



基于TCGA数据库探究膀胱癌关键基因的表达及预后作用

马涛, 陶润, 关翰, 张家俊

引用本文:

马涛,陶润,关翰,张家俊. 基于TCGA数据库探究膀胱癌关键基因的表达及预后作用[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(6): 811-817.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.06.027>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于生物信息学分析的骨肉瘤关键生物标记物的筛选

Screening of key biomarkers of osteosarcoma based on bioinformatics analysis

蚌埠医学院学报. 2022, 47(3): 386-389,393 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.03.028>

精神分裂症病人外周血差异表达miRNA-181b的生物信息学分析

Bioinformatics analysis of the differential expression of miRNA-181 b in peripheral blood of schizophrenic patients

蚌埠医学院学报. 2019, 44(2): 173-177 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.02.010>

CLEC4M对脑星形胶质母细胞瘤的增殖和迁移的影响

Study on CLEC4M in promoting the proliferation and migration of brain astroblastoma

蚌埠医学院学报. 2022, 47(6): 701-706 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.06.001>

miR-367通过靶向调控TET2对子宫内膜癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响

Effects of miR-367 on proliferation,migration and invasion of endometrial cancer cells by targeted regulating TET2

蚌埠医学院学报. 2022, 47(5): 580-585 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.05.005>

胃癌组织中RASGRF1基因甲基化及蛋白表达与其临床意义

Methylation and protein expression of RASGRF1 gene in gastric cancer and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2021, 46(9): 1223-1226 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.09.018>

基于 TCGA 数据库探究膀胱癌关键基因的表达及预后作用

马涛,陶润,关翰,张家俊

[摘要] **目的:**探究膀胱癌(BC)中基因的差异化表达及其预后作用。**方法:**从 TCGA 数据库中下载 BC 的基因表达数据,利用 R 软件筛选出肿瘤与正常组织间差异表达基因,并进行富集分析,评估其潜在生物学功能及信号通路。利用在线数据库 STRING11.0 构建了编码蛋白相互作用网络,进一步筛选关键基因。通过 UALCAN、GEPIA 数据库验证关键基因在 BLCA 中的表达水平。随后利用在线工具 Kaplan Meier Plotter 分析他们的预后情况。**结果:**得到 1 538 个基因存在差异表达,其中有 1 088 个上调,450 个下调,富集分析发现差异基因主要与信号转导、物质代谢、免疫反应等信号通路相关。10 个关键基因中,在 BC 中白细胞介素-6 表达越高预后越好($HR=0.46, P<0.05$),间皮素表达越高预后越差($HR=2.27, P<0.05$)。**结论:**BC 中存在众多差异表达的基因,他们对疾病进展存在影响,发现并利用他们在 BC 个体化治疗存在重要意义。

[关键词] 膀胱肿瘤;TCGA 数据库;基因;差异化表达

[中图分类号] R 737.14

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.06.027

Expression and prognostic value of key genes in bladder cancer based on TCGA database

MA Tao,TAO Run,GUAN Han,ZHANG Jia-jun

(Department of Urology,The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College,Bengbu Anhui 233004,China)

[Abstract] **Objective:**To explore the differential expressions and the prognostic role of genes in bladder cancer. **Methods:**The gene expression data of bladder cancer were downloaded from TCGA database. The differentially expressed genes between tumor and normal tissues were screened by R software, and their potential biological functions and signal pathways were evaluated by enrichment analysis. A protein-coding interaction network was constructed using the online database STRING11.0 to further screen key genes. The expressions of key genes in bladder cancer were verified by GEPIA and UALCAN database. Then the online tool Kaplan Meier Plotter was used to analyze the prognosis. **Results:**A total of 1 538 genes were differentially expressed, including 1 088 up-regulated and 450 down-regulated. Enrichment analysis showed that the differential genes were mainly related to signal transduction, substance metabolism, immune responses and other signal pathways. Among the 10 key genes screened, 2 genes have the prognostic value. **Conclusions:**There are many differentially expressed genes in bladder cancer which have an impact on the progression of the disease. It is of great significance to find and use them in the individualized treatment of bladder cancer.

[Key words] bladder neoplasms;TCGA database;genes;differential expressions

膀胱癌(BC)在泌尿系统侵袭性恶性肿瘤中的发生率最高,也是全球最常见的癌症之一^[1]。全球每年约有 165 000 人因 BC 死亡,其生物学行为复杂,且极易复发和转移^[2-3]。目前,BC 的诊断和治疗仍存在很大的不足,其治疗方法和预后与是否存在肌层浸润有关。非肌肉浸润型 BC(NMIBC)预后较好,而肌肉浸润型(MIBC)恶性程度很高^[4]。对于后者,根治性膀胱切除加盆腔淋巴结清扫是标准治疗方案,但预后较差^[3-5]。因此,迫切需要新的途径为 BC 的预后和治疗提供信息。本研究利用 TCGA 数据库分析 BC 的 mRNA 表达水平,从中筛

选出差异表达的基因。并对差异基因进行系统性分析,为寻找更有效的分子治疗方法提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据材料 从 TCGA 数据库下载 BC 的 mRNA 表达数据,截止时间为 2019 年 12 月 29 日,该数据集 mRNA 的表达数据来源于 414 个 BC 样本和 19 个相应的正常组织样本。本研究严格遵守 TCGA 发布的发表指导规范(<https://cancergenome.nih.gov/publications/publicationguidelines>)。

1.2 数据处理

1.2.1 筛选差异基因 利用 R version 3.6.2 (<https://www.r-project.org/>) 及其附带的“edgeR”包、“gplots”包筛选出 BC 组织与正常组织间差异表达的基因,将筛选标准设为 $|\log_{2}FC| \geq 3, FDR \leq 0.05$ 。

1.2.2 功能和途径富集分析 利用线数据库

[收稿日期] 2020-07-21 [修回日期] 2021-03-24

[基金项目] 安徽省蚌埠市科技创新指导类项目(20180304)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 泌尿外科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 马涛(1992-),男,硕士研究生。

[通信作者] 张家俊,硕士研究生导师,主任医师,副教授。E-mail: zsyf77@126.com

DAVID 6.8 对获得的差异基因进行了 GO 和 KEGG 富集分析。

1.2.3 构建编码蛋白相互作用网络(PPI)与选择关键基因 使用在线数据库 STRING11.0 (<http://string.embl>)对差异表达基因进行编码蛋白相互作用网络(protein-protein interaction network, PPI)的构建。使用 Cytoscape_v3.7.0 软件 (<https://cytoscape.org/download.html>)可视化 PPI 网络。随后,同时利用其插件 Cytohubba 分析 PPI 网络中的关键基因。

1.2.4 关键基因差异表达验证 使用 GEPIA、UALCAN 数据库分析差异基因在 BC 中的表达水平。

1.2.5 关键基因的生存分析 应用在线工具 Kaplan Meier Plotter (<http://kmpplot.com/analysis/>)对关键基因进行预后价值分析。

1.2.6 关键基因的临床和病理相关性分析 利用 R version 3.6.2 (<https://www.r-project.org/>)及其附带的“limma”包、“ggplot2”包将筛选的目标基因与病人临床及病理资料做相关性分析。

2 结果

2.1 差异表达的 mRNA 的筛选结果 通过对 TCGA 数据库中 414 个 BLCA 样本和 19 个对应的对应的癌旁组织样本处理分析,得到 1 538 个差异表达基因,其中有 1 088 个为上调,450 个下调。利用 R 软件绘制差异基因的火山图(见图 1)。

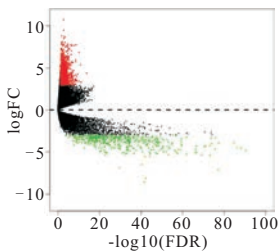


图1 差异表达基因的火山图

2.2 差异基因的 GO 及 KEGG 富集分析结果

2.2.1 GO 富集分析 应用数据库 DAVID 进行 GO 富集分析评估了差异基因的潜在生物学功能。发现差异基因在生物过程(biological process, BP)方面主要富集在:rDNA 上的染色质沉默、DNA 复制依赖的核小体组装、蛋白异构化、核小体组装、肌肉收缩、细胞蛋白代谢过程、端粒组织、肌丝滑动、女性妊娠等;在细胞组分(CC)方面主要富集在:细胞外间隙、核小体、Z 盘、蛋白类细胞外基质、胞外基质、中间丝、

胞外分泌等;在分子功能(MF)方面主要富集在:结构分子活性、序列特异性结合、蛋白异二聚化活性等(见图 2 与表 1)。

2.2.2 KEGG 富集分析 应用数据库 DAVID 进行 KEGG 富集分析检查了差异基因涉及的潜在信号通路。发现差异基因主要涉及癌症中的转录失调、酪氨酸代谢、cGMP-PKG 信号通路、系统性红斑狼疮、酒精中毒、扩张型心肌病、肥厚型心肌病、神经活性配体-受体相互作用等(见图 3 和表 2)。

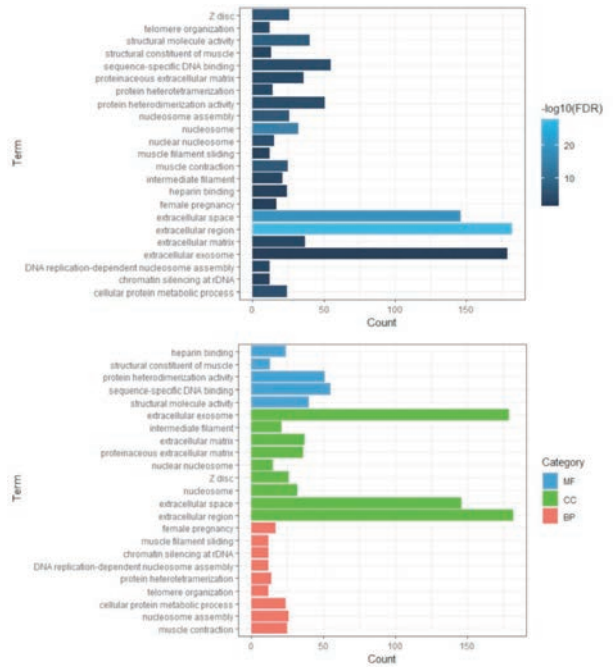


图2 差异表达基因的GO富集分析结果

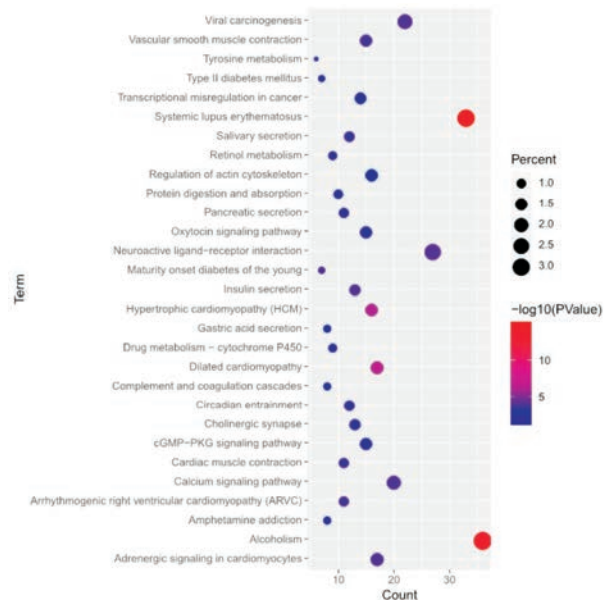


图3 差异表达基因的KEGG富集分析结果

表 1 差异表达基因的 GO 富集分析结果

类别	名称	n	百分率/%	P	FDR
MF	结构分子活性	40	3.57	<0.01	<0.01
MF	序列特异性 DNA 结合	55	4.92	<0.01	<0.01
MF	蛋白质异二聚活性	51	4.56	<0.01	<0.01
MF	肌肉的结构成分	13	1.16	<0.01	<0.01
MF	肝素结合	24	2.14	<0.01	<0.01
CC	胞外区	182	16.26	<0.01	<0.01
CC	细胞外间隙	146	13.05	<0.01	<0.01
CC	核小体	32	2.86	<0.01	<0.01
CC	Z 盘	26	2.32	<0.01	<0.01
CC	核小体	15	1.34	<0.01	<0.01
CC	蛋白质细胞外基质	36	3.22	<0.01	<0.01
CC	细胞外基质	37	3.31	<0.01	<0.01
CC	中间丝	21	1.88	<0.01	<0.01
CC	胞外分泌体	179	16.00	<0.01	<0.01
BP	肌肉收缩	25	2.23	<0.01	<0.01
BP	核小体组装	26	2.32	<0.01	<0.01
BP	细胞蛋白质代谢过程	24	2.14	<0.01	<0.01
BP	端粒组织	12	1.07	<0.01	<0.01
BP	蛋白质异四聚化	14	1.25	<0.01	<0.01
BP	DNA 复制依赖性核小体组装	12	1.07	<0.01	<0.01
BP	rDNA 染色质沉默	12	1.07	<0.01	<0.01
BP	肌丝滑动	12	1.07	<0.01	<0.01
BP	女性怀孕	17	1.52	<0.01	<0.01

表 2 差异表达基因的 KEGG 富集分析结果

名称	n	百分率/%	P
系统性红斑狼疮	33	2.95	<0.01
酗酒	36	3.22	<0.01
扩张型心肌病	17	1.52	<0.01
肥厚型心肌病 (HCM)	16	1.43	<0.01
神经活性配体 - 受体相互作用	27	2.41	<0.01
病毒致癌作用	22	1.97	<0.01
胰岛素分泌	13	1.16	<0.01
钙信号通路	20	1.79	<0.01
心肌细胞中的肾上腺素能信号	17	1.52	<0.01
血管平滑肌收缩	15	1.34	<0.01
致心律失常性右室心肌病 (ARVC)	11	0.98	<0.01
年轻人的成年型糖尿病	7	0.63	<0.01
唾液分泌	12	1.07	<0.01
心肌收缩	11	0.98	<0.01
昼夜节律	12	1.07	<0.01
胆碱能突触	13	1.16	<0.01
催产素信号通路	15	1.34	<0.01
视黄醇代谢	9	0.80	<0.01
胰腺分泌物	11	0.98	<0.01

续表 2

名称	n	百分率/%	P
药物代谢 - 细胞色素 P450	9	0.80	<0.01
cGMP-PKG 信号通路	15	1.34	<0.05
蛋白质消化吸收	10	0.89	<0.05
酪氨酸代谢	6	0.54	<0.05
II 型糖尿病	7	0.63	<0.05
苯丙胺成瘾	8	0.71	<0.05
补体和凝血级联	8	0.71	<0.05
癌症中的转录失调	14	1.25	<0.05
胃酸分泌	8	0.71	<0.05
肌动蛋白细胞骨架的调节	16	1.43	<0.05

2.3 构建编码蛋白相互作用网络 (PPI) 与选择关键基因

2.3.1 构建 PPI 网络 为分析差异表达基因之间相互作用关系,利用在线数据库 STRING11.0 对 1 538 个差异表达基因进行 PPI 网络构建,将相互作用分数设置为 0.7,得到了相互作用网络图(见图 4)。

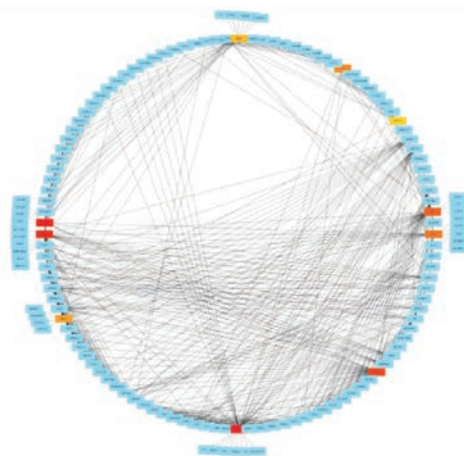


图 4 蛋白相互作用网络

2.3.2 筛选关键基因 利用 Cytoscape 软件插件 Cytohubba,采用 Betweenness 算法得出 INS、ACTN2、ALB、KNG1、白细胞介素-6 (IL-6)、IGF2、FOS、间皮素 (MSLN)、DMD、APCS 为 PPI 网络中的前 10 的关键节点基因(见图 4),这 10 个关键基因中,INS、ALB、KNG1、IGF2、MSLN、APCS 表达均为上调,ACTN2、IL-6、FOS、DMD 下调(见图 5)。

2.4 关键基因差异表达验证

2.4.1 UALCAN 数据库验证差异表达 利用 UALCAN 数据库验证了 10 个关键基因在 BC 中的表达水平,结果显示,ACTN2、IL-6、FOS、DMD 在 BC 中异常低表达(见图 6A),而 ALB、MSLN 的表达高于正常膀胱组织(见图 6B)。

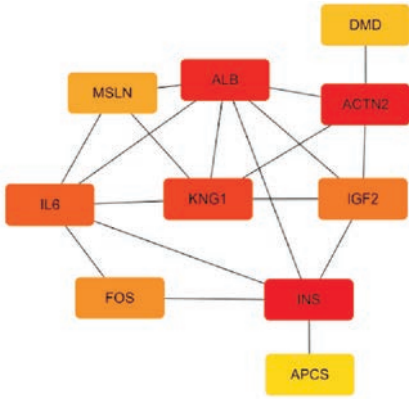


图5 前10位关键节点基因

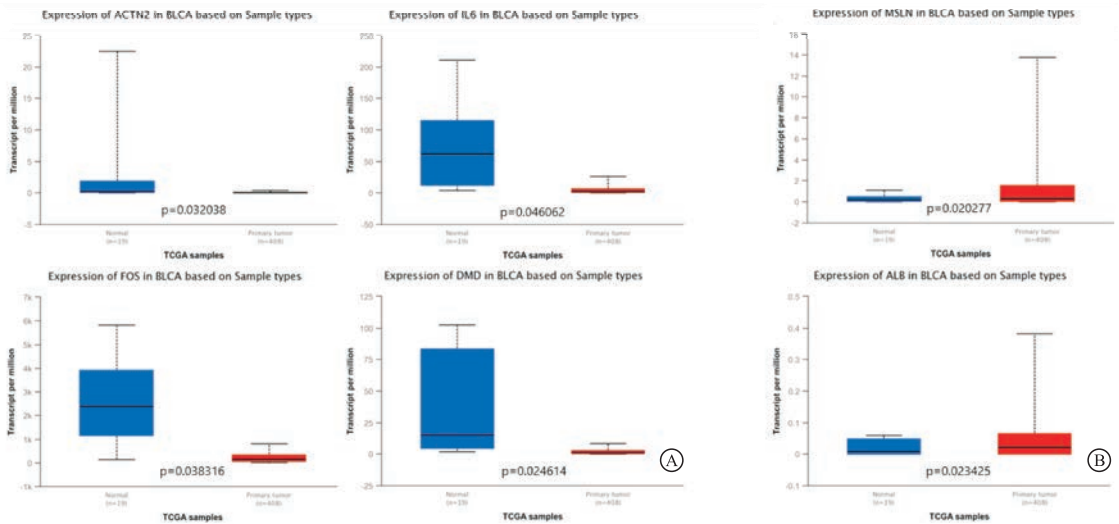


图6 关键基因的差异表达(UALCAN)

2.6 关键基因的临床和病理相关性分析 应用 R 软件分析 IL-6 与 MSLN mRNA 表达与 BC 不同临床及病理参数的关系显示,IL-6 mRNA 的表达与病人年龄、肿瘤生长部位及和病理分期 T 分期有关而与其他参数无关(见图 9): 55 岁以上的 BC 病人的 IL-6 mRNA 表达水平高于低年龄组 ($P < 0.05$); 在 BC 病人病理分期 T 分期中,T1 期病人的 IL-6 mRNA 表达水平低于于其他组 ($P < 0.05$); 肿瘤位于膀胱后壁组的 BC 病人 IL-6 mRNA 表达水平高于位于膀胱侧壁组 ($P < 0.05$)。MSLN mRNA 的表达与病人肿瘤生长部位及和病理分期 N 分期有关而与其他参数无关(见图 9): 在 BC 病人病理分期 N 分期中,T3 期病人的 MSLN mRNA 表达水平低于 N0 ($P < 0.05$)、N2 组 ($P < 0.05$); 肿瘤位于膀胱前壁组的 BC 病人 IL-6 mRNA 表达水平高于位于膀胱侧壁组 ($P < 0.05$)。

2.4.2 GEPIA 数据库验证差异表达 为了进一步探讨其在 BC 中的特异性表达。通过 GEPIA 数据库再次验证,分析结果与 UALCAN 数据库验证吻合,ACTN2、IL-6、FOS、DMD 在 BC 中异常低表达(见图 7A),而 ALB、MSLN 在 BC 中高表达(见图 7B)。

2.5 差异基因对 BLCA 病人预后的影响 应用在线工具 Kaplan Meier Plotter (<http://kmplot.com/analysis/>)对 ACTN2、IL-6、FOS、DMD、ALB、MSLN 等关键基因进行预后价值分析,发现基因 IL-6、MSLN 的表达情况与 BC 预后相关有统计学意义,在 BC 中 IL-6 表达越高预后越好 ($HR = 0.46, P < 0.05$),MSLN 表达越高预后越差 ($HR = 2.27, P < 0.05$) (见图 8)。

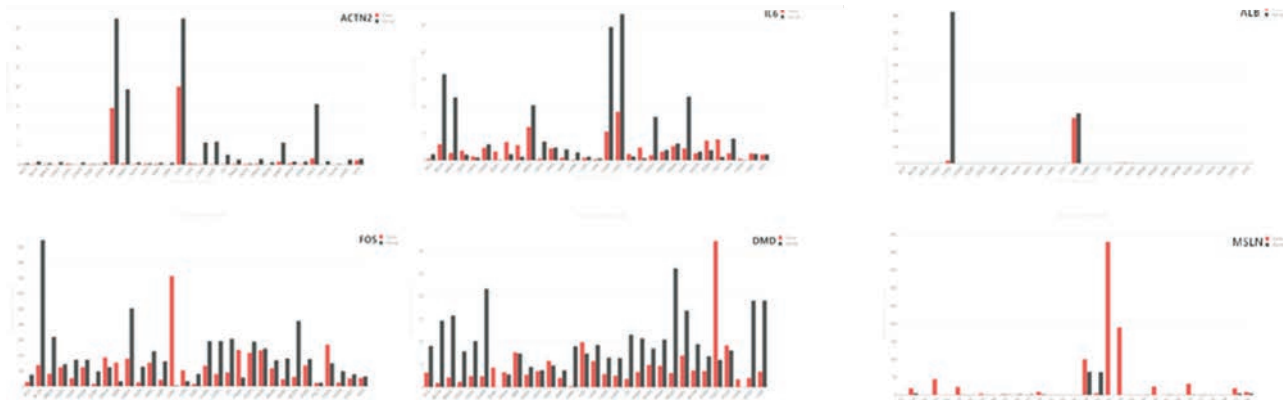
3 讨论

近年来,BC 的免疫靶向治疗越来越受到关注。以 PD-1/ PD-L1 抑制剂为代表的免疫靶向药物已在临床治疗 BC 取得了良好的结果^[6-7]。肿瘤免疫正在成为癌症诊断和治疗领域的重要环节^[8]。本研究通过生物信息学分析 BC 病人的 mRNA 表达,找出影响 BC 病人生存的因素。

在本研究中,我们筛选出的 1 538 个差异表达基因,构建了其编码蛋白相互作用网络,并进行富集分析。发现多条富集通路 with 肿瘤的发生发展相关。GO 分析结果表明这些差异基因多为胞外分泌体、细胞外间隙、核小体、中间丝等 CC。在生物功能方面主要参与核小体装配、染色质沉默、DNA 复制等过程,在分子功能方面主要富集在结构分子活性、序列特异性结合、蛋白异二聚化活性等方面。核小体

装配是指在核小体装配因子调节下,由 DNA 链和组蛋白组装成核小体的过程。DNA 复制过程中的核小体装配与正在进行的 DNA 合成联系紧密。这一过程被称为 DNA 复制偶联核小体装配,是染色质复制所必需的过程,对维持基因组和表观遗传的稳定性都有很大影响^[9]。结构分子活性被定义为有助于细胞内或细胞外复合物或组件的结构完整性的分

子的作用。KEGG 分析结果表明这些差异基因主要与癌症中的转录失调、钙信号通路、酪氨酸代谢、cGMP-PKG 信号通路相关。我们通过在线工具对 10 个关键基因进行预后分析,发现 MSLN、IL-6 等基因的表达情况与 BC 预后显著相关,MSLN 表达越高预后越差($P < 0.05$),IL-6 表达越高预后越好($P < 0.05$)。



A: ACTN2、IL-6、FOS、DMD在BC中异常低表达;B: ALB、MSLN在BC中高表达

图7 关键基因的差异表达(GEPIA)

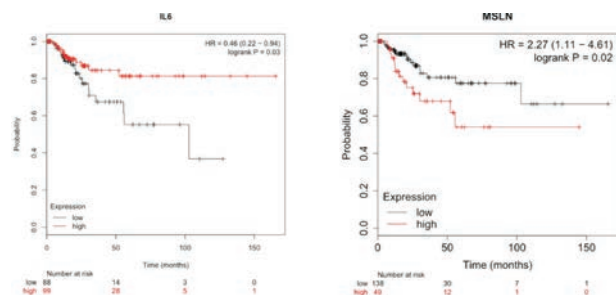


图8 关键基因的预后分析

MSLN 是一种由糖磷脂酰肌醇连接的细胞表面蛋白,通常在胸膜、腹膜和心包内的间皮细胞中表达。MSLN 基因可编码 71 000 的前体蛋白,该蛋白可被加工成脱落蛋白巨核细胞增强因子和膜结合蛋白^[10]。虽然目前 MSLN 的生物学功能仍不清楚,但在某些情况下,MSLN 的表达与肿瘤侵袭性的增加和不良的临床预后有关。一些研究分析了 MSLN 的表达对结直肠癌(CRC)病人生存的不良影响^[11-12]。INAGUMA 等^[13]的研究小组观察到 MSLN 在直肠癌中有明显表达,多达 60% 的病例表现出阳性。INOUE 等^[14]在研究中也分析了 MSLN 弥漫性表达对 II ~ IV 期直肠癌病人生存的影响,并将其表达确定为潜在的独立危险因素,发现 MSLN 在结直肠肿瘤中高表达,表达强度与恶性程度呈正相关性,且 MSLN 表达程度越高预后越差;此外,他们还揭示了直肠癌的转移与 MSLN 阳性呈弱正相关;并且,MSLN 在结肠癌的体外细胞增殖中具有积

极作用。在其他肿瘤类型中也已经报道了使用 MSLN 免疫组织化学进行病人预后的预测。在乳腺癌和肺腺癌的情况下,MSLN 的高表达常常预示着病人的预后不良^[15-16]。相反,在卵巢浆液性癌病人中,MSLN 的表达与病人存活时间延长相关^[17]。最近,HMELJAK 等^[18]通过对恶性胸膜间皮瘤进行全面分子分析,其也表现出 MSLN 的低表达。这些结果表明,MSLN 的异常表达在不同肿瘤中可能存在不同的生物学作用。在过去的几年中,已经研究了几种关于使用 MSLN 治疗肿瘤的策略,包括在胰腺癌导管腺癌中使用针对 MSLN 的单克隆抗体或携带毒素或细胞毒剂的蛋白质,含有识别 MSLN 的可变片段的嵌合 T 细胞,以及可以诱导针对 MSLN 的 T 细胞免疫应答的特定疫苗^[19-21]。抗间皮素 CAR-T 细胞也可有效抑制胰腺癌 PDX 模型的生长^[22]。

IL-6 是由各种细胞产生的一种多功能细胞因子,在信息传递,免疫细胞激活和调节,T 和 B 细胞激活,增殖和分化以及炎症反应中起重要作用^[23],其与包括乳腺癌^[24]、肺癌^[25]和卵巢癌^[26]等在内的多种肿瘤类型相关。IL-6 的抗凋亡和促血管生成作用可能在各种恶性肿瘤类型的发生,发展和转移密切相关^[27]。有研究^[28-29]显示,IL-6 的异常表达与非小细胞肺癌病人的肿瘤进展和总生存时间相关。降低 IL-6 的表达可以抑制肺癌干细胞的增殖^[30]。并且,术后血清 IL-6 水平越高,预示非小细胞肺

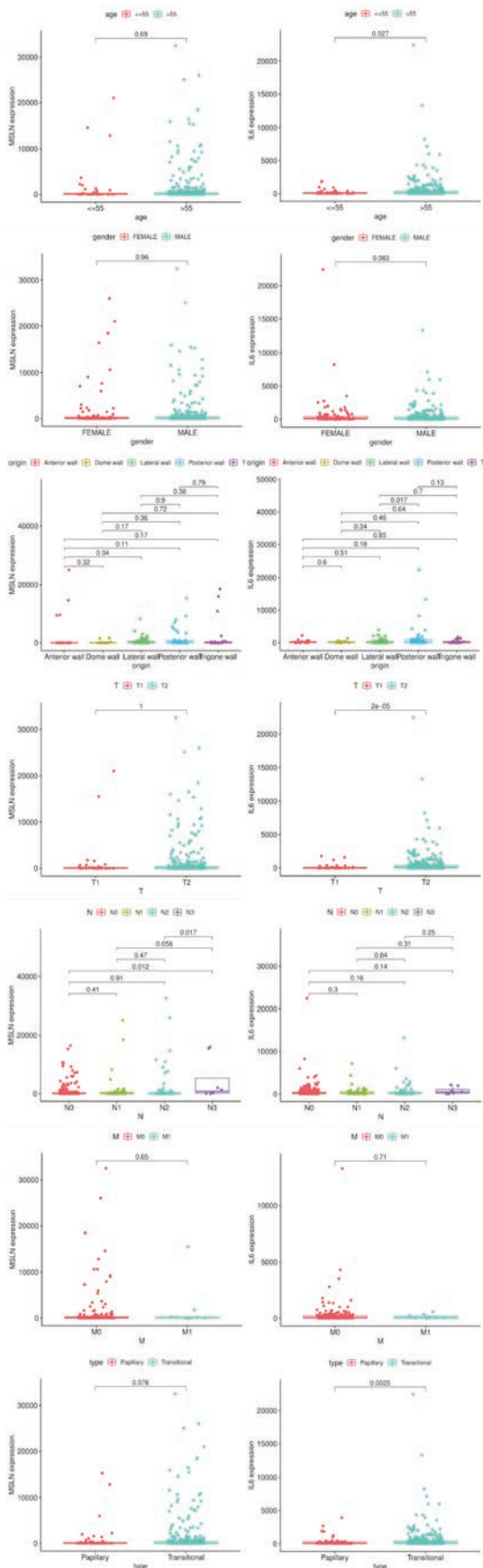


图9 关键基因的临床和病理相关性分析

癌病人术后早期复发的风险越高^[31]。目前,IL-6已被证实会影响肝癌的增殖,并在肝癌的发展和复发中发挥重要作用^[32]。据报道,IL-6可能通过介导各种信号通路来促进肿瘤类型的发展,其中最主要的机制是诱导STAT3磷酸化。IL-6/STAT3信号转导通路对于恶性肿瘤类型的发生和发展至关重要^[33]。IL-6介导的STAT3激活可能显著上调与肿瘤细胞增殖、凋亡、缺氧反应、转移和血管生成有关的许多基因的表达,并可能下调促凋亡基因的表达^[34-36]。IL-6可以结合糖蛋白130、诱导Janus激酶磷酸化,从而促进肝癌的发展^[37-38]。

综上所述,本研究利用生物信息学分析方法筛选出MSLN、IL-6等在BC中可能存在预后价值的关键基因,可以帮助我们进一步探究解BC潜在的分子发生发展机制,其靶向治疗价值和意义有待后续研究证实。

[参 考 文 献]

- [1] KOUTROS S, KOGEVINAS M, FRIESEN MC, *et al.* Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes[J]. *Environ Int*,2020,135:105346.
- [2] CUMBERBATCH MGK, JUBBER I, BLACK PC, *et al.* Epidemiology of bladder cancer; a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018[J]. *Eur Urol*,2018, 74(6):784.
- [3] BOKARICA P, HRKAC A, GILJA I. Re:J. Alfred Witjes, Thierry Lebret, Eva M. Compérat, *et al.* Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer[J]. *Eur Urol*, 2017,71:462.
- [4] LUZZAGO S, PALUMBO C, ROSIELLO G, *et al.* The effect of radical cystectomy on survival in patients with metastatic urothelial carcinoma of the urinary bladder[J]. *J Surg Oncol*, 2019,120(7):1266.
- [5] Bladder cancer;diagnosis and management of bladder cancer:© NICE (2015) Bladder cancer; diagnosis and management of bladder cancer[J]. *BJU Int*,2017,120(6):755.
- [6] ZSCHÄBITZ S, NIEGISCHE G. Second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma; Update immuno-oncology [J]. *Urologe A*, 2020,59(7):804.
- [7] SCHNEIDER AK, CHEVALIER MF, DERRÉ L. The multifaceted immune regulation of bladder cancer[J]. *Nat Rev Urol*,2019,16(10):613.
- [8] 郭晶晶,牟迪,韩颖,等. Cereblon 调节 T 细胞逆转 PD-1 抗体治疗肺癌耐药的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*,2021,24(1):49.
- [9] ZHANG W, FENG J, LI Q, *et al.* The replisome guides nucleosome assembly during DNA replication [J]. *Cell Biosci*, 2020,10:37.
- [10] SHIRAIISHI T, SHINTO E, YAMADERA M, *et al.* Significance of mesothelin expression in preoperative endoscopic biopsy

- specimens for colorectal cancer prognosis[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(43):3807.
- [11] SHIRAIISHI T, SHINTO E, MOCHIZUKI S, *et al.* Mesothelin expression has prognostic value in stage II/III colorectal cancer[J]. *Virchows Arch*, 2019, 474(3):297.
- [12] KIM H, CHUNG Y, PAIK SS, *et al.* Mesothelin expression and its prognostic role according to microsatellite instability status in colorectal adenocarcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(26):e16207.
- [13] INAGUMA S, WANG Z, LASOTA J, *et al.* Comprehensive immunohistochemical study of mesothelin(MSLN) using different monoclonal antibodies 5B2 and MN-1 in 1562 tumors with evaluation of its prognostic value in malignant pleural mesothelioma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16):26744.
- [14] INOUE S, TSUNODA T, RIKU M, *et al.* Diffuse mesothelin expression leads to worse prognosis through enhanced cellular proliferation in colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3):1741.
- [15] BARSOUM FS, AWAD AS, HUSSEIN NH, *et al.* MALAT-1: LncRNA ruling miR-182/PIG-C/mesothelin triad in triple negative breast cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(12):153274.
- [16] THOMAS A, CHEN Y, STEINBERG SM, *et al.* High mesothelin expression in advanced lung adenocarcinoma is associated with KRAS mutations and a poor prognosis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13):11694.
- [17] YEN MJ, HSU CY, MAO TL, *et al.* Diffuse mesothelin expression correlates with prolonged patient survival in ovarian serous carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(3 Pt 1):827.
- [18] HMEJAK J, SANCHEZ-VEGA F, HOADLEY KA, *et al.* Integrative molecular characterization of malignant pleural mesothelioma[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(12):1548.
- [19] NICHETTI F, MARRA A, CORTI F, *et al.* The role of mesothelin as a diagnostic and therapeutic target in pancreatic ductal adenocarcinoma: A comprehensive review[J]. *Target Oncol*, 2018, 13(3):333.
- [20] 张军,董雅璐. 靶向 MSLN 的 CAR-NK-92 细胞在胃癌中的抗肿瘤活性研究[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(19):11.
- [21] ZHANG J, KHANNA S, JIANG Q, *et al.* Efficacy of Anti-mesothelin Immunotoxin RG7787 plus Nab-Paclitaxel against Mesothelioma Patient-Derived Xenografts and Mesothelin as a Biomarker of Tumor Response[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(6):1564.
- [22] JIANG H, SONG B, WANG P, *et al.* Efficient growth suppression in pancreatic cancer PDX model by fully human anti-mesothelin CAR-T cells[J]. *Protein Cell*, 2017, 8(12):926.
- [23] 刘俊,吴继雄,张泽华,等. IL-6、TNF- α 与 APACHE II 评分判断 ICU 老年重症感染病人预后的价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(8):1048.
- [24] FU S, LIN J. Blocking interleukin-6 and interleukin-8 signaling inhibits cell viability, colony-forming activity, and cell migration in human triple-negative breast cancer and pancreatic cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(11):6271.
- [25] HUANG Q, ZHANG Z, LIAO Y, *et al.* 17 β -estradiol upregulates IL-6 expression through the ER β pathway to promote lung adenocarcinoma progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):133.
- [26] WANG Y, ZONG X, MITRA S, *et al.* IL-6 mediates platinum-induced enrichment of ovarian cancer stem cells[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(23):e122360.
- [27] 颜春辉,于燕妮,郭莉莉. 结直肠癌组织 STAT3、Foxp3、IL-6 表达与临床病理特征的相关性[J]. *贵州医科大学学报*, 2021, 46(1):85.
- [28] SU XH, ZHU YR, HOU YJ, *et al.* PVT1 induces NSCLC cell migration and invasion by regulating IL-6 via sponging miR-760[J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 54:101652.
- [29] KEEGAN A, RICCIUTI B, GARDEN P, *et al.* Plasma IL-6 changes correlate to PD-1 inhibitor responses in NSCLC[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e000678.
- [30] XIAO W, WANG L, HOWARD J, *et al.* TIMP-1-Mediated Chemoresistance via Induction of IL-6 in NSCLC[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8):1184.
- [31] RICE SJ, LIU X, ZHANG J, *et al.* Advanced NSCLC patients with high IL-6 levels have altered peripheral T cell population and signaling[J]. *Lung Cancer*, 2019, 131:58.
- [32] AN PP, FENG LN, ZHANG XX, *et al.* Association of interleukin-6 gene polymorphisms with the risk of hepatocellular carcinoma: An up-to-date meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(50):e23659.
- [33] YIN Z, MA T, LIN Y, *et al.* IL-6/STAT3 pathway intermediates M1/M2 macrophage polarization during the development of hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11):9419.
- [34] SREENIVASAN L, WANG H, YAP SQ, *et al.* Autocrine IL-6/STAT3 signaling aids development of acquired drug resistance in Group 3 medulloblastoma[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12):1035.
- [35] SŁAWIŃSKA M, ZABŁOTNA M, GLEŃ J, *et al.* STAT3 polymorphisms and IL-6 polymorphism are associated with the risk of basal cell carcinoma in patients from northern Poland[J]. *Arch Dermatol Res*, 2019, 311(9):697.
- [36] CHONG PSY, ZHOU J, LIM JSL, *et al.* IL-6 Promotes a STAT3-PRL3 Feedforward Loop via SHP2 Repression in Multiple Myeloma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18):4679.
- [37] SCHMIDT-ARRAS D, ROSE-JOHN S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6):1403.
- [38] MA H, YAN D, WANG Y, *et al.* Bazedoxifene exhibits growth suppressive activity by targeting interleukin-6/glycoprotein 130/signal transducer and activator of transcription 3 signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(5):1862.