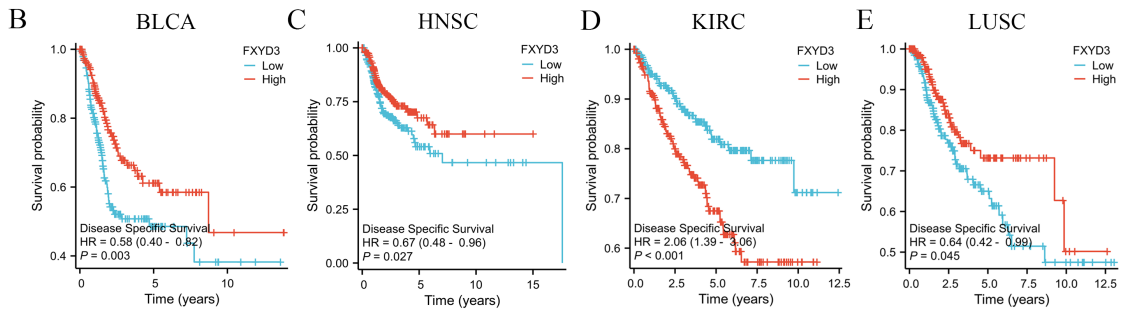
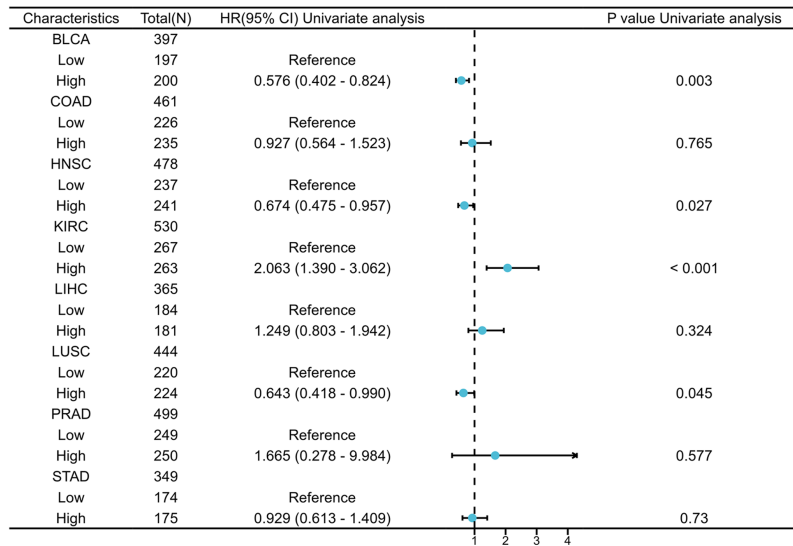


(A) 森林图显示 FXYD3 表达与各种瘤 OS 的相关性。(B)~(D) 通过 KM 曲线展示 FXYD3 表达分别与 BLCA、HNSC 和 KIRC 患者的 OS 的关系。

**Figure 3.** The association between FXYD3 expression and OS in pan-cancer

**图 3.** 泛癌中 FXYD3 表达与 OS 的关系

A

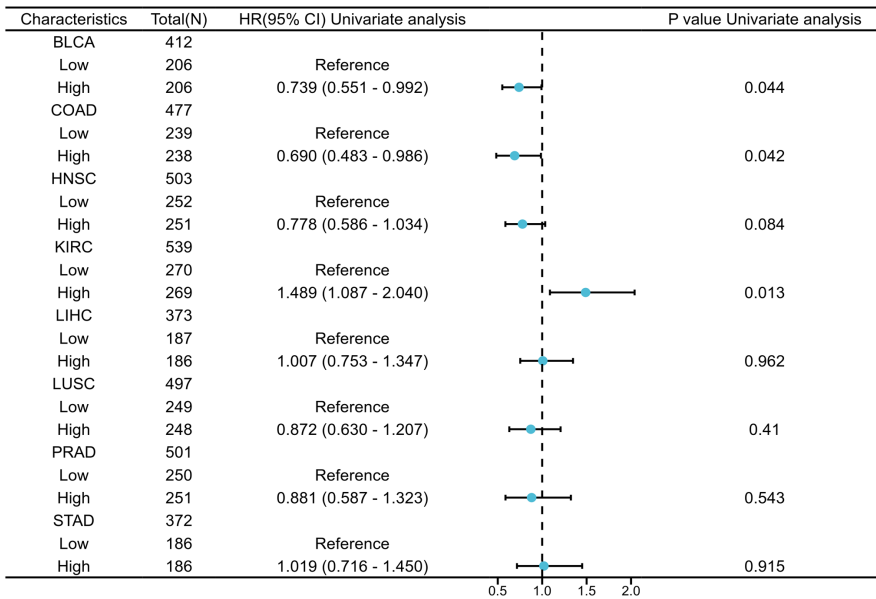


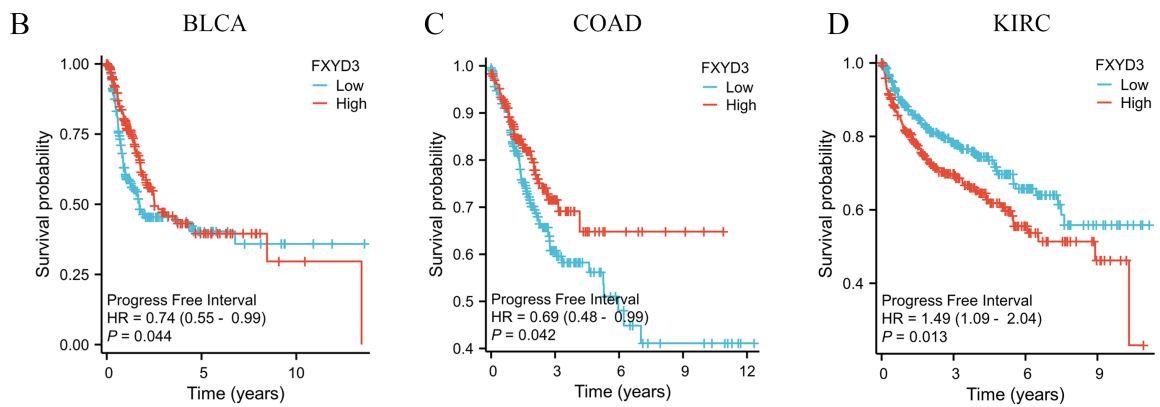
(A) 森林图显示 FXYD3 表达与各种瘤 DSS 的相关性。(B)~(E) 通过 KM 曲线展示 FXYD3 表达分别与 BLCA、HNSC、KIRC 和 LUSC 患者的 DSS 的关系。

Figure 4. The association between FXYD3 expression and DSS in pan-cancer

图 4. 泛癌中 FXYD3 表达与 DSS 的关系

A

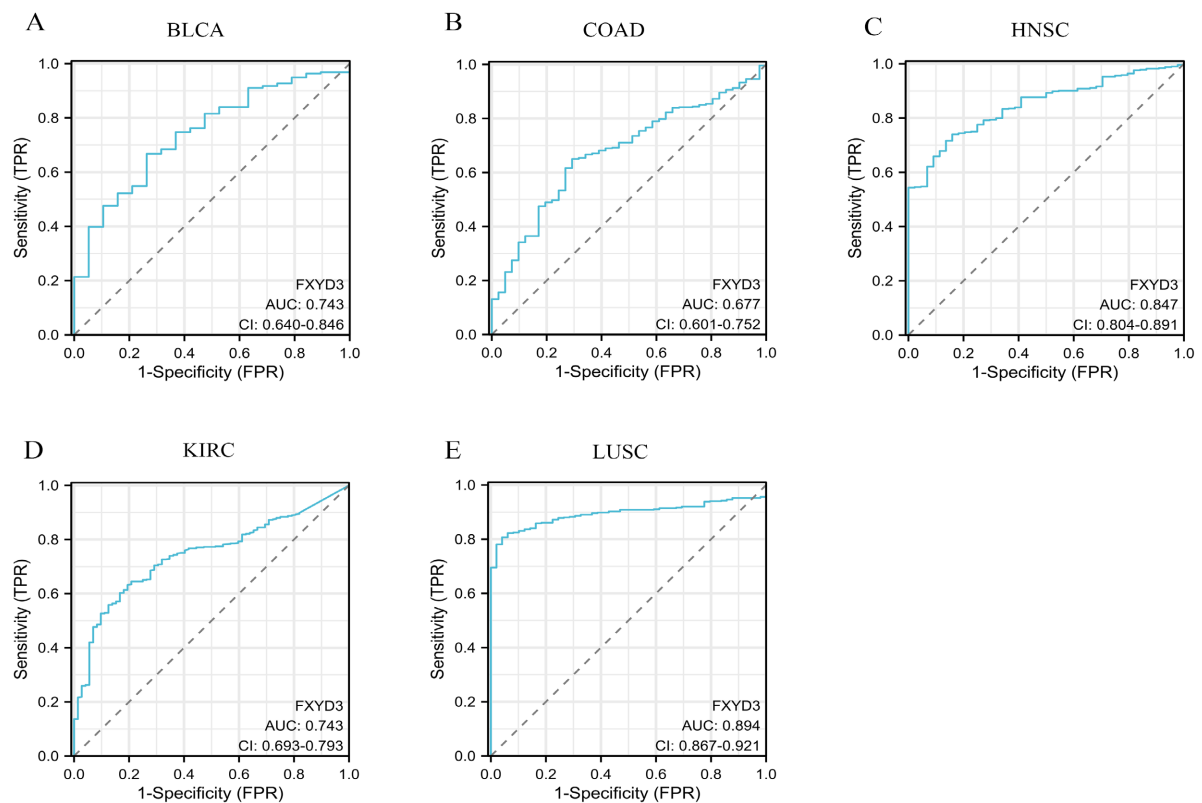




(A) 森林图显示 FXYD3 表达与各种瘤 PFI 的相关性。(B)~(D) 通过 KM 曲线展示 FXYD3 表达分别与 BLCA、COAD 和 KIRC 患者的 PFI 的关系。

**Figure 5.** The association between FXYD3 expression and PFI in pan-cancer

**图 5.** 泛癌中 FXYD3 表达与 PFI 的关系



(A)~(E) 分别展示 BLCA、COAD、HNSC、KIRC 和 LUSC 的诊断 ROC 曲线。

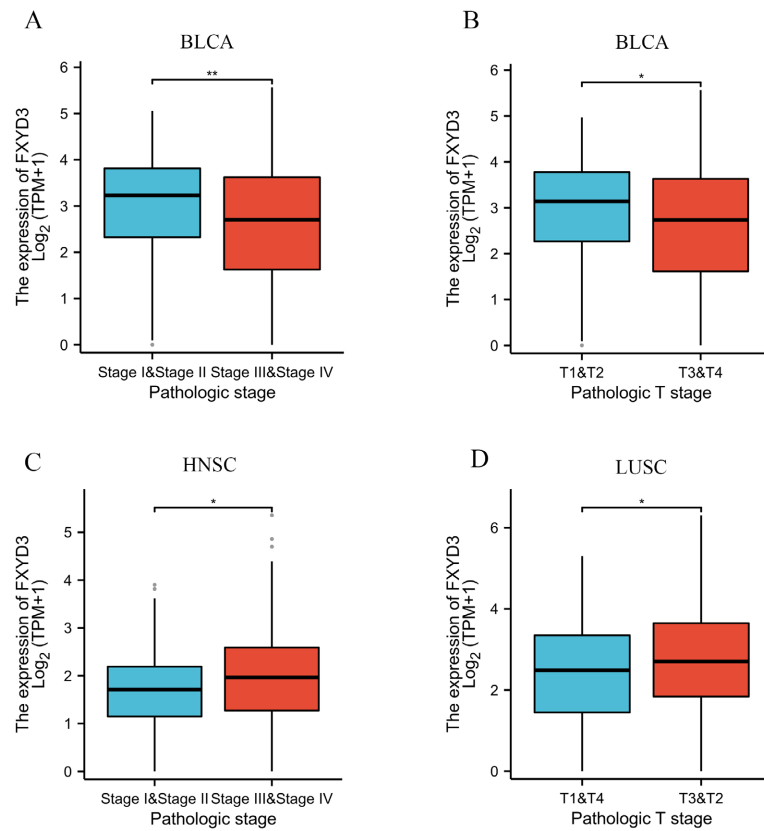
**Figure 6.** The diagnostic predictive efficacy of FXYD3 in 5 tumors was evaluated by diagnostic ROC curve

**图 6.** 通过诊断 ROC 曲线来表现 FXYD3 在这 5 种肿瘤中的诊断预测效能

### 3.5. FXYD3 表达与肿瘤免疫微环境的关系

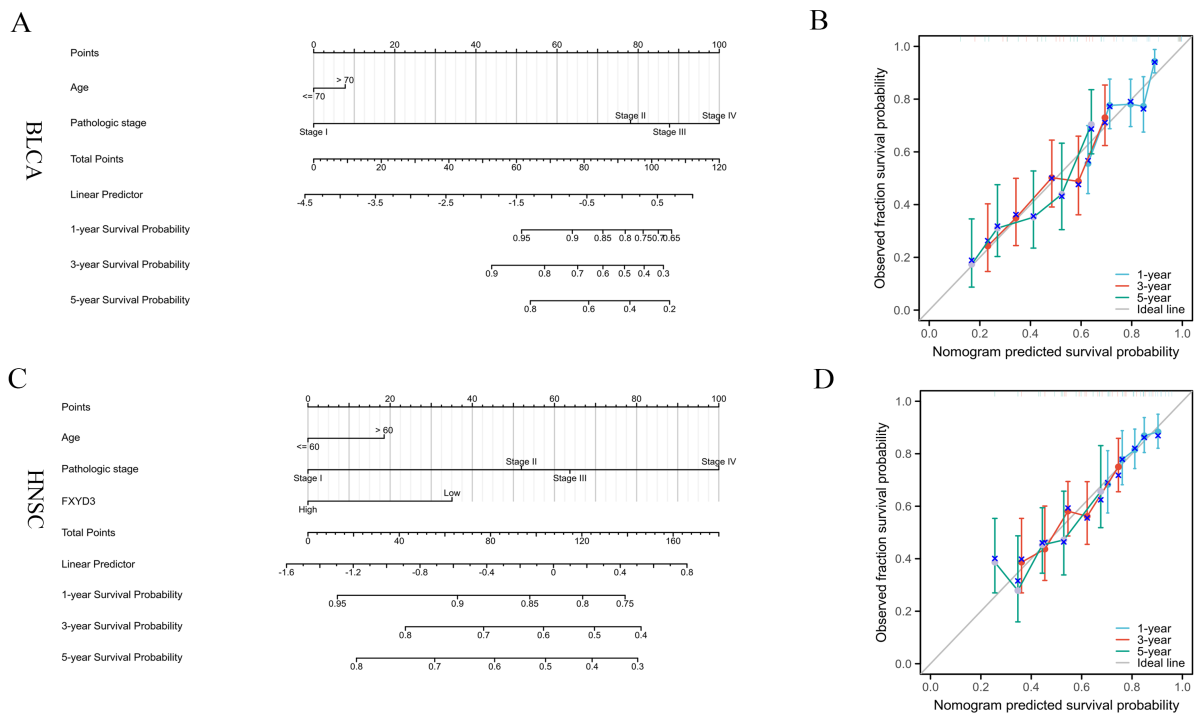
免疫微环境在肿瘤发生发展以及抗肿瘤免疫中起着至关重要的作用。为研究泛癌组织中 FXYD3 与免疫微环境的关系,我们利用 GEPIA2 数据库对泛癌组织中 FXYD3 的表达与免疫细胞的相关性进行研究并绘制处 FXYD3 表达与 B 细胞、CD4 T 细胞、CD8 T 细胞和巨噬细胞的相关热图(图 9(A)~(D))。

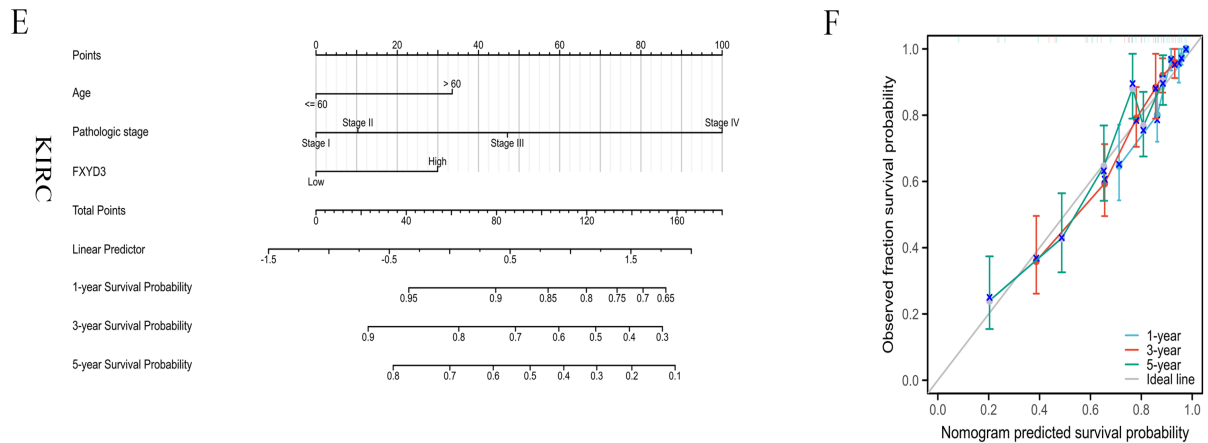




(A) (B) BLCA 中 FXYD3 表达分别与 T 分期和病理分期相关。(C) HNSC 中 FXYD3 表达与病理分期相关。(D) LUSC 中 FXYD3 表达与 T 分期相关。

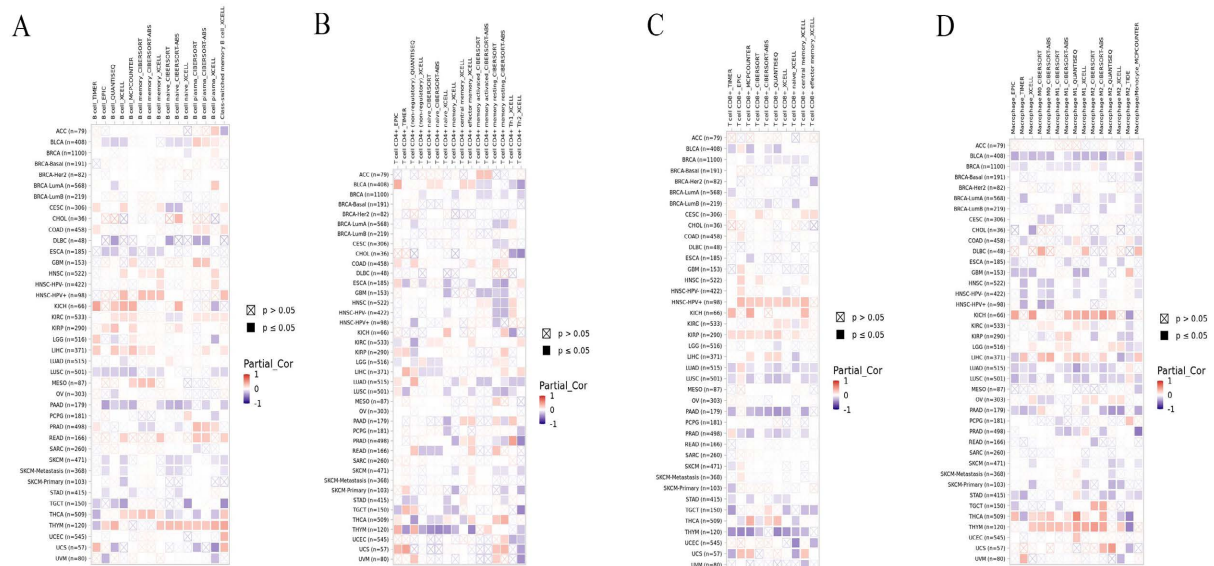
**Figure 7.** The correlation between FXYD3 expression and clinicopathological features  
**图 7.** FXYD3 表达与临床病理特征的关系





(A) (C) (E) 在 BLCA、HNSC 和 KIRC 中分别构建包含 FXYD3 表达的列线图。(B) (D) (F) 利用 1 年、3 年和 5 年的校准曲线来分别评价列线图模型在 BLCA、HNSC 和 KIRC 中的预测精度。

**Figure 8.** Nomogram models were established and evaluated in BLCA, HNSC and KIRC  
**图 8.** 在 BLCA、HNSC 和 KIRC 中构建列线图并进行评估

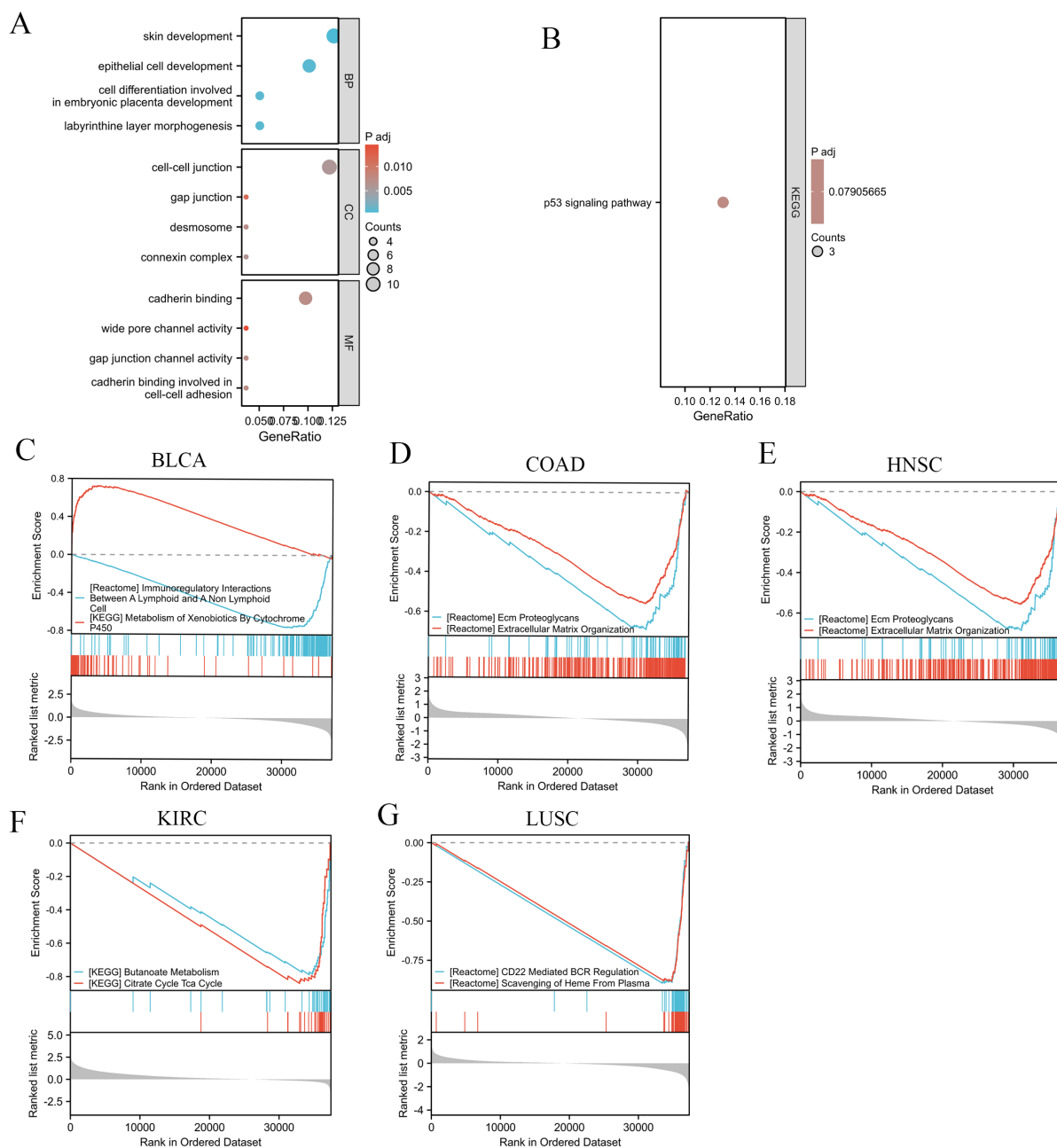


(A)~(D) FXYD3 表达与 TIMER2 数据库中 B 细胞、CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞以及巨噬细胞的相关性热图。

**Figure 9.** The correlation of FXYD3 expression and immune cell infiltration  
**图 9.** FXYD3 表达与免疫细胞浸润的相关性

### 3.6. FXYD3 相关基因功能富集及蛋白互作分析

为了进一步探索 FXYD3 在肿瘤中的生物学功能，我们从 GEPIA2 数据库中获取了 100 个与 FXYD3 最密切相关的基因。通过 GO 分析，我们发现 FXYD3 相关基因可能参与与内皮细胞生长发育、细胞间连接、钙黏着蛋白结合等生物学功能(图 10(A))。KEGG 通路分析显示 FXYD3 相关基因与 p53 信号通路密切相关(图 10(B))。此外，利用 100 个 FXYD3 相关基因在 STRING 网站上生成 PPI 网络(图 11)。为了进一步阐明 FXYD3 的功能机制，我们基于其差异表达分析使用 GSEA 方法研究上述 5 种与预后相关的肿瘤中 FXYD3 相关基因的生物学功能。结果显示 FXYD3 与免疫相关通路、细胞外基质相互作用以及三羧酸循环等通路密切相关(图 10(C)~(G))。



(A) 100 个 FXYD3 相关基因的 GO 富集分析, 包括 BP、CC 和 MF。(B) 100 个 FXYD3 相关基因的 KEGG 通路分析。(C)~(G) 基于 BLCA、COAD、HNSC、KIRC、LUSC 的差异表达分析的 GSEA 富集分析。

**Figure 10.** Functional enrichment analysis of FXYD3-related genes

**图 10.** FXYD3 相关基因的功能富集分析

## 4. 讨论

癌症严重危害人类健康, 尽管目前已有一些肿瘤相关的生物标记物被发现, 但是仍然有很多肿瘤缺乏有效的诊疗靶标。因此, 挖掘有效的肿瘤标记物对于许多癌症的诊疗具有重要作用[12]。目前仍然缺乏关于 FXYD3 表达在泛癌中的研究, 因此我们对此进行了深入的探索。

通过利用公共数据库中的样本, 我们探索 FXYD3 在 33 种癌症中正常组织和肿瘤组织的差异表达。



的研究表明 FXYD3 可能具有调控肿瘤免疫微环境的作用, 这为探索新型肿瘤免疫治疗靶点提供理论依据。

我们的研究发现 FXYD3 的表达与某些肿瘤的 T 期及病理分期有关, 这使得我们猜测 FXYD3 在肿瘤生长、增殖、迁移、侵袭中起重要作用。这与后续我们对 FXYD3 功能富集分析的研究结果一致, 富集分析结果显示 FXYD3 在内皮细胞生长发育、细胞间连接、钙黏着蛋白结合、细胞外基质相互作用等发挥重要作用。同样, FXYD3 在肿瘤免疫微环境中所发挥的作用也得到了富集分析结果的印证。

然而, 我们的研究仍存在局限性。一方面, 我们获取的样本量较小, 结果存在误差。另一方面, 我们的研究主要通过生物信息学技术进行研究, 需要进一步的体内体外实验进行验证。此外, 我们缺乏对于相关机制通路深入的研究。

综上所述, 我们发现 FXYD3 在多种肿瘤中差异表达且与预后密切相关, 这可能是通过调节细胞免疫微环境发挥作用。我们的研究为今后 FXYD3 在各个肿瘤的机制探索提供一定的理论基础及新方向。

## 参考文献

- [1] 陈万青, 李霓, 石菊芳, 等. 中国城市癌症早诊早治项目进展[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 23-25.
- [2] 邹小农, 贾漫漫, 王鑫, 等. 《2020 全球癌症报告》要点解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(1): 11-18.
- [3] 艾超, 冀召帅, 唐蕾, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂抗肿瘤临床研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(9): 8-13.
- [4] Lee, Y.T., Tan, Y.J. and Oon, C.E. (2018) Molecular Targeted Therapy: Treating Cancer with Specificity. *European Journal of Pharmacology*, **834**, 188-196. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.034>
- [5] Morrison, B.W. and Leder, P. (1994) Neu and Ras Initiate Murine Mammary Tumors That Share Genetic Markers Generally Absent in c-myc and int-2-Initiated Tumors. *Oncogene*, **9**, 3417-3426.
- [6] 史海达, 史宪杰. FXYD3 蛋白与肿瘤的相关性研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(34): 62-63.
- [7] 马学玲, 蔡海瑜, 车艳红, 等. FXYD3 在宫颈鳞癌患者组织中的表达及与临床病理参数的关系[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(9): 662-667.
- [8] 白日兰, 崔久嵬. 从肿瘤免疫微环境角度看免疫治疗疗效预测标志物[J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 13(6): 585-593.
- [9] 李伟栋, 杨丽, 邹兴文, 等. 基于列线图的肿瘤风险预测及其效果评价[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(4): 305-310.
- [10] 耿辉, 田国祥, 王亚军, 等. 肿瘤浸润性免疫细胞分析数据库 TIMER2.0 的应用介绍[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(11): 1283-1286.
- [11] Yu, G., Wang, L.G., Han, Y. and He, Q.Y. (2012) clusterProfiler: An R Package for Comparing Biological Themes among Gene Clusters. *OmicS: A Journal of Integrative Biology*, **16**, 284-287. <https://doi.org/10.1089/omi.2011.0118>
- [12] Lokshin, A., Bast, R.C. and Rodland, K. (2021) Circulating Cancer Biomarkers. *Cancers (Basel)*, **13**, 802. <https://doi.org/10.3390/cancers13040802>
- [13] 张百红, 岳红云. 免疫微环境促进肿瘤发生发展的机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(6): 862-864.
- [14] 张赟, 王小凡. 肿瘤微环境调控癌症发生发展的研究概述[J]. 生命科学, 2022, 52(9): 1377-1390.
- [15] 赵喆, 白桦, 王志杰, 段建春, 等. 肿瘤微环境与免疫治疗耐药的关系及应对[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(22): 3985-3989.