

# 胃腺癌中 *Siglec7* 基因表达与预后及免疫微环境的关系

钟剑锋, 姜德培, 文学, 陈泓磊, 刘伟\*

中山大学附属第八医院(深圳福田) 消化内镜中心, 广东 深圳 518033

**【摘要】** **目的** 探讨 *Siglec7* 在胃腺癌中的表达模式及其对预后和免疫微环境的影响, 并评估其作为治疗靶点的可能性。**方法** 从癌症基因组图谱和基因表达综合数据库中获取胃腺癌患者的 RNA 测序数据和临床信息, 分析 *Siglec7* 及其家族基因在胃腺癌中的表达水平。通过 Kaplan-Meier 生存分析, 评估 *Siglec7* 的表达与患者总生存期的关系。利用 Pearson 相关系数筛选 *Siglec7* 的共表达基因, 并进行基因本体和京都基因与基因组百科全书富集分析。基于 *Siglec7* 相关基因进行胃腺癌亚型的共识聚类, 将胃腺癌分为 C1 和 C2 两个亚型, 并比较不同亚型的 *Siglec7* 表达水平、临床特征、生存结局和免疫微环境差异。**结果** *Siglec7* 在胃腺癌中的表达水平升高, *Siglec7* 高表达的胃腺癌患者的总生存期较短。共表达基因分析显示, *Siglec7* 相关基因显著富集于免疫应答调控信号通路、单核细胞分化和受体配体活性等通路。与 C2 亚型相比, C1 亚型表现出更高的 *Siglec7* 表达、更差的临床特征和生存结局、更复杂的免疫微环境。**结论** *Siglec7* 在胃腺癌中高表达, 与患者不良预后密切相关并且可能在肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用。*Siglec7* 不仅是胃腺癌的重要生物标志物, 也是一个潜在的治疗靶点。

**【关键词】** 胃腺癌; *Siglec7*; 免疫微环境; 生物信息学分析; 免疫逃逸; 预后

## Relationship between *Siglec7* gene expression, prognosis, and immune microenvironment in gastric adenocarcinoma

Zhong Jianfeng, Jiang Depei, Wen Xue, Chen Honglei, Liu Wei\*

Gastrointestinal Endoscopy Center, the Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518033, Guangdong, China

\*Corresponding author; Liu Wei, E-mail: 742006570@qq.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the expression of *Siglec7* in gastric adenocarcinoma and its impact on prognosis and the immune microenvironment, and to evaluate its feasibility as a therapeutic target. **Method** RNA sequencing data and clinical information of gastric adenocarcinoma patients were obtained from the cancer genome atlas and gene expression omnibus databases. The expression levels of *Siglec7* and its family genes in gastric adenocarcinoma were analyzed. Kaplan-Meier survival analysis was used to evaluate the relationship between *Siglec7* expression and overall survival time. Pearson correlation coefficient was used to screen *Siglec7* co-expressed genes, followed by gene ontology and Kyoto encyclopedia of genes and genomes enrichment analysis. Consensus clustering of gastric adenocarcinoma subtypes based on *Siglec7*-related genes was performed, with gastric adenocarcinoma divided into two subtypes C1 and C2, and the differences in *Siglec7* expression level, clinical characteristics, survival outcomes and immune microenvironment between two subtypes were compared. **Result** *Siglec7* expression levels were elevated in gastric adenocarcinoma, and patients with higher *Siglec7* expression had shorter overall survival time. Co-expression gene analysis showed that *Siglec7*-related genes were significantly enriched in immune response regulatory signaling pathways, monocyte differentiation, and receptor-ligand activity pathways. Compared to

基金项目: 深圳市福田区卫生健康系统科研项目 (FTWS2023028, FTWS2023001)

\* 通信作者: 刘伟, E-mail: 742006570@qq.com

C2 subtype, C1 subtype exhibited higher *Siglec7* expression, poorer clinical characteristics and survival outcomes, and a more complex immune microenvironment. **Conclusion** *Siglec7* is highly expressed in gastric adenocarcinoma and is closely associated with poor prognosis, and may play an important role in tumor immune evasion. *Siglec7* is not only an important biomarker for gastric adenocarcinoma but also a potential therapeutic target.

**【Key words】** Gastric adenocarcinoma; *Siglec7*; Immune microenvironment; Bioinformatics analysis; Immune evasion; Prognosis

胃癌是全球范围内主要的恶性肿瘤之一,严重威胁人类健康。2020年,全球新诊断的胃癌病例近110万,约77万例因此死亡,胃癌已成为癌症相关死亡的第三大原因<sup>[1]</sup>,开发有效的诊断和治疗方法迫在眉睫。

推动癌症研究进展的关键在于深入理解细胞过程,尤其是真核细胞的翻译后修饰。蛋白质在合成后经历的糖基化等修饰对细胞通信、黏附和免疫反应等至关重要<sup>[2-3]</sup>。其中,唾液酸修饰是一种特殊的糖基化形式,常见于肿瘤,尤其是在肿瘤生长、侵袭和转移的过程中<sup>[4]</sup>。高唾液酸化可能削弱免疫细胞识别和清除肿瘤的能力,导致肿瘤进展及复发、转移的风险增加<sup>[5]</sup>。因此,抑制唾液酸修饰已成为抑制肿瘤进展的潜在策略,但药物敏感性和副作用等问题仍有待解决<sup>[6]</sup>。

唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins, Siglecs)是免疫细胞表面的受体,通过与唾液酸修饰的糖链结合,调节免疫反应<sup>[7]</sup>。Siglecs在糖基化修饰与免疫反应之间形成重要联系。在已鉴定的15种人类Siglecs中,部分进化保守(如Siglec1、Siglec2、Siglec4和Siglec15),部分则快速进化(如CD33相关Siglecs),它们在不同免疫细胞上的表达模式不同,从而影响免疫功能<sup>[8-9]</sup>。

近期研究表明,肿瘤细胞利用唾液酸修饰与Siglecs相互作用,调节免疫功能,促进免疫抑制性肿瘤微环境的形成<sup>[10]</sup>。例如,抑制性Siglecs(如Siglec7和Siglec9)通过与肿瘤相关唾液酸糖链的相互作用,诱导免疫抑制反应<sup>[11]</sup>。Siglec15则通过肿瘤相关巨噬细胞抑制T细胞反应<sup>[12]</sup>。

鉴于Siglecs在肿瘤免疫调节中的关键作用,本研究通过差异表达和生存分析,探索了Siglecs基因家族在胃腺癌中的作用,确定了*Siglec7*可作为有前途的靶点。本研究还通过富集分析和亚型构建,深入探讨*Siglec7*在胃腺癌中的功能机制,

以为胃腺癌治疗提供新靶点和策略,改善患者预后。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据收集与处理

从癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov>)获取了TCGA胃腺癌队列的RNA测序数据和对应患者的临床数据,共包含375例患者。RNA测序数据以百万转录本千碱基为单位进行量化。TCGA数据用于后续的基因表达水平分析、生存分析、共表达基因筛选、富集分析以及亚型的共识聚类等多项分析。

此外,从基因表达综合(gene expression omnibus, GEO)数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)中下载了GSE66229、GSE15459和GSE26942数据集的表达矩阵和临床数据。其中,GSE15459包含192例患者数据,GSE66229包含300例患者数据,GSE26942包含201例患者数据。这些GEO数据主要用于验证基于TCGA数据的亚型分型方法的可靠性。

### 1.2 Siglecs 基因家族的表达差异分析

使用R语言的stats包(v3.6.2)比较了TCGA胃腺癌队列中胃腺癌组织( $n=375$ )与正常胃组织( $n=32$ )的Siglecs基因家族表达差异。此外,本研究还对当中的27对胃腺癌组织及配对的癌旁组织样本进行了表达差异分析。

### 1.3 Siglecs 基因表达对胃腺癌患者生存率的影响

基于TCGA胃腺癌队列中胃腺癌患者Siglecs基因家族的表达水平和生存数据,使用survminer包确定每个基因表达水平的最佳阈值,将患者分为高表达组和低表达组,分别绘制不同Siglecs基因高、低表达组的Kaplan-Meier生存曲线。

### 1.4 胃腺癌中Siglec7相关基因的筛选及富集分析

本研究选择*Siglec7*进行后续分析,并采用Pearson相关系数方法评估其与其他编码基因表达

水平的相关性。 $|Pearson R|>0.5$  且  $P<0.05$  的基因被认为是 *Siglec7* 在胃腺癌中的共表达基因,并展示与 *Siglec7* 相关性最强的前 20 个基因。随后,使用 clusterProfiler 包(v4.8.1)对这些与 *Siglec7* 相关的基因进行基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。

### 1.5 基于 *Siglec7* 预后相关基因的胃腺癌亚型共识聚类

对 *Siglec7* 相关基因进行了基于总生存(overall survival, OS)期的单因素 Cox 回归分析,筛选出  $P<0.05$  的预后相关基因。随后,使用 String 数据库(<https://cn.string-db.org/>)和 Cytoscape 软件绘制蛋白质相互作用网络。接着,使用 ConsensusClusterPlus 包(v1.54.0)进行共识聚类,采用 k-means 算法,通过 100 次抽样迭代来评估聚类稳定性,并绘制了累积分布函数曲线和差值面积图以确定最佳聚类数。根据累积分布函数曲线,确定最佳聚类数为 2,即分为 C1 和 C2 两个亚型。在 TCGA 胃腺癌队列中,C1 亚型包含 242 例患者,C2 亚型包含 133 例患者。在 GSE66229、GSE15459 和 GSE26942 数据集中应用相同的共识聚类算法,同样分为 C1 和 C2 两个亚型。

### 1.6 亚型间的临床数据、富集通路和免疫微环境差异分析

本研究比较了 TCGA 胃腺癌队列中 C1 和 C2 亚型的 OS 期、无病生存(disease free survival, DFS)期和疾病特异生存(disease specific survival, DSS)期,并生成相应的 Kaplan-Meier 曲线。同时,还评估了不同亚型间 TNM 分期、临床分期和病理学分级的差异。在 GSE66229、GSE15459 和 GSE26942 数据集中,也对 C1 和 C2 亚型的 OS 期进行了比较。另外,利用 clusterProfiler 包进行了基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA),因为 C2 亚型为设定的对照组,所以分析结果中,标准化富集分数为正数的通路表明在 C1 亚型中具有更高的活性,从而揭示两种亚型之间的显著通路差异。随后,使用 immunedeconv 包中的 CIBERSORT 算法计算并比较两种亚型的免疫细胞相对丰度。最后,比较了两种亚型中的 *Siglec7* 表达水平,并选取常见免疫检查点基因(如 *PDCD1* 和 *CD274*),评估其在两种亚型中的表达水平差异,采用 Spearman 相关系数评估 *Siglec7* 表达水平与这些

免疫检查点基因表达水平之间的关系。

### 1.7 统计学方法

使用 R 软件(v4.3.3)进行统计学分析。采用 Wilcoxon 秩和检验分析基因表达差异和亚型间免疫细胞浸润比例差异。使用卡方检验分析临床信息的组间差异。生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验。Pearson 相关系数分析用于确定 *Siglec7* 的相关基因。单因素 Cox 回归分析则用于识别与 *Siglec7* 相关的预后基因。Spearman 相关系数用于评估基因表达水平之间的相关性。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 *Siglecs* 基因家族在胃腺癌中的表达水平

TCGA 数据分析结果发现,*Siglec1*、*Siglec4*、*Siglec5*、*Siglec7*、*Siglec8*、*Siglec9*、*Siglec10*、*Siglec12*、*Siglec14*、*Siglec15* 和 *Siglec16* 在胃腺癌组织中的表达水平升高,而 *Siglec6* 和 *Siglec11* 的表达水平则降低(图 1A)。配对样本分析显示,在胃腺癌组织中,*Siglec2*、*Siglec5*、*Siglec7*、*Siglec8*、*Siglec9*、*Siglec10*、*Siglec12* 和 *Siglec14* 的表达水平升高,而 *Siglec11* 的表达水平则降低(图 1B)。综合这些分析结果,研究发现:*Siglec5*、*Siglec7*、*Siglec8*、*Siglec9*、*Siglec10*、*Siglec12* 和 *Siglec14* 在胃腺癌组织中的表达水平升高,而 *Siglec11* 的表达水平则降低。其他基因的表达水平差异仅在单一分析中显示出有统计学意义。

### 2.2 *Siglecs* 基因家族高、低表达组患者的生存分析

生存分析结果显示,*Siglec5* 和 *Siglec7* 高表达的胃腺癌患者其 OS 期缩短,而其他基因的表达水平对 OS 期的影响没有统计学意义(图 2)。结合表达差异分析的结果,*Siglec7* 不仅在胃腺癌组织中表达水平升高,同时也对患者的 OS 期产生了不良影响。因此,本研究选择 *Siglec7* 进行后续分析以探讨其在胃腺癌中的功能作用。

### 2.3 *Siglec7* 在胃腺癌中的相关基因筛选及富集分析

通过 Pearson 相关系数分析,筛选出与 *Siglec7* 相关的 653 个基因,并重点展示了与 *Siglec7* 相关性最强的前 20 个基因(图 3)。GO 分析结果表明,这些基因在生物过程方面主要参与免疫应答调控信号通路、细胞间黏附的调控、免疫系统过程的负向调控以及单核细胞分化;在分子功能方面,这些

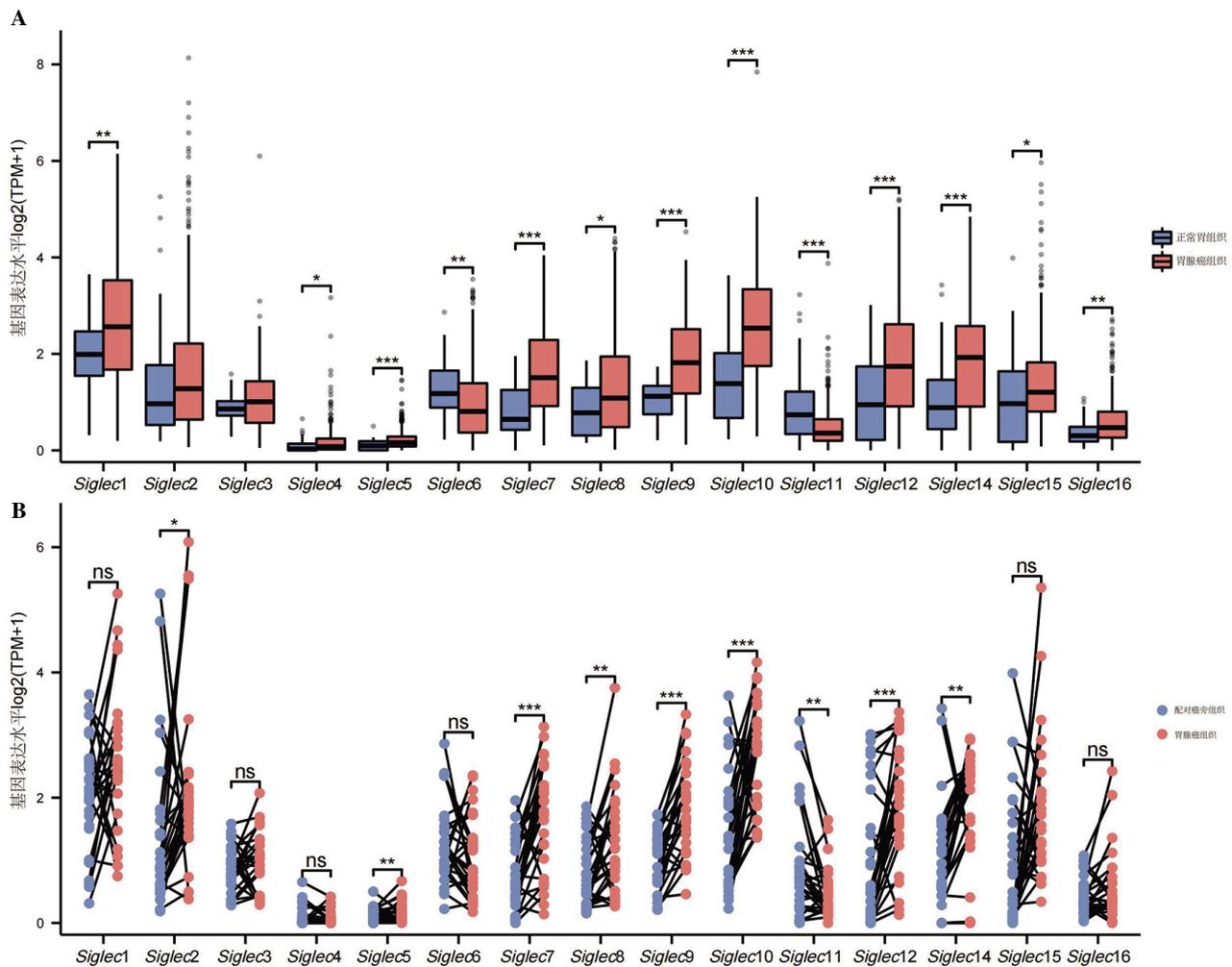


图1 TCGA数据库中Siglecs基因家族在胃腺癌中的表达

注:A, Siglecs 基因家族在胃腺癌组织和正常胃组织中的表达差异;B, Siglecs 基因家族在胃腺癌组织和配对癌旁组织中的表达差异。TPM, 每千个碱基的转录每百万映射读取的转录本数。ns,  $P>0.05$ , \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$ 。

基因主要富集在免疫受体活性、GTP 酶调节活性、糖胺聚糖结合和受体配体活性;在细胞组分方面, 这些基因主要集中在质膜外侧面、分泌颗粒膜、内吞囊泡和溶酶体膜等区域(图 4A)。KEGG 富集分析显示, 这些基因显著富集于细胞因子-细胞因子受体相互作用、趋化因子信号转导途径和细胞黏附分子等通路(图 4B)。

#### 2.4 基于 Siglec7 相关基因的胃腺癌亚型识别及其生存分析和临床数据差异分析

通过单因素 Cox 回归分析, 在 Siglec7 相关基因中识别出 48 个有统计学意义的预后基因(图 5A)。这些基因编码的蛋白质之间存在显著的相互作用(图 5B)。基于这些与 Siglec7 相关的预后基因和共识聚类, 将 TCGA 数据库的胃腺癌患者分为 C1 和 C2 两个亚型(图 6A~6C)。研究结果显示, 与

C2 亚型相比, C1 亚型患者的 OS 期、DFS 期和 DSS 期较短(图 6D~6F), 且 C1 亚型患者有更高的 T 分期和病理学分级(表 1)。此外, 在 3 个独立的胃腺癌数据集(GSE15459、GSE26942 和 GSE66229)中进行的生存分析也显示, C1 亚型患者的 OS 期较短, 验证了分型的有效性(图 6G~6I)。

#### 2.5 亚型间的基因集富集分析和免疫微环境差异分析

GSEA 结果揭示, C1 和 C2 亚型的通路活性存在显著差异(图 7)。具体来说, 程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 信号转导、蛋白聚糖和补体激活在 C1 亚型中更为活跃, 而线粒体复合体 IV 组装、基底膜形成和胆固醇生物合成通路在 C2 亚型中更为活跃。在免疫细胞浸润方面, C1 亚型和 C2 亚型亦存在明显差异。C1 亚型中, 单核细

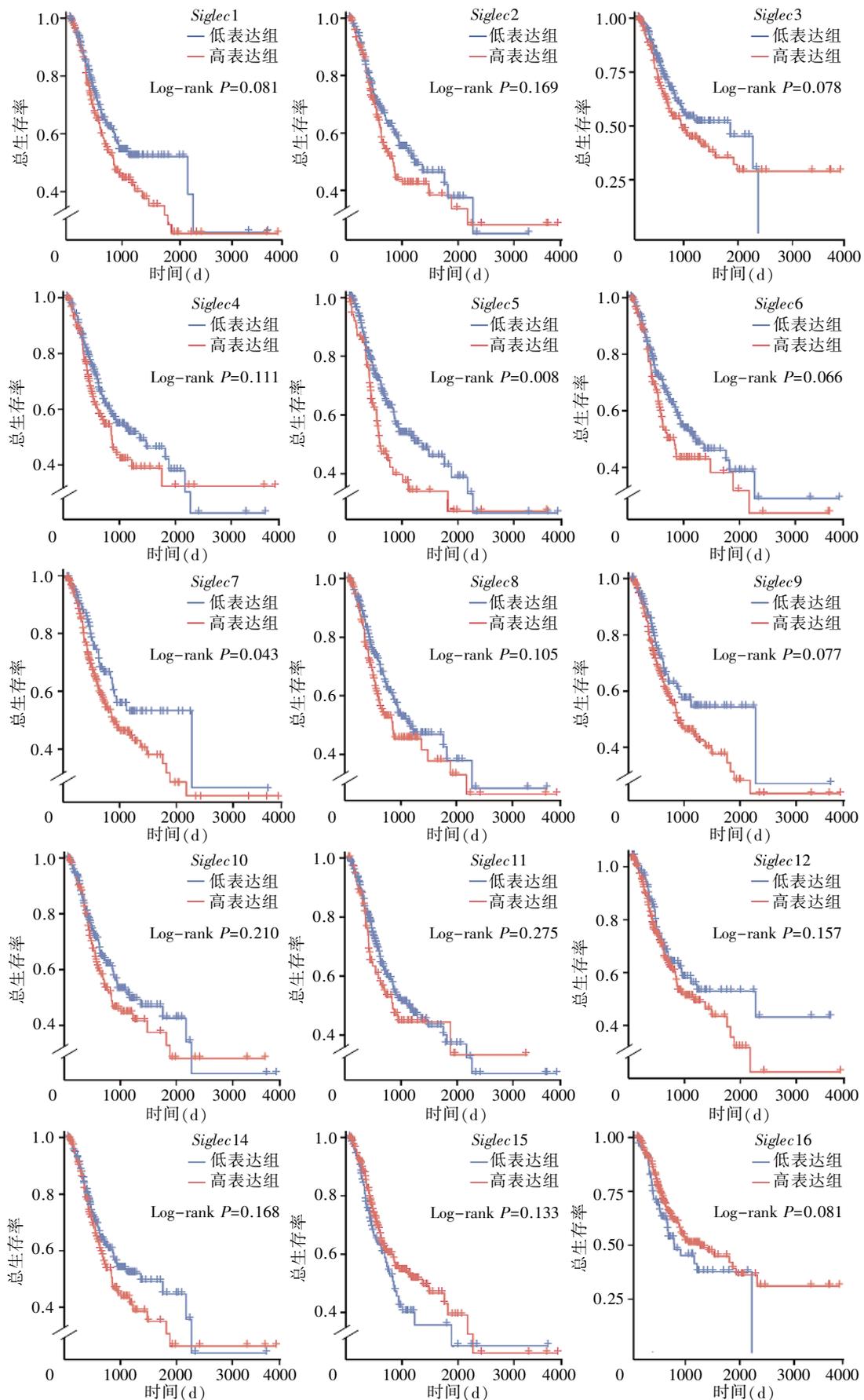


图2 Siglecs 基因家族高表达组和低表达组的生存曲线

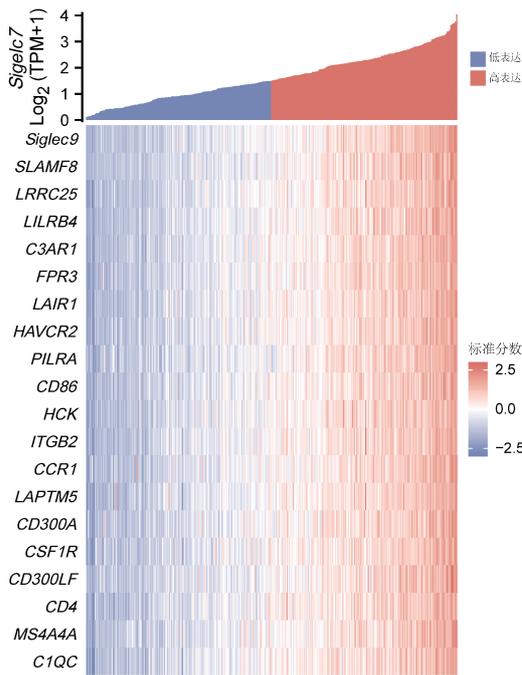


图3 TCGA胃腺癌队列中与Siglec7基因表达相关性最强的前20个基因

胞、M1巨噬细胞和M2巨噬细胞的浸润水平较C2亚型更高;而在C2亚型中,滤泡辅助性T细胞、静息状态的CD4<sup>+</sup>记忆T细胞和静息状态的肥大细胞的浸润水平较高(图8)。

此外,Siglec7在C1亚型中的表达水平高于

C2亚型,且免疫检查点基因(包括PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、TIGIT、HAVCR2、CD47、VISTA、SIRPA和BTLA)在C1亚型中的表达水平均高于C2亚型。基于TCGA胃腺癌队列的Spearman相关性分析结果显示,Siglec7的表达水平与免疫检查点基因HAVCR2( $r=0.899$ )、PDCD1( $r=0.557$ )、CD274( $r=0.582$ )、CTLA4( $r=0.523$ )、LAG3( $r=0.543$ )、TIGIT( $r=0.601$ )、SIRPA( $r=0.533$ )、BTLA( $r=0.521$ )呈正相关(均 $P<0.001$ ,图9)。

### 3 讨论

胃癌是全球范围内最主要的恶性肿瘤之一。尽管近年来针对PD-1和程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的免疫治疗在多种癌症中显现出不错的前景,但在胃癌中的疗效仍不尽如人意<sup>[13]</sup>。因此,研究人员正致力于寻找新的治疗策略和生物学靶点。Siglecs作为一类在免疫细胞上表达的受体,能够与唾液酸化的糖链结合,调节免疫功能,近年来引起广泛关注。Siglecs的异常表达已在肺癌、乳腺癌和黑色素瘤等多种癌症中被观察到<sup>[14]</sup>。此外,Siglecs在肿瘤免疫环境中发挥着关键作用。例如,抑制性Siglecs可以通过促进免疫逃逸来推动肿瘤进展<sup>[15]</sup>。鉴于其潜在的作用,研究Siglecs在胃癌中的功能具有重

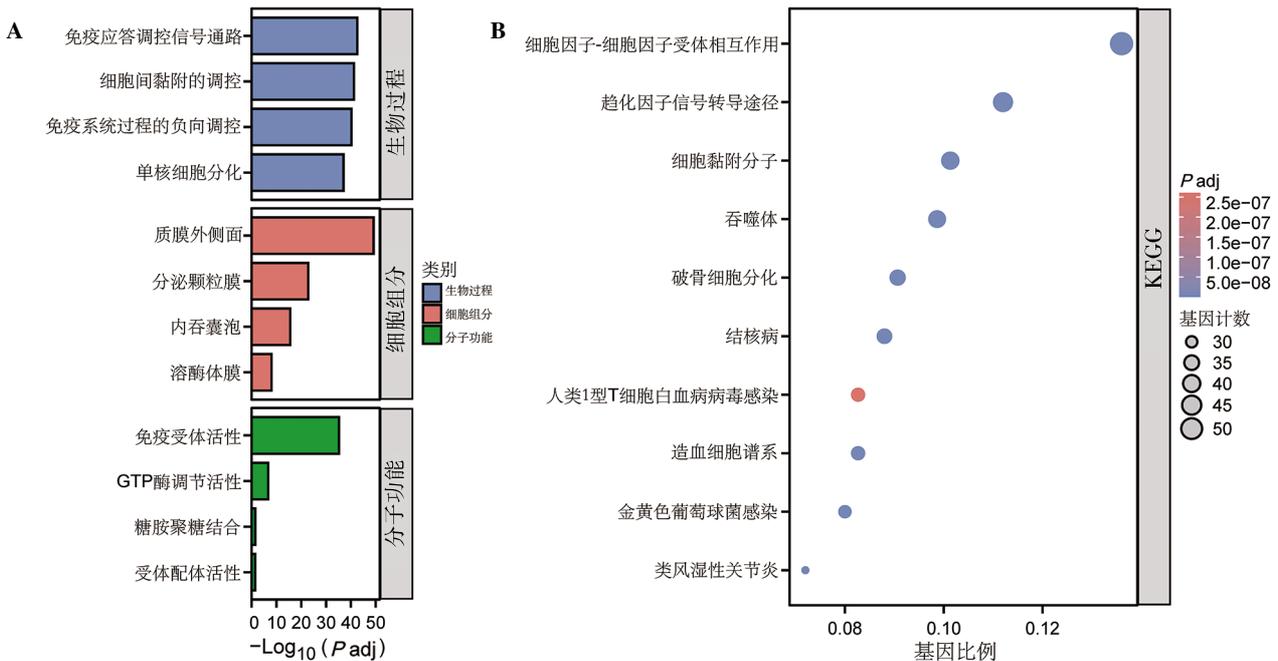


图4 Siglec7相关基因的富集分析

注:A,基因本体分析;B,京都基因与基因组百科全书分析。

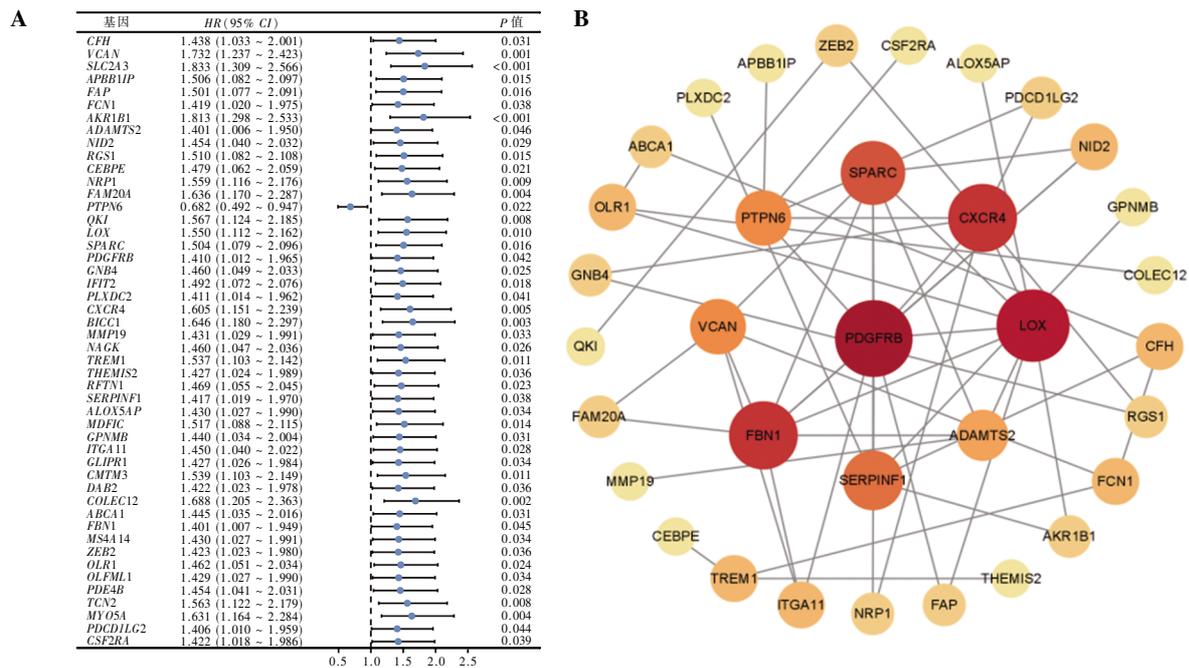


图5 在TCGA胃腺癌队列中与Siglec7相关的预后基因

注:A, Siglec7 相关预后基因的总生存期森林图;B, Siglec7 相关预后基因编码的蛋白质相互作用图。

表1 TCGA胃腺癌队列中两种Siglec7相关亚型的临床信息对比[例(%)]

临床参数	C1 亚型	C2 亚型	$\chi^2$ 值	P 值
T 分期			17.9365	<0.001
T <sub>1</sub> 期	4(1.1)	15(11.3)		
T <sub>2</sub> 期	51(21.8)	29(21.8)		
T <sub>3</sub> 期	107(45.7)	61(45.9)		
T <sub>4</sub> 期	72(30.8)	28(21.1)		
N 分期			2.4633	0.482
N <sub>0</sub> 期	68(29.6)	43(33.9)		
N <sub>1</sub> 期	60(26.1)	37(29.1)		
N <sub>2</sub> 期	19(21.3)	26(20.5)		
N <sub>3</sub> 期	53(23.0)	21(16.5)		
M 分期			0.0006	0.981
M <sub>0</sub> 期	212(93.0)	118(92.9)		
M <sub>1</sub> 期	16(7.0)	9(7.1)		
临床分期			6.2267	0.101
I 期	26(11.6)	27(21.3)		
II 期	71(32.0)	39(30.7)		
III 期	102(45.3)	48(37.8)		
IV 期	25(11.1)	13(10.2)		
病理学分级			40.9551	<0.001
G <sub>1</sub> 级	5(2.1)	5(3.9)		
G <sub>2</sub> 级	62(26.1)	75(58.6)		
G <sub>3</sub> 级	171(71.8)	48(37.5)		

注:由于部分患者的临床信息缺失,实际参与分析的患者总例数少于C1和C2亚型的总例数。T分期,C1亚型(n=234),C2亚型(n=133);N分期,C1亚型(n=200),C2亚型(n=127);M分期,C1亚型(n=228),C2亚型(n=127);临床分期,C1亚型(n=224),C2亚型(n=127);病理学分级,C1亚型(n=238),C2亚型(n=128)。

要意义。然而,当前这一领域的研究仍然有限,因此本研究开展了对胃癌中Siglecs的初步生物信息学分析。

本研究发现, Siglec5、Siglec7、Siglec8、Siglec9、Siglec10、Siglec12和Siglec14在胃腺癌组织中的表达水平显著升高,而Siglec11的表达水平则降低。生存分析显示, Siglec5和Siglec7的表达水平升高会导致患者OS期缩短。基于这些发现, Siglec7被认为是胃腺癌中一个有前途的靶点。本研究还探讨了Siglec7的功能,并鉴定了与其共表达的基因。富集分析显示,这些基因主要参与免疫系统负向调控、单核细胞分化和受体配体活性等生物过程;而通路分析则强调它们在细胞因子相互作用和细胞黏附中的重要作用。结合先前的研究结果,我们推测Siglec7通过这些免疫通路促进胃腺癌的进展。本研究还识别了Siglec7相关基因中的预后基因,并揭示了它们之间的相互作用。基于这些基因,本研究将胃腺癌患者分为C1和C2两个亚型,以更全面地揭示Siglec7在胃腺癌中的功能和其在基因调控网络中的作用。C1亚型表现出更高的Siglec7表达水平,并伴随较差的生存结局和临床特征,这一结果在不同数据集中均得到了验证。GSEA分析发现,两种亚型在PD-1信号转导、蛋白聚糖等通路上存在显著差异。综合这些发现, Siglec7主要通过参与免疫通路促进胃腺癌的进

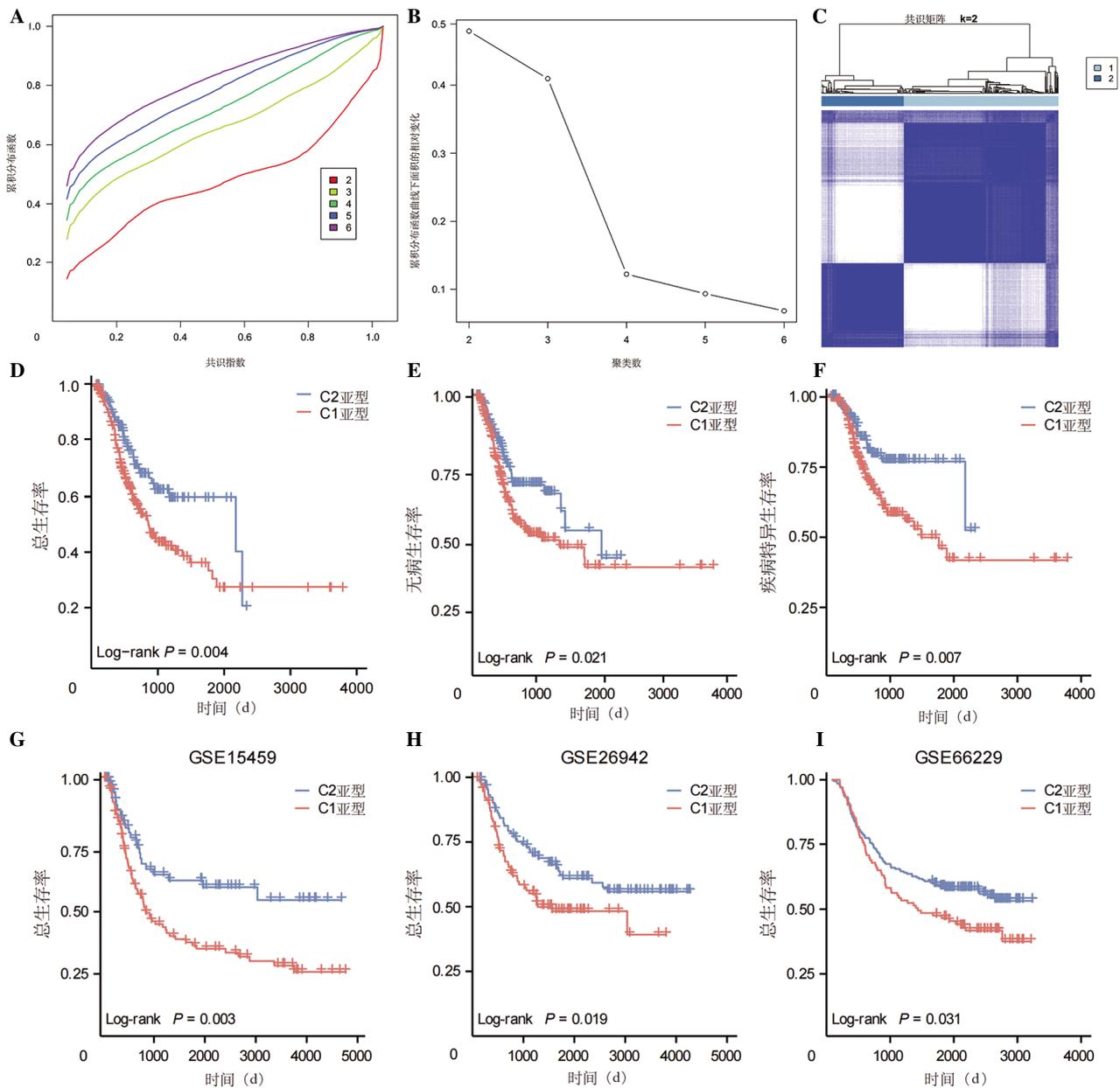


图6 基于 *Siglec7* 相关预后基因的胃腺癌分子亚型构建及生存分析

注:A,不同聚类数下的累积分布函数曲线;B,不同聚类数下的差值面积图;C,聚类数为2时的聚类热图;D,TCGA胃腺癌队列中C1和C2亚型的总生存曲线;E,TCGA胃腺癌队列中C1和C2亚型的无病生存曲线;F,TCGA胃腺癌队列中C1和C2亚型的疾病特异生存曲线;G,GSE15459数据集中C1和C2亚型的总生存曲线;H,GSE26942数据集中C1和C2亚型的总生存曲线;I,GSE66229数据集中C1和C2亚型的总生存曲线。

展,可能还涉及线粒体的形成。

肿瘤的发生和发展与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)密切相关。TME不仅包括肿瘤细胞,还包括浸润的免疫细胞如T细胞、巨噬细胞和树突状细胞,以及基质细胞如内皮细胞、间充质干细胞和癌症相关成纤维细胞。本研究表明,C1亚型具有更高的 *Siglec7* 表达水平,C1亚型患者中单核细胞、M1巨噬细胞和M2巨噬细胞的浸

润更为显著,而C2亚型则富含滤泡辅助性T细胞、静息状态的CD4<sup>+</sup>记忆T细胞和静息状态的肥大细胞。

既往研究表明,不同类型的浸润免疫细胞具有不同的临床意义。例如,在非小细胞肺癌患者中,单核细胞浸润的增加与更短的无进展生存期和OS期相关<sup>[16]</sup>。相反,在结直肠癌患者中,高水平的活化髓系来源的树突状细胞浸润则与更长的

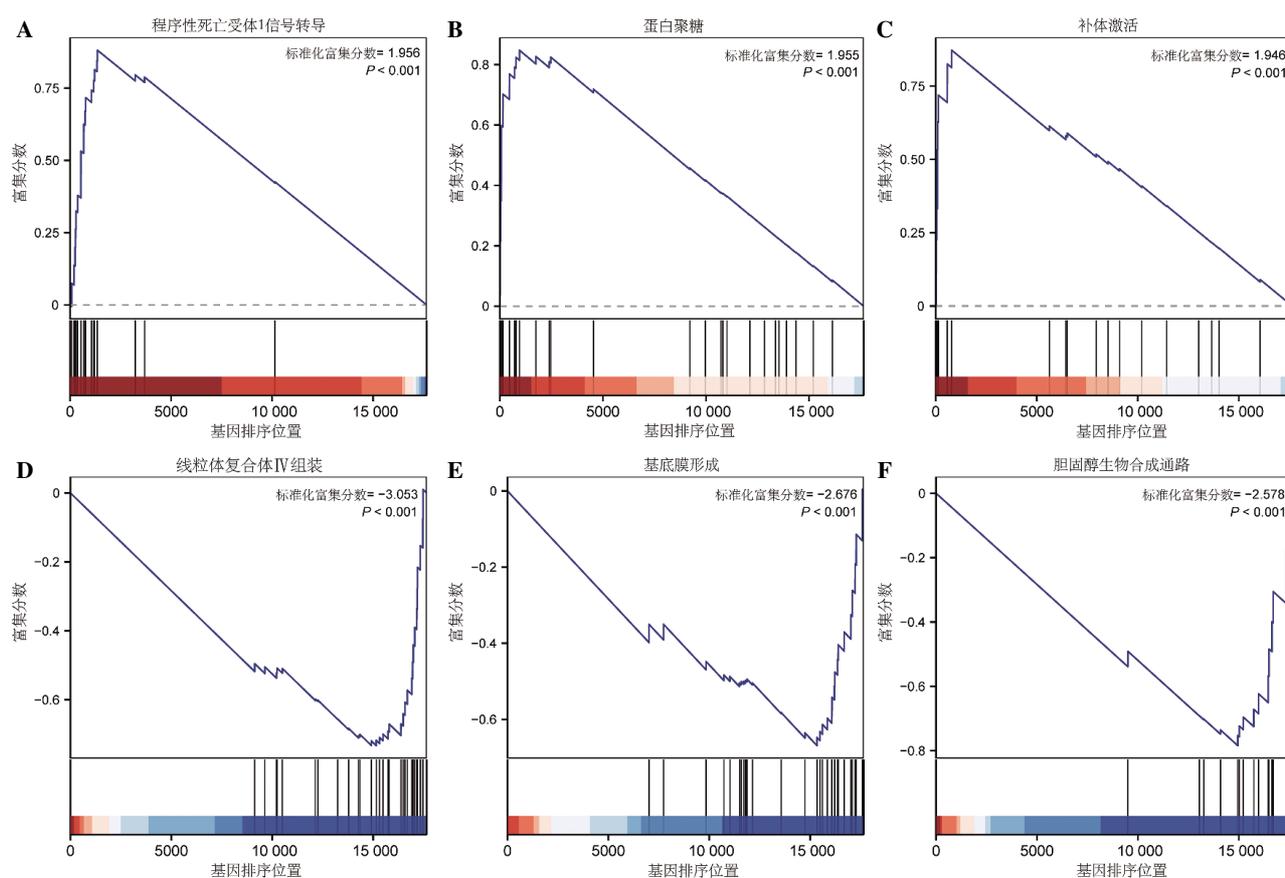


图7 两种 *Siglec7* 相关亚型的基因集富集分析

注:A,程序性死亡受体1信号转导通路在C1亚型中更活跃;B,蛋白聚糖通路在C1亚型中更活跃;C,补体激活通路在C1亚型中更活跃;D,线粒体复合体IV组装通路在C2亚型中更活跃;E,基底膜形成通路在C2亚型中更活跃;F,胆固醇生物合成通路在C2亚型中更活跃。

OS期和DFS期相关<sup>[17]</sup>。同样,在口腔鳞状细胞癌患者中,高水平的滤泡辅助性T细胞浸润与更长的OS期和DFS期相关<sup>[18]</sup>。由此,我们推测 *Siglec7* 可能通过调节这些免疫细胞类型来影响TME,从而推动肿瘤进展。

肿瘤具有逃避免疫监视的能力,即免疫逃逸,也是肿瘤进展的关键原因之一<sup>[19]</sup>。本研究显示,C1亚型的免疫检查点基因表达水平高于C2亚型,提示C1亚型患者的免疫逃逸现象更为严重。此外,本研究观察到 *Siglec7* 的表达水平与这些免疫检查点基因的表达水平呈正相关,表明在胃腺癌中, *Siglec7* 可能通过协同提高这些免疫检查点基因的表达水平来增强肿瘤的免疫逃逸。

最近的临床研究强调了联合使用免疫检查点抑制剂的潜力。例如,一项针对恶性黑色素瘤患者的研究表明,PD-1和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4,CTLA4)抗体的联合治疗效果优于之前的鼠类肉

瘤病毒癌基因同源物B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)抑制剂达拉非尼和丝裂原细胞外激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)抑制剂曲美替尼的治疗方案<sup>[20]</sup>。这一证据表明,联合使用免疫检查点抑制剂可能会增强肿瘤对免疫治疗的敏感性。因此,靶向 *Siglec7* 的治疗有望改善胃腺癌中严重的免疫逃逸现象,可能提高胃腺癌患者对PD-1和PD-L1等免疫检查点抑制剂的敏感性,从而解决胃腺癌患者对免疫治疗反应不佳的问题。

还有研究表明,在胰腺导管腺癌中,肿瘤细胞唾液酸化的增加可被髓系细胞上的 *Siglec7* 和 *Siglec9* 识别,这种修饰会驱动单核细胞向肿瘤相关巨噬细胞的分化<sup>[21]</sup>。此外,在本研究的富集分析中, *Siglec7* 相关基因显著富集于单核细胞分化、受体配体活性等通路。这些发现提示, *Siglec7* 促进胃腺癌进展的机制可能与其他肿瘤相似,即可能通过促进免疫细胞向有利于肿瘤发展的类型分化来

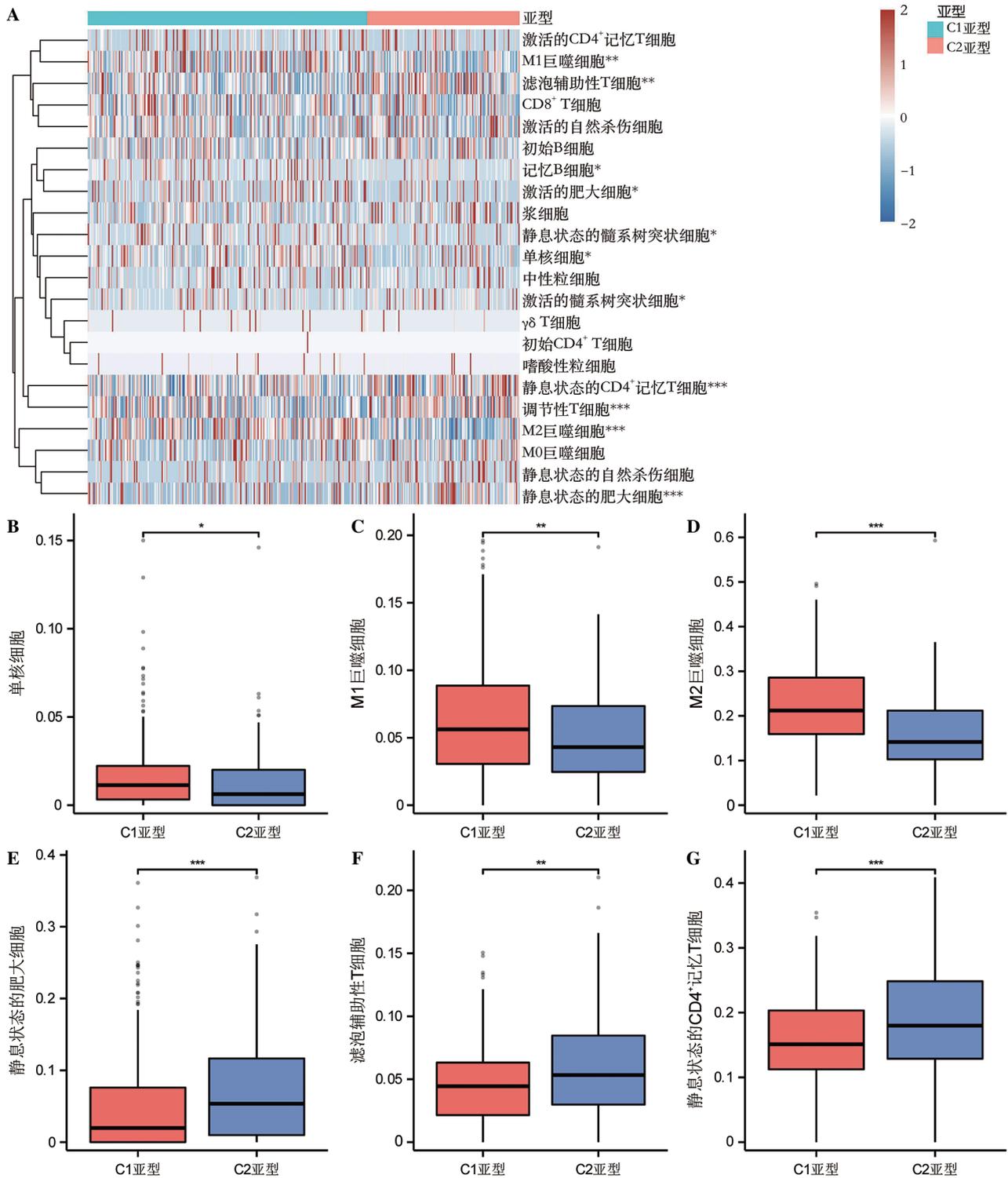


图8 两种 *Siglec7* 相关亚型的免疫细胞浸润水平

注:A,TCGA 数据库中 C1 和 C2 亚型的免疫细胞浸润水平差异;B,C1 和 C2 亚型的单核细胞浸润水平差异;C,C1 和 C2 亚型的 M1 巨噬细胞浸润水平差异;D,C1 和 C2 亚型的 M2 巨噬细胞浸润水平差异;E,C1 和 C2 亚型的静息状态的肥大细胞浸润水平差异;F,C1 和 C2 亚型的滤泡辅助性 T 细胞浸润水平差异;G,C1 和 C2 亚型的静息状态的 CD4<sup>+</sup>记忆 T 细胞浸润水平差异。\* $P<0.05$ ;\*\* $P<0.01$ ;\*\*\* $P<0.001$ 。

促进胃腺癌的进展。因此,本研究结果强调了 *Siglec7* 在塑造 TME 中的关键作用,特别是通过其

对髓系细胞谱系的影响。

尽管本研究提供了关于 *Siglec7* 在胃腺癌中

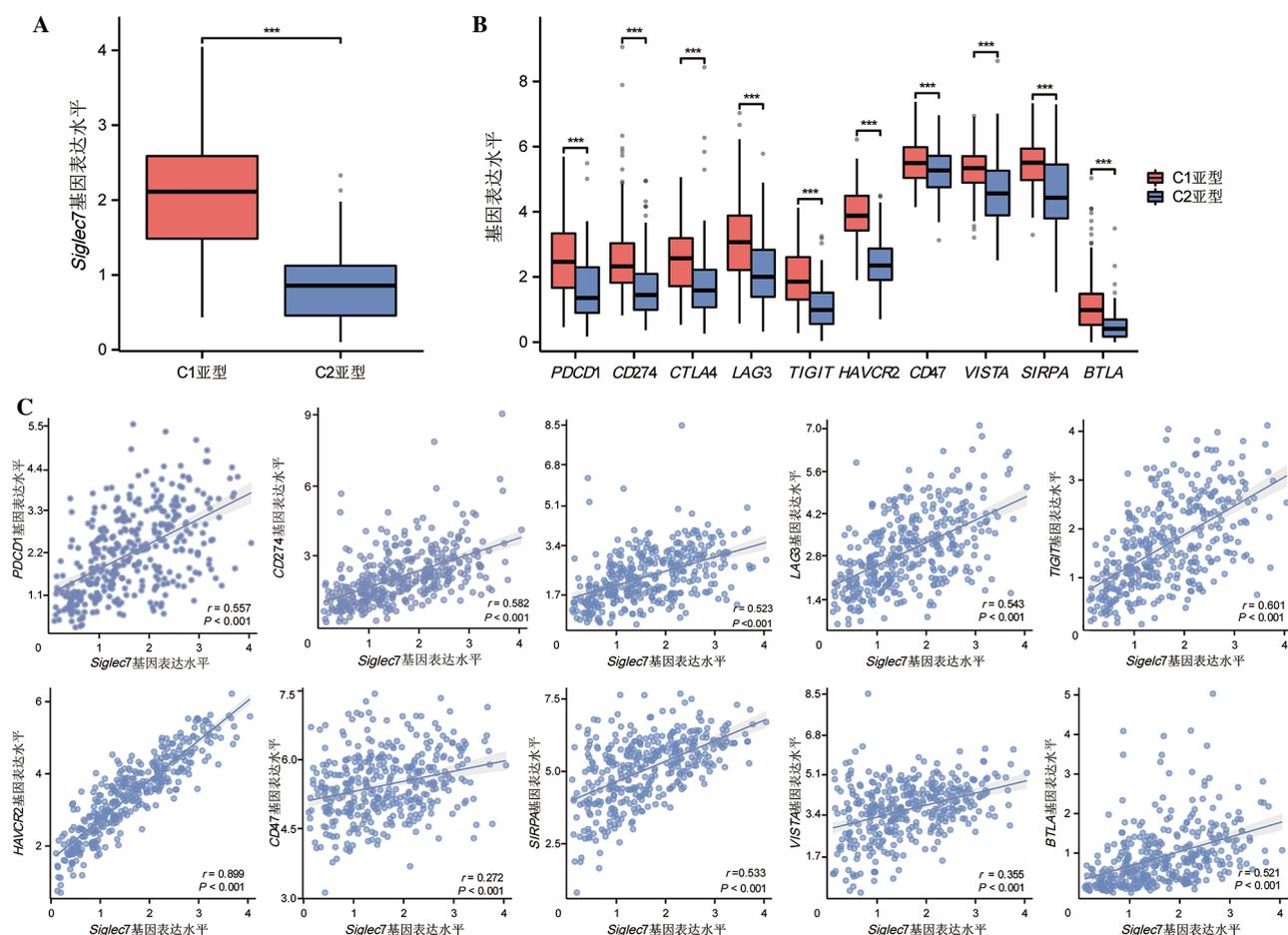


图9 *Siglec7* 和免疫检查点基因在两种亚型中的表达水平及相关性分析

注:A,C1亚型和C2亚型中*Siglec7*的表达水平差异;B,C1亚型和C2亚型中免疫检查点基因的表达水平差异;C;胃腺癌患者中*Siglec7*与各免疫检查点基因表达水平的相关性。 $*P<0.05$ ;  $**P<0.01$ ;  $***P<0.001$ 。

潜在作用的初步证据,但仍存在一些局限性。首先,本研究主要基于公共数据库的生物信息学分析,缺乏临床样本的验证。其次,尽管本研究识别了与*Siglec7*共表达的基因并进行了功能富集分析,但尚未在体外或体内实验中验证这些基因的具体作用及其调控机制。再次,*Siglec7*的作用机制较为复杂,可能涉及多种免疫细胞类型及其相互作用,本研究未能全面覆盖这些复杂机制。最后,虽然本研究发现*Siglec7*与胃腺癌患者的不良预后密切相关,但未来仍需开展相关临床研究,以确定*Siglec7*作为治疗靶点的临床有效性和安全性。

总而言之,*Siglec7*在胃腺癌中显著高表达,并且与不良预后和免疫逃逸密切相关。因此,*Siglec7*不仅是胃腺癌的重要生物标志物,也是一个潜在的治疗靶点。针对*Siglec7*的治疗策略有望增强免疫治疗的效果,从而提高患者的生存率。未来的研究应深入探讨*Siglec7*在胃腺癌中的具体机制,并

验证其作为治疗靶点的临床有效性。

## 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] CZUBA LC, HILLEGREN KM, SWAAN PW. Post-translational modifications of transporters [J]. Pharmacol Ther, 2018, 192: 88–99.
- [3] PINHO SS, REIS CA. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications [J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(9): 540–555.
- [4] 杨培伟, 刘光伟, 赵文霞. *Siglec-15* 的生物学特征及其在介导肿瘤免疫中的作用[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2022, 14(2):109–112.
- [5] BADR HA, ALSADEK DM, MATHEW MP, et al.

- Nutrient-deprived cancer cells preferentially use sialic acid to maintain cell surface glycosylation[J]. *Biomaterials*, 2015, 70: 23-36.
- [6] BÜLL C, BOLTJE T J, BALNEGER N, et al. Sialic Acid Blockade Suppresses Tumor Growth by Enhancing T-cell-Mediated Tumor Immunity [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13): 3574-3588.
- [7] MACAULEY MS, CROCKER PR, PAULSON JC. Siglec-mediated regulation of immune cell function in disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(10): 653-666.
- [8] DUAN S, PAULSON JC. Siglecs as Immune Cell Checkpoints in Disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 365-395.
- [9] SIDDIQUI SS. Non-canonical roles of Siglecs: Beyond sialic acid-binding and immune cell modulation [J]. *Mol Aspects Med*, 2023, 90: 101145.
- [10] WANG Z, GENG Z, SHAO W, et al. Cancer-derived sialylated IgG promotes tumor immune escape by binding to Siglecs on effector T cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(11): 1148-1162.
- [11] JANDUS C, BOLIGAN KF, CHIJOKE O, et al. Interactions between Siglec-7/9 receptors and ligands influence NK cell-dependent tumor immunosurveillance [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(4): 1810-1820.
- [12] WANG J, SUN J, LIU L, et al. Siglec-15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 656-666.
- [13] 尚力凝, 杜成周, 郭刚, 等. 程序性细胞死亡受体1抑制剂治疗进展期胃癌的研究进展[J/CD]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2022, 16(5):376-381.
- [14] LI B, ZHANG B, WANG X, et al. Expression signature, prognosis value, and immune characteristics of Siglec-15 identified by pan-cancer analysis [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1807291.
- [15] STANCZAK MA, LÄUBLI H. Siglec receptors as new immune checkpoints in cancer[J]. *Mol Aspects Med*, 2023, 90: 101112.
- [16] ZILIONIS R, ENGBLOM C, PFIRSCHKE C, et al. Single-Cell Transcriptomics of Human and Mouse Lung Cancers Reveals Conserved Myeloid Populations across Individuals and Species[J]. *Immunity*, 2019, 50(5): 1317-1334.e1310.
- [17] FRIDMAN WH, PAGÈS F, SAUTÈS-FRIDMAN C, et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 298-306.
- [18] TUMEH PC, HARVIEW CL, YEARLEY JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568-571.
- [19] SCHREIBER RD, OLD LJ, SMYTH MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570.
- [20] ATKINS M B, LEE S, CHMIELOWSKI B, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134 [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 186-197.
- [21] RODRIGUEZ E, BOELAARS K, BROWN K, et al. Sialic acids in pancreatic cancer cells drive tumour-associated macrophage differentiation via the Siglec receptors Siglec-7 and Siglec-9 [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1270.

收稿日期:2024-08-26