

肿瘤病理分析

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002737

TRIM21 与胰腺癌临床病理特征及免疫浸润的相关性分析

王健力, 俞泽元, 陈志涛, 苏阿德, 邓海孝, 焦作义

(兰州大学第二医院普通外科, 兰州 730000)

【摘要】目的:探讨三结构域蛋白家族成员 21(tripartite motif 21, TRIM21)在胰腺癌中的表达及其与临床病理特征、预后及免疫浸润的关系。**方法:**应用 Oncomine 与 GEPIA 数据库分析 TRIM21 在胰腺癌中的 mRNA 表达水平;利用基因富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)预测 TRIM21 可能参与的信号通路;TIMER 数据库分析 TRIM21 在胰腺癌中的表达水平与免疫细胞浸润丰度的相关性,并通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库进行验证;免疫组织化学染色(immunohistochemistry, IHC)检测 TRIM21 在 87 例胰腺癌组织及 36 例癌旁组织中的蛋白水平,并分析其与临床病理特征、预后的关系。**结果:**TRIM21 在胰腺癌组织中明显高表达,且与患者无复发生存时间负相关($P=0.041$);GSEA 分析证实 TRIM21 参与胰腺癌患者免疫相关信号通路;TIMER 数据库分析显示胰腺癌中 TRIM21 表达水平与 B 细胞($P=7.87e-06$)、CD8⁺T 细胞($P=1.18e-04$)、巨噬细胞($P=1.43e-02$)、中性粒细胞($P=2.01e-07$)和树突状细胞($P=9.52e-09$)的浸润程度明显正相关;Kaplan-Meier Plotter 数据库分析显示,在免疫细胞高度富集的胰腺癌患者中,TRIM21 高表达者较低表达者具有更低的总体生存率;IHC 分析显示胰腺癌组织中 TRIM21 明显高表达,且 TRIM21 高表达者较低表达者预后更差($HR=1.725$, $P=0.033$);胰腺癌患者中 TRIM21 高表达与低表达者相比,其血清 CEA 水平($P=0.000$)、CA-199 水平($P=0.002$)、AJCC 病理分期($P=0.004$)、N 分期($P=0.010$)、M 分期($P=0.006$)和组织分化程度($P=0.000$)均具有统计学差异;多因素回归分析表明 CA-199 水平($P=0.008$)、N 分期($P=0.028$)和肿瘤大小($P=0.049$)均是影响胰腺癌患者术后总体生存时间的独立因素。**结论:**TRIM21 在胰腺癌中高表达标志着更差的临床预后,并可能通过调控免疫浸润影响肿瘤微环境,促进胰腺癌的发生发展。

【关键词】三结构域蛋白家族成员 21;胰腺癌;免疫浸润;肿瘤微环境

【中图分类号】R735.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-05-26

Correlation analysis of TRIM21 expression with clinicopathological features and immune infiltration of pancreatic cancer

Wang Jianli, Yu Zeyuan, Chen Zhitao, Su Ade, Deng Haixiao, Jiao Zuoyi

(Department of General Surgery, Lanzhou University Second Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the expression of tripartite motif 21 (TRIM21) in pancreatic cancer and its relations with clinicopathological features, prognosis and immune infiltration. **Methods:** Oncomine and GEPIA databases were applied to analyze the mRNA expression level of TRIM21 in pancreatic cancer. Gene set enrichment analysis (GSEA) was used to predict the possible signaling pathways that TRIM21 may be involved in. TIMER database was used to analyze the correlation between TRIM21 expression level in pancreatic cancer and the infiltration abundance of immune cells, and the results were validated by Kaplan-Meier Plotter database. Immunohistochemistry (IHC) test was used to detect the protein level of TRIM21 in 87 cases of pancreatic cancer tissues and 36 cases of para-carcinoma tissues, and to analyze its relations with clinicopathological features and prognosis. **Results:** TRIM21 was significantly overexpressed in pancreatic cancer and negatively correlated with relapse-free survival ($P=0.041$). GSEA analysis confirmed

that TRIM21 was involved in immune-related signaling pathways in patients with pancreatic cancer. TIMER database analysis showed that the expression level of TRIM21 in pancreatic cancer was positively associated with B cells ($P=7.87e-06$), CD8⁺ T cells ($P=1.18e-04$), macrophages ($P=1.43e-02$), neutrophils ($P=2.01e-07$) and dendritic cells ($P=9.52e-09$) infiltration levels. Kaplan-Meier Plotter database analysis showed that pancreatic

作者介绍:王健力, Email: wangjl18@lzu.edu.cn,

研究方向: 消化道肿瘤机制和治疗。

通信作者:焦作义, Email: jiaozy@lzu.edu.cn。

基金项目: 甘肃省卫生科研专项资金资助项目(编号: GSWSKY2016-03); 兰州大学中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(编号: lzujbky-2019-cd06)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210111.1318.004.html>
(2021-01-12)

cancer patients with high concentration of immune cells with high expression of TRIM21 had lower overall survival than those with low expression of TRIM21. IHC analysis indicated that TRIM21 was significantly overexpressed in pancreatic cancer tissues, and the prognosis was lower in patients with high expression of TRIM21 than those with low expression of TRIM21 ($HR=1.725, P=0.033$). Compared with low expression of TRIM21, there were significant differences in the serum CEA level ($P=0.000$), CA-199 level ($P=0.002$) and AJCC pathological stage ($P=0.004$), N stage ($P=0.010$), M stage ($P=0.006$), and tissue differentiation ($P=0.000$) in the pancreatic cancer patients with high expression of TRIM21. The multivariate regression analysis showed that CA-199 level ($P=0.008$), N stage ($P=0.028$) and tumor size ($P=0.049$) were independent factors affecting the overall survival in patients with pancreatic cancer after surgery. **Conclusion:** TRIM21 is highly expressed in pancreatic cancer and marks a poorer clinical prognosis and promotes the development of pancreatic cancer by modulating immune infiltration affecting the tumor microenvironment.

[Key words] tripartite motif 21; pancreatic cancer; immune infiltration; tumor microenvironment

胰腺癌是全球癌症相关死亡的第 7 大原因,早期诊断困难,恶性程度高,侵袭性强,死亡率高^[1]。仅 2019 年,美国就有 45 750 例胰腺癌死亡病例和 56 770 例新增病例^[2]。在我国,胰腺癌发病率居恶性肿瘤第 8 位^[3]。目前,外科根治性手术切除是胰腺癌治疗最有效的手段,但对患者预后改善仍不明显,其 5 年生存率仅 9%^[4]。胰腺癌的强耐药性与其迅速生长及广泛转移的特性,使得新辅助放化疗等治疗手段的有效性仍十分有限。因此,挖掘胰腺癌特异性生物标志物对其早期诊断、治疗策略的设计和改善患者预后具有重要意义。近年来,大量研究表明 E3 连接酶 TRIM21 与癌症的发生发展密切相关,尤其在肿瘤细胞增殖、自噬、免疫浸润方面发挥重要调控作用^[5-6]。TRIM21 还参与泛素化、染色体异位和细胞周期、p53 信号通路和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路的调控^[6-7]。因此,探究 TRIM21 表达与胰腺癌的相关性可为胰腺癌的治疗提供新的思路。通过生物信息学筛选,发现 TRIM21 在胰腺癌中明显高表达,预示其可能在胰腺癌的发生发展过程中发挥重要作用。本研究主要探讨 TRIM21 在胰腺癌中的表达水平;通过生物信息学分析其潜在功能;利用组织标本验证 TRIM21 在胰腺癌与癌旁组织中的表达水平并分析其与临床病理特征及免疫浸润的关系。

1 材料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 临床资料 回顾性分析 2013 年 1 月至 2017 年 1 月

在兰州大学第二医院确诊的 105 例胰腺癌患者的临床资料。纳入标准:①术前未行放化疗及免疫治疗;②病理检查确诊为胰腺癌;③临床病例资料完整;④蜡块组织保存完整;⑤随访记录完整。排除标准:①因术后并发症或其他原因死亡者 5 例;②失访患者 9 例;③合并其他系统肿瘤者 4 例。该研究共纳入 87 例患者,其中男性 55 例,女性 32 例,年龄 27~77 岁,平均年龄 (56.8 ± 10.1) 岁。

1.1.2 数据库资料 应用 Oncomine 数据库 (<https://www.oncomine.org/resource/main.html>) 和 GEPIA 数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn/detail.php?gene=TRIM21>) 分析 TRIM21 在胰腺癌和癌旁组织中 mRNA 的表达水平;并从 Kaplan-Meier Plotter 数据库 (<http://kmplot.com/analysis/index.php?p=service&cancer>) 中选取 TRIM21 基因的所有胰腺癌标本进行生存相关性分析^[8];选取肿瘤基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 数据库中 TRIM21 基因在胰腺癌标本中的 RNA-seq 数据,进行 GSEA 和 KEGG 分析;利用 TIMER 数据库 (<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>) 分析胃癌中 TRIM21 表达水平与免疫细胞浸润的关系。

1.2 方法

1.2.1 GSEA 分析 从 TCGA 数据库官方网站下载胰腺癌的 RNA-seq 数据,其中包括正常组织 52 例,肿瘤组织 492 例,对基因表达数据进行归一化处理用于后续分析。利用分子特征 (molecular signature database, MsigDB) 数据库中的 c2.cp.kegg.v7.0.symbols.gmt 数据集,将其导入 GSEA 4.0.3 软件中进行 TRIM21 的通路富集分析;采用加权富集法进行富集分析,随机组合次数为 1 000 次,其他参数设为默认; $P<0.05$ 和 FDR <0.05 的基因集作为明显富集的基因集^[9-10]。

1.2.2 免疫组织化学染色及评分 利用胰腺癌及癌旁组织的石蜡切片进行 TRIM21 免疫组织化学染色 (immunohistochemistry, IHC),染色方法如 Wang L 等^[11]所述。由 2 名独立的病理医师对切片进行盲审评分,棕黄色为阳性染色。染色评分=染色强度 $\times$ 染色阳性面积。染色强度评分包括:0 分

(染色阴性);1分(弱染色);2分(中等染色);3分(强染色)。染色阳性面积按阳性细胞数占比评分:0分(<5%);1分(5%~24%);2分(25%~49%);3分(50%~74%);4分(75%~100%)。染色评分<6分视为 TRIM21 低表达,评分 ≥ 6 分视为 TRIM21 高表达^[12]。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 25.0 对病理资料及实验数据进行分析, Graph-Pad Prism 8 绘图。计量资料符合正态分布的资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,独立样本采用两独立样本 t 检验进行组间比较;计数资料以率表示,并采用卡方检验或秩和检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析;利用多因素 Cox 回归模型分析胰腺癌预后的影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 胰腺癌组织与癌旁组织中 TRIM21 的表达水平及其与预后的关系

Oncomine 数据库和 GEPIA 数据库分析结果表明, TRIM21 的 mRNA 水平在胰腺癌中明显高上调(均 $P<0.05$,

图 1A、B)。从 Kaplan-Meier Plotter 数据库选取 TRIM21 的胰腺癌标本进行生存相关性分析,结果显示 TRIM21 表达水平对胰腺癌患者的总体生存率(overall survival, OS)无明显影响($P=0.085$,图 1C);但 TRIM21 高表达胰腺癌患者的无复发生存率(relapse free survival, RFS)明显低于低表达者($P=0.041$,图 1D)。

2.2 GSEA 和免疫浸润分析结果

从 TCGA 数据库选取胰腺癌的 RNA-seq 数据,其中包括 492 例胰腺癌组织和 52 例正常组织,对基因表达数据进行归一化处理后进行 GSEA 分析。分析发现 TRIM21 高度富集于抗原加工呈递信号通路、FC- γ 介导的细胞吞噬通路、T 细胞受体信号通路、NK 细胞介导的细胞毒性通路、自身性免疫性甲状腺疾病相关通路和原发性免疫缺陷通路(图 2A)。利用 TIMER 数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)分析胰腺癌中 TRIM21 表达水平与免疫细胞浸润的关系,结果显示 TRIM21 表达水平与 B 细胞($P=7.87e-06$)、CD8⁺T 细胞($P=1.18e-04$)、巨噬细胞($P=1.43e-02$)、中性粒细胞($P=2.01e-07$)和树突状细胞($P=9.52e-09$)的浸润水平呈明显正相关(图 2B)。

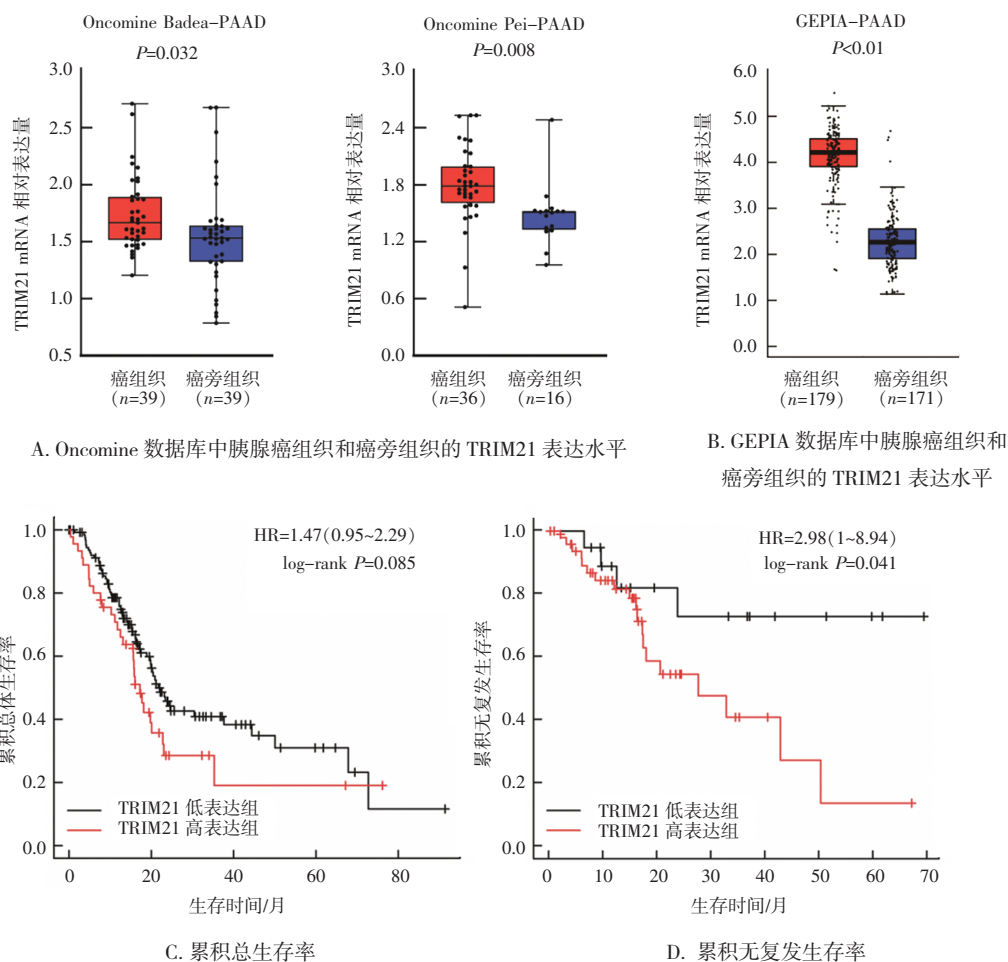
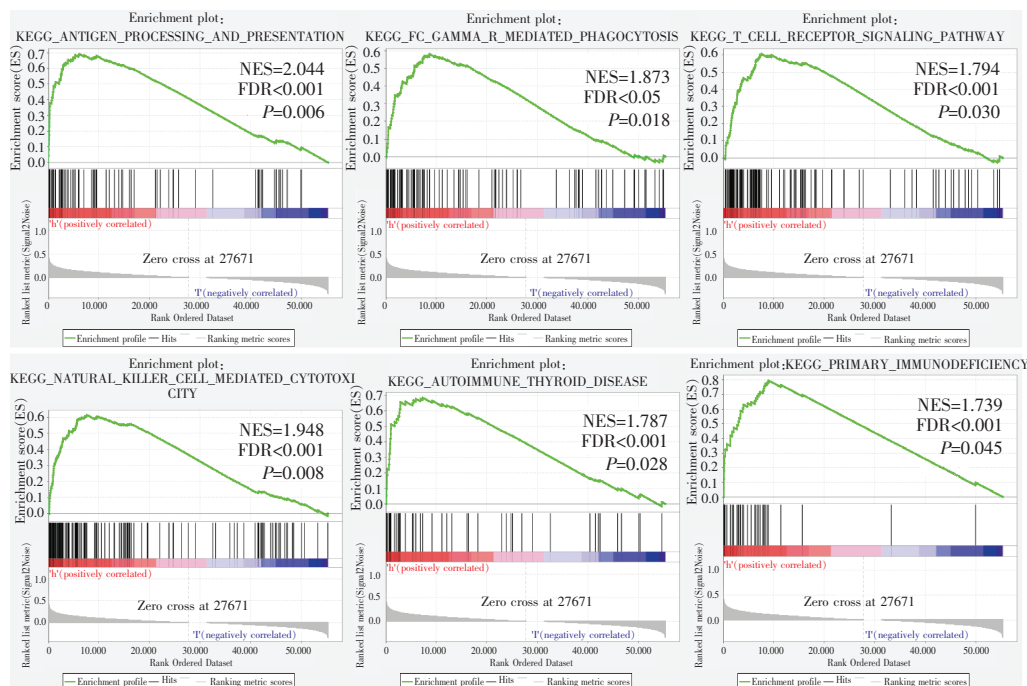
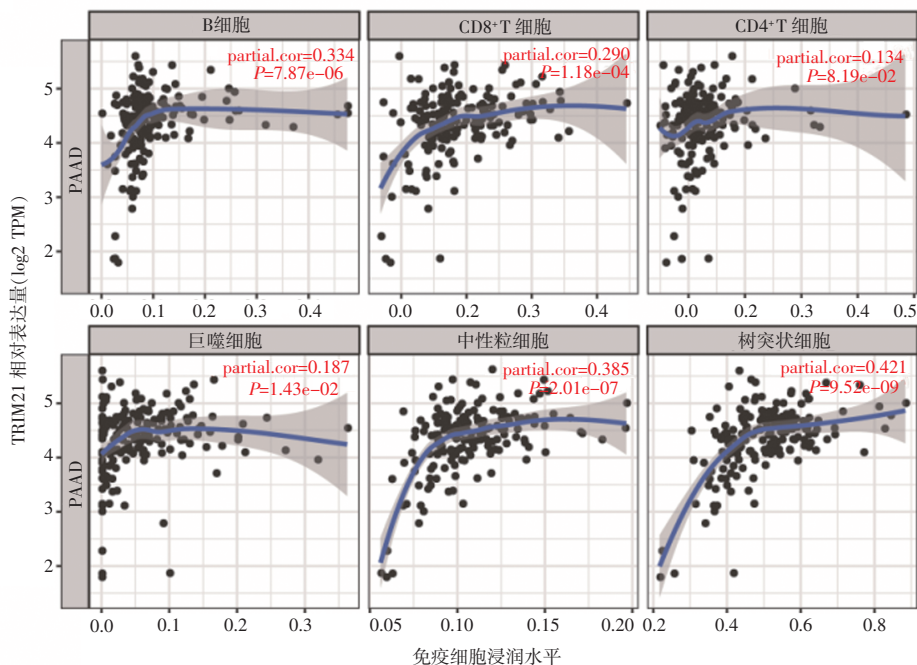


图 1 不同数据库胰腺癌组织与癌旁组织中 TRIM21 的表达水平及其与临床预后的关系



A. 胰腺癌中 TRIM21 富集通路的 GSEA 分析结果



B. 胰腺癌中 TRIM21 与免疫浸润水平的关系

图 2 GSEA 与免疫浸润分析结果

2.3 免疫浸润与胰腺癌患者预后的关系

通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析免疫细胞浸润程度对 TRIM21 高表达与 TRIM21 低表达胰腺癌患者预后的影响。如图 3A~D 所示,在免疫细胞高度富集的胰腺癌患者中, TRIM21 高表达者较其低表达者具有更低的总体生存率,其中包括 CD4⁺T 细胞 ($P=0.011$)、CD8⁺T 细胞 ($P=0.046$)、嗜酸性粒细胞 ($P=0.024$) 和 NK-T 细胞 ($P=0.005$);而在免疫细胞浸

润程度较低的胰腺癌患者中,TRIM21 表达水平对患者预后的影响无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

2.4 胰腺癌组织中 TRIM21 蛋白表达检测结果及其与预后的关系

组织标本的 IHC 结果显示,TRIM21 在胰腺癌组织中的染色强度及染色阳性面积均低于或小于癌旁组织 (图 4A);癌组织染色评分明显高于癌旁组织 ($P<0.001$,图 4B)。通过免疫组织化学染色结果将胰腺癌患者分为 TRIM21 高表达组

($n=50$)和 TRIM21 低表达组($n=37$),并分析其与临床病理特征及预后的关系(表 1)。结果显示,TRIM21 高表达的胰腺癌患者病理分期较低表达者更高(均 $P<0.05$,图 4C),且 TRIM21 高表达胰腺癌患者的总生存率明显低于低表达者($P<0.033$,

图 4D)。TRIM21 高表达胰腺癌患者与 TRIM21 低表达患者相比,血清 CEA 水平($P=0.000$)、CA-199 水平($P=0.002$)、AJCC 病理分期($P=0.004$)、N 分期($P=0.01$)、M 分期($P=0.006$)和组织分化程度($P=0.000$)均有统计学差异(表 1)。

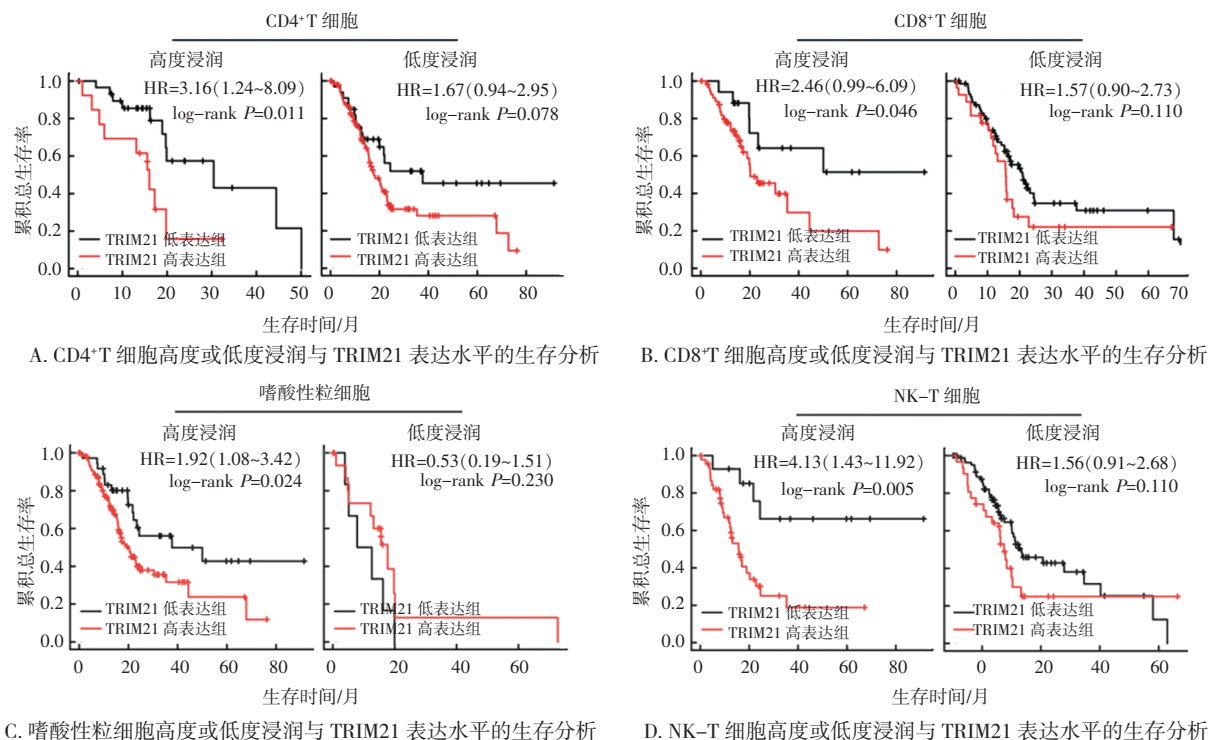


图 3 胰腺癌患者免疫细胞浸润程度与 TRIM21 表达水平的生存分析

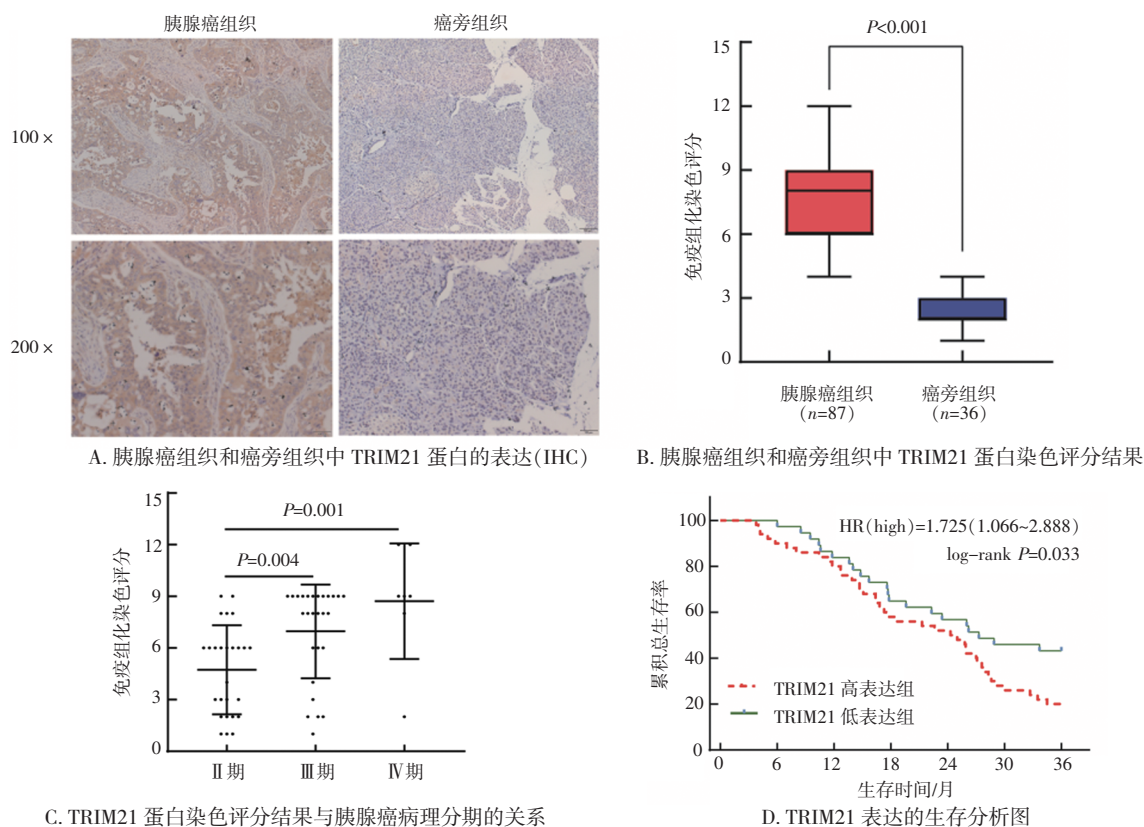


图 4 胰腺癌组织中 TRIM21 蛋白表达检测结果及其与预后的关系

表 1 胰腺癌患者 TRIM21 表达水平与临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s; n, \%$)

临床病理特征	TRIM21		χ^2 值	P 值
	低表达 (n=37)	高表达 (n=50)		
年龄/岁	56.24 ± 11.10	56.26 ± 9.74	0.007	0.994
性别			0.031	0.860
男	23 (62.2)	32 (64.0)		
女	14 (37.8)	18 (36.0)		
CEA/(ng·mL ⁻¹)	4.70 ± 2.48	7.68 ± 6.73	4.715	0.000
CA-125/(U·mL ⁻¹)	60.48 ± 103.27	63.29 ± 187.42	0.152	0.879
CA-199/(U·mL ⁻¹)	252.72 ± 338.14	379.30 ± 362.42	3.136	0.002
AJCC 分期			13.416	0.004
I	18 (48.6)	9 (18.0)		
II	12 (32.4)	14 (28.0)		
III	6 (16.3)	21 (42.0)		
IV	1 (2.7)	6 (12.0)		
T 分期			6.575	0.087
T1	4 (10.8)	8 (16.0)		
T2	22 (59.5)	16 (32.0)		
T3	7 (18.9)	17 (34.0)		
T4	4 (10.8)	9 (18.0)		
N 分期			9.157	0.010
N0	21 (56.8)	13 (26.0)		
N1	12 (32.4)	23 (46.0)		
N2	4 (10.8)	14 (28.0)		
M 分期			7.233	0.006
M0	35 (94.6)	36 (72.0)		
M1	2 (5.4)	14 (28.0)		
肿瘤直径大小/cm			1.871	0.222
<5	30 (81.1)	34 (68.0)		
≥5	7 (18.9)	16 (32.0)		
分化程度			23.618	0.000
低分化	5 (13.5)	4 (8.0)		
中分化	10 (27.0)	39 (78.0)		
高分化	22 (59.5)	7 (14.0)		

2.5 胰腺癌患者总体生存时间的单因素与多因素回归分析结果

通过 Cox 单因素回归模型分析 87 例患者的临床病理特征,显示术前 CEA 水平 ($P=0.000$)、CA-199 水平 ($P=0.000$)、N 分期 ($P=0.000$)、M 分期 ($P=0.036$) 和手术切缘 ($P=0.000$) 是胰腺癌患者术后总体生存时间的影响因素。利用 Cox 回归模型进行多因素分析,结果显示 CA-199 水平 ($P=0.008$)、N 分期 ($P=0.028$) 和肿瘤大小 ($P=0.049$) 均是影响胰腺癌术后总体生存时间的独立因素(表 2)。

3 讨 论

胰腺癌是常见的消化系统高度恶性肿瘤,起病

隐匿,早期诊断困难,手术根治性切除是目前最有效的治疗方法,因其对放化疗的耐药性和高度侵袭性,术后复发率高,且术后 5 年生存率仅为 5%~10%。因此从基因、蛋白分子水平探究胰腺癌发病机制及相关基因表达水平与临床病理特征的关系,对胰腺癌潜在治疗靶点的探究和有效治疗方案的设计有一定意义。

TRIM21 是一种 E3 泛素连接酶,最初发现其在自身免疫性疾病中发挥重要功能。以细胞外抗原为靶点的单克隆抗体是治疗自身免疫的重要手段,然而,大多数与疾病相关的蛋白变异是在细胞内发现的^[13]。TRIM21 可将细胞内胞质抗体和泛素蛋白酶体

表 2 87 例胰腺癌患者总体生存时间的单因素与多因素回归分析

因素	例数	单因素			多因素		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别		1.434	0.890~2.312	0.139			
男	55						
女	32						
年龄/岁		1.161	0.762~1.857	0.533			
<60	50						
≥60	37						
CEA/(ng·mL ⁻¹)		2.872	1.636~5.041	0.000			
<5	68						
≥5	19						
CA-199/(U·mL ⁻¹)		2.853	1.759~4.672	0.000	2.163	1.218 ~ 3.842	0.008
<23.3	44						
≥23.3	43						
CA-125/(U·mL ⁻¹)		0.933	0.560~1.554	0.790			
<35	59						
≥35	28						
T 分期		1.163	0.762~1.863	0.530			
≤T2	50						
≥T3	37						
N 分期		2.652	1.590~4.422	0.000	1.924	1.074 ~ 3.447	0.028
N0	34						
≥N1	53						
M 分期		1.874	1.043~3.368	0.036			
M0	71						
M1	16						
肿瘤直径大小/cm		0.841	0.492~1.438	0.527	0.573	0.329 ~ 0.997	0.049
<5	64						
≥5	23						
分化程度		0.765	0.350~1.673	0.503			
低分化	23						
非低分化	64						
脉管、神经浸润		1.117	0.675~1.848	0.667			
无	51						
有	36						

系统的 Fc 受体相连,具有将受限的细胞内空间暴露给治疗性抗体的潜力^[14]。此外,TRIM21 的失调可导致人类恶性肿瘤的发展,且 TRIM21 在肿瘤干细胞的调控中扮演重要角色^[15]。在乳腺癌和肝细胞肝癌中,TRIM21 的表达水平与患者预后呈负相关,抑制肿瘤的进展^[16-18]。但也有研究证实,在人类脑胶质瘤中,TRIM21 明显高表达,且通过调节细胞增殖、迁移和衰老促进肿瘤的发展^[19]。然而,关于 TRIM21 在胰腺癌中的研究未见报道。

本文通过 Oncomine、GEPIA 数据库分析发现

TRIM21 在胰腺癌组织中明显高表达,且 TRIM21 高表达的胰腺癌患者生存结局更差。此外,通过对 TCGA 数据库中胰腺癌患者的 RNA-seq 数据进行 GSEA 分析可知,TRIM21 参与胰腺癌免疫细胞的调节;利用 TIMER 数据库分析,发现胰腺癌中 TRIM21 表达水平与免疫细胞浸润程度明显正相关;Kaplan-Meier Plotter 数据库分析也证实 TRIM21 高表达且免疫细胞浸润程度较高的胰腺癌患者预后更差。最后,通过 IHC 分析胰腺癌患者 TRIM21 水平与临床病理特征、预后的关系,进一步验证了 TRIM21 在胰

腺癌中高表达且与临床预后负相关。近年来,针对免疫浸润和肿瘤微环境的免疫治疗在恶性肿瘤的治疗中已有明显效果^[20],尤其结合纳米颗粒重建免疫微环境在肿瘤治疗方面展现出良好的潜力^[21]。本研究表明 TRIM21 在胰腺癌中的表达水平和免疫细胞浸润程度相关,且影响患者总体生存时间,这预示其在胰腺癌的免疫治疗中具有良好的前景。

综上所述,TRIM21 在胰腺癌中高表达,其表达水平与胰腺癌患者临床预后负相关;而且 TRIM21 可能通过调节免疫细胞浸润程度而影响胰腺癌患者的肿瘤微环境。因此,TRIM21 可作为胰腺癌诊断和预后的生物标志物,并可能成为胰腺癌治疗的潜在靶点。但是,TRIM21 通过影响肿瘤微环境调节胰腺癌发生发展的生物学机制还需进一步实验探究。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394–424.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1):7–34.
- [3] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115–132.
- [4] 杨永超, 李宜雄. 胰腺癌外科治疗的历史和现状[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(3):269–283.
- [5] Yang YC, Li YY. The surgical treatment of pancreatic cancer: history and present state[J]. Chin J Gen Surg, 2018, 27(3):269–283.
- [6] Mandell MA, Saha B, Thompson TA. The tripartite nexus: autophagy, cancer, and tripartite motif-containing protein family members[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:308.
- [7] Hatakeyama S. TRIM proteins and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(11):792–804.
- [8] Venuto S, Merla G. E3 ubiquitin ligase TRIM proteins, cell cycle and mitosis[J]. Cells, 2019, 8(5):E510.
- [9] Nagy Á, Lúnczky A, Menyhárt O, et al. Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):9227.
- [10] Vasaikar SV, Straub P, Wang J, et al. LinkedOmics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(D1):D956–D963.
- [11] Cerami E, Gao JJ, Dogrusoz U, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data[J]. Cancer Discov, 2012, 2(5):401–404.
- [12] Wang L, Zhou W, Zhong Y, et al. Overexpression of G protein-coupled receptor GPR87 promotes pancreatic cancer aggressiveness and activates NF- κ B signaling pathway[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):61.
- [13] 于萍, 步宏, 王华, 等. 免疫组化结果的图像分析与人工计数方法的对比研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2003, 20(2):288–290.
- [14] Yu P, Bu H, Wang H, et al. Comparative Study on Image Analysis and Manual Counting of Immunohistochemistry[J]. J Biomed Eng, 2003, 20(2):288–290.
- [15] Lambert JM, Berkenblit A. Antibody-drug conjugates for cancer treatment[J]. Annu Rev Med, 2018, 69:191–207.
- [16] Rhodes DA, Isenberg DA. TRIM21 and the function of antibodies inside cells[J]. Trends Immunol, 2017, 38(12):916–926.
- [17] Qin BF, Zou SM, Li K, et al. CSN6-TRIM21 axis instigates cancer stemness during tumorigenesis[J]. Br J Cancer, 2020, 122(11):1673–1685.
- [18] 李涛, 陈岑曦, 孙梁博, 等. 三结构域蛋白 21 通过下调自噬相关蛋白 4B 抑制肝细胞癌细胞增殖的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(9):815–822.
- [19] Li T, Chen LX, Sun LB, et al. Tripartite motif 21 inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma cells through down-regulating autophagy related 4B[J]. J Third Mil Med Univ, 2019, 41(9):815–822.
- [20] Zhou WB, Zhang YY, Zhong CN, et al. Decreased expression of TRIM21 indicates unfavorable outcome and promotes cell growth in breast cancer[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10:3687–3696.
- [21] Ding QS, He D, He K, et al. Downregulation of TRIM21 contributes to hepatocellular carcinoma carcinogenesis and indicates poor prognosis of cancers[J]. Tumour Biol, 2015, 36(11):8761–8772.
- [22] Zhao ZP, Wang YQ, Yun DP, et al. TRIM21 overexpression promotes tumor progression by regulating cell proliferation, cell migration and cell senescence in human glioma[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(1):114–130.
- [23] Liu YZ, Feng MY, Chen H, et al. Mechanistic target of rapamycin in the tumor microenvironment and its potential as a therapeutic target for pancreatic cancer[J]. Cancer Lett, 2020, 485:1–13.
- [24] Li L, Zhen MM, Wang HY, et al. Functional gadofullerene nanoparticles trigger robust cancer immunotherapy based on rebuilding an immunosuppressive tumor microenvironment[J]. Nano Lett, 2020, 20(6):4487–4496.

(责任编辑:冉明会)