

肾透明细胞癌免疫相关基因预后风险模型的构建与分析

陈丹¹ 向茂林¹ 瞿根义¹ 徐勇¹ 阳光¹ 黄文琳¹ 汤乘¹

[摘要] 目的:筛选肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)预后免疫相关基因(immune-related genes, IRGs),并建立与免疫基因预后风险相关的评分模型。方法:通过 TCGA 数据库下载与 ccRCC 有关的转录测序信息,应用生物信息学方法筛选出在 ccRCC 组织中的差异表达基因,并通过共表达分析方法获取 IRGs,进一步在 IRGs 中筛选出与患者总生存期相关的基因,通过 Cox 回归构建预后风险评分模型,评估该模型在临床上的综合预测能力。结果:在 ccRCC 及其附近组织中共发现 1 791 个差异表达基因,在这些基因中,筛选出 IRGs 220 个,利用单因素 Cox 分析方法,我们发现了 30 个和患者预后密切相关的免疫基因,接着 10 个 IRGs(*PDIA2*、*HAMP*、*CXCL5*、*KLRK1*、*LTB4R*、*CRP*、*IL11*、*UCN*、*AVPR1B*、*LAT*)通过多因素 Cox 分析被筛选出来,基于这 10 个 IRGs 构建预后模型,预后评分模型 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.758。根据风险评分中位数将患者分为高危组合低危组,生存曲线显示 2 组患者预后差异有统计学意义($P < 0.05$),多因素分析显示该模型的风险评分为 ccRCC 预后的独立预测因子。结论:ccRCC 中 IRGs 和患者的预后密切相关,基于其构建的风险评分模型不仅可有效预测 ccRCC 的预后,而且可用来作为 ccRCC 患者的预后生物标志物。

[关键词] 肾透明细胞癌;免疫;预后;预后模型;生物信息学

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.10.009

[中图分类号] R737.11 **[文献标志码]** A

Construction and analysis of prognostic risk model for immune-related genes for clear cell renal cell carcinoma

CHEN Dan XIANG Maolin QU Genyi XU Yong YANG Guang
HUANG Wenlin TANG Cheng

(Department of Urology, Affiliated Zhuzhou Hospital, XiangYa Medical College CSU, Zhuzhou, Hunan, 412007, China)

Corresponding author: QU Genyi, E-mail: qugenyi@126.com

Abstract Objective: In order to find reliable prognostic indicators and biomarkers for clear cell renal cell carcinoma(ccRCC) patients, ccRCC immune-related genes (IRGs) were screened by bioinformatics, aims to establish a scoring model related to the prognostic risk of immune genes. **Methods:** Firstly, the transcription and sequencing information related to ccRCC was downloaded through TCGA database, and the differentially expressed genes in ccRCC tissues were screened by bioinformatics method. Then, IRGs were obtained by co-expression analysis, and the genes related to the overall survival (OS) of patients were further screened out among these IRGs. Lastly, a prognostic risk scoring model was constructed by Cox regression to evaluate the comprehensive predictive ability of the model in clinical practice. **Results:** A total of 1 791 differentially expressed genes were found in ccRCC and its nearby tissues, among which 220 IRGs were screened. Thirty immune genes closely related to patient prognosis were found using univariate Cox analysis, then 10 IRGs(*PDIA2*, *HAMP*, *CXCL5*, *KLRK1*, *LTB4R*, *CRP*, *IL11*, *UCN*, *AVPR1B*, *LAT*) were screened by multivariate Cox analysis. A prognostic model was constructed based on these 10 IRGs, and the prognosis score model AUC under the ROC curve was 0.758. The survival curve showed that the prognosis of the high risk group and low risk group which based on the median risk score was statistically significant ($P < 0.05$), and the multivariate analysis showed that the risk score of the model was an independent predictor of the prognosis of ccRCC. **Conclusion:** IRGs in ccRCC are closely related to the prognosis of patients, and the risk scoring model constructed based on them can not only effectively predict the prognosis of ccRCC, but also be used as a prognostic biomarker for ccRCC patients.

Key words clear cell renal cell carcinoma; immunity; prognosis; prognostic model; bioinformatics

¹中南大学湘雅医学院附属株洲医院泌尿外科(湖南株洲,412007)

通信作者:瞿根义, E-mail: qugenyi@126.com

在成人恶性肿瘤中,肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)占其总数的 2%~3%。但是在泌尿系统的恶性肿瘤中, RCC 是极为常见的,其发病率仅低于膀胱癌,且在近几年来,其发病率日益上升^[1]。其中肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)作为 RCC 中最多见的一种病理亚型,占 RCC 总数的 70%~80%^[2]。ccRCC 早期诊断较为困难,因此约 30% 的患者在确诊时就有远处转移灶的出现,由于 ccRCC 复杂的生物学特征,使得其对放化疗均不敏感,因此目前治疗 ccRCC 的主要方法为根治性或部分肾切除术^[3]。虽然手术效果确切,但仍有 20%~40% 患者在术后复查中发现有局部复发或者出现远处转移^[4]。

近年来的研究发现,肿瘤微环境的免疫治疗可明显提高 ccRCC 患者的总生存期^[5]。目前免疫治疗的热门靶点通常为某些特定的免疫检查点分子(如程序性死亡-1 即 PD-1),研究显示免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)可使免疫细胞丧失识别异常细胞的功能,从而使机体不能产生有效的抗肿瘤免疫应答,形成免疫逃逸,肿瘤细胞的生长发育不受机体调节^[6]。然而,一些患者对 ICIs 并不敏感^[7]。因此,确定某些特定的生物标志物,用来预测患者对免疫治疗敏感性的高低,对于 ccRCC 患者的个体化治疗具有重要的临床意义。

研究显示,免疫相关基因(immune-related genes, IRGs)不但可用来作为免疫治疗的相关靶点,同时还会影响 ccRCC 患者的总生存期^[8]。Chen 等^[9]发现相对于在正常组织中的表达量, HHLA2 在 ccRCC 组织中的表达量明显升高,可见 ccRCC 的发生发展与其密切相关, HHLA2 还可作为预测 ccRCC 患者预后的标志物。Nolè 等^[10]研究发现 PD-L1 可作为 ccRCC 患者预后的标志物, PD-L1 表达活跃的患者较无表达的患者,其预后明显较差。目前几项研究都表明了 IRGs 与 ccRCC 患者预后相关,但这些研究大部分集中在某些单个基因的功能上,尚无高通量测序表达的数据来评估多个免疫基因与 ccRCC 的预后关系。本研究首先从癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库下载与 ccRCC 相关的转录组测序数据和临床预后信息,然后应用统计学方法分析出 ccRCC 中 IRGs 的表达量与患者预后之间的关联,最终构建出一个预测评分模型用以预测患者的预后。

1 资料与方法

1.1 数据资料

本研究应用 GDC Data Transfer Tool 从 TCGA 数据库(<https://cancergenome.nih.gov/>)下载开放的 ccRCC 和癌旁正常组织的转录组数

据^[11],其中 ccRCC 样本 539 例和癌旁正常组织样本 72 例。再通过 Ensembl(<http://asia.ensembl.org>)下载的 GTF 文件,对转录组数据的 mRNA 和 lncRNA 进行注释和区分^[12]。

1.2 提取 IRGs

从 GSEA 数据库(<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>)下载免疫相关基因集(Immune system process M13664, Immune response M19817),分析获取 IRGs,在共表达策略的基础上,通过 Pearson 相关性分析,筛选出与免疫相关的基因,筛选标准为:共表达相关系数 >0.7 且 $P < 0.001$ ^[13]。接下来,利用 R 语言软件的 limma 包对得到的 IRGs 进行差异表达分析^[14],筛选标准为: $|\log \text{Fold Change}| > 1.5$ 且 false discovery rate (FDR) <0.05 。

1.3 获取预后相关免疫基因构建预测评分模型

使用 R 软件中的 survival 包,选择单因素和多因素 Cox 回归分析方法,依次筛选出与预后相关的免疫基因,以这些基因为基础,根据 Akaike Information Criterion(AIC)建立预后评分模型。通过构建 Cox 单因素和多因素分析模型,得到每个与预后相关免疫基因的风险系数,并决定每例患者肿瘤样本的风险评分,风险评分等于免疫预后相关基因的表达量乘以多因素 Cox 回归系数之和,以风险评分中位数值为界,将 ccRCC 患者分为低危组和高危组。

1.4 统计学方法

利用 R 语言软件的 survival 及 survminer 包比较高危风险组的生存差异, $P < 0.001$ 则说明差异有统计学意义,并对数据进行可视化,构建 Kaplan-Meier 曲线。使用 R 语言软件的 survivalROC 包构建该风险模型的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC)值,最后通过单因素和多因素 Cox 回归分析绘制出 ccRCC 患者临床病理参数的森林图。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IRGs 与 ccRCC 患者预后关系

从 GSEA 数据库下载免疫相关基因集(Immune system process M13664, Immune response M19817),提取 1 791 个差异表达基因,其中 220 个 IRGs 以共表达方法被筛选出(相关系数 $\text{Cor} > 0.7$, $P < 0.001$),然后使用 R 软件中的 survival 包,通过其中的单因素 Cox 回归分析方法筛选出 30 个 IRGs 与 ccRCC 患者的预后相关,见图 1。

2.2 IRGs 与 ccRCC 患者预后关系

对上一步分析出来的 30 个预后相关基因进行多因素 Cox 回归分析,最终确定了 10 个 IRGs 和 ccRCC 的预后相关,见表 1。

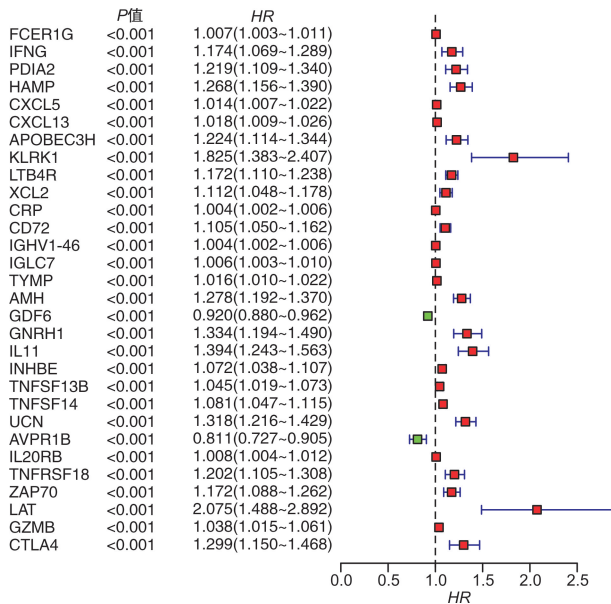


图 1 单因素 Cox 回归分析筛选 ccRCC 免疫预后相关基因

表 1 多因素 Cox 回归分析筛选 ccRCC 构建预测评分模型的 IRGs

基因	β	HR	95%CI	P 值
PDIA2	0.200	1.227	1.10~1.37	<0.001
HAMP	0.200	1.216	1.08~1.37	<0.001
CXCL5	0.010	1.008	1.00~1.02	0.015
KLRK1	0.530	1.704	1.16~2.50	<0.001
LTB4R	0.080	1.088	1.01~1.18	0.030
CRP	0.003	1.003	1.00~1.01	<0.001
IL11	0.320	1.378	1.22~1.55	<0.001
UCN	0.220	1.243	1.11~1.40	<0.001
AVPR1B	-0.120	0.884	0.79~0.98	0.020
LAT	-0.570	0.566	0.31~1.03	0.006

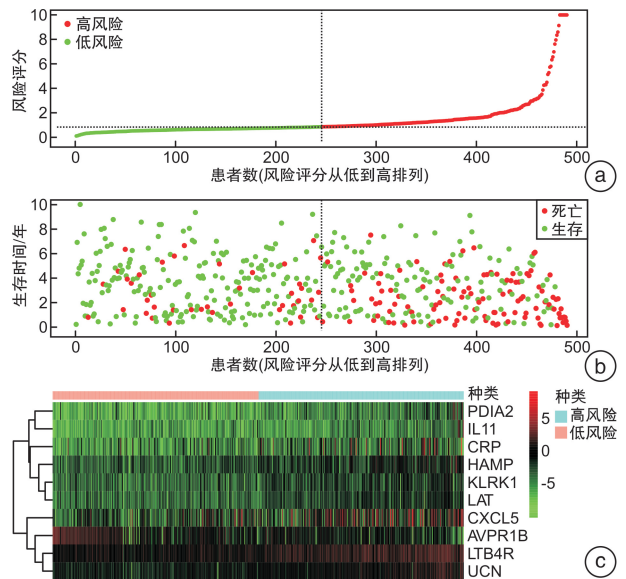
2.3 预测评分模型的构建和评价

首先应用单因素 Cox 回归分析方法筛选出与预后相关的 30 个基因,在此基础上进行多因素 Cox 回归分析,最终获得 10 个最佳预后相关基因。以这 10 个 IRGs 为基础,根据最佳的 AIC 值建立预测评分模型。免疫预后相关基因表达量乘以多因素 Cox 回归系数之和即为每例患者的风险评分,以风险评分中位数值为界,将 ccRCC 患者分为低危组和高危组。见图 2。使用 Log-rank 检验对 2 组患者进行生存预后分析,并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,结果显示 2 组患者之间生存预后差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3。以 ROC 曲线下面积(AUC)检测该评分模型的实际效果,结果显示 AUC 为 0.758,表明该预测评分模型能够比较准确地预测 ccRCC 患者的预后。

2.4 预测评分模型的临床应用

为了充分证明该评分预测模型在临床应用中的科学性,我们通过多因素 Cox 回归分析患者的临床病理信息和患者的风险评分,得出结论患者的肿

瘤分级、风险评分和年龄为 ccRCC 患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见图 4。



a:纳入患者低分险组和高风险组的风险评分;b:随访终点低分险组和高风险组患者生存状态;c:纳入评分模型中的 10 个 IRGs 热图。

图 2 预测评分模型

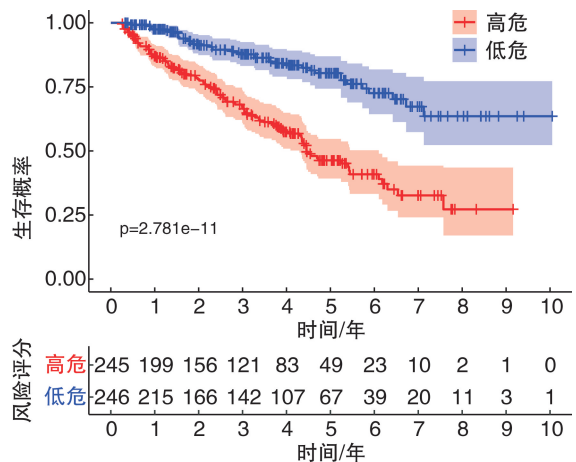
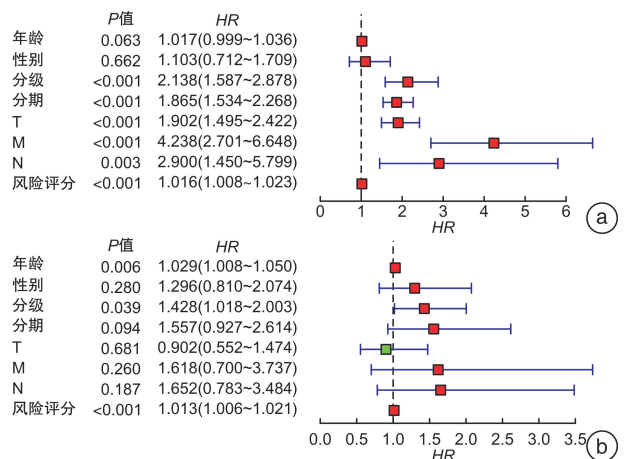


图 3 ccRCC 预测评分模型 Kaplan-Meier 生存曲线



a:单因素 Cox 分析;b:多因素 Cox 分析。

图 4 ccRCC 临床病理参数 Cox 回归森林图

3 讨论

在成人所有的恶性肿瘤中,RCC 占其中 2%~3%,是一种极为常见的泌尿系统肿瘤^[15],原发性 RCC 最常见的病理类型为 ccRCC,其余还有乳头状 RCC 和嫌色细胞癌。根治性手术切除患侧肾脏是目前临床上治疗 RCC 的最主要手段,然而由于早期 RCC 缺乏典型的“肾癌三联征”,所以有 20%~30%的患者在初次就诊时就发现已有转移灶,在患者的随访中发现,即使经过积极有效的手术根治治疗,仍会有 40%的患者发生转移^[16]。目前临床上新兴的靶向治疗为 RCC 的主要治疗方案,通过对 RCC 发生机制的研究,发现经过免疫治疗后的患者,其总生存周期可以得到明显延长^[17]。免疫系统可以发现并消灭体内存在的异常细胞(包括肿瘤细胞),因此人体如果缺失正常的免疫功能,那么极有可能会发生肿瘤的发生^[18]。通过研究免疫基因在人体的作用机制及功能可能会促进治疗 ccRCC 手段或者方式的发展^[19]。随着高通量测序技术的发展,使得微阵列数据和生物信息学的结合能够有效地找出与肿瘤预后密切相关的免疫基因,因此我们使用生物信息学技术找出与 ccRCC 免疫相关的基因,然后基于其建立的风险评分模型可以用来有效预测 RCC 患者的预后。我们从 GSEA 数据库下载免疫相关基因集(Immune system process M13664,Immune response M19817),提取出 1 791 个差异表达基因,以共表达方法筛选出 220 个 IRGs,然后使用 R 软件中的 survival 包,通过其中的单因素 Cox 回归分析和多因素 Cox 回归分析方法最终确定出了 10 个 IRGs(*PDIA2*、*HAMP*、*CXCL5*、*KLRK1*、*LTB4R*、*CRP*、*IL11*、*UCN*、*AVPR1B*、*LAT*)与 ccRCC 患者的预后相关。我们根据这些基因的表达量建立了一个预后模型,将其与临床病理参数相结合,使其可以更加有效地预测患者的预后,有助于临床医生对患者进行个性化的治疗,提高患者的生存周期。同时应用 ROC 曲线和 Kaplan-Meier 分析证明了该模型能够准确预测 ccRCC 的预后。结合患者的临床病理信息和患者的风险评分进行相关性分析,显示患者年龄、肿瘤分级和患者的风险评分为 ccRCC 预后的独立危险因素。

通过对于该模型中的 10 个 IRGs 进行深入的挖掘,我们发现只有 7 个基因与免疫密切相关,其余基因尚未有相关文献报道。Wang 等^[20]研究表明,通过 *PDIA2* 调节特异性 T 细胞破坏肿瘤组织可成为 ccRCC 免疫治疗的一种新思路,*PDIA2* 可以成为 ccRCC 的一种新的生物标志物,对于其预后和治疗具有重要的指导作用。细胞的增殖与 *LAT*、*LTB4R*、*HAMP* 的表达量有关,其中 *HAMP* 可抑制巨噬细胞的活化,从而使得 ccRCC

的进展不受控制^[21]。研究报道证明 *LTB4R* 可用作 ccRCC 患者的生物标志物,有助于 ccRCC 的诊断和预后^[22]。还有研究表明,*UCN* 作为一种 40-氨基酸肽,在 >60 岁的 ccRCC 患者中的表达量明显高于 <60 岁的患者,可作为 ccRCC 患者的一种预后指标及生物标志物^[23]。*CXCL5* 与肿瘤的发育(如肿瘤内血管的生成和肿瘤细胞的转移)密切相关,因此,针对 *CXCL5* 的研究可为未来对 ccRCC 的免疫治疗提供一种新的方向^[24]。在 Bai 等^[25]及 Hua 等^[26]构建的预测模型中,我们发现 *CXCL5* 对患者的预后具有不利影响,其可作为危险因素用来预测患者的预后。*IL11* 可通过自分泌诱导并触发 STAT3 信号传导来促进 ccRCC 的转移^[27]。至于 *KLRK1*、*CRP* 和 *AVPR1B* 基因与免疫的相关性,目前暂未见相关文献报道。

本研究可能为 ccRCC 患者的免疫治疗提供新的方向或者为患者的预后提供新的预测标志物。同时目前研究报道了其他几个有关 ccRCC 预后相关的模型。其中 Zhan 等^[28]通过多变量 Cox 回归分析和基因集富集分析构建了 1 个 microRNA 模型,该模型的局限性在于只适合对于信号传导通路有调控作用的 microRNA。Shen 等^[29]采用 LASSO 分析和单因素 Cox 回归分析,构建了基于内质网(ER)应激相关差异表达基因(DEGs)的新型 ccRCC 预后模型及免疫特征预测的内质网应激相关基因模型。探讨了 ER 应激相关 DEGs 在 ccRCC 肿瘤中的作用机制及预后价值。但是该预后模型的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.710,低于我们所构建模型的 0.758。Lu 等^[30]通过 LASSO 回归分析和多因素 Cox 回归分析,设计了基于衰老相关基因的模型,表明衰老细胞可能是导致癌症发展的重要因素,该模型的不足之处在于仅限于细胞衰老相关的基因。本研究构建的 ccRCC 预后风险评分模型的优点之一是它的精准性。ROC 曲线提示该模型能够比较准确地预测出 ccRCC 患者的总生存期。该模型可以帮助临床医生为 ccRCC 患者选择新的治疗方向或者提供个性化的免疫治疗,以提高患者的生存周期。

本研究也有一定的局限性。首先,由于其他公共数据库中不具有完整生存期的 ccRCC 基因表达谱,本研究无法通过外部验证来评估 IRGs 预后风险模型的性能。因此,在我们未来的研究中,应该利用更多独立的 ccRCC 队列来验证风险模型。我们后期也在着手收集更多的临床数据来充分验证该模型,但是基因测序所需的经费和时间,尚无法一时完成。其次,对于这 10 个 IRGs 的具体作用机制及功能我们尚未了解,需要进行更加深入的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] Inamura K. Renal cell tumors: understanding their molecular pathological epidemiology and the 2016 WHO classification [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2195.
- [3] Zimpfer A, Glass A, Zettl H, et al. Renal cell carcinoma diagnosis and prognosis within the context of the WHO classification 2016 [J]. *Urologe A*, 2019, 58(9): 1057-1065.
- [4] Deng J, Li L, Xia HM, et al. A comparison of the prognosis of papillary and clear cell renal cell carcinoma: evidence from a meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(27): e16309.
- [5] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10): 1411-1420.
- [6] Goleva E, Lyubchenko T, Kraehenbuehl L, et al. Our current understanding of checkpoint inhibitor therapy in cancer immunotherapy [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(6): 630-638.
- [7] Atkins MB, Tannir NM. Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 70: 127-137.
- [8] Ueda K, Suekane S, Kurose H, et al. Prognostic value of PD-1 and PD-L1 expression in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma [J]. *Urol Oncol*, 2018, 36(11): 499. e9-499. e16.
- [9] Chen LJ, Zhu DW, Feng J, et al. Overexpression of HHLA2 in human clear cell renal cell carcinoma is significantly associated with poor survival of the patients [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 101.
- [10] Nolè F, Iacovelli R, Verri E, et al. Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26: vi57.
- [11] Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge [J]. *Contemp Oncol*, 2015, 19(1A): A68-A77.
- [12] Yates AD, Achuthan P, Akanni W, et al. Ensembl 2020 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(D1): D682-D688.
- [13] Carlevaro-Fita J, Liu LB, Zhou Y, et al. LnCompare: gene set feature analysis for human long non-coding RNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W523-W529.
- [14] Ritchie ME, Phipson B, Wu D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47.
- [15] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [16] Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, et al. First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Eur Urol Oncol*, 2019, 2(6): 708-715.
- [17] 江卫星, 寿建忠. 转移性肾细胞癌免疫治疗的现状与进展 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38(7): 555-558.
- [18] Wang ZL, Wang Z, Li GZ, et al. Immune cytolytic activity is associated with genetic and clinical properties of glioma [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1756.
- [19] Wu XB, Liang YH, Chen X, et al. Identification of survival risk and immune-related characteristics of kidney renal clear cell carcinoma [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 6149369.
- [20] Wang XY, Xia ZN, Li ZY, et al. Development of a SETD2-related immune prognostic signature in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Medicine*, 2022, 101(31): e29561.
- [21] Xu F, Huang XL, Li YY, et al. m⁶A-related lncRNAs are potential biomarkers for predicting prognoses and immune responses in patients with LUAD [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 24: 780-791.
- [22] Xing XL, Liu Y, Liu JH, et al. A nomogram integrating ferroptosis and immune-related biomarker for prediction of prognosis and diagnosis in kidney renal clear cell carcinoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(17): 6176-6186.
- [23] Wan BB, Liu B, Huang YA, et al. Prognostic value of immune-related genes in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Aging*, 2019, 11(23): 11474-11489.
- [24] Guan ZF, Li C, Fan JH, et al. Androgen receptor (AR) signaling promotes RCC progression via increased endothelial cell proliferation and recruitment by modulating AKT→NF-κB→CXCL5 signaling [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37085.
- [25] Bai SH, Wu YY, Yan YL, et al. Construct a circRNA/miRNA/mRNA regulatory network to explore potential pathogenesis and therapy options of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13659.
- [26] Hua XL, Chen JA, Su Y, et al. Identification of an immune-related risk signature for predicting prognosis in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Aging*, 2020, 12(3): 2302-2332.
- [27] Tan HS, Jiang WH, He Y, et al. KRT8 upregulation promotes tumor metastasis and is predictive of a poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 76189-76203.
- [28] Zhan YT, Zhang RR, Li CX, et al. A microRNA-clinical prognosis model to predict the overall survival for kidney renal clear cell carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(17): 6128-6139.
- [29] Shen YH, Cao YH, Zhou L, et al. Construction of an endoplasmic reticulum stress-related gene model for predicting prognosis and immune features in kidney renal clear cell carcinoma [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 928006.
- [30] Lu CB, Wang YQ, Nie L, et al. Comprehensive analysis of cellular senescence-related genes in the prognosis, tumor microenvironment, and immunotherapy/chemotherapy of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 934243.

(收稿日期: 2022-10-24)