

TYROBP 在脑胶质瘤中的表达特征及其临床预后意义

谭雯璐 李珩瑜 范文华 周含笑 刘幸 赵征 崔云

100070 北京市神经外科研究所

通信作者: 崔云, Email: cuiyun@bjtth.org

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.12.002

【摘要】目的 探讨酪氨酸激酶结合蛋白(TYROBP)基因在脑胶质瘤中的表达特征及其临床预后意义,为开发基于 TYROBP 的靶向治疗策略提供理论依据。**方法** 基于中国脑胶质瘤基因组图谱计划(CGGA)及癌症基因组图谱(TCGA)数据库开展多维度分析。首先,对 CGGA 数据库中 2 个独立队列(数据集 1 包含 325 例样本,数据集 2 包含 693 例样本)和 TCGA 数据库中的 1 个队列(数据集 3 包含 697 例样本)的转录组测序数据及相应临床资料进行回顾性研究,系统考察 TYROBP 基因表达与患者临床病理特征的关系。同时,于 2025 年 3—4 月收集北京天坛医院神经外科病理确诊的 6 例原发性胶质瘤手术标本,通过免疫组化技术检测 TYROBP 蛋白在不同病理类型肿瘤组织中的表达分布。进一步研究纳入 CGGA 数据库中 286 例胶质瘤患者的全外显子测序数据(数据集 4),依据 TYROBP 表达中位值($M=148.56$)将病例划分为 TYROBP 低表达组(表达量 ≤ 148.56 , $n=116$)和 TYROBP 高表达组(表达量 > 148.56 , $n=115$),比较两组间拷贝数变异特征及基因突变谱差异。生存分析采用 Kaplan-Meier 法评估 TYROBP 表达水平与患者总生存期的关联,并通过单因素及多因素 Cox 比例风险模型验证其预后价值。在机制探索方面,针对数据集 1 实施功能富集分析,阐明与 TYROBP 共表达基因参与的生物学过程;运用 CIBERSORT 算法定量分析肿瘤微环境中 22 种免疫细胞的浸润比例,探讨各免疫细胞亚群与 TYROBP 表达的相关模式。**结果** 数据集 1、2、3 中 TYROBP 基因表达水平随 WHO 分级(2~4 级)的提升而增加,差异均有统计学意义($F=38.379$ 、 14.681 、 76.724 , 均 $P < 0.01$)。异柠檬酸脱氢酶(IDH)野生型肿瘤的 TYROBP 表达水平明显高于 IDH 突变并伴 1p/19q 共缺失的病例[数据集 1 为(7.19 ± 0.10) vs (5.55 ± 0.11) ($F=54.120$, $P < 0.01$),数据集 2 为(7.54 ± 0.11) vs (6.54 ± 0.10) ($F=25.151$, $P < 0.01$),数据集 3 为(3.37 ± 0.17) vs (3.07 ± 0.17) ($F=171.19$, $P < 0.01$)。临床病理特征关联分析结果显示,原发肿瘤、低级别肿瘤以及 IDH 突变伴 1p/19q 共缺失病例的 TYROBP 表达较复发、高级别肿瘤及非 IDH 突变伴 1p/19q 共缺失病例低(均 $P < 0.01$)。数据集 1 的基因突变及拷贝数改变分析结果显示, TYROBP 高表达组的含 HECT 和 RLD 结构域的 E3 泛素连接酶 1(HERC1)4%(5/115)和血小板反应蛋白 1 型结构域含蛋白 7B(THSD7B)4%(5/115)突变率高于低表达组(均 0%) (均 $\chi^2=4.117$, 均 $P < 0.05$)。在数据集 1、数据集 2 和数据集 3 中, TYROBP 高表达组比低表达组的总生存期(OS)短(均 $P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示,胶质母细胞瘤(GBM) ($HR=2.218$, 95%CI: $1.438 \sim 3.422$, $P < 0.001$)、1p/19q 共缺失($HR=0.279$, 95%CI: $0.163 \sim 0.481$, $P < 0.01$)及 TYROBP 高表达($HR=1.582$, 95%CI: $1.155 \sim 2.168$, $P < 0.01$)均为影响胶质瘤患者预后的独立危险因素。功能富集分析表明, TYROBP 可能通过调控白细胞介导的免疫应答和免疫调节过程参与肿瘤微环境重塑。相关性分析显示,该基因与 M2 型巨噬细胞浸润程度呈正相关($r=0.42$, $P < 0.001$),与初始 CD4⁺ T 细胞浸润程度呈负相关($r=-0.45$, $P < 0.001$)。此外, TYROBP 表达与白细胞介导免疫中的多种关键基因密切相关,其中 CIQA($r=0.924$)、CIQC($r=0.904$)与其显著正相关,与 PIK3CB($r=-0.407$)、PIK3RI($r=-0.405$)呈显著负相关(均 $P < 0.05$)。**结论** TYROBP 的表达模式具有显著的肿瘤类型特异性,其表达水平不仅与患者预后密切相关,还在肿瘤免疫微环境调控中发挥重要作用。这些发现为开发基于 TYROBP 的靶向治疗策略提供了理论依据。

【关键词】 脑胶质瘤; 酪氨酸激酶结合蛋白基因; 免疫应答; 表达特征; 临床预后

基金项目: 国家自然科学基金(82472841);北京市卫生健康委员会事业发展计划(11000023T000002044300-5);北京市医院管理中心青年人才培养“青苗”计划(QML20230507)

Expression characteristics and clinical prognostic significance of *TYROBP* in gliomas Tan Wenlu,

Li Hengyu, Fan Wenhua, Zhou Hanxiao, Liu Xing, Zhao Zheng, Cui Yun

Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100070, China

Corresponding author: Cui Yun, Email: cuiyun@bjtth.org

【Abstract】 Objective To explore the expression characteristics and clinical prognostic significance of tyrosine kinase binding protein (*TYROBP*) gene in gliomas, providing a theoretical basis for developing targeted therapeutic strategies based on *TYROBP*. **Methods** This study conducted multidimensional analysis based on the Chinese Glioma Genome Atlas (CGGA) and The Cancer Genome Atlas (TCGA) databases. Firstly, a retrospective study was conducted on transcriptome sequencing data and corresponding clinical data from two independent cohorts in the CGGA database (Dataset 1 containing 325 samples and Dataset 2 containing 693 samples) and one cohort in the TCGA database (Dataset 3 containing 697 samples) to systematically investigate the relationship between *TYROBP* gene expression and patient clinical pathological characteristics. Concurrently, six surgical specimens of primary gliomas pathologically confirmed by the Department of Neurosurgery at Beijing Tiantan Hospital were collected between March and April 2025. Immunohistochemical techniques were employed to detect the expression distribution of the *TYROBP* in tumor tissues of different pathological types. Further research was conducted on the whole exome sequencing data of 286 glioma patients included in the CGGA database (Dataset 4). Based on the median *TYROBP* expression value ($M=148.56$), the cases were divided into *TYROBP* low expression group (expression level ≤ 148.56 , $n=116$) and *TYROBP* high expression group (expression level > 148.56 , $n=115$), and the copy number variation characteristics and gene mutation spectrums were compared between the two groups. Survival analysis employed the Kaplan-Meier method to evaluate the association between *TYROBP* expression levels and patient overall survival, with its prognostic value validated through univariate and multivariate Cox proportional hazards models. In terms of mechanism exploration, functional enrichment analysis was performed on Dataset 1 to elucidate the biological processes involving genes co-expressed with *TYROBP*. The CIBERSORT algorithm was employed to quantitatively analyze the infiltration proportions of 22 immune cells within the tumor microenvironment, investigating the correlation patterns between various immune cell subpopulations and *TYROBP* expression. **Results** In Dataset 1, Dataset 2, and Dataset 3, the expression levels of the *TYROBP* gene increased with higher WHO grades (2–4), with all differences being statistically significant ($F=38.379$, 14.681 , 76.724 ; all $P < 0.01$). *TYROBP* expression levels were statistically higher in wild-type isocitrate dehydrogenase (*IDH*) tumors compared to *IDH*-mutant tumors with 1p/19q deletion [Dataset 1: (7.19 ± 0.10) vs. (5.55 ± 0.11) ($F=54.120$, $P < 0.01$); Dataset 2: (7.54 ± 0.11) vs. (6.54 ± 0.10) ($F=25.151$, $P < 0.01$), Dataset 3: (3.37 ± 0.17) vs. (3.07 ± 0.17) ($F=171.19$, $P < 0.01$)]. Correlation analysis of clinical pathological characteristics revealed that *TYROBP* expression was statistically lower in primary tumors, low-grade tumors, and *IDH*-mutant cases with 1p/19q co-deletion compared to recurrent tumors, high-grade tumors, and non-*IDH*-mutant cases with 1p/19q co-deletion ($P < 0.01$). The analysis of gene mutations and copy number changes in Dataset 1 showed that the mutation rates of E3 ubiquitin ligase 1 containing HECT and RLD domains (*HERC1*) [4% (5/115)] and thrombospondin type 1 domain containing protein 7B (*THSD7B*) [4% (5/115)] in the *TYROBP* high expression group were higher than those in the low expression group (both 0%), and the differences were statistically significant (both $\chi^2=4.117$, both $P < 0.05$). In Dataset 1, Dataset 2, and Dataset 3, the overall survival (OS) of the *TYROBP* high expression group was shorter than that of the low expression group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that glioblastoma (GBM) [$HR=2.218$, 95% CI (1.438, 3.422), $P < 0.001$], 1p/19q co-deletion [$HR=0.279$, 95% CI (0.163, 0.481), $P < 0.01$], and *TYROBP* overexpression [$HR=1.582$, 95% CI (1.155, 2.168), $P < 0.01$] were independent risk factors of the prognosis of glioma patients, and the differences were statistically significant. Functional enrichment analysis indicated that *TYROBP* participated in tumor microenvironment remodeling by regulating leukocyte-mediated immune responses and immunomodulatory processes. Correlation analysis revealed that this gene was positively correlated with the degree of M2 macrophage infiltration ($r=0.42$, $P < 0.001$) and negatively correlated with the degree of initial CD4⁺ T cell infiltration ($r=-0.45$, $P < 0.001$), with statistically significant differences. The expression of *TYROBP* was closely related to multiple key genes in leukocyte-mediated immunity. *CIQA* ($r=0.924$) and *CIQC* ($r=0.904$) were significantly positively correlated with *TYROBP* expression, and significantly negatively correlated with *PIK3CB* ($r=-0.407$) and *PIK3R1* ($r=-0.405$), with statistically significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusions** This study confirms that the expression pattern of *TYROBP* exhibits significant tumor type specificity. Its expression levels are not only closely associated with patient prognosis but also play a crucial role in regulating the tumor immune microenvironment. These findings provide a theoretical basis for developing targeted therapeutic strategies based on *TYROBP*.

【Key words】 Glioma; Tyrosine kinase binding protein gene; Immunity; Expression characteristics; Clinical prognosis

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82472841); Career Development Plan of Beijing Municipal Health Commission (11000023T000002044300-5); Young Talent Cultivation "Qingmiao" Plan of Beijing Hospital Authority (QML20230507)

酪氨酸激酶结合蛋白(tyrosine kinase binding protein, TYROBP), 也被称为 DAP12(DNAX activation protein 12), 是一种 I 型跨膜蛋白, 最初被描述为自然杀伤(natural killer, NK) 细胞的受体激活亚基成分^[1]。TYROBP 通过影响免疫细胞炎症因子的分泌, 参与并驱动机体的炎症反应^[2]。髓系细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1) 是一种主要表达于髓系细胞的免疫球蛋白超家族受体, 自身不具备完整的胞内信号结构域, 需要与 TYROBP 配对方能传递信号。当 TYROBP 与 TREM-1 结合后, TREM-1 经多聚化被激活, 在单核细胞和中性粒细胞内增强 Toll 样受体介导的炎症信号^[3]。已有研究表明, TYROBP 作为小胶质细胞内的关键信号适配蛋白, 可通过与 TREM-2 等受体形成复合物并依赖免疫受体酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM) 信号调节其活化及极化状态^[4]。在 AD 中 TYROBP 的转录在募集的小胶质细胞中特异性上调^[5]。并且在胰腺癌的进展过程中, TYROBP 通过驱动肿瘤相关巨噬细胞向 M2 型极化, 显著促进了肿瘤的扩散^[6]; 同时在肝癌中, TYROBP/ITAM-2 信号通路在促进肝癌细胞恶性增殖方面发挥了重要作用^[7]。既往研究已证实, TYROBP 在低级别脑胶质瘤中高表达, 并与不良预后密切相关, 其可能通过激活趋化因子、Janus 激酶-信号转导和转录激活因子(janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) 及核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domains, NOD) 样受体等免疫相关信号通路, 促进免疫抑制型髓系细胞浸润, 从而重塑肿瘤免疫微环境并加速肿瘤进展^[8]。然而, 目前尚缺乏对 TYROBP 在胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM) 中的系统性分析。本研究基于中国脑胶质瘤基因组图谱计划(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA)^[9] 及癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库, 综合分析 TYROBP 在 GBM 中的表达特点、预后意义及其与肿瘤免疫微环境构成的关系, 并探索了 TYROBP 相关的信号通路和免疫细胞亚群, 为阐明其在 GBM 免疫调控及肿瘤进展中的潜在机制提供新证据, 也为其作为潜在治疗靶点和预后标志物的临床转化提供借鉴。

一、材料与方法

1. 研究对象: 脑胶质瘤患者的 mRNA 测序数据和相关临床信息来自 CGGA 数据库(<http://cgga.org.cn/>) 及 TCGA(<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 数据库。CGGA mRNAseq_325 数据集(数据集 1) 共包括 325 例患者; CGGA mRNAseq_693 数据集(数据集 2) 共收录了 693 例患者; 从 TCGA 数据库获取 697 例脑胶质瘤患者的肿瘤组织转录组 RNA-Seq 数据及临床资料(数据集 3); 从 CGGA 数据库中获取了 286 例 WHO 2~4 级弥漫性脑胶质瘤患者的全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES) 数据^[10](数据集 4)。于 2025 年 3—4 月收录来自首都医科大学附属北京天坛医院手术诊断的 6 例原发性脑胶质瘤, 其中 2 例少突胶质细胞瘤、2 例星形细胞瘤和 2 例 GBM。本研究经首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会批准(批准号: KY2024-206-01), 患者及其家属在充分知情后自愿签署同意书。研究对象纳入标准: 患者经手术切除并由病理科确诊的原发性脑胶质瘤患者; 年龄均 ≥ 18 岁; 临床及病理资料完整; 均为首次接受手术治疗且术前未行放疗、化疗或其他抗肿瘤治疗; 术中获取的肿瘤组织质量均符合后续检测要求。排除标准: 转移性脑肿瘤及合并严重系统性疾病的患者; 随访信息不完整以及标本量不足者。

2. 方法: (1) 免疫组化染色。6 例脑胶质瘤样本经石蜡包埋, 切片去石蜡, 柠檬酸缓冲液修复抗原并阻断内源性过氧化物酶活性, 加入中国百远公司生产的 TYROBP 抗体(1:200), 使用 UltraPATH 全自动免疫组化染色机(UM-1600, 中杉金桥) 和配套的 UltraPATH Plus DAB 染色试剂盒(UM-9002, 中杉金桥) 进行染色, 滨松 S60 扫描仪扫描, 实验方法参考已发表的文章^[11]。(2) 临床信息分析。在本研究中, 所有数据集的 TYROBP 相对表达量均进行 \log_2 对数转换。分析脑胶质瘤患者的临床病理特征(主要包括性别、原发性/复发性肿瘤、组织学分型、年龄、WHO 分级、已知的分子病理学指标以及生存和治疗信息) 与 TYROBP 基因表达的关系。(3) 拷贝数变异和突变分析。据 TYROBP 表达中位数($M=148.56$), 共纳入 231 例同时具备数据集 1、数据集 2 及数据集 4 完整测序信息的样本, 并按 TYROBP 表达中位数分为 TYROBP 低表达组(表达量 ≤ 148.56 , $n=116$)

和 *TYROBP* 高表达组(表达量 > 148.56 , $n=115$)。使用 Burrows-Wheeler Aligner (BWA) 软件^[12] 将 WES 数据映射到参考人类基因组(hg19)。使用 CNVkit 软件^[13] 估算胶质瘤中特征基因的拷贝数变异和突变状态。 \log_2 (比值) > 0.5 定义为拷贝数增加, \log_2 (比值) < -1.0 定义为拷贝数减少^[14]。(4) 生物功能分析。在数据集 1 中, 采用 Pearson 相关性分析筛选与 *TYROBP* 呈显著正相关($r > 0.6$, $P < 0.05$) 和显著负相关($r < -0.4$, $P < 0.05$) 的基因, 并对筛选得到的共表达基因进行热图分析, 以展示其表达模式。从 GSEA 网站(<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/human/collections.jsp>) 下载基因本体(Gene Ontology, GO) 基因集中的生物过程(biological process, BP) 相关基因集, 并对 *TYROBP* 共表达基因通道进行基因组富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)^[15]。(5) 免疫细胞浸润分析。对数据集 1 的数据使用 CIBERSORT 软件(<https://cibersortx.stanford.edu/>)^[16] 进行免疫细胞浸润分析。选择 LM22(基因标签), 下载基因表达谱并进行在线分析, 从基因表达谱中获得每个样本的 22 种细胞组成, 分析不同免疫细胞亚群与 *TYROBP* 表达水平的相关性, 评估脑胶质瘤中不同免疫细胞类型的浸润程度。(6) 免疫调节基因相关性分析。从数据集 1 转录组数据中提取 *TYROBP* 基因和 5 类免疫途径的标记基因(趋化因子标记基因 28 个、受体标记基因 16 个、主要组织相容性复合体标记基因 25 个、免疫抑制标记基因 15 个、免疫刺激标记基因 20 个) 在各个样本中的表达数据, 分析 *TYROBP* 和 5 类免疫途径的标记基因的相关性。

3. 统计学方法: 采用 R 4.1.1 软件和 SPSS 12.0 统计软件进行绘图和数据处理。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态分布检验, 符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较 Mann-Whitney U 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料用频数、百分数(%) 表示, 组内比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析或者 Spearman 相关分析评估 *TYROBP* 与免疫调节基因的相关性。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 采用 Log-rank 检验比较总生存期(overall survival, OS) 差异, 并在数据集 1 进行单因素和多因素 Cox 回归分析评估预后影响因素。双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. *TYROBP* 在不同类型脑胶质瘤中的表达情况: 数据集 1 中 WHO 病理分级 2 级 103 例, 3 级 79 例, 4 级 139 例, 未知分级 4 例; 异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, *IDH*) 野生型 145 例, *IDH* 突变伴 1 号染色体短臂与 19 号染色体长臂(以下简称 1p/19q) 共缺失 63 例, *IDH* 突变伴 1p/19q 非共缺失 109 例。数据集 2 中 WHO 分级 2 级 188 例, 3 级 255 例, 4 级 249 例, 未知 1 例; *IDH* 野生型 247 例, *IDH* 突变伴 1p/19q 共缺失 119 例, *IDH* 突变伴 1p/19q 非共缺失 206 例。数据集 3 中 WHO 分级 2 级 222 例, 3 级 246 例, 4 级 166 例; *IDH* 野生型 250 例, *IDH* 突变伴 1p/19q 共缺失 172 例, *IDH* 突变伴 1p/19q 非共缺失 279 例。见表 1。*TYROBP* 表达水平在 3 组数据集中均随 WHO 分级升高而递增($P < 0.01$); *IDH* 突变伴 1p/19q 共缺失组最低, 低于非共缺失及野生型(均 $P < 0.01$)。免疫组化结果显示, 与转录组数据高度吻合, *TYROBP* 蛋白在少突胶质细胞瘤、星形细胞瘤和 GBM 中的表达呈阶梯式上升。见图 1。

2. *TYROBP* 基因表达水平与脑胶质瘤患者临床特征相关性分析: 在数据集 1 中, 325 例患者包括男 203 例、女 122 例; O^6 -甲基鸟嘌呤-DNA 甲基化转移酶(O^6 -methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 甲基化 157 例、未甲基化 149 例; 病理学分型主要包括 GBM 139 例、间变性星形细胞瘤(anaplastic astrocytoma, AA) 62 例、星形细胞瘤(astrocytoma, A) 56 例、少突胶质细胞瘤(oligodendroglioma, O) 52 例和间变性少突胶质细胞瘤(anaplastic oligodendroglioma, AO) 12 例; 原发 229 例、复发 92 例; 放疗 244 例、化疗 193 例; 死亡 220 例、生存 96 例。在数据集 2 中, 693 例患者包括男 398 例、女 295 例; MGMT 甲基化 315 例、未甲基化 227 例; 病理学分型主要包括 GBM 249 例、A 119 例、AA 152 例、AO 82 例、间变性少突星形细胞瘤(anaplastic oligodendrocyte astrocytoma, AOA) 21 例、O 60 例和少突星形胶质细胞瘤(oligodendrocyte astrocytoma, OA) 9 例; 原发 422 例、复发 271 例; 放疗 510 例、化疗 486 例; 死亡 397 例、生存 266 例。两组数据均显示, *TYROBP* 表达水平在原发性及低级别脑胶质瘤中均低于复发性及高级别脑胶质瘤(均 $P < 0.001$); *IDH* 突变伴 1p/19q 共缺失患者的表达水平均显著降低(均 $P < 0.001$)。生存分析提示低表达组患者的整体生存期更长($P < 0.001$), 且 MGMT 启动子甲基化比例更高($P=0.009$)。性别、年龄及放化疗状态与表达水平无显著相关($P > 0.1$)。结果一致提示, *TYROBP*

表1 *TYROBP*在不同分组脑胶质瘤患者中的表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	数目	表达水平	F 值	P 值
WHO 分级				
数据集 1				
2 级	103	5.92 ± 0.10 ^a	38.379	<0.001
3 级	79	6.52 ± 0.12 ^{ab}		
4 级	139	7.17 ± 0.10 ^b		
数据集 2				
2 级	188	6.91 ± 0.13 ^a	14.681	<0.001
3 级	255	7.04 ± 0.10 ^a		
4 级	249	7.71 ± 0.11		
数据集 3				
2 级	222	3.19 ± 0.18 ^a	76.724	<0.001
3 级	246	3.24 ± 0.19 ^{ac}		
4 级	166	3.41 ± 0.15		
分子分型分组				
数据集 1				
<i>IDH</i> 突变伴 1p/19q 共缺失	63	5.55 ± 0.11	54.120	<0.001
<i>IDH</i> 突变无 1p/19q 共缺失	109	6.45 ± 0.09 ^a		
<i>IDH</i> 野生型	145	7.19 ± 0.10 ^{ab}		
数据集 2				
<i>IDH</i> 突变伴 1p/19q 共缺失	119	6.54 ± 0.10	25.151	<0.001
<i>IDH</i> 突变无 1p/19q 共缺失	206	7.69 ± 0.08 ^a		
<i>IDH</i> 野生型	247	7.54 ± 0.11 ^{ab}		
数据集 3				
<i>IDH</i> 突变伴 1p/19q 共缺失	172	3.07 ± 0.17	171.19	<0.001
<i>IDH</i> 突变无 1p/19q 共缺失	279	3.28 ± 0.15 ^a		
<i>IDH</i> 野生型	250	3.37 ± 0.17 ^{ac}		

注: *TYROBP* 酪氨酸激酶结合蛋白; WHO 世界卫生组织; *IDH* 异柠檬酸脱氢酶; 在 WHO 分级中, 与 4 级组比较, ^a $P < 0.001$; 与 2 级组比较, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.05$; 在分子分型分组中, 与 *IDH* 突变伴 1p/19q 共缺失组比较, ^a $P < 0.001$; 与 *IDH* 突变无 1p/19q 共缺失组比较, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.001$

高表达与肿瘤恶性程度升高及不良预后相关, 而低表达则与良性分子特征和更佳生存结局相关。见图 2。

3. 不同 *TYROBP* 表达水平的脑胶质瘤基因组变异特征: *TYROBP* 高表达组患者 *HERC1* 与 *THSD7B* 的突变频率高于低表达组; 拷贝数变异分析显示, *TYROBP* 低表达组在多个位点呈现更高的缺失率, 而高表达组则在若干基因上出现更频繁的扩增(均 $P < 0.05$)。见表 2。

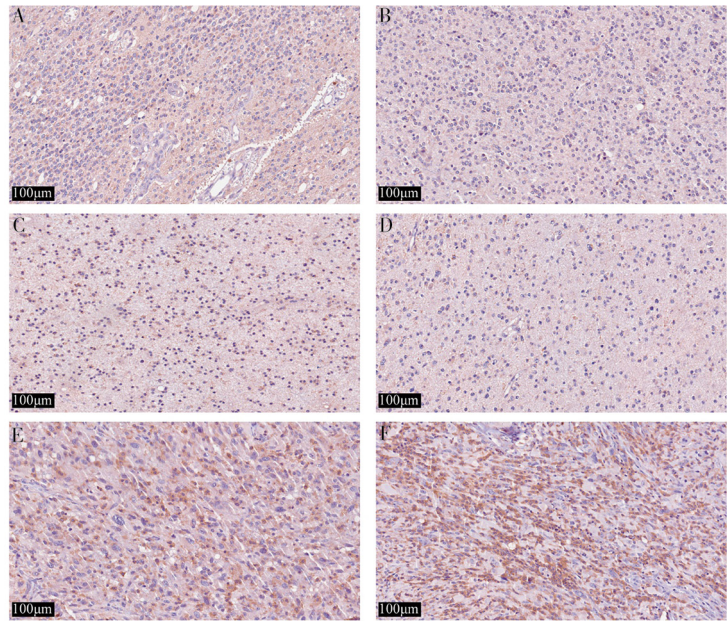
4. *TYROBP* 表达水平对脑胶质瘤患者 OS 的影响: 对数据集 1、数据集 2 和数据集 3 分析结果显示, 在全级别组、MGMT 启动子甲基化组、*IDH* 突变型组中均表现为 *TYROBP* 高表达组的 OS 短于 *TYROBP* 低表达组(均 $P < 0.05$)。在 GBM 组中, 也能看到相似的趋势。见图 3。

5. 脑胶质瘤患者生存预后的 Cox 回归分析: 基于数据集 1 中 309 例具有完整随访资料的患者, 单因素分析结果显示, 患者发病年龄、肿瘤复发状态、GBM 病理分型、放疗治疗、化疗治疗、*IDH* 突变状态、1p/19q 共缺失以及 *TYROBP* 高表达均与生存时间显著相关(均 $P < 0.05$)。多因素 Cox 回归模型进一步证实, 发病年龄、复发状态、GBM 分型、1p/19q 共缺失和 *TYROBP* 表达水平是影响患者预后的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 3。

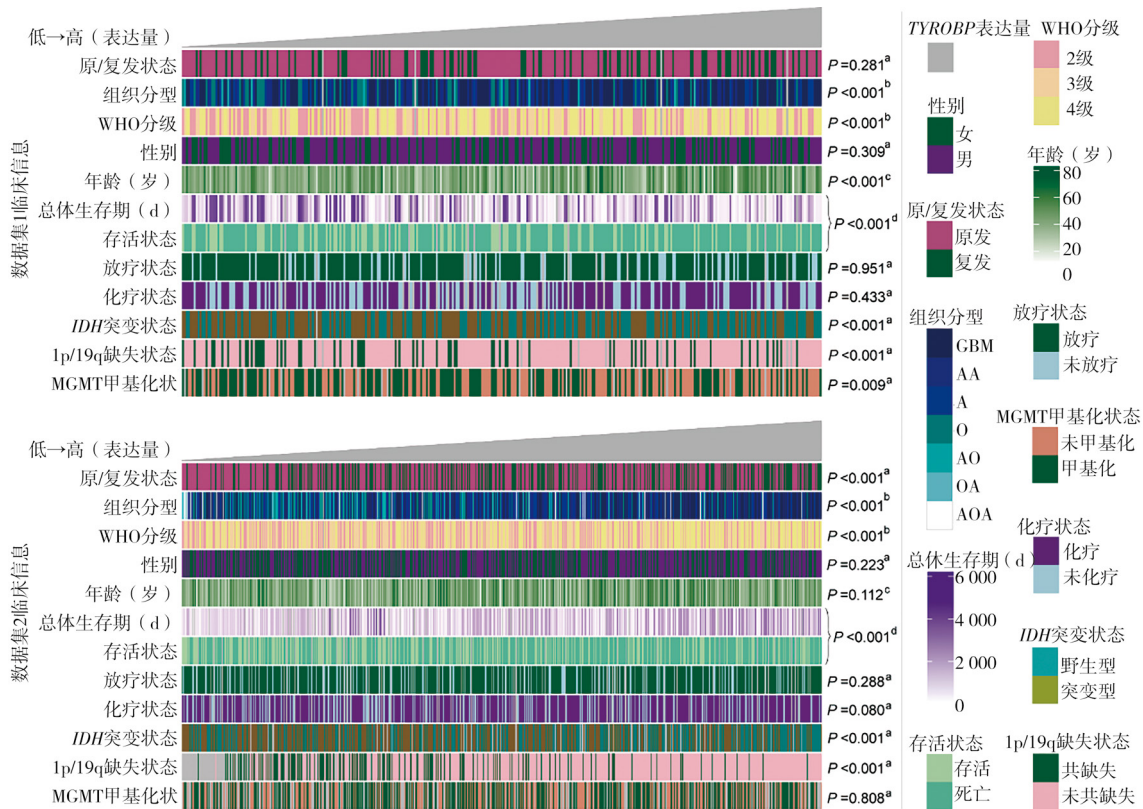
6. 生物功能分析结果: 231 例样本共筛选出 587 个与 *TYROBP* 阳性共表达和 670 个阴性共表达基因。*TYROBP* 的阳性共表达基因主要参与免疫相关功能, 如白细胞介导免疫、淋巴细胞介导免疫和免疫效应过程的调节; 而 *TYROBP* 的阴性共表达基因在胶质瘤中更为集中于神经突触功能等方面(图 4A, 仅展示前 10 项功能分析)。GSEA 分析显示, *TYROBP* 高表达样本中白细胞介导的免疫反应显著富集(图 4B)。相关性分析结果显示, 白细胞介导免疫中的基因与 *TYROBP* 表达呈高相关性(图 4C)。*CIQA*(补体 C1qA 链, $r=0.924$)、*CIQC*(补体 C1qC 链, $r=0.904$)、*PTPN6*(蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 6, $r=0.888$)、*CIQB*(补体 C1qB 链, $r=0.879$) 以及 *BATF*(BATF 转录因子, $r=0.879$) 表达量与 *TYROBP* 表达量显著正相关; *PIK3CB*(磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基 β , $r=-0.407$)、*PIK3RI*(磷脂酰肌醇-3-激酶调节亚基 α , $r=-0.405$)、*KIF5B*(驱动蛋白家族成员 5B, $r=-0.373$)、*SLC18A2*(囊泡单胺转运体 2, $r=-0.347$) 和 *SUSD4*(寿司结构域含蛋白 4, $r=-0.355$) 表达量与 *TYROBP* 表达量显著负相关(图 4D ~ E)。

7. *TYROBP* 表达水平与不同免疫细胞亚群之间的相关性: 通过系统评估 22 种免疫细胞亚群的浸润比例, 结果显示, M2 型巨噬细胞的浸润程度与 *TYROBP* 表达呈现最强的正相关关系($r=0.42$, $P < 0.001$), 初始 CD4⁺ T 细胞的浸润程度与 *TYROBP* 表达呈现最强的负相关关系($r=-0.45$, $P < 0.001$)。其他髓系细胞(如 M0 型巨噬细胞, $r=0.21$, $P < 0.05$)和部分淋巴细胞亚群(如滤泡辅助性 T 细胞, $r=-0.31$, $P < 0.05$)也与 *TYROBP* 表达呈中等程度的相关性。

8. 免疫调节基因相关性分析: 结果显示, 在趋化因子标记基因中, *TYROBP* 与 C-X-C 趋化因子配体 9(*CXCL9*)、*CXCL10*、C-C 趋化因子配体 2(*CCL2*) 等多个基因呈强正相关(均 $r > 0.6$, 均 $P < 0.001$); 在受体标记基因中, 与 C-C 趋化因子受体 1(*CCR1*)、*CCR5*、C-X-C 趋化因子受体 3(*CXCR3*) 等受



注：A、B 为少突胶质细胞瘤的组织切片；C、D 为星形细胞瘤的组织切片；E、F 为胶质母细胞瘤的组织切片；均为免疫组化染色；TYROBP 酪氨酸激酶结合蛋白
图 1 TYROBP 在不同组织分型脑胶质瘤中的表达情况



注：WHO 世界卫生组织；IDH 异柠檬酸脱氢酶；MGMT O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基化转移酶；TYROBP 酪氨酸激酶结合蛋白；GBM 胶质母细胞瘤；AA 间变性星形细胞瘤；A 星形细胞瘤；O 少突胶质细胞瘤；AO 间变性少突胶质细胞瘤；OA 少突星形胶质细胞瘤；AOA 间变性少突星形细胞瘤；^a两组间 Wilcoxon 秩和检验，^b多组间单因素方差分析，^cSpearman 相关性检验，^dlog-rank 检验

图 2 TYROBP 基因表达水平与脑胶质瘤患者临床特征关联图

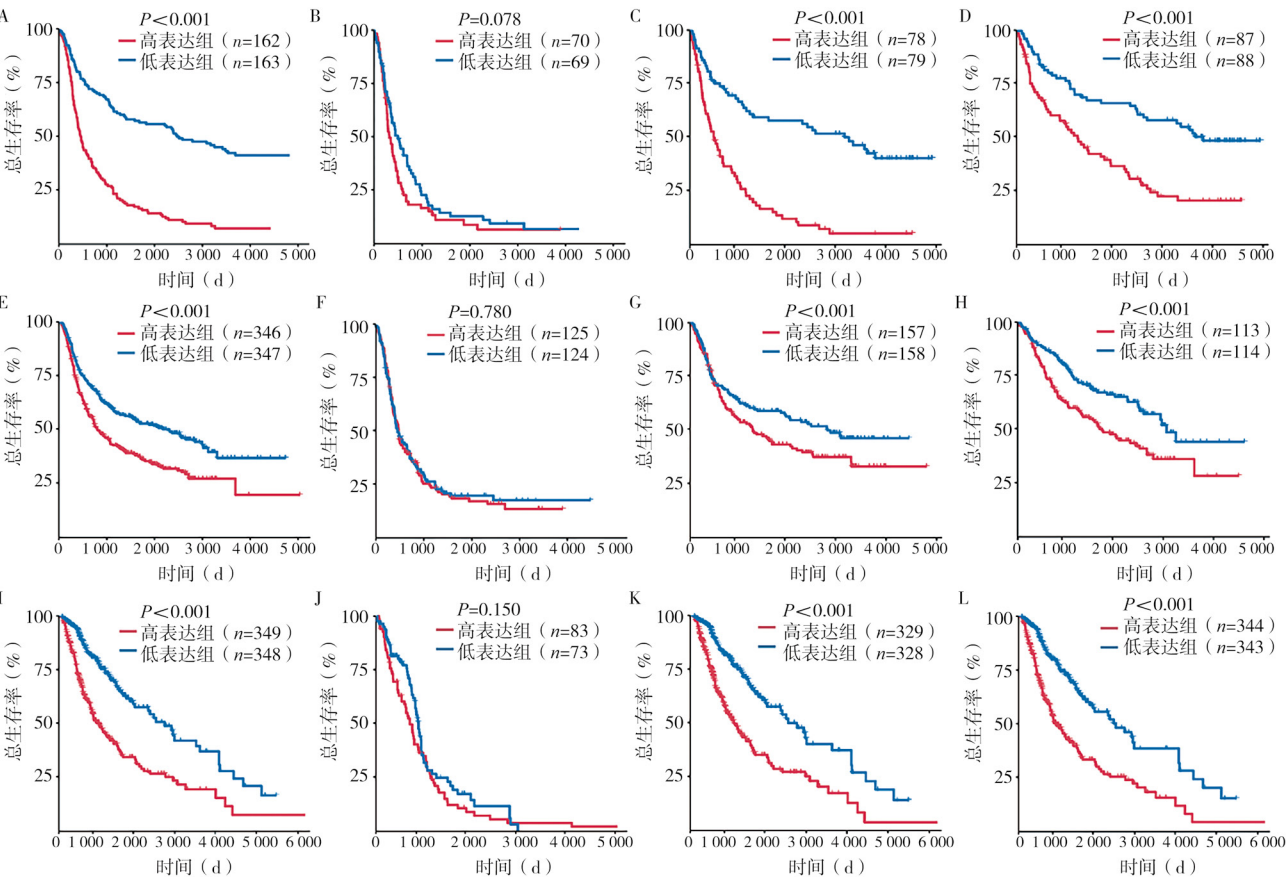
体分子表达水平显著正相关($r=0.4 \sim 0.6$, 均 $P < 0.001$); 在主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) 标记基因中, TYROBP 与人类白

细胞抗原 DRA(HLA-DRA)、人类白细胞抗原 DRB1 (HLA-DRB1)、 $\beta 2$ 微球蛋白(B2M)、转运相关抗原处理因子 1(TAP1) 等抗原呈递相关分子呈强正相关关

表 2 不同 *TYROBP* 表达水平的脑胶质瘤基因组变异特征出现频率比较 [例(%)]

组别	例数	<i>HERC1</i>	<i>THSD7B</i>	<i>MIR3937</i>	<i>PLCXD1</i>	<i>GTPBP6</i>	<i>PPP2R3B</i>	<i>PUDP</i>	<i>TSC22D3</i>	<i>GZF1</i>	<i>NXT1</i>	<i>SETD2</i>	<i>CST7</i>	<i>APMAP</i>	<i>NKX2-4</i>
<i>TYROBP</i> 低表达组	116	0(0)	0(0)	44(38)	40(34)	40(34)	40(34)	36(31)	23(20)	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
<i>TYROBP</i> 高表达组	115	5(4)	5(4)	25(22)	22(19)	21(18)	21(18)	19(17)	9(8)	10(9)	10(9)	10(9)	8(7)	8(7)	7(6)
χ^2 值		4.117	4.117	7.562	5.192	5.437	5.437	4.457	5.189	8.710	8.710	10.786	8.514	8.514	7.476
<i>P</i> 值		0.043	0.043	0.006	0.023	0.020	0.020	0.035	0.023	0.003	0.003	0.001	0.004	0.004	0.006

注: *TYROBP* 酪氨酸激酶结合蛋白; *HERC1* HECT结构域和富含 Cys 的蛋白 1; *THSD7B* T 同源蛋白 7B; *MIR3937* 微小 RNA3937; *PLCXD1* 磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C-XD1; *GTPBP6* GTP 结合蛋白 B6; *PPP2R3B* 蛋白磷酸酶 2A 调节亚基 B3; *PUDP* 腺苷酸磷酸二磷酸核苷酶; *TSC22D3* TSC22 结构域蛋白 3; *GZF1* GZ 伽马因子 1; *NXT1* N 核质运输因子 1; *SETD2* SET 结构域蛋白 2; *CST7* 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 7; *APMAP* 黏附性蛋白 APMAP; *NKX2-4* NK 家族转录因子 2-4



注: A 为数据集 1 全级别组生存分析图; B 为数据集 1 GBM 组生存分析图; C 为数据集 1 MGMT 甲基化组生存分析图; D 为数据集 1 *IDH* 突变组生存分析图; E 为数据集 2 全级别组生存分析图; F 为数据集 2 GBM 组生存分析图; G 为数据集 2 MGMT 甲基化组生存分析图; H 为数据集 2 *IDH* 突变组生存分析图; I 为数据集 3 全级别组生存分析图; J 为数据集 3 GBM 组生存分析图; K 为数据集 3 MGMT 甲基化组生存分析图; L 为数据集 3 *IDH* 突变组生存分析图; GBM 胶质母细胞瘤; MGMT O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基化转移酶; *IDH* 异柠檬酸脱氢酶; *TYROBP* 酪氨酸激酶结合蛋白

图 3 *TYROBP* 表达量与脑胶质瘤患者临床预后关联的生存分析

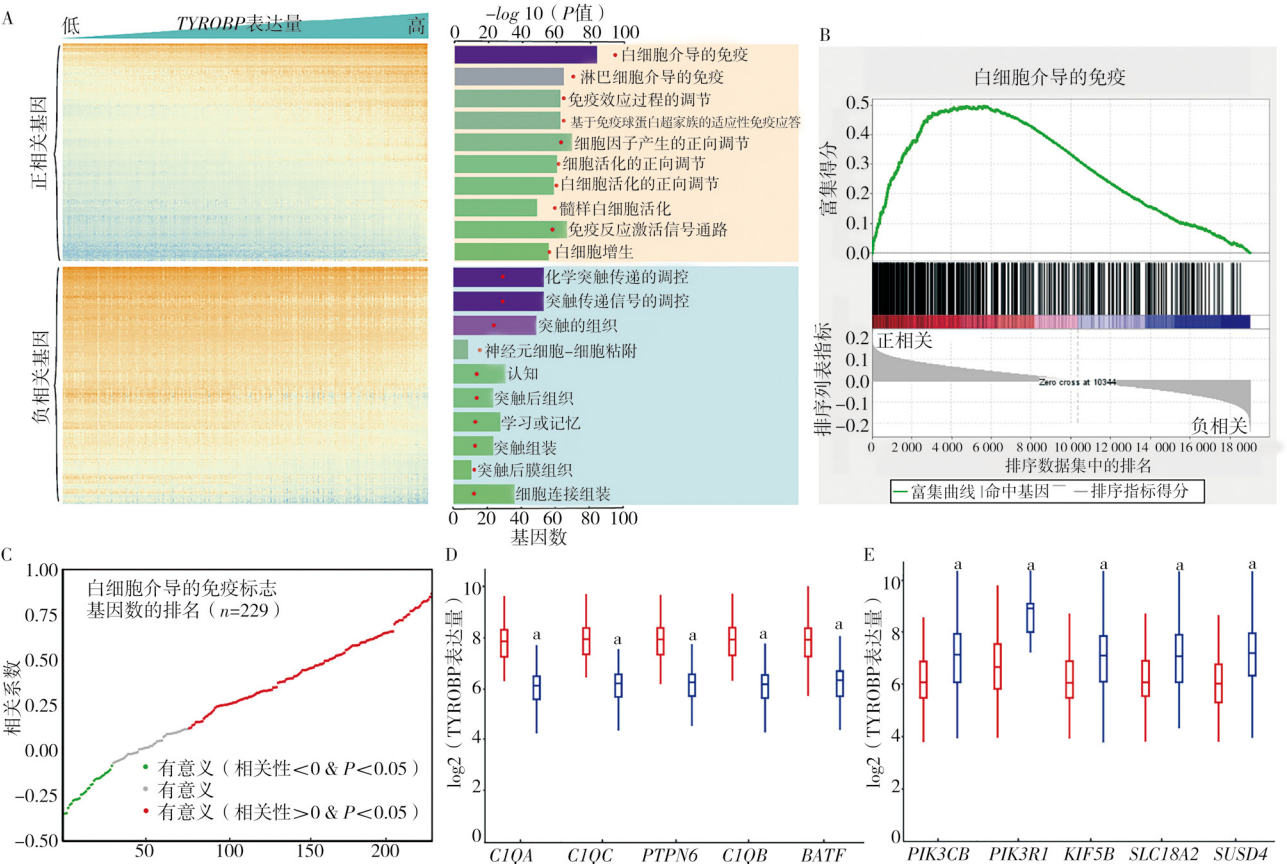
系(均 $r > 0.5$, 均 $P < 0.001$); 在免疫抑制标记基因中, 与 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 域(*TIGIT*)、淋巴细胞激活基因 3(*LAG3*)、程序性死亡蛋白 1(*PDCD1*)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(*CTLA4*) 等免疫检查点分子表达呈正相关($r = 0.3 \sim 0.5$, 均 $P < 0.001$); 在免疫刺激标记基因中, *TYROBP* 与 *CD86*、*CD40*、肿瘤坏死因子受体超家族成员 9(*TNFRSF9*)、*TNFSF14* 等共刺激分子表达水平显著正相关(均 $r > 0.4$, 均 $P < 0.001$)。

讨论 脑胶质瘤作为 CNS 最具侵袭性的肿瘤类型, 其发病率占有所有颅内恶性肿瘤的 80% 左右^[17]。特别是 GBM 病例的中长期生存率极低, 统计数据显示仅有低于 10% 的患者能够存活超过 5 年^[18-19]。*TYROBP* 作为一种重要的跨膜信号蛋白, 其编码产物在调控小胶质细胞功能中具有重要作用。既往研究表明, DAPI2 依赖的信号通路可促进小胶质细胞释放炎症因子, 从而加重神经损伤后的痛觉过敏^[20]。然而, *TYROBP* 在脑胶质瘤中所发挥的生物学作用

表3 309例脑胶质瘤患者生存预后的Cox回归分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR 值	P 值	95%CI	HR 值	P 值	95%CI
发病年龄	1.033	< 0.001	1.020 ~ 1.046	1.017	0.016	1.003 ~ 1.032
肿瘤复发	2.874	< 0.001	2.160 ~ 3.824	3.471	< 0.001	2.461 ~ 4.896
GBM	3.355	< 0.001	2.511 ~ 4.482	2.218	< 0.001	1.438 ~ 3.422
男性	1.063	0.660	0.809 ~ 1.397	—	—	—
放疗	0.632	0.005	0.457 ~ 0.872	1.176	0.401	0.806 ~ 1.715
化疗	1.445	0.014	1.078 ~ 1.937	0.893	0.497	0.643 ~ 1.238
IDH 突变型	0.355	< 0.001	0.269 ~ 0.468	0.930	0.748	0.600 ~ 1.444
染色体 1p/19q 共缺失	0.170	< 0.001	0.104 ~ 0.277	0.279	< 0.01	0.163 ~ 0.481
MGMT 启动子甲基化	0.830	0.178	0.632 ~ 1.089	—	—	—
TYROBP 高表达	3.027	< 0.001	2.281 ~ 4.018	1.582	< 0.01	1.155 ~ 2.168

注: GBM 胶质母细胞瘤; IDH 异柠檬酸脱氢酶; MGMT O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基化转移酶; TYROBP 酪氨酸激酶结合蛋白; — 无数据



注: A 为 TYROBP 表达谱相关生物学功能聚类热图; B 为 TYROBP 表达与白细胞介导的免疫 GSEA 图; C 为白细胞介导免疫标志基因相关性分析图; D 为与 TYROBP 表达呈正相关的免疫相关基因表达分析图; E 为与 TYROBP 表达呈负相关的免疫相关基因表达分析图; D 和 E 图分别为 C 图中 TYROBP 高表达组和低表达组显著相关基因展示(每组前 5 位, * $P < 0.01$); TYROBP 酪氨酸激酶结合蛋白

图4 与 TYROBP 共表达基因的生物学功能分析($n=229$)

尚未得到全面且系统地剖析与研究。基于此,本研究旨在通过多维度分析揭示 TYROBP 在脑胶质瘤中的表达特征,并阐明其与患者临床病理参数的相关性。本研究揭示了 TYROBP 表达水平与脑胶质瘤恶性程度之间的显著相关性,其表达量随肿瘤病理级别的升高而明显增加。既往研究表明,在 WHO 2 ~

3 级脑胶质瘤患者中, IDH 野生型病例的临床预后显著差于突变型病例^[21], 与本研究结果一致。本研究结果显示, IDH 野生型肿瘤组织中 TYROBP 的表达水平显著高于突变型, 这一现象提示 TYROBP 可能参与调控脑胶质瘤的恶性进展过程。通过系统的生存分析进一步结果显示, TYROBP 的表达状态是

影响患者预后的独立危险因素,具有重要的临床预测价值。

本研究采用生物信息学方法对 *TYROBP* 的生物功能进行了系统分析,其中 GO 富集分析表明,该基因显著富集于免疫调控相关生物学过程,包括白细胞介导的免疫应答、淋巴细胞参与的免疫反应以及免疫效应过程的调控。值得注意的是, *TYROBP* 表达水平与 M2 型肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)的浸润水平呈显著正相关。现有研究表明,肿瘤相关巨噬细胞作为肿瘤微环境中最主要的免疫细胞群体^[22],其浸润可显著增强脑胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[23]。M2 型 TAMs 是免疫微环境中典型的免疫抑制效应细胞,通过分泌 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 等因子,抑制 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞的活性、促进血管生成、重塑细胞外基质,从而驱动肿瘤进展和转移^[24]。结合既往研究, *TYROBP* 作为髓系免疫受体的关键适配蛋白,可与 TREM-2、信号调节蛋白 β 1 (SIRP β 1)、髓系 DAP12 关联受体(MDL-1) 等膜受体结合,通过 ITAM 介导下游信号转导,驱动巨噬细胞向 M2 型极化^[25]。本研究结果提示, *TYROBP* 在脑胶质瘤免疫微环境中可能通过类似机制促进免疫抑制型髓系细胞的募集与维持,从而削弱抗肿瘤免疫反应。此外,有研究通过生物信息学筛选发现, *TYROBP* 与 *CIQB* 共同构成胃癌的关键预后标志物,其高表达与不良预后相关,这一作用可能通过调节免疫抑制性微环境(尤其是 M2 型巨噬细胞相关通路)实现^[26]。本研究的通路分析结果显示,在 GBM 中, *TYROBP* 与 *CIQB* 的表达呈显著正相关。这一发现提示, *TYROBP* 可能通过激活特定的胞内信号转导途径,诱导巨噬细胞向 M2 型极化,从而构建有利于肿瘤生长的免疫微环境。

从免疫相关基因相关性热图可以观察到, *TYROBP* 与多个免疫抑制标记基因呈现显著的正相关关系,特别是与 *LAG3*、*TIGIT*、*PDCD1* 等免疫检查点分子^[27],这表明 *TYROBP* 在构建免疫抑制网络中发挥着核心调节作用。同时, *TYROBP* 与主要组织相容性复合体相关基因(如 *HLA-DRA*、*HLA-DRB1*) 也表现出较强的正相关性,提示其可能通过调控抗原呈递过程影响免疫应答的强度和方向。在既往免疫微环境相关研究中, *CD274*、*CTLA4*、*LAG3* 等免疫检查点分子被确认为关键的免疫抑制调节器^[28],能够直接抑制 T 细胞活化并维持免疫耐受状态;而趋化

因子受体如 *CCR7*、*CXCR3* 则主要负责免疫细胞的募集和定位^[29-30]。基于目前的相关性分析结果,本研究推测 *TYROBP* 可能作为一个重要的上游调节节点,通过与多个免疫检查点分子的协同作用,系统性地重塑肿瘤免疫微环境的抑制性特征,从而为肿瘤细胞创造更为有利的免疫逃逸条件。

综上所述,本研究揭示了 *TYROBP* 表达水平与脑胶质瘤恶性进展的重要关联。该基因的表达强度与肿瘤病理分级呈正相关,且在高级别脑胶质瘤的预后评估中展现出显著价值。机制研究表明, *TYROBP* 可能通过调控肿瘤免疫微环境的动态平衡参与脑胶质瘤的演进过程。这些发现为开发新型免疫靶向治疗策略提供了理论依据,提示针对 *TYROBP* 的干预可能成为未来脑胶质瘤治疗的重要突破口。但本研究仍存在一定局限性,包括样本量相对有限、缺乏系统的体内外功能实验验证、未能结合多中心前瞻性临床数据进一步支持结论;同时研究对象存在一定的异质性且对具体分子作用机制的探讨尚不够深入。后续研究需要进一步阐明 *TYROBP* 的具体分子作用机制,包括其在信号转导通路中的功能定位及其与肿瘤微环境的相互作用关系,从而为临床转化提供更充分的实验证据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 数据整理、论文撰写为谭雯璐,数据分析为李珩瑜,实验指导为范文华,数据整理与解释为周含笑,切片整理、抗体订购为刘幸,课题设计与指导、论文修改为赵征,实验指导、课题指导为崔云

参 考 文 献

- [1] Lanier LL, Corliss BC, Wu J, et al. Immunoreceptor DAP12 bearing a tyrosine-based activation motif is involved in activating NK cells[J]. Nature, 1998, 391(6668): 703-707. DOI: 10.1038/35642.
- [2] Turnbull IR, McDunn JE, Takai T, et al. DAP12 (KARAP) amplifies inflammation and increases mortality from endotoxemia and septic peritonitis[J]. J Exp Med, 2005, 202(3): 363-369. DOI: 10.1084/jem.20050986.
- [3] Carrasco K, Boufenz A, Jolly L, et al. TREM-1 multimerization is essential for its activation on monocytes and neutrophils[J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16(5): 460-472. DOI: 10.1038/s41423-018-0003-5.
- [4] Konishi H, Kiyama H. Microglial TREM2/DAP12 Signaling: a double-edged sword in neural diseases[J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 206. DOI: 10.3389/fncel.2018.00206.
- [5] Audrain M, Haure-Mirande JV, Mleczko J, et al. Reactive or transgenic increase in microglial TYROBP reveals a TREM2-independent TYROBP-APOE link in wild-type and Alzheimer's-related mice[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(2): 149-163. DOI: 10.1002/alz.12256.

- [6] Zhong D, Liao Y, Chen W, et al. TYROBP promotes the spread of pancreatic cancer by causing M2 TAM polarization[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2024, 39(12): 2926-2939. DOI: 10.1111/jgh.16783.
- [7] Yue X, Ai J, Xu Y, et al. Polymeric immunoglobulin receptor promotes tumor growth in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2017, 65(6): 1948-1962. DOI: 10.1002/hep.29036.
- [8] Lu J, Peng Y, Huang R, et al. Elevated TYROBP expression predicts poor prognosis and high tumor immune infiltration in patients with low-grade glioma[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 723. DOI: 10.1186/s12885-021-08456-6.
- [9] Zhao Z, Zhang KN, Wang Q, et al. Chinese Glioma Genome Atlas (CGGA): a comprehensive resource with functional genomic data from chinese glioma patients[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2021, 19(1): 1-12. DOI: 10.1016/j.gpb.2020.10.005.
- [10] Zhao Z, Zhang KN, Sun Z, et al. WES data from 286 diffuse gliomas under the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System[J]. Sci Data, 2022, 9(1): 692. DOI: 10.1038/s41597-022-01823-3.
- [11] 赵征, 孙志延, 吴凡, 等. Delta 样典型 Notch 配体 3 基因在脑胶质瘤中的表达及其临床意义[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(7): 721-727. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20210501-00215.
Zhao Z, Sun ZY, Wu F, et al. The expression and clinical significance of delta like canonical notch ligand 3 in gliomas[J]. Chin J Neurosurg, 2021, 37(7): 721-727.
- [12] Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform[J]. Bioinformatics, 2009, 25(14): 1754-1760. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp324.
- [13] Talevich E, Shain AH, Botton T, et al. CNVkit: Genome-wide copy number detection and visualization from targeted DNA sequencing[J]. PLoS Comput Biol, 2016, 12(4): e1004873. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004873.
- [14] Qian Z, Fan W, Meng F, et al. Molecular characterization and clinical relevance of ANXA1 in gliomas via 1, 018 Chinese cohort patients[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 777182. DOI: 10.3389/fcell.2021.777182.
- [15] Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(43): 15545-15550. DOI: 10.1073/pnas.0506580102.
- [16] Newman AM, Liu CL, Green MR, et al. Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles[J]. Nat Methods, 2015, 12(5): 453-457. DOI: 10.1038/nmeth.3337.
- [17] Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2016-2020 [J]. Neuro Oncol, 2023, 25(12 Suppl 2): iv1-iv99. DOI: 10.1093/neuonc/noad149.
- [18] Jiang T, Nam DH, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. Cancer Lett, 2021, 499: 60-72. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.050.
- [19] Jiang T, Mao Y, Ma W, et al. CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. Cancer Lett, 2016, 375(2): 263-273. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.024.
- [20] Kobayashi M, Konishi H, Sayo A, et al. TREM2/DAP12 signal elicits proinflammatory response in microglia and exacerbates neuropathic pain[J]. J Neurosci, 2016, 36(43): 11138-11150. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1238-16.2016.
- [21] Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas[J]. N Engl J Med, 2009, 360(8): 765-773. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710.
- [22] Khan F, Pang L, Dunterman M, et al. Macrophages and microglia in glioblastoma: heterogeneity, plasticity, and therapy[J]. J Clin Invest, 2023, 133(1): e163446. DOI: 10.1172/JCI163446.
- [23] 张传宝, 金书丞, 许钦, 等. 脑胶质瘤中肿瘤相关巨噬细胞浸润的生物学意义[J]. 中华神经外科杂志, 2023, 39(7): 710-715. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20230508-00136.
Zhang CB, Jin SC, Xu Q, et al. Biological significance of tumor-associated macrophage infiltration in gliomas[J]. Chin J Neurosurg, 2023, 39(7): 710-715.
- [24] Cassetta L, Pollard JW. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(12): 887-904. DOI: 10.1038/nrd.2018.169.
- [25] Zhou X, Song H, He J, et al. Deciphering microglial activation and neuronal apoptosis post-traumatic brain injury: the role of TYROBP in inflammation regulation networks[J]. Mol Med Rep, 2024, 29(6): 104. DOI: 10.3389/mmr.2024.13228.
- [26] Jiang J, Ding Y, Wu M, et al. Identification of TYROBP and C1QB as two novel key genes with prognostic value in gastric cancer by network analysis[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1765. DOI: 10.3389/fonc.2020.01765.
- [27] Healy JA, Han J, Bauché D, et al. Advances in therapies targeting inhibitory checkpoint receptors: TIGIT, LAG-3, and beyond[J]. Annual Review of Cancer Biology, 2024, 8(Volume 8, 2024): 115-133. DOI: 10.1146/annurev-cancerbio-061521-093717.
- [28] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [29] Groom JR, Luster AD. CXCR3 in T cell function[J]. Exp Cell Res, 2011, 317(5): 620-631. DOI: 10.1016/j.yexcr.2010.12.017.
- [30] Worbs T, Hammerschmidt SI, Förster R. Dendritic cell migration in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(1): 30-48. DOI: 10.1038/nri.2016.116.

(收稿日期: 2025-05-23)

(本文编辑: 王影)