

# 肉瘤组织中 COL6A1 基因的表达水平及其意义

胡伟全<sup>1</sup> 赵琴飞<sup>2</sup> 朱龙玉<sup>3</sup> 胡素萍<sup>4</sup> 陈芳芳<sup>5</sup>

(1 赣州市人民医院关节外科,江西 赣州 341000; 2 赣南医学院第一附属医院检验科; 3 河北医科大学第四医院放疗科; 4 赣南医学院第一附属医院急诊科; 5 东部战区总医院检验医学研究所基础医学实验室)

**[摘要]** **目的** 基于生物信息学方法分析和探讨肉瘤组织中 COL6A1 基因的表达水平及其意义。**方法** 首先使用 GEO 数据库下载 GSE16088、GSE21122 和 GSE49972 数据集并分析 COL6A1~3 基因的表达水平。通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析 COL6A1~3 基因的表达水平对肉瘤患者预后的影响。采用 GSVA 包对肉瘤组织当中 COL6A1 基因的表达水平与免疫细胞浸润的相关性进行 Spearman 分析。采用 LinkedOmics 数据库分析与 COL6A1 共表达的基因,R 软件的 ggstatsplot 包分析 COL6A1 和 COL6A2 基因的相关性。使用 R 软件的 ClusterProfiler 包对 COL6A1 共表达基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析。采用 GSEA 分析肉瘤组织中 COL6A1 共表达基因的激酶、miRNA 及转录因子靶标。**结果** 与正常组织相比,COL6A1 基因在骨肉瘤、软组织肉瘤和肾透明细胞肉瘤等组织中的表达水平均显著升高。生存分析显示 COL6A1 基因的高表达与较差的总体生存率和疾病特异生存率有关( $\chi^2=6.37,4.57,P<0.05$ )。免疫细胞浸润分析显示 COL6A1 基因与中性粒细胞浸润水平之间存在显著正相关( $r=0.280,P<0.05$ )。共表达分析结果显示与 COL6A1 表达水平显著正相关的基因有 2 444 个,与 COL6A1 表达水平显著负相关的基因 3 711 个(FDR<0.05)。相关性分析显示 COL6A1 和 COL6A2 基因之间存在显著正相关( $r=0.830,P<0.05$ )。GO 功能富集分析结果显示肉瘤组织中 COL6A1 共表达基因主要参与免疫细胞浸润等生物学过程。GSEA 分析结果显示与 COL6A1 共表达基因相互作用的 5 个最重要的激酶靶标是 PRKCA、SRC、LYN、PRKAA1 和 PAK1;重要的 miRNA 靶标是 miR-506、miR-200B、miR-200C、miR-429 和 miR-330;重要转录因子靶标是 V \$ ETS2\_B、V \$ AP1\_C、V \$ PU1\_Q6、V \$ RORA1\_01 和 V \$ AP1\_Q2。**结论** COL6A1 基因在肉瘤组织中显著高表达,其高表达与肉瘤患者的不良预后密切相关。COL6A1 基因有可能作为肉瘤的一个有价值的预后指标和潜在的治疗靶点。

**[关键词]** 肉瘤;胶原 VI 型;基因表达;生物标记;数据库;遗传学;计算生物学;预后;肿瘤浸润

**[中图分类号]** R730.262;R319.1 **[文献标志码]** A

**EXPRESSION OF COL6A1 IN SARCOMA TISSUE AND ITS SIGNIFICANCE** HU Weiquan, ZHAO Qinfei, ZHU Longyu, HU Suping, CHEN Fangfang (Department of Joint Surgery, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou 341000, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the expression of COL6A1 in sarcoma tissue and its significance based on bioinformatics analysis. **Methods** The GEO database was used to download the GSE16088, GSE21122, and GSE49972 datasets to analyze the expression level of COL6A1-3. The Kaplan-Meier survival curves were used to analyze the impact of the expression level of COL6A1-3 on the prognosis of patients with sarcoma. A Spearman correlation analysis was performed using GSVA package to investigate the correlation between the expression level of COL6A1 and immune cell infiltration. The LinkedOmics database was used to analyze the genes co-expressed with COL6A1, and the ggstatsplot package of R software was used to investigate the correlation between COL6A1 and COL6A2. The ClusterProfiler package of R software was used to perform GO functional enrichment analysis and KEGG pathway analysis of the genes co-expressed with COL6A1. The GSEA analysis was used to investigate the important kinase, miRNA, and transcription factor targets of the genes co-expressed with COL6A1. **Results** Compared with normal tissue, there was a significant increase in the expression level of COL6A1 in osteosarcoma, soft tissue sarcoma, and clear cell sarcoma of the kidney. The survival analysis showed that the high expression of COL6A1 was associated with low overall survival rate and disease-specific survival rate ( $\chi^2=6.37,4.57,P<0.05$ ). The immune cell infiltration analysis showed a significantly positive correlation between COL6A1 and the level of neutrophil infiltration ( $r=0.280,P<0.05$ ). The co-expression analysis showed that 2 444 genes were significantly positively correlated with the expression level of COL6A1, while 3 711 genes were negatively correlated with the expression level of COL6A1 (FDR<0.05). The correlation analysis also showed a significantly positive correlation between COL6A1 and COL6A2 ( $r=0.830,P<0.05$ ). The GO functional enrichment analysis showed that the genes co-expressed with COL6A1 in sarcoma were mainly involved in the biological processes including immune cell infiltration. The GSEA analysis showed that there were five most important kinase targets that interact with the genes co-expressed with COL6A1, i.e.,

PRKCA, SRC, LYN, PRKAA1, and PAK1; the important miRNA targets were miR-506, miR-200B, miR-200C, miR-429, and miR-330, and the important transcription factor targets were V \$ ETS2\_B, V \$ AP1\_C, V \$ PU1\_Q6, V \$ RORA1\_01, and V \$ AP1\_Q2.

**Conclusion** In conclusion, the COL6A1 gene is highly expressed in

**[收稿日期]** 2023-08-19; **[修订日期]** 2023-10-11

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82002233);江西省中医药科技计划项目(2022A136);江西省卫生健康委科技计划项目(202311903);赣州市指导性科技计划项目(20222ZDX7783)

**[通讯作者]** 陈芳芳,Email:longysh@163.com

sarcoma tissue, which is closely associated with the poor prognosis of patients with sarcoma. The COL6A1 gene might serve as a valuable prognostic indicator and a potential therapeutic target for sarcoma.

**[KEY WORDS]** Sarcoma; Collagen type VI; Gene expression; Biomarkers; Databases, genetics; Computational biology; Prognosis; Neoplasm invasiveness

肉瘤是一种间充质来源的异质性恶性肿瘤,比较罕见,约占所有儿童恶性肿瘤的 21%,所有成人恶性肿瘤的 1%<sup>[1]</sup>。目前已鉴定出 100 多种不同的肉瘤实体,大致分为软组织肉瘤和骨肉瘤<sup>[2-3]</sup>。目前肉瘤的标准治疗方案主要有手术切除、化学疗法和放射疗法,但近几年来患者的疗效和预后并没有显著提高<sup>[4]</sup>。Ⅵ型胶原 A(COL6A)是蛋白质超家族中的一员,由 3 条主要的多肽链( $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$  和  $\alpha 3$ )组成,是主要的细胞外基质之一<sup>[5]</sup>。研究发现,在宫颈癌、前列腺癌、肺癌以及胰腺癌等肿瘤组织中 COL6A1 基因呈显著高表达,并且与肿瘤进展密切相关<sup>[6-9]</sup>,但 COL6A1 基因在肉瘤组织中的表达水平及其作用机制尚未见相关研究报道。本研究旨在通过生物信息学方法分析 COL6A1 基因在肉瘤发生发展及预后中的作用及其机制,为肉瘤患者的治疗提供参考依据。现将结果报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 GEO 数据库不同类型肉瘤组织中 COL6A1~3 基因表达水平

在 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 选取并下载骨肉瘤数据集 GSE16088<sup>[10]</sup>、软组织肉瘤数据集 GSE21122<sup>[11]</sup> 和肾透明细胞肉瘤数据集 GSE49972<sup>[12]</sup> 的原始测序数据,用 R 软件 Limma 软件包对数据标准化后,分析骨肉瘤、软组织肉瘤和肾透明细胞肉瘤组织中 COL6A1~3 基因表达水平。肉瘤组织和正常组织中差异基因比较用 Wilcoxon 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 1.2 肉瘤组织中 COL6A1~3 基因的表达水平与患者的生存、免疫细胞浸润的相关性分析

从 TCGA 数据库 (<https://genome-cancer.ucsc.edu/>) 中下载肉瘤组织以及正常组织样本的转录组 RNAseq 数据和患者的生存数据。采用 R 软件的 survival 包分析肉瘤组织中 COL6A1~3 基因的表达水平与患者生存的相关性,并通过 survminer 包绘制患者的 Kaplan-Meier(KM)生存曲线<sup>[13]</sup>,并进行 Log-rank 检验,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。采用 GSVA 包<sup>[14]</sup>对肉瘤组织中 COL6A1 基因的表达水平与 24 种免疫细胞<sup>[15]</sup>浸润之间的相关性进行 Spearman 相关性分析,以  $P < 0.05$  为差异

具有统计学意义。

### 1.3 肉瘤组织中与 COL6A1 共表达基因的分析以及 COL6A1 和 COL6A2 基因表达的相关性分析

通过 LinkedOmics 数据库 (<http://www.linkedomics.org/login.php>)<sup>[16]</sup> 分析肉瘤组织当中与 COL6A1 存在相关性的其他差异表达的基因,即 COL6A1 的共表达基因,分析结果以皮尔逊相关系数表示。通过 R 软件的 ggstatsplot 包对肉瘤组织中 COL6A1 和 COL6A2 基因表达的相关性进行 Spearman 分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 1.4 肉瘤组织中 COL6A1 共表达基因的 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析

使用 R 软件的 clusterProfiler 包对与 COL6A1 共表达基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析<sup>[17]</sup>。

### 1.5 肉瘤组织当中 COL6A1 共表达基因的激酶、miRNA 及转录因子靶标分析

在分子特征数据库当中<sup>[18]</sup>使用 GSEA 分析 COL6A1 共表达基因的激酶、miRNA 及转录因子靶标,等级标准参数即错误检测率(FDR) $< 0.05$ ,且进行了 500 次模拟。

## 2 结果

### 2.1 不同类型肉瘤组织中 COL6A1~3 基因的表达水平

GEO 数据库分析结果显示,与正常组织相比,骨肉瘤和软组织肉瘤组织中 COL6A1~3 基因的表达水平均显著升高( $t = 2.68 \sim 7.98, P < 0.05$ ),肾透明细胞肉瘤组织当中 COL6A1 以及 COL6A2 基因的表达水平亦显著升高( $t = 2.95, 2.80, P < 0.05$ ),COL6A3 表达水平无显著差异( $P > 0.05$ )。

### 2.2 肉瘤组织中 COL6A1~3 基因的表达水平与预后的相关性分析

KM 生存曲线分析结果显示,肉瘤组织当中 COL6A1 基因表达水平与患者的总体生存率(OS)和疾病特异生存率(DSS)有关( $\chi^2 = 6.37, 4.57, P < 0.05$ ),详见图 1A、B;肉瘤组织当中 COL6A2 以及 COL6A3 的高表达与患者的 OS 和 DSS 无显著相关性( $P > 0.05$ )。

### 2.3 肉瘤组织中 COL6A1 基因的表达水平与免疫

### 细胞浸润的相关性

GSEA 包分析结果显示,肉瘤组织中 COL6A1 基因的表达水平与中性粒细胞、辅助性 T 细胞 2 和成熟树突状细胞浸润存在显著正相关( $r=0.240\sim 0.280, P<0.05$ )。

### 2.4 肉瘤组织中与 COL6A1 共表达基因分析以及 COL6A1 和 COL6A2 基因表达的相关性分析

在 LinkedOmics 数据库中,分析肉瘤组织当中与 COL6A1 共表达的基因情况,分析结果显示,与 COL6A1 表达水平显著正相关的基因 2 444 个,与 COL6A1 表达水平显著负相关的基因有 3 711 个( $FDR<0.05$ ),图 2A、B 分别显示了与 COL6A1 呈现显著正相关和负相关的前 50 个基因,其中红色表示了高表达基因,蓝色表示低表达基因。R 软件的 ggstatsplot 包进一步分析结果显示,肉瘤组织当中 COL6A1 和 COL6A2 的表达呈显著正相关性( $r=0.830, P<0.05$ )。

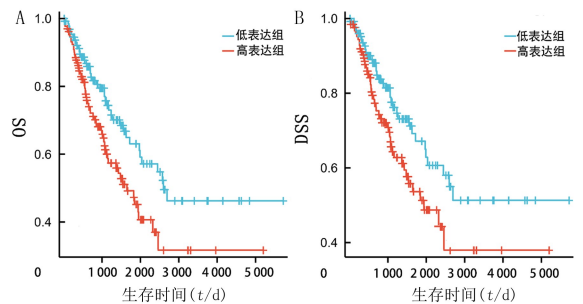
### 2.5 肉瘤组织中与 COL6A1 共表达基因的 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析

GO 功能富集分析结果显示,与 COL6A1 相关的共表达基因主要位于突触前、神经元细胞体和细胞-基质连接等成分中,主要参与多细胞生物体内平衡、中性粒细胞介导的免疫反应、中性粒细胞参与的

活化免疫反应等生物学过程。KEGG 通路分析结果显示,这些基因主要在 PI3K-Akt 信号通路、人乳头瘤病毒感染、神经元活性配体-受体相互作用和 MAPK 信号通路中富集。

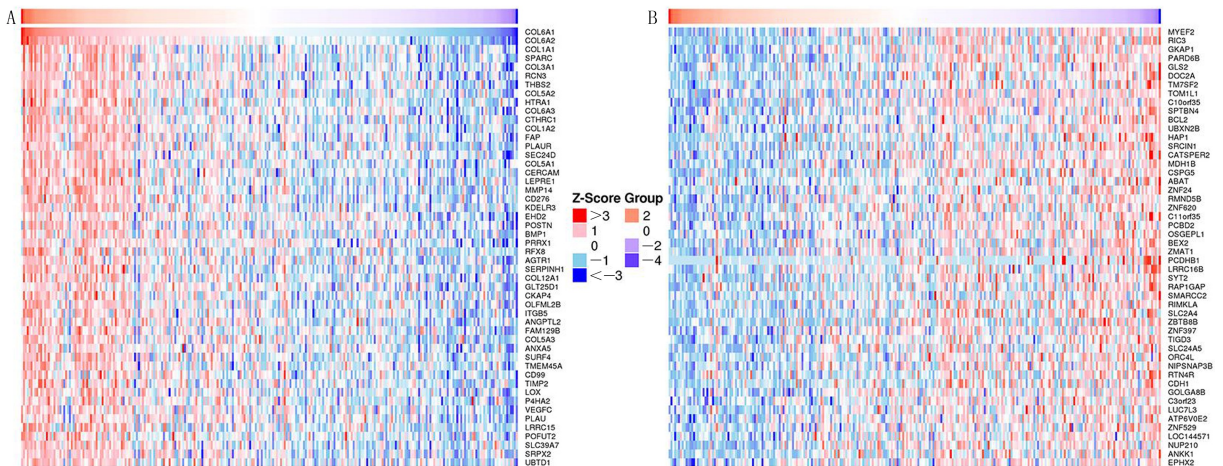
### 2.6 肉瘤组织当中 COL6A1 共表达基因的激酶、miRNA 及转录因子靶标分析

肉瘤组织中与 COL6A1 共表达基因的 GSEA 分析结果显示,与 COL6A1 共表达基因相互作用的 5 个最重要的激酶靶标是 PRKCA、SRC、LYN、PRKAA1 和 PAK1;重要的 miRNA 靶标是 miR-506、miR-200B、miR-200C、miR-429 和 miR-330;重要转录因子靶标是 V \$ ETS2\_B、V \$ AP1\_C、V \$ PU1\_Q6、V \$ RORA1\_01 和 V \$ AP1\_Q2。



A、B 分别为肉瘤组织中 COL6A1 基因表达水平与患者的 OS、DSS 的 KM 生存曲线

图 1 肉瘤组织中 COL6A1 基因的表达水平与患者预后的相关性



A: 与 COL6A1 正相关的前 50 个基因热图, B: 与 COL6A1 负相关的前 50 个基因热图

图 2 与 COL6A1 共表达基因热图分析

## 3 讨论

肉瘤是相对罕见的异质性恶性肿瘤,患者死亡率极高<sup>[19]</sup>,目前的治疗方法主要还是手术切除、放疗和化疗,患者的预后很差<sup>[20]</sup>。因此迫切需要深入探讨肉瘤发病的分子机制,挖掘其有效的预后和治疗靶点。

COL6A1 是脊椎动物中的保守基因,几乎存在于机体内的所有结缔组织当中,以维持组织的完整性<sup>[21]</sup>。研究发现,肿瘤组织中 COL6A1 的高表达与肿瘤进展密切相关<sup>[22]</sup>。COL6A1 还被发现参与多种肿瘤细胞的黏附、侵袭和转移过程<sup>[9,23]</sup>。此外,前列腺癌细胞系中 COL6A1 基因敲减以后会通过 JK-STAT 途径抑制前列腺癌细胞的增殖<sup>[7]</sup>。目前

关于 COL6A1 在肉瘤组织中的表达情况及其作用机制尚不清楚。

本研究首先通过在 GEO 数据库的 GSE16088、GSE21122 和 GSE49972 数据集中对肉瘤组织和正常组织中的 COL6A1~3 基因表达进行差异分析,结果显示,与正常组织相比,COL6A1 基因在骨肉瘤、软组织肉瘤和肾透明细胞肉瘤等组织中的表达水平均显著升高。进一步 KM 生存曲线分析显示,肉瘤组织中 COL6A1 基因高表达的患者,预后更差。以上结果表明,COL6A1 可能在肉瘤的发生发展中具有重要作用。

为进一步了解 COL6A1 共表达基因在肉瘤中的作用机制,本研究对肉瘤组织中 COL6A1 共表达基因进行了 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析。GO 功能富集分析结果显示,肉瘤组织中 COL6A1 共表达基因主要参与多细胞生物体内平衡、中性粒细胞介导的免疫反应和中性粒细胞参与的活化免疫反应等生物学过程。免疫细胞浸润相关性分析同样表明,肉瘤组织中 COL6A1 基因的表达水平与中性粒细胞的细胞浸润水平之间存在显著相关性。这表明 COL6A1 表达可能主要通过影响肿瘤微环境中的免疫浸润,尤其是中性粒细胞的细胞浸润,进而影响患者的预后和生存。在过去的几年中,越来越多的证据表明免疫系统在肿瘤的控制和进展中起着重要作用<sup>[24]</sup>。免疫疗法在某些类型的肿瘤,例如非小细胞肺癌以及黑素瘤的治疗当中获得了喜人的结果<sup>[25]</sup>,本研究结果可能对肉瘤的免疫治疗具有一定的意义。此外,本研究 KEGG 通路分析显示,肉瘤组织中 COL6A1 共表达基因主要富集于 PI3K-Akt 信号通路、人乳头瘤病毒感染、神经元活性配体-受体相互作用以及 MAPK 信号通路中,因此这些基因表达水平的变化可能与肉瘤的发生发展具有重要的关系。

本研究通过 GSEA 分析肉瘤组织中 COL6A1 共表达基因的重要激酶、miRNA 及转录因子靶标,以进一步揭示 COL6A1 在肉瘤中的作用机制。本研究结果显示,与 COL6A1 共表达基因相互作用的 5 个最重要的激酶靶标是 PRKCA、SRC、LYN、PRKAA1、和 PAK1;重要的 miRNA 靶标是 miR-506、miR-200B、miR-200C、miR-429 和 miR-330;重要转录因子靶标是 V \$ ETS2\_B、V \$ AP1\_C、V \$ PU1\_Q6、V \$ RORA1\_01 和 V \$ AP1\_Q2。然而这些激酶、miRNA 及转录因子调控机制比较复杂,需要进一步实验验证,以期为临床治疗提供重要指导。虽

然 LinkedOmics 数据库的共表达分析以及 R 软件 ggstatsplot 包的相关性分析均表明 COL6A1 和 COL6A2 之间呈显著正相关,COL6A 家族成员之间的相互作用及其具体的分子机制也仍有待进一步研究。

综上所述,本研究通过对多个数据库当中肉瘤患者的 RNA 测序数据进行生物信息学分析提示,COL6A1 基因在肉瘤组织中显著高表达,COL6A1 基因的高表达也与肉瘤患者的不良预后密切相关,COL6A1 可能是肉瘤的一个有价值的预后指标和潜在的治疗靶点。本研究可为肉瘤患者的预后及治疗提供新的思路和理论依据。

作者声明:胡伟全、赵琴飞、陈芳芳参与了研究设计;胡伟全、赵琴飞、朱龙玉、胡素萍、陈芳芳参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

- [1] HUI J Y C. Epidemiology and etiology of sarcomas[J]. Surg Clin N Am, 2016,96(5):901-914.
- [2] GRONCHI A, MIAH A B, DEI TOS A P, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2021,32(11):1348-1365.
- [3] STRAUSS S J, FREZZA A M, ABECASSIS N, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2021,32(12):1520-1536.
- [4] SUEHARA Y, ALEX D, BOWMAN A, et al. Clinical genomic sequencing of pediatric and adult osteosarcoma reveals distinct molecular subsets with potentially targetable alterations[J]. Clin Cancer Res, 2019,25(21):6346-6356.
- [5] SATO T, TAKANO R, TOKUNAKA K, et al. Type VI collagen  $\alpha 1$  chain polypeptide in non-triple helical form is an alternative gene product of COL6A1[J]. J Biochem, 2018,164(2):173-181.
- [6] HOU T, TONG C J, KAZOBINKA G, et al. Expression of COL6A1 predicts prognosis in cervical cancer patients[J]. Am J Transl Res, 2016,8(6):2838-2844.
- [7] ZHU Y P, WAN F N, SHEN Y J, et al. Reactive stroma component COL6A1 is upregulated in castration-resistant prostate cancer and promotes tumor growth[J]. Oncotarget, 2015,6(16):14488-14496.
- [8] CHIU K H, CHANG Y H, WU Y S, et al. Quantitative secretome analysis reveals that COL6A1 is a metastasis-associated protein using stacking gel-aided purification combined with iTRAQ labeling[J]. J Proteome Res, 2011,10(3):1110-1125.
- [9] OWUSU-ANSAH K G, SONG G Y, CHEN R G, et al. COL6A1 promotes metastasis and predicts poor prognosis in

- patients with pancreatic cancer[J]. *Int J Oncol*, 2019,55(2):391-404.
- [10] PAOLONI M, DAVIS S, LANA, et al. Canine tumor cross-species genomics uncovers targets linked to osteosarcoma progression[J]. *BMC Genomics*, 2009,10:625.
- [11] BARRETINA J, TAYLOR B S, BANERJI S, et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy[J]. *Nat Genet*, 2010,42(8):715-721.
- [12] KARLSSON J, HOLMQUIST MENGELBIER L, CIORNEI C D, et al. Clear cell sarcoma of the kidney demonstrates an embryonic signature indicative of a primitive nephrogenic origin[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014,53(5):381-391.
- [13] LIU J F, LICHTENBERG T, HOADLEY K A, et al. An integrated TCGA pan-cancer clinical data resource to drive high-quality survival outcome analytics[J]. *Cell*, 2018,173(2):400-416.
- [14] HÄNZELMANN S, CASTELO R, GUINNEY J, GSVA: Gene set variation analysis for microarray and RNA-seq data [J]. *BMC Bioinformatics*, 2013,14:7.
- [15] BINDEA G, MLECNIK B, TOSOLINI M, et al. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer[J]. *Immunity*, 2013,39(4):782-795.
- [16] VASAIKAR S V, 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.
- [17] YU G C, WANG L G, HAN Y Y, et al. clusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. *OMICS*, 2012,16(5):284-287.
- [18] LIBERZON A, SUBRAMANIAN A, PINCHBACK R, et al. Molecular signatures database (MSigDB) 3.0[J]. *Bioinformatics*, 2011,27(12):1739-1740.
- [19] BRAUN A C, DE MELLO C A L, CORASSA M, et al. EGFR expression in circulating tumor cells from high-grade metastatic soft tissue sarcomas[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018,19(6):454-460.
- [20] LI X Y, WANG G Y, CAI Z D, et al. Immunotherapeutic strategies for sarcoma: Current perspectives[J]. *Am J Transl Res*, 2020,12(12):7693-7701.
- [21] FUJITA A, SATO J R, FESTA F, et al. Identification of COL6A1 as a differentially expressed gene in human astrocytomas[J]. *Genet Mol Res*, 2008,7(2):371-378.
- [22] JIAN Z Y, CHENG T, ZHANG Z H, et al. Glycemic variability promotes both local invasion and metastatic colonization by pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018,6(4):429-449.
- [23] WHITTLE M C, IZERADJENE K, RANI P G, et al. RUNX3 controls a metastatic switch in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cell*, 2015,161(6):1345-1360.
- [24] BUQUÉ A, BLOY N, PEREZ-LANZÓN M, et al. Immunoprophylactic and immunotherapeutic control of hormone receptor-positive breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2020,11(1):3819.
- [25] ZHU X H, LI K, LIU G C, et al. Microbial metabolite butyrate promotes anti-PD-1 antitumor efficacy by modulating T cell receptor signaling of cytotoxic CD8 T cell [J]. *Gut Microbes*, 2023,15(2):2249143.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 524 页)

- [17] NAM M C Y, MENESES A L, BYRNE C D, et al. An experimental series investigating the effects of hyperinsulinemic euglycemia on myocardial blood flow reserve in healthy individuals and on myocardial perfusion defect size following ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2020,33(7):868-877.
- [18] SHAHID M, ZARIF H M A, FARID M S, et al. Prognostic value of hyperglycemia on admission on in-hospital outcomes in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Cureus*, 2020,12(2):e7024.
- [19] AZHAR A, GILLANI S W, MOHIUDDIN G, et al. A systematic review on clinical implication of continuous glucose monitoring in diabetes management[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2020,12(2):102-111.
- [20] 翟震宇. 髓过氧化物酶对急性心梗合并 T2DM 患者行 PCI 后发生 MACE 事件的预测价值[D]. 呼和浩特. 内蒙古医科大学, 2016.
- [21] PATOULIAS DI, BOULMPOU A, TEPERIKIDIS E, et al. Cardiovascular efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *World J Cardiol*, 2021,13(10):585-592.
- [22] XIE Q, HUANG J, ZHU K, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus: Cumulative meta-analysis[J]. *Clin Cardiol*, 2021,44(7):899-906.
- [23] CHERNEY DZI, REPETTO E, WHEELER DC, et al. Impact of cardio-renal-metabolic comorbidities on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Nephrol*, 2020,51(1):74-82.
- [24] KONIG M, RIDDLE MC, COLHOUN HM, et al. Exploring potential mediators of the cardiovascular benefit of dulaglutide in type 2 diabetes patients in REWIND [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021,20(1):194.
- [25] SUN B, HE F Z, GAO Y C, et al. Prognostic impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of major adverse cardiovascular outcomes and hypoglycemia in patients with different glycemic control and type 2 diabetes[J]. *Endocrine*, 2019,64(3):536-543.
- [26] BESCH G, PILI-FLOURY S, MOREL C, et al. Impact of post-procedural glycemic variability on cardiovascular morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: A post hoc cohort analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019,18(1):27.

(本文编辑 范睿心 厉建强)