

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.10.010

ATG5和PDIA3在宫颈癌组织中的表达及其临床意义

李秀芳¹, 黄利英², 韩毅², 刘婷婷², 高君琳¹, 田甜² (1 青岛大学医学部 妇产科, 山东 青岛 266071; 2 青岛大学附属医院 妇科, 山东 青岛 266000)

[摘要] **目的:** 探究免疫原性细胞死亡相关基因——自噬相关基因5(ATG5)和蛋白质二硫键异构酶A3(PDIA3)在宫颈癌组织中的表达及其与患者临床病理特征和预后的相关性、相关信号通路及药物敏感性。**方法:** 收集自2016年1月至2023年12月间青岛大学附属医院60例宫颈癌组织标本作为实验组, 26例因子宫肌瘤、子宫腺肌症切除的正常宫颈组织标本作为对照组, 并收集相应的临床资料。采用免疫组化法检测宫颈癌组织和正常宫颈组织中ATG5、PDIA3蛋白的表达差异, 分析其表达与各项临床病理参数之间的关系。基于基因表达水平值的交互式分析平台(GEPIA)在线分析宫颈癌组织中ATG5、PDIA3的表达水平对患者预后的影响, 使用基因本体论(GO)、京都基因与基因组百科全书(KEGG)、基因集富集分析(GSEA)探究ATG5和PDIA3基因可能涉及的生物学功能及信号通路, 用pRRophetic包分析宫颈癌患者癌组织中ATG5、PDIA3高低表达与患者对化疗药物的敏感性。**结果:** ATG5、PDIA3在宫颈癌组织中的表达率均显著高于正常宫颈组织(83.3% vs 11.5%, $\chi^2 = 39.538$, $P = 0.001$; 75.0% vs 46.2%, $\chi^2 = 6.753$, $P = 0.009$), ATG5的表达水平在肿瘤直径、FIGO分期、淋巴结转移方面的差异显著(均 $P < 0.01$); PDIA3的表达水平在肿瘤直径、分化程度、FIGO分期和淋巴结转移方面的差异显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。ATG5和PDIA3的表达水平呈正相关($r = 0.679$, $P < 0.001$)。GEPIA在线分析网站预后分析显示, ATG5和PDIA3高表达宫颈癌患者的预后差(均 $P < 0.05$)。ATG5和PDIA3主要富集的功能及信号通路包括细胞增殖与分化、抗原加工与提呈、P53结合、Wnt信号通路、MAPK信号通路及mTOR信号通路。**结论:** ATG5和PDIA3在宫颈癌组织中呈高表达, 两者高表达与患者不良预后有关, ATG5和PDIA3参与细胞增殖与分化、抗原加工提呈及多种信号通路, 有望成为宫颈癌治疗的潜在靶点。

[关键词] 宫颈癌; 免疫原性细胞死亡; 自噬相关基因5; 蛋白质二硫键异构酶A3; 预后

[中图分类号] R737.33; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)10-1008-09

Expression of ATG5 and PDIA3 in cervical cancer tissues and their clinical significance

LI Xiufang¹, HUANG Liying², HAN Yi², LIU Tingting², GAO Junlin¹, TIAN Tian² (1. Department of Obstetrics and Gynecology, Qingdao University Medical Science College, Qingdao 266071, Shandong, China; 2. Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of immunogenic cell death-related genes, autophagy associated gene 5 (ATG5) and protein disulfide isomerase A3 (PDIA3), in cervical cancer tissues, and to explore their correlation with clinicopathological features and prognosis of cervical cancer patients, as well as the related signaling pathways and drug sensitivity. **Methods:** A total of 60 cervical cancer tissue specimens from the patients treated at Affiliated Hospital of Qingdao University during January 2016 and December 2023 were collected as the experimental group. Additionally, 26 normal cervical specimens collected from patients with hysteromyoma and adenomyosis served as the control group. The data of two groups of patients were also collected. The differential protein expression of ATG5 and PDIA3 in cervical cancer tissues and normal cervical tissues was detected by immunohistochemistry, and their relationship with patients' clinicopathological parameters was also analyzed. The influence of ATG5 and PDIA3 expression in cervical cancer tissues on patient prognosis was analyzed using interactive analysis platform (GEPIA). Gene Ontology (GO), Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), and Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) were utilized to explore their functional roles and signaling pathways associated with ATG5 and PDIA3 genes. The sensitivity of cervical cancer patients to chemotherapeutic drugs was analyzed using the pRRophetic package based on the high and low expression of ATG5 and PDIA3 in cancer tissues. **Results:** The positive expression rates of ATG5 and PDIA3 in cervical cancer tissues were significantly higher than those in normal cervical tissues (83.3% vs 11.5%, $\chi^2 = 39.538$, $P = 0.001$; 75.0% vs 46.2%, $\chi^2 = 6.753$, $P = 0.009$). The expression levels of ATG5 differed

[作者简介] 李秀芳(1998—),女,硕士生,主要从事妇科肿瘤的临床研究。E-mail: lixiufang678@163.com

[通信作者] 田甜, E-mail: tiantian@qdu.edu.cn

notably across patients with different tumor diameter, FIGO stage and lymph node metastasis (all $P < 0.01$), while the expression levels of PDIA3 differed greatly across patients with different tumor diameter, differentiation degree, FIGO stage and lymph node metastasis ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The expression levels of ATG5 and PDIA3 were positively correlated ($r = 0.679$, $P < 0.001$). Prognostic analysis via GEPIA showed that high ATG5 and PDIA3 expression correlated with poor prognosis in cervical cancer patients (all $P < 0.05$). Key enriched functions and signaling pathways for ATG5 and PDIA3 included cell proliferation and differentiation, antigen processing and presentation, P53 binding, Wnt signaling pathway, MAPK signaling pathway and mTOR signal pathway. **Conclusion:** ATG5 and PDIA3 are highly expressed in cervical cancer tissues, with their elevated expression is associated with poor prognosis. Both ATG5 and PDIA3 are involved in cell proliferation and differentiation, antigen processing and presentation, and various signaling pathways, making them potential targets for cervical cancer treatment.

[Key words] cervical cancer; immunogenic cell death; autophagy-related gene 5 (ATG5); protein-disulfide isomerase-associated 3 (PDIA3); prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(10): 1008-1016. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.10.010]

宫颈癌是威胁全球女性生命健康的第二大生殖道恶性肿瘤。宫颈癌早期筛查手段提高了癌前病变和早期浸润癌的发现率,手术治疗联合放疗延长了宫颈癌患者的总生存期(OS)^[1]。免疫治疗是宫颈癌的第四大治疗手段,特别在晚期患者中发挥了重要的治疗作用。目前美国食品和药物管理局(FDA)已批准免疫治疗、化疗联合贝伐珠单抗的方案用于宫颈癌的一线治疗^[2-3]。免疫治疗获益患者的筛选至关重要。免疫原性细胞死亡是指肿瘤细胞受到外界刺激发生死亡的同时,由非免疫原性转变为免疫原性介导机体产生抗肿瘤免疫应答的细胞死亡形式^[4]。前期通过GEPIA在线分析网站预后分析发现,免疫原性细胞死亡相关基因——自噬相关基因5 (autophagy-related gene 5, ATG5)和蛋白质二硫键异构酶A3 (protein-disulfide isomerase-associated 3, PDIA3)是宫颈癌的独立不良预后因素,但其在宫颈癌中的表达和作用机制尚不明确。本研究通过检测ATG5和PDIA3在宫颈癌组织中的表达,分析其表达与患者临床病理特征和预后的相关性,利用基因本体论(Gene Ontology, GO)、京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)、基因集富集分析(Gene Set Enrichment Analysis, GSEA)等富集分析方式探讨其可能参与的机制并预测可能敏感的药物,明确它们在宫颈癌发生发展中的作用及其预后意义,为宫颈癌的诊治提供新的标志物和治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 研究对象及ATG5、PDIA3数据的收集

收集自2016年1月至2023年12月间青岛大学附属医院手术治疗的60例宫颈癌患者的癌组织作为实验组,26例因子宫肌瘤、子宫腺肌症患者切除的子宫颈组织作为对照组,以及患者的临床资料。实验组年龄为(43.20 ± 9.66)岁,对照组年龄为(50.76 ± 6.75)岁,所有入选患者在术前均未进行放疗和其

他治疗且随访资料完整,均按照国际妇产科临床分期(FIGO 2018)及病理分级标准进行分期与分级。标本获得前均告知患者并签署知情同意书,本研究方案经青岛大学附属医院伦理委员会批准(伦理审批件号:QYFY WZLL 28456)。

采用GEPIA在线分析网站(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)分析TCGA数据库中291例宫颈癌患者ATG5、PDIA3的表达水平对患者预后的影响。

1.2 主要试剂

免疫组化主要试剂ATG5及PDIA3多克隆抗体购自武汉三鹰生物公司,牛血清白蛋白(BSA, A8010)购自北京索莱宝科技有限公司,辣根过氧化物酶(HRP)标记抗兔/抗小鼠二抗(ab205718/ab205719)购自Abcam公司,二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒(K3468)购自DAKO公司。

1.3 免疫组化染色法检测宫颈癌组织中ATG5、PDIA3蛋白的表达水平

将脱蜡后组织切片置于抗原修复缓冲液(pH6.0)的修复盒中于微波炉内进行抗原修复,将修复好的切片置于磷酸缓冲盐溶液(pH7.4)中在脱色摇床上晃动洗涤后用BSA封闭,加入ATG5(稀释比例为1:200)、PDIA3(稀释比例为1:400)一抗,切片平放于湿盒内4℃处理过夜。次日,加入HRP标记抗兔/抗小鼠二抗(稀释比例为1:1000)反应30 min后,DAB显色试剂中显色时间7 min,苏木素复染、脱水及封片。

ATG5和PDIA3阳性染色判定标准:光学显微镜下观察制备好的切片,由两名病理科医师独立进行评估。阳性表达为细胞质内出现棕黄色颗粒,每张切片随机选取5个高倍镜视野(×200)进行观察,通过染色强度和阳性细胞百分比评分判定是否阳性。染色强度计分:无着色计0分,淡黄色计1分,棕黄或棕褐色计2分;阳性细胞百分比计分:无阳性细胞计0分,<25%计1分,25%~<50%计2分,50%~<75%计3分,≥75%计4分。二者结果相乘即为最终得分,评分≤3分为阴性,>3分为阳性。

1.4 功能和途径富集分析及敏感药物分析

通过R软件中的clusterProfiler包(版本:4.2.2)、enrichment plot包及ggplot2包对ATG5和PDIA3进行GO、KEGG富集分析,以 $P < 0.05$ 为阈值。通过GSEA评估MSigDB数据库(<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb>)中ATG5和PDIA3富集的功能与通路。使用pRRophetic预测ATG5与PDIA3高、低表达宫颈癌患者对抗肿瘤药物的敏感性,预测药物敏感性值越小表示药物敏感性越强。

1.5 统计学处理

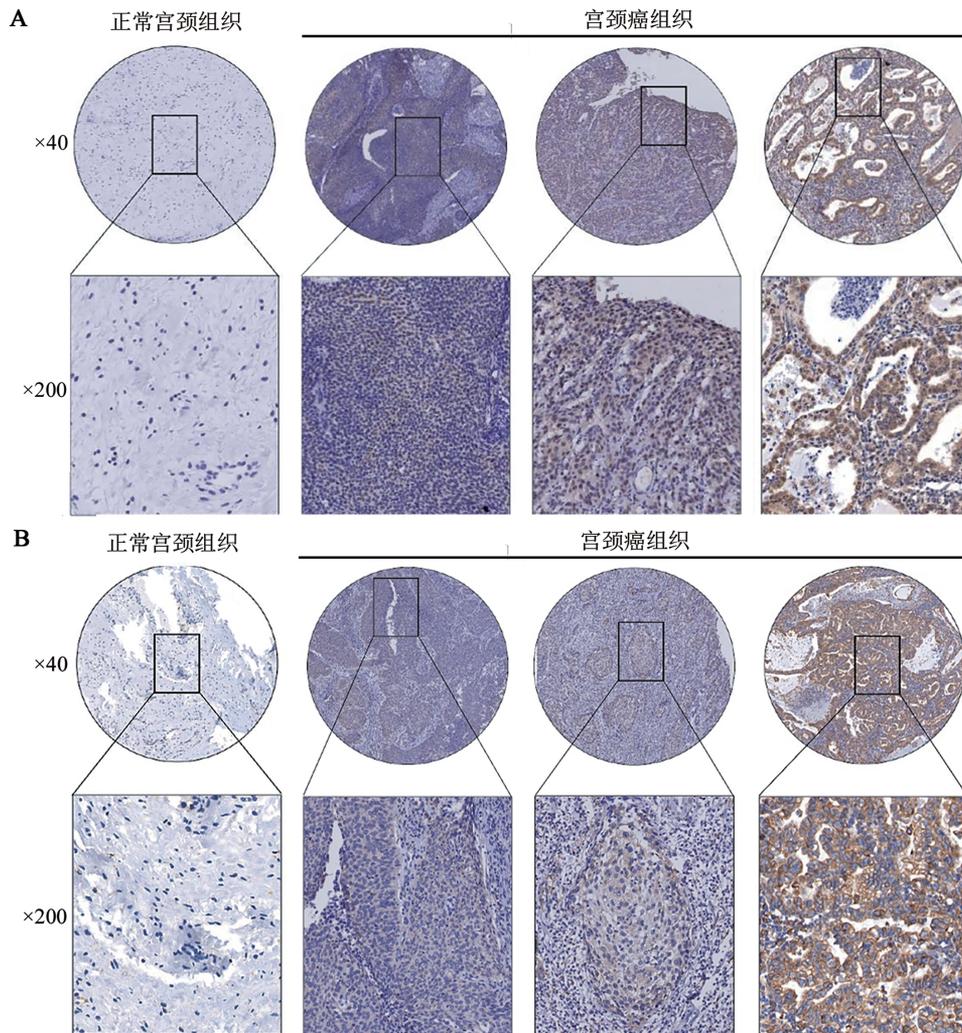
应用SPSS 26.0统计软件对数据进行分析。两组间计数资料差异性分析采用Mann-Whitney U 检验或 χ^2 检验,多组间计数资料差异性分析采用Kruskal-Wallis检验;非正态分布计数资料变量之间的相关性采用Spearman相关性分析,统计量采用秩平均值

(rank sum ratio, RSR)或 χ^2 值表示。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ATG5、PDIA3在宫颈癌组织中呈高表达

免疫组化染色结果(图1)显示,ATG5蛋白在宫颈癌组织中的表达水平显著高于正常宫颈组织(83.3% vs 11.5%, $\chi^2 = 39.538, P < 0.001$; 图1A); PDIA3蛋白的表达主要位于细胞质,其在宫颈癌组织中的阳性率显著高于正常宫颈组织(75.0% vs 46.2%, $\chi^2 = 6.753, P = 0.009$; 图1B)。Spearman相关性分析发现,宫颈癌组织中ATG5和PDIA3的表达呈正相关($r = 0.679, P < 0.001$)。结果表明,ATG5和PDIA3蛋白在宫颈癌组织中均呈高表达。



宫颈癌组织图:自左向右ATG5和PDIA3表达程度依次增加。

图1 免疫组化染色法检测ATG5(A)和PDIA3(B)蛋白在正常宫颈组织和宫颈癌组织中的表达

2.2 ATG5、PDIA3表达与宫颈肿瘤直径、FIGO分期、淋巴结转移等临床病理特征明显关联

60例宫颈癌患者中,ATG5的表达水平在肿瘤直径($Z = -2.744, P = 0.006$)、FIGO分期($Z = -3.114,$

$P = 0.002$)、淋巴结转移($Z = -2.687, P = 0.007$)方面的差异具有统计学意义,肿瘤高负荷、FIGO分期,淋巴结转移阳性对应更高的ATG5表达水平;PDIA3的表达水平在肿瘤直径($Z = -4.036, P < 0.001$)、分化程度($Z = 7.205, P = 0.027$)、FIGO分期($Z = -2.852,$

$P = 0.004$)和淋巴结转移($Z = -3.237, P = 0.001$)方面的差异具有统计学意义,肿瘤高负荷、低分化、较高的FIGO分期、淋巴结转移阳性对应更高的PDIA3表达水平。见表1。

表1 ATG5和PDIA3蛋白的表达水平与宫颈癌患者临床病理特征的关系

临床病理特征	ATG5			PDIA3		
	例数(<i>n</i>)	RSR	<i>P</i>	例数(<i>n</i>)	RSR	<i>P</i>
组织类型			0.000			0.000
正常	26	20.02		26	27.60	
肿瘤	60	53.68		60	50.39	
年龄/岁			0.588			0.799
< 45	32	31.58		32	31.02	
≥ 45	28	29.27		28	29.91	
肿瘤直径/cm			0.006			0.000
< 2	32	25.03		32	22.36	
≥ 2	28	36.75		28	39.80	
分化程度			0.341			0.027
G1	6	21.42		6	16.58	
G2	21	32.52		21	36.62	
G3	33	30.86		33	29.14	
FIGO分期			0.002			0.004
≤ II A1	47	27.01		47	27.27	
< II A1	13	43.12		13	42.19	
治疗前SCC			0.657			0.173
≤ 1	14	28.79		14	25.18	
> 1	46	31.02		46	32.12	
肿瘤类型			0.909			0.657
鳞癌	51	29.09		51	29.35	
腺癌	6	28.25		6	26.00	
淋巴结转移			0.007			0.001
有	13	41.38		13	43.77	
无	47	27.49		47	26.83	
间质脉管癌栓			0.130			0.064
有	37	27.96		37	27.35	
无	23	34.59		23	35.57	
神经侵犯			0.139			0.249
有	54	29.38		54	29.61	
无	6	40.58		6	38.50	

2.3 ATG5和PDIA3高表达宫颈癌患者预后较差

通过GEPIA网站宫颈癌组织中ATG5和PDIA3 mRNA表达水平预后分析结果(图2)显示,ATG5高表达组宫颈癌患者预后较低表达组差(OS: $P = 0.014$; PFS: $P = 0.006$);PDIA3高表达组宫颈癌患者预后较低表达组差(OS: $P = 0.01$; PFS: $P = 0.001$)。结果表明,ATG5、PDIA3 mRNA高表达的宫颈癌患者预后较差。

2.4 功能富集分析及药物敏感性分析

功能富集分析结果显示,ATG5与PDIA3的GO

分析主要富集在抗原提呈与加工、蛋白加工、阴性T细胞选择等功能通路上,KEGG分析主要富集在抗原提呈与加工、自噬、视黄酸诱导基因1(RIG-1)样受体信号通路、铁死亡等功能通路上,GSEA分析主要富集在细胞增殖与分化、髓系细胞分化、干细胞分化、DNA复制、Wnt信号通路、AMPK信号通路、MAPK信号通路、mTOR信号通路和PI3K/AKT等信号通路(图3)。结果表明,ATG5与PDIA3与抗原提呈与加工、细胞增殖与分化等功能相关。

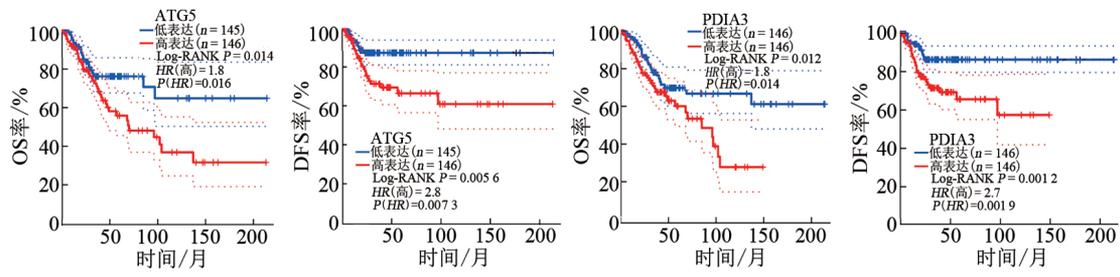


图2 ATG5和PDIA3表达对宫颈癌患者OS和DFS的影响

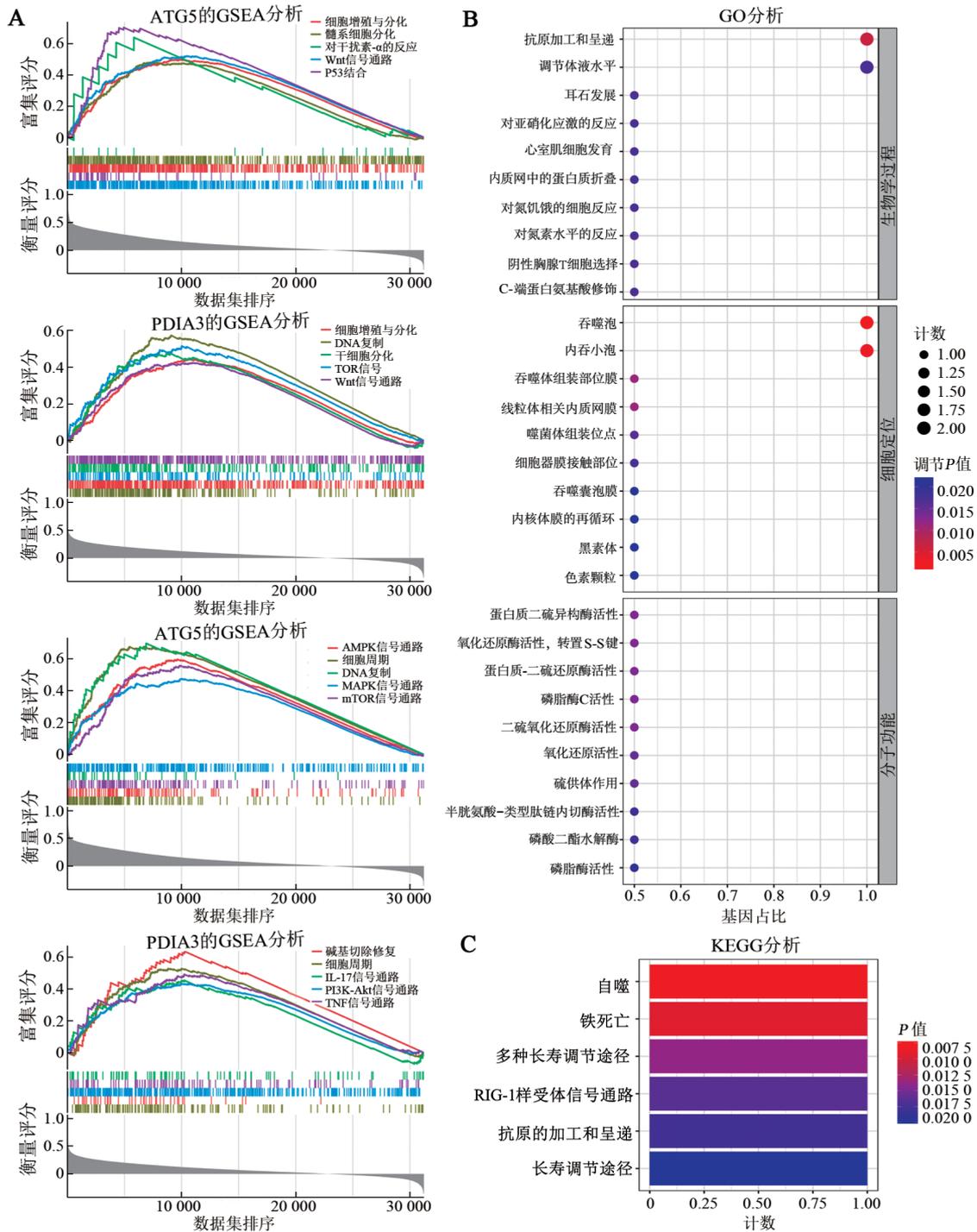


图3 ATG5与PDIA3表达相关基因的GSEA(A)、GO(B)和KEGG(C)分析

药物敏感性分析结果显示,对 ATG5 可能敏感的化疗药物有:(5Z)-7-氧杂烯醇(7-oxozeaenol)、AKT 抑制剂 VIII(AKT inhibitor VIII)、克唑替尼(crizotinib)和帕唑帕尼(pazopanib)等,见图 4;对 PDIA3 可能敏感的药物有:阿卡地新(ALCAR)、贝利司他(belinostat)、博舒替尼(bosutinib)、西妥昔单抗

(cetuximab)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、JNK 抑制剂 VIII(JNK inhibitor VIII)、来那度胺(lenalidomide)、维奈托克(navitoclax)、尼洛替尼(nilotinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、雷帕霉素(rapamycin)、维利帕尼(veliparib)、长春瑞滨(vinorelbine)和伏立诺他(vorinostat)等,见图 5。

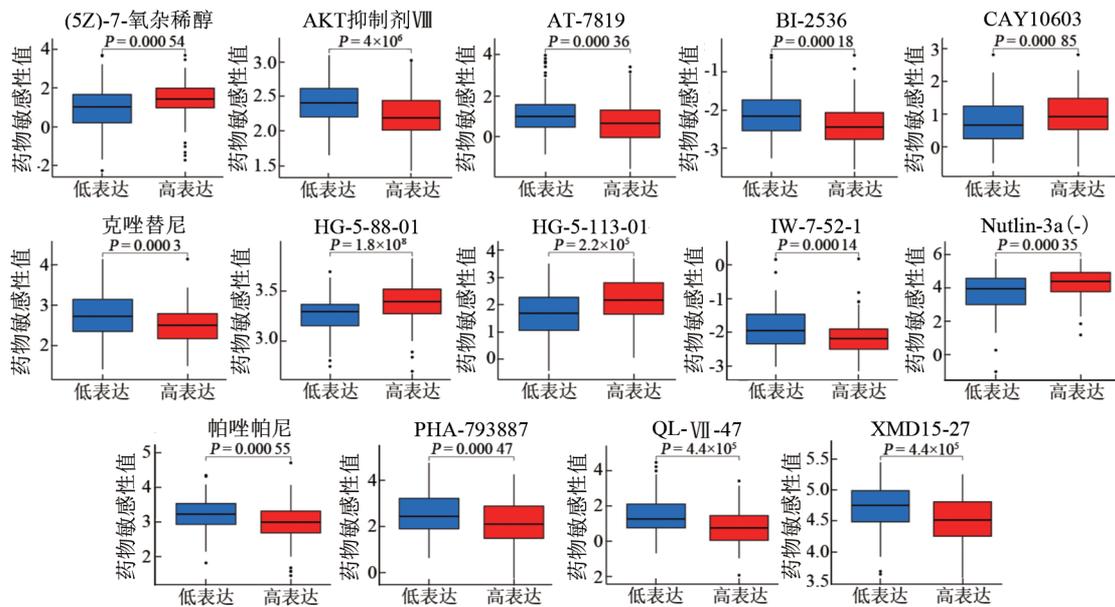


图 4 ATG5 对应的可能敏感的药物

3 讨论

宫颈癌是妇科常见恶性肿瘤,2023 年全球宫颈癌新发病例达 66 200 例,占女性恶性肿瘤的 7%,死亡病例达 13 030 例,占女性恶性肿瘤的 5%^[5]。早期宫颈癌可行手术、放射治疗和化学治疗,但是对局部晚期和复发转移性宫颈癌的治疗效果不佳^[6]。近年来,免疫细胞^[7-8]及治疗性疫苗^[9]等免疫治疗是包括宫颈癌在内的癌症研究领域的热点,但特异性的预测性生物标志物有待进一步探索。

免疫原性细胞死亡是一种调节性细胞死亡^[10],经历免疫原性细胞死亡的肿瘤细胞通过分泌一系列窘迫信号如钙网蛋白、三磷酸腺苷和高迁移率族蛋白激活适应性免疫应答,从而杀伤肿瘤细胞^[4]。免疫原性细胞死亡这一机制可考虑作为一种新的改善肿瘤治疗效果的临床策略^[11]。具有免疫激活能力的抗原及佐剂分子会使肿瘤微环境产生非炎症“冷”到炎症“热”的免疫状态转变趋势,T 细胞激活被增强,最终产生更有效的肿瘤细胞免疫杀伤^[12-13]。目前,基于免疫原性细胞死亡相关基因的肝细胞癌、卵巢癌、胶质瘤的预测模型已建立^[14-16]。

ATG5 在细胞自噬、免疫调节及细胞凋亡等方面均具有重要作用^[17]。ATG5 在调节肿瘤代谢和免疫逃

逸中发挥重要作用^[18]。研究表明,ATG5 在前列腺癌、肝细胞癌中的表达均高于正常组织,其通过影响 p53 信号通路促进肝细胞癌发展^[19-20],而在神经母细胞瘤、乳腺癌中的表达低于正常组织^[21-22]。但是,ATG5 在宫颈癌中的研究不多。本研究发现,ATG5 在宫颈癌组织中阳性表达率显著高于正常宫颈组织,并且与较高的 FIGO 分期和淋巴结转移有关,其高表达者预后不良。结果说明,ATG5 可能在宫颈癌中发挥促进肿瘤发生发展的作用。淋巴结是 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞增殖和储存的场所,也是特异性免疫作用的场所,针对实体瘤来说,更多的淋巴结定植诱导肿瘤免疫耐受并促进远处转移^[23],而 ATG5 可以调节免疫细胞的稳态、活化、增殖和分化,促进或抑制肿瘤的发生发展,也可以促进或抑制细胞因子的分泌,从而调控肿瘤的发展^[24]。

PDIA3 是硫醇异构酶家族的一员,主要参与内质网中糖蛋白折叠、病毒感染、细胞凋亡等,其表达与各种肿瘤的预后、免疫调节、免疫细胞浸润、肿瘤微环境、肿瘤突变负荷和微卫星不稳定性相关^[25-26]。KONDO 等^[27]研究发现,下调 PDIA3 表达通过 STAT3 信号通路抑制肝细胞癌细胞增殖并诱导细胞凋亡。另外,PDIA3 在不同种类肿瘤的表达水平不尽相同,

PDIA3在弥漫性胶质瘤^[28]和肾透明细胞癌^[29]的表达水平更高,而在胃癌中的表达水平却较低。本研究发现,PDIA3在宫颈癌组织中呈高表达,是宫颈癌患

者不良预后的指标之一。宫颈癌中PDIA3的表达水平与肿瘤高负荷、低分化、高FIGO分期及淋巴结转移有关。

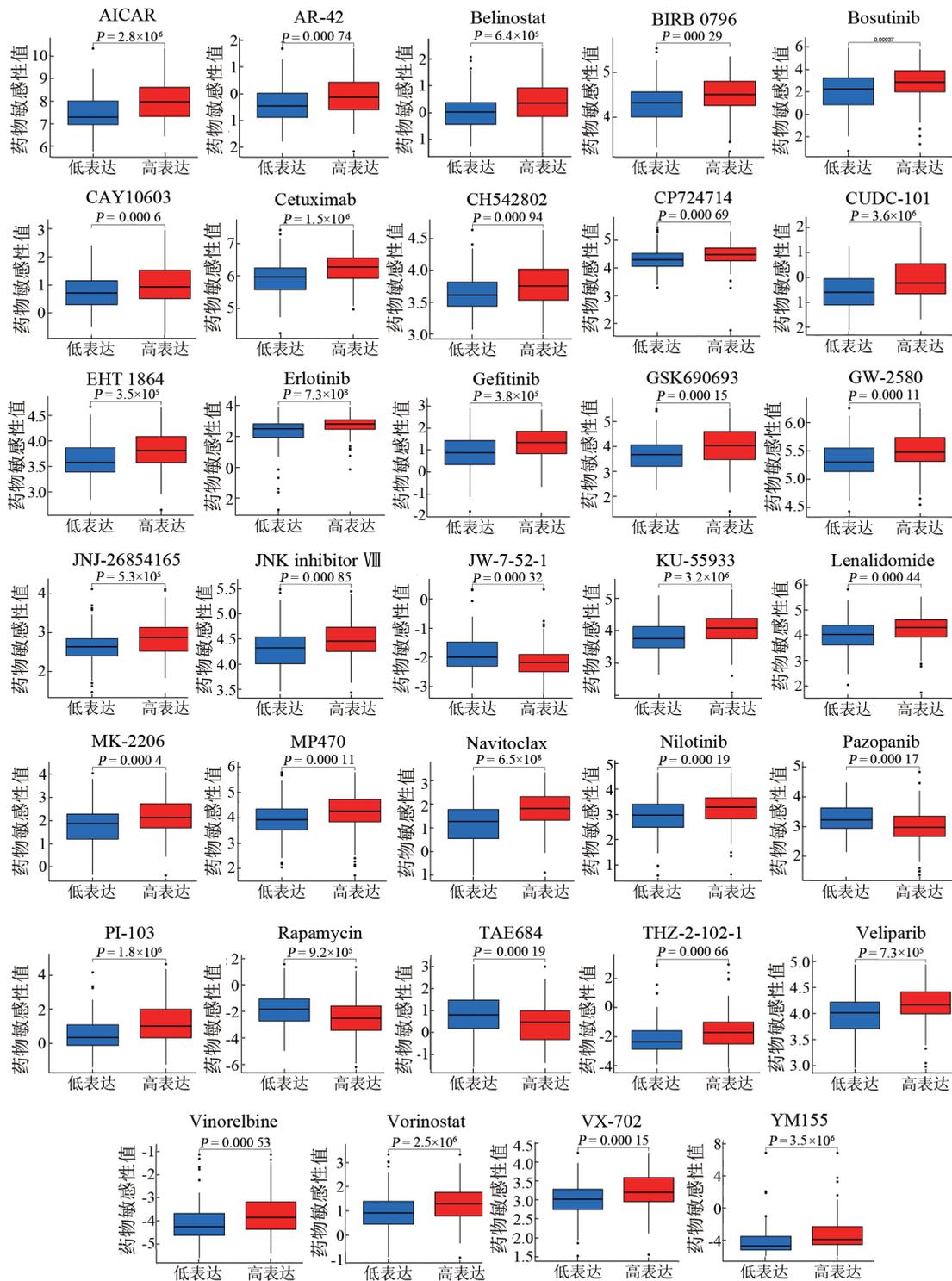


图5 PDIA3对应的可能敏感的药物

ATG5相关功能主要集中于细胞自噬、免疫调节与细胞凋亡,而PDIA3功能主要集中于蛋白质加工和细胞凋亡,目前尚无关于ATG5和PDIA3之间具体

的分子通路的研究。2016年,GRAG等^[30]鉴定出免疫原性细胞死亡相关基因集,据此基因集联合TCGA数据库构建的乳腺癌、骨肉瘤预后模型已经建立。

COX回归方法分析TCGA数据库中306例宫颈癌患者免疫原性细胞死亡相关基因对应预后信息,发现ATG5和PDIA3是宫颈癌不良预后的相关基因。本研究通过免疫组化实验发现,ATG5和PDIA3在宫颈癌组织中表达增高,两者之间表达呈正相关;GEPIA生存分析发现,PDIA3高表达与宫颈癌不良预后有关;通过GO、KEGG、GSEA富集分析明确ATG5与PDIA3可能参与抗原提呈与加工、自噬、细胞增殖与分化、髓系细胞分化、干细胞分化、DNA复制、Wnt信号通路、AMPK信号通路、MAPK信号通路、mTOR信号通路、PI3K-AKT等信号通路,但需要进一步的实验以阐明其分子机制。药物敏感性分析鉴定出如(5Z)-7-氧杂烯醇、克唑替尼、阿卡地新、贝利司他、博舒替尼、西妥昔单抗等宫颈癌患者可能敏感的化疗药物,仍需要充分的临床试验数据验证支持。

[参考文献]

- [1] SINGH D, VIGNAT J, LORENZONI V, *et al.* Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative[J]. *Lancet Glob Health*, 2023, 11(2): e197-e206. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0.
- [2] TEWARI K S, COLOMBO N, MONK B J, *et al.* Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: subgroup analyses from the KEYNOTE-826 randomized clinical trial[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(2): 185-192[2024-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10722390/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.5410.
- [3] MONK B J, TEWARI K S, DUBOT C, *et al.* Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(4): 392-402. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00052-9.
- [4] GALLUZZI L, VITALE I, WARREN S, *et al.* Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000337[2024-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064135/>. DOI: 10.1136/jitc-2019-000337.
- [5] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, *et al.* Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- [6] 张军. 宫颈癌治疗的现状及问题: 从临床指南到真实世界研究[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(3): 259-263. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.105.
- [7] 李心航, 陈丽华, 唐康. 巨噬细胞相关的实体瘤治疗新策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(7): 628-633. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.012.
- [8] 施明, 谢云波, 王福生. 肿瘤免疫细胞治疗: 前景与挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(1): 1-9. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.01.001.
- [9] 石刚, 邓洪新. 肿瘤治疗性疫苗的研发现状与展望[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(7): 541-551. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.001.
- [10] SILVA M D, TSE B C Y, DIAKOS C I, *et al.* Immunogenic cell death in colorectal cancer: a review of mechanisms and clinical utility[J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(3): 53 [2024-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10866783/>. DOI: 10.1007/s00262-024-03641-5.
- [11] KROEMER G, GALASSI C, ZITVOGEL L, *et al.* Immunogenic cell stress and death[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(4): 487-500. DOI: 10.1038/s41590-022-01132-2.
- [12] ZHANG L X, ZHAO J, HU X, *et al.* A peritumorally injected immunomodulating adjuvant elicits robust and safe metalloimmunotherapy against solid tumors[J/OL]. *Adv Mater*, 2022, 34(41): e2206915[2024-03-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35986645/>. DOI: 10.1002/adma.202206915.
- [13] GALON J, BRUNI D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197-218. DOI: 10.1038/s41573-018-0007-y.
- [14] LIU T L, CHEN X N, PENG B Z, *et al.* A novel prognostic model based on immunogenic cell death-related genes for improved risk stratification in hepatocellular carcinoma patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(12): 10255-10267. DOI: 10.1007/s00432-023-04950-5.
- [15] ZHANG W W, LIU T B, JIANG L L, *et al.* Immunogenic cell death-related gene landscape predicts the overall survival and immune infiltration status of ovarian cancer[J/OL]. *Front Genet*, 2022, 13: 1001239[2024-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9679378/>. DOI: 10.3389/fgene.2022.1001239.
- [16] ZHANG J H, DU J, JIN Z H, *et al.* A novel immunogenic cell death signature for the prediction of prognosis and therapies in glioma[J/OL]. *PeerJ*, 2023, 11: e15615[2024-03-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37456890/>. DOI: 10.7717/peerj.15615.
- [17] YE X, ZHOU X J, ZHANG H. Exploring the role of autophagy-related gene 5 (ATG5) yields important insights into autophagy in autoimmune/autoinflammatory diseases[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2334[2024-03-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386331/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02334.
- [18] XU C X, ZANG Y S, ZHAO Y X, *et al.* Comprehensive pan-cancer analysis confirmed that ATG5 promoted the maintenance of tumor metabolism and the occurrence of tumor immune escape[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 652211[2024-03-02]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.652211>. DOI: 10.3389/fonc.2021.652211.

- 10.3389/fonc.2021.652211.
- [19] KIM M S, SONG S Y, LEE J Y, *et al.* Expressional and mutational analyses of ATG5 gene in prostate cancers[J]. *APMIS*, 2011, 119(11): 802-807. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2011.02812.x.
- [20] 郭红英, 张婉沁, 刘志勇, 等. 自噬相关基因5通过影响p53信号通路促进肝细胞癌发展[J]. *中国临床医学*, 2023, 30: 72-79. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20222011.
- [21] WANG L, YAO L, ZHENG Y Z, *et al.* Expression of autophagy-related proteins ATG5 and FIP200 predicts favorable disease-free survival in patients with breast cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(4): 816-822. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.02.037.
- [22] CATALANO M, D'ALESSANDRO G, LEPORE F, *et al.* Autophagy induction impairs migration and invasion by reversing EMT in glioblastoma cells[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9 (8): 1612-1625. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.04.016.
- [23] RETICKER-FLYNN N E, ZHANG W R, BELK J A, *et al.* Lymph node colonization induces tumor-immune tolerance to promote distant metastasis[J]. *Cell*, 2022, 185(11): 1924-1942.e23. DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.019.
- [24] JIANG G M, TAN Y, WANG H, *et al.* The relationship between autophagy and the immune system and its applications for tumor immunotherapy[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 17[2024-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6345046/>. DOI: 10.1186/s12943-019-0944-z.
- [25] CHICHIARELLI S, ALTIERI F, PAGLIA G, *et al.* ERp57/PDIA3: new insight[J/OL]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 12[2024-03-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35109791/>. DOI: 10.1186/s11658-022-00315-x.
- [26] ZHANG J, WANG K, HAINISAYIMU T, *et al.* Pan-cancer analysis of PDIA3: identifying it as a potential biomarker for tumor prognosis and immunotherapy[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9614819[2024-03-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36046686/>. DOI: 10.1155/2022/9614819.
- [27] KONDO R, ISHINO K, WADA R, *et al.* Downregulation of protein disulfide-isomerase A3 expression inhibits cell proliferation and induces apoptosis through STAT3 signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(4): 1409-1421. DOI: 10.3892/ijo.2019.4710.
- [28] ZOU H C, WEN C J, PENG Z G, *et al.* P4HB and PDIA3 are associated with tumor progression and therapeutic outcome of diffuse gliomas[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(2): 501-510. DOI: 10.3892/or.2017.6134.
- [29] LIU Y, WANG J X, NIE Z Y, *et al.* Upregulation of ERp57 promotes clear cell renal cell carcinoma progression by initiating a STAT3/ILF3 feedback loop[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 439[2024-03-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747963/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1453-z.
- [30] GARGAD, RUYSSCHER D D, AGOSTINIS P. Immunological metagene signatures derived from immunogenic cancer cell death associate with improved survival of patients with lung, breast or ovarian malignancies: a large-scale meta-analysis [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(2): e1069938[2024-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4801472/>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1069938.

[收稿日期] 2024-03-03

[修回日期] 2024-09-21

[本文编辑] 党瑞山