

基于生物信息学分析MRPS35表达与胃癌预后和肿瘤微环境的关系

魏朝晗¹, 解祥军^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²康复大学青岛医院(青岛市市立医院)消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年6月19日; 发布日期: 2025年6月27日

摘要

目的: 探讨线粒体核糖体蛋白S35 (MRPS35)在胃癌中的表达及其与胃癌临床病理特征、预后和免疫微环境之间的关系。方法: 采用TIMER、GEPIA、TCGA、GTEx、Kaplan-Meier Plotter、STRING数据库和GeneMANIA数据库探讨胃癌中MRPS35的表达模式、预后和基因-蛋白质相互作用网络。进一步应用UACLAN数据库分析MRPS35在胃癌亚型中的表达, 随后利用CCLE数据库分析MRPS35在胃癌细胞系中的表达情况。通过cBioportal和UACLAN探讨了MRPS35遗传学改变和甲基化水平在胃癌中的意义。通过基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析提示MRPS35在胃癌中可能参与的功能和信号通路。最后, 开发了一种基于MRPS35的预后模型, 通过校准曲线和时间依赖性受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)进行评估。结果: 数据库证实了MRPS35在胃癌组织中高表达, 且与临床预后呈负相关($P < 0.05$), MRPS35在不同细胞系中表达水平也不相同。同时, MRPS35的基因突变、DNA甲基化、异质性影响抗肿瘤免疫作用, 也与免疫细胞息息相关。KEGG富集结果提示MRPS35的高表达与细胞增殖和免疫应答相关的信号通路有关。通过分析MRPS35表达与胃癌临床病理特征的相关性提示: MRPS35高表达与肿瘤分化程度(G分级)、淋巴结转移(N分期)和肿瘤分期(S分期)显著相关($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P = 0.007$)。此外, Cox多因素回归分析将MRPS35确定为胃癌患者预后的关键影响因素($P = 0.031$)。预后模型总体C-index为0.734 (95% CI, 0.693~0.775, $P = 6.9e-29$), 有望成为预测MRPS35胃癌患者生存的模式。结论: MRPS35在胃癌中高表达, 并且与胃癌患者的预后、各种类型的免疫细胞及免疫应答相关, 在未来是一个潜在的预后标志物及治疗靶点。

关键词

胃癌, MRPS35, 生物标志物, 预后, 治疗靶点, 生物信息学分析

The Relationship between Expression of MRPS35 and Prognosis and Tumor Microenvironment in Gastric Cancer Based on Bioinformatics Analysis

*通讯作者。

文章引用: 魏朝晗, 解祥军. 基于生物信息学分析 MRPS35 表达与胃癌预后和肿瘤微环境的关系[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1725-1742. DOI: 10.12677/acm.2025.1561909

Zhaohan Wei¹, Xiangjun Xie^{2*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gastroenterology, Qingdao Hospital (Qingdao Municipal Hospital) of University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao Shandong

Received: May 27th, 2025; accepted: Jun. 19th, 2025; published: Jun. 27th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the expression of mitochondrial ribosomal protein S35 (MRPS35) in gastric cancer and its relationship with clinicopathologic features, prognosis and immune microenvironment of gastric cancer. **Methods:** TIMER, GEPIA, TCGA, GTEx, Kaplan-Meier Plotter, STRING database and GeneMANIA database were used to explore the expression pattern, prognosis and gene-protein interaction network of MRPS35 in gastric cancer. The UACLAN database was further applied to analyze the expression of MRPS35 in gastric cancer subtypes, followed by the CCLE database to analyze the expression of MRPS35 in gastric cancer cell lines. The significance of MRPS35 genetic alterations and methylation levels in gastric cancer was explored by cBioportal and UACLAN. The possible functions and signaling pathways involved in MRPS35 in gastric cancer were suggested by Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analyses. Finally, a prognostic model based on MRPS35 was developed and evaluated by calibration curves and area under the curve (AUC) of time-dependent subject operating characteristic (ROC) curves. **Results:** The database confirmed that MRPS35 was highly expressed in gastric cancer tissues and negatively correlated with clinical prognosis ($P < 0.05$), and the expression level of MRPS35 varied in different cell lines. Meanwhile, the gene mutation, DNA methylation, and heterogeneity of MRPS35 affected the anti-tumor immune effects and were also closely related to immune cells. KEGG enrichment results suggested that the high expression of MRPS35 was associated with signaling pathways related to cell proliferation and immune response. By analyzing the correlation between MRPS35 expression and clinicopathological features of gastric cancer, it was suggested that the high expression of MRPS35 was significantly correlated with the degree of tumor differentiation (G grade), lymph node metastasis (N stage) and tumor stage (S stage) ($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P = 0.007$). In addition, Cox multifactorial regression analysis identified MRPS35 as a key influencing factor in the prognosis of gastric cancer patients ($P = 0.031$). The overall C-index of the prognostic model was 0.734 (95% CI, 0.693~0.775, $P = 6.9e-29$), which is expected to be a predictive model for the survival of patients with gastric cancer with MRPS35. **Conclusion:** MRPS35 is highly expressed in gastric cancer and is associated with the prognosis of gastric cancer patients, various types of immune cells and immune responses, and is a potential prognostic marker and therapeutic target in the future.

Keywords

Gastric Cancer, MRPS35, Biomarkers, Prognosis, Therapeutic Targets, Bioinformatics Analysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是一种与饮食、环境和遗传相关的多因素恶性肿瘤，是全球第五大最常见的癌症，其具有高度侵袭性和异质性[1]。胃癌目前仍然是肿瘤学领域的一个重大挑战，发病率是世界上第四大最常见的癌症

[2], 而中国拥有全球最高的胃癌发病率, 年龄标准化 5 年相对生存率仅为 27.4% [3]。中国的胃癌新发病例占全球的 44.1%, 全球约 50% 的胃癌死亡病例发生在中国 [4]。早期胃癌可以通过手术、放疗和化疗进行有效控制, 从而延长生存期。而晚期胃癌患者的中位生存期不到 1 年, 复发率高, 预后不佳。因此, 深入研究灵敏、特异的分子标志物及其相关机制, 对于胃癌的诊断、治疗及预后具有重要意义。

目前有研究表明, 线粒体对几乎所有与肿瘤发生相关的过程都有重大影响, 包括恶性转化、肿瘤进展、对治疗的反应和抗癌免疫监视, 并被作为开发新型抗癌药物的有前途的靶标 [5]。线粒体核糖体蛋白 (Mitochondrial ribosomal protein, MRPs) 由核基因 MRP 家族编码, 是线粒体翻译过程中不可缺少的组成部分。最近, 有研究发现 MRP 基因还通过参与细胞增殖和凋亡与乳腺癌和结直肠癌有关 [6] [7], 也有研究将线粒体核糖体蛋白 S35 (MRPS35) 确定为胰腺癌 4662 模型中一种以前未描述的新型内源性新抗原, 用于监测响应免疫治疗的内源性肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞 [8]。此外, MRPS35 在结肠癌组织和结肠癌细胞中均显著高表达, 其可能通过调控 wnt/ β -catenin 信号通路抑制结肠癌的发生与发展 [9]。然而, MRPS35 在胃癌诊断、预后和免疫调节中的作用尚不清楚。

在本研究中, 我们对 MRPS35 进行了全面的生物信息学分析, 研究其对预后的影响, 并进一步建立基于 MRPS35 的胃癌生存预测模型。我们的目的是帮助临床医生预测胃癌患者的风险, 并为研究人员提供新的治疗方案。

2. 材料与方法

2.1. MRPS35 在人类癌症中的差异表达

TIMER 数据库、TCGA 数据库和 GTEx 数据库检测 MRPS35 在泛癌组织中的表达, 进一步应用 UACLAN 数据库分析 MRPS35 在胃癌亚型中的表达, 最后利用 CCLE 数据库分析 MRPS35 在胃癌细胞系中的表达情况。

2.2. MRPS35 基因组改变和甲基化分析

我们分别通过 cBioportal 和 UACLAN 探讨了 MRPS35 遗传学改变和甲基化水平在泛癌及胃癌中的预后价值。

2.3. 泛癌组织中 MRPS35 的基因 - 蛋白质相互作用网络

我们从 UCSC 下载了 MRPS35 的基因表达和临床数据。利用 GeneMANIA 和 STRING 数据库构建了 MRPS35 的基因 - 蛋白质相互作用网络。

2.4. 免疫功能分析

利用 TIMER 和 XCELL 工具监测 MRPS35 免疫学作用。采用 TISIDB 法分离 MRPS35 表达与免疫调节因子的关系, 计算 TMB 值, 并通过 TCGA 进行 MSI 评分。

2.5. 基因功能和通路的生物信息学分析

使用 GEPIA 数据库发现了胃癌中与 MRPS35 相关的前 50 个相似基因, 随后进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 途径富集分析, 在生物学功能水平上鉴定相关基因和途径。

2.6. 生存分析及预后模型建立

基于综合结果, 我们开发了一种基于 MRPS35 的预后模型, 通过校准曲线和时间依赖性受试者工作特征 (ROC) 曲线的曲线下面积 (AUC) 进行评估。

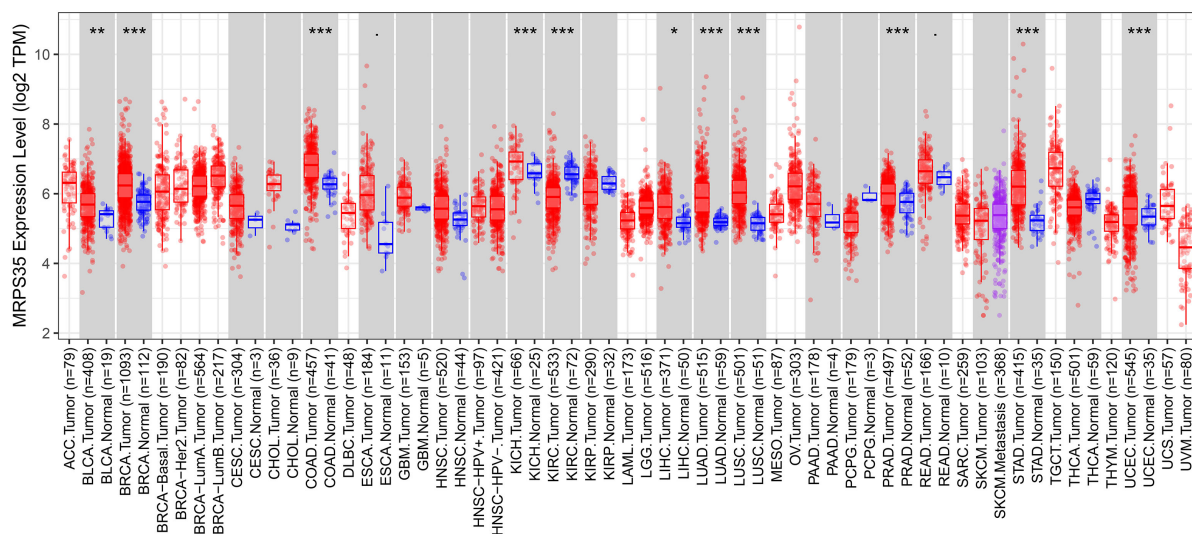
2.7. 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件及 R3.0.1 软件进行统计学分析, 采用独立样本 t 检验比较两组样本间的差异; 采用例数(%)描述计数资料, 运用 χ^2 检验比较组间差异。采用 Mann-Whitney u 检验和 Kruskal-Wallis 检验评估 MRPS35 表达与临床病理参数的关系。采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 比例风险模型进行生存分析, 当 $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

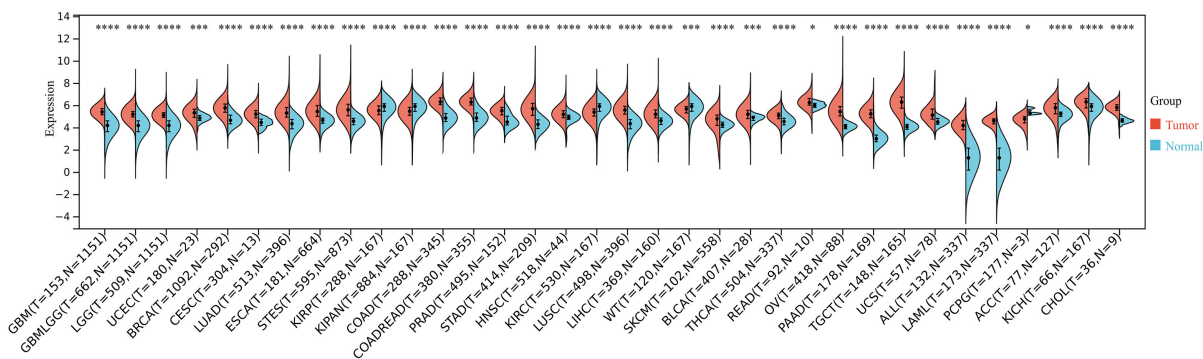
3. 结果

3.1. MRPS35 在泛癌中的表达

首先, 我们利用 TIMER 数据库分析了泛癌中的 MRPS35 表达水平, 表明 MRPS35 在多种人类癌症中增加, 特别是在胃癌中(图 1(A))。接下来, 我们结合了 TCGA 和 GTEx 癌症数据库, 发现与正常组织相比, MRPS35 基因在胃腺癌(STAD)组织中的表达更高($P < 0.0001$) (图 1(B))。我们进一步利用 UACLAN 数据库分析发现, MRPS35 基因以亚型特异性方式上调, 而且几乎在胃腺癌所有亚型中高度上调, 尤其是弥漫性胃腺癌、管状胃腺癌及粘液胃腺癌(图 1(C))。此外, 通过 CELL 数据库分析验证, 我们发现 MRPS35 在不同细胞系中表达水平不同, 在胃腺癌细胞系 SH10TC 及 MKN1 中高度表达, 而在 LMSU 细胞系中表达最低(图 1(D))。



(A)



(B)

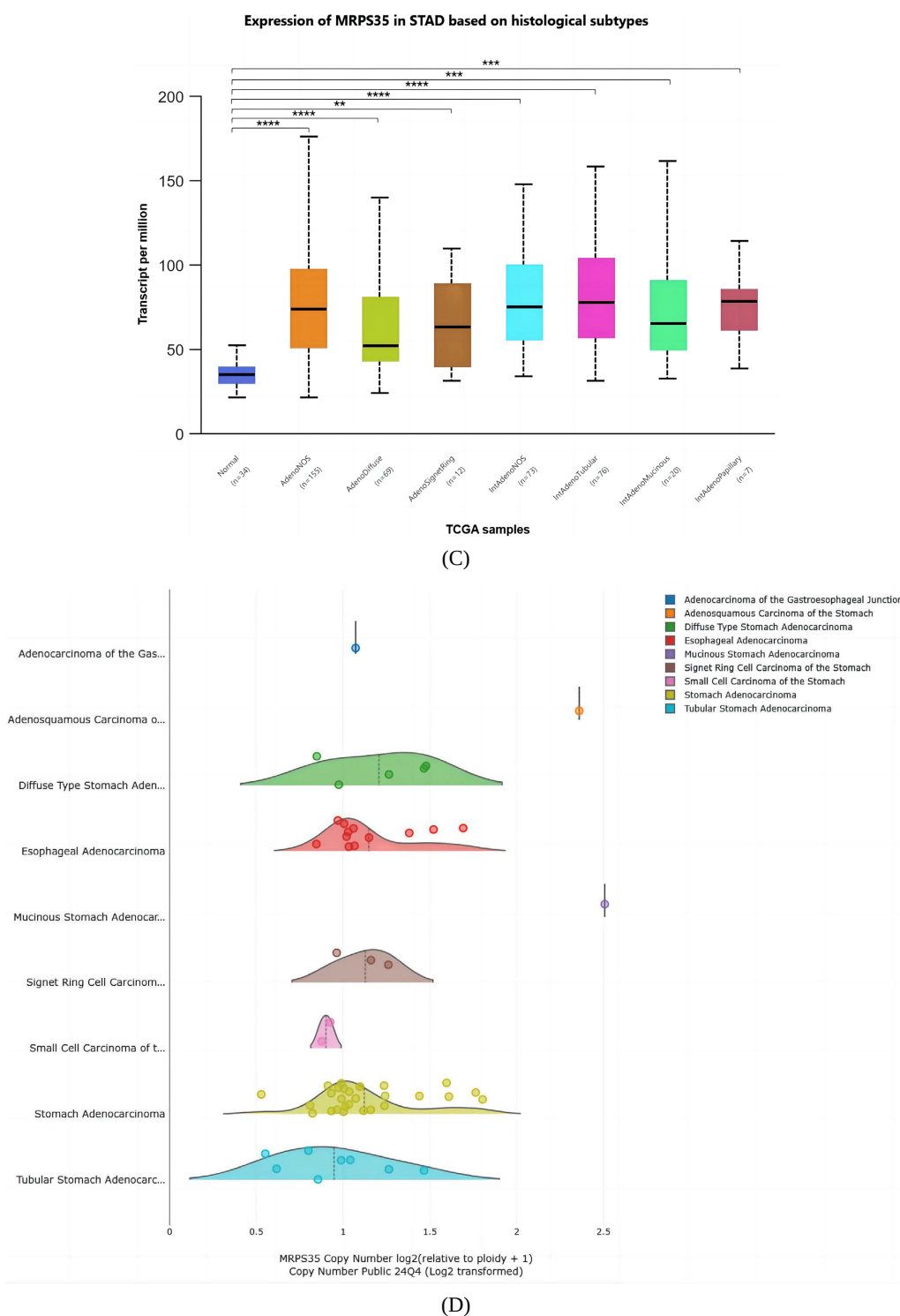


Figure 1. MRPS35 expression in tumor tissues, normal tissues, gastric cancer subtypes and gastric cancer cell lines. (A) MRPS35 expression in pan-cancer (TIMER database); (B) Expression of MRPS35 in pan-cancer analyzed by TCGA/GTEX database; (C) Differential expression of MRPS35 in gastric cancer subtypes (UACLAN database); (D) Differential expression of MRPS35 in cell lines (CCLE database) (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$)

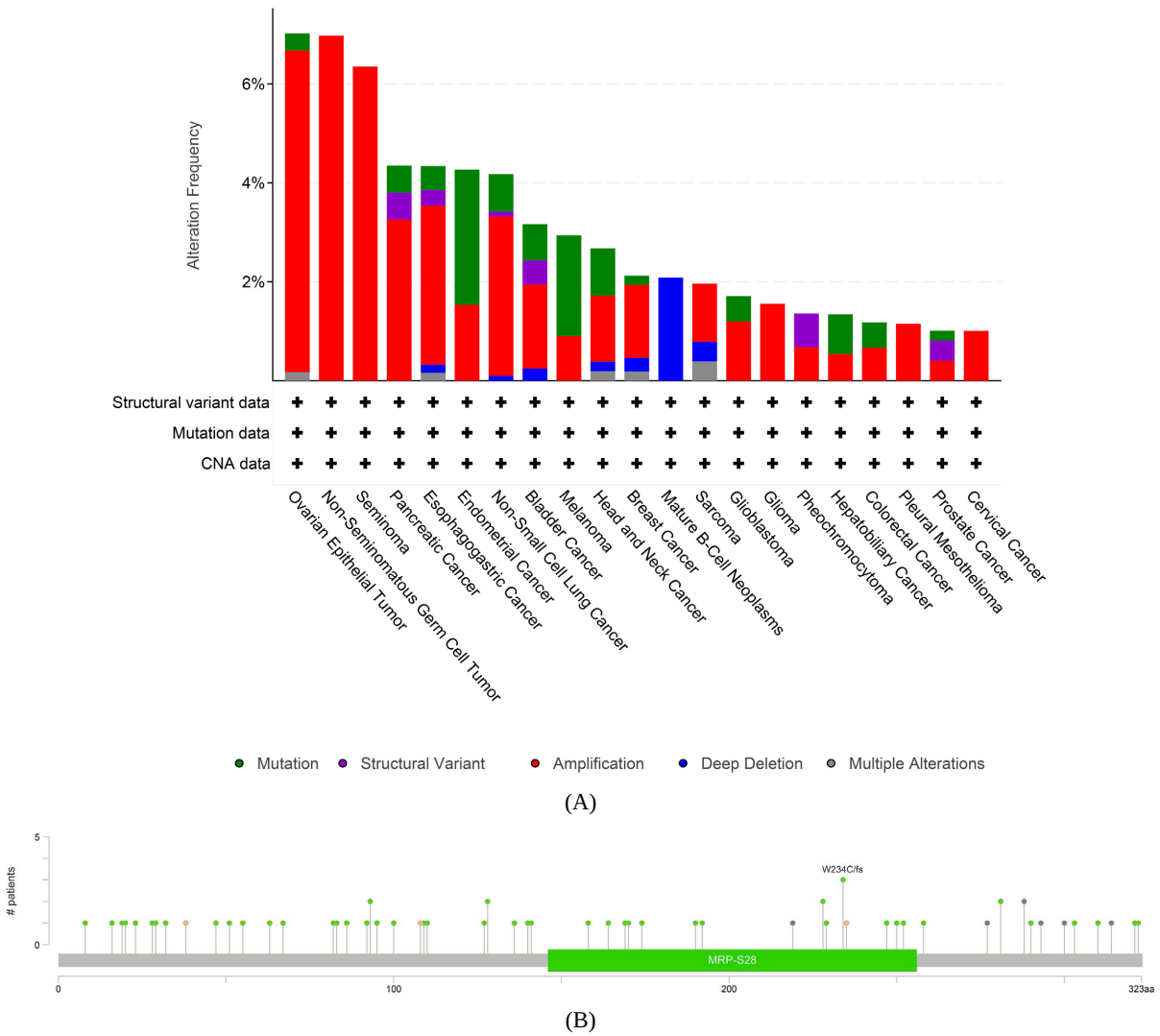
图 1. MRPS35 在肿瘤组织、正常组织、胃癌亚型及胃癌细胞系中的表达。(A) MRPS35 在泛癌中的表达(TIMER 数据库); (B) 通过 TCGA/GTEX 数据库分析 MRPS35 在泛癌中的表达; (C) MRPS35 在胃癌亚型中的差异表达(UACLAN 数据库); (D) MRPS35 在细胞系中的差异表达(CCLE 数据库) (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$)

3.2. MRPS35 的基因突变景观及异质性

我们使用 cBioPortal 分析了 MRPS35 突变相关特征, 发现卵巢上皮肿瘤、精原细胞瘤、肺癌、子宫内膜癌、胃食管癌及胰腺癌中的突变频率高于其他类型的癌症(图 2(A))。MRPS35 在不同的肿瘤中具有不同的突变类型(图 2(B))。此外, 扩增是最常见的改变类型(图 2(C))。进一步进行 DNA 甲基化分析表明, MRPS35 表达可能受胃癌中 DNA 甲基化的调节(图 2(D))。所有这些结果表明 MRPS35 基因变异影响 MRPS35 的预后能力。

3.3. MRPS35 的免疫细胞浸润及肿瘤微环境

免疫系统在肿瘤发生和转移过程中发挥着关键作用[10][11], 它根据肿瘤细胞的生化成分、抗原结构和生物学行为的不同, 将肿瘤细胞与正常细胞区分开来, 从而引发先天性免疫系统的识别。TIMER 数据库用于揭示 39 种癌症的浸润水平与 CCDC50 表达之间的关系。在 38 种癌症中, MRPS35 的表达与 6 种主要免疫细胞高度相关(图 3(A))。MRPS35 的表达水平与 26 种人类癌症的基质评分、31 种癌症的微环境、39 种癌症的 67 种免疫细胞以及 24 种癌症的免疫评分高度相关(图 3(B))。总的来说, 这些结果证实了 MRPS35 可以影响抗肿瘤免疫作用。



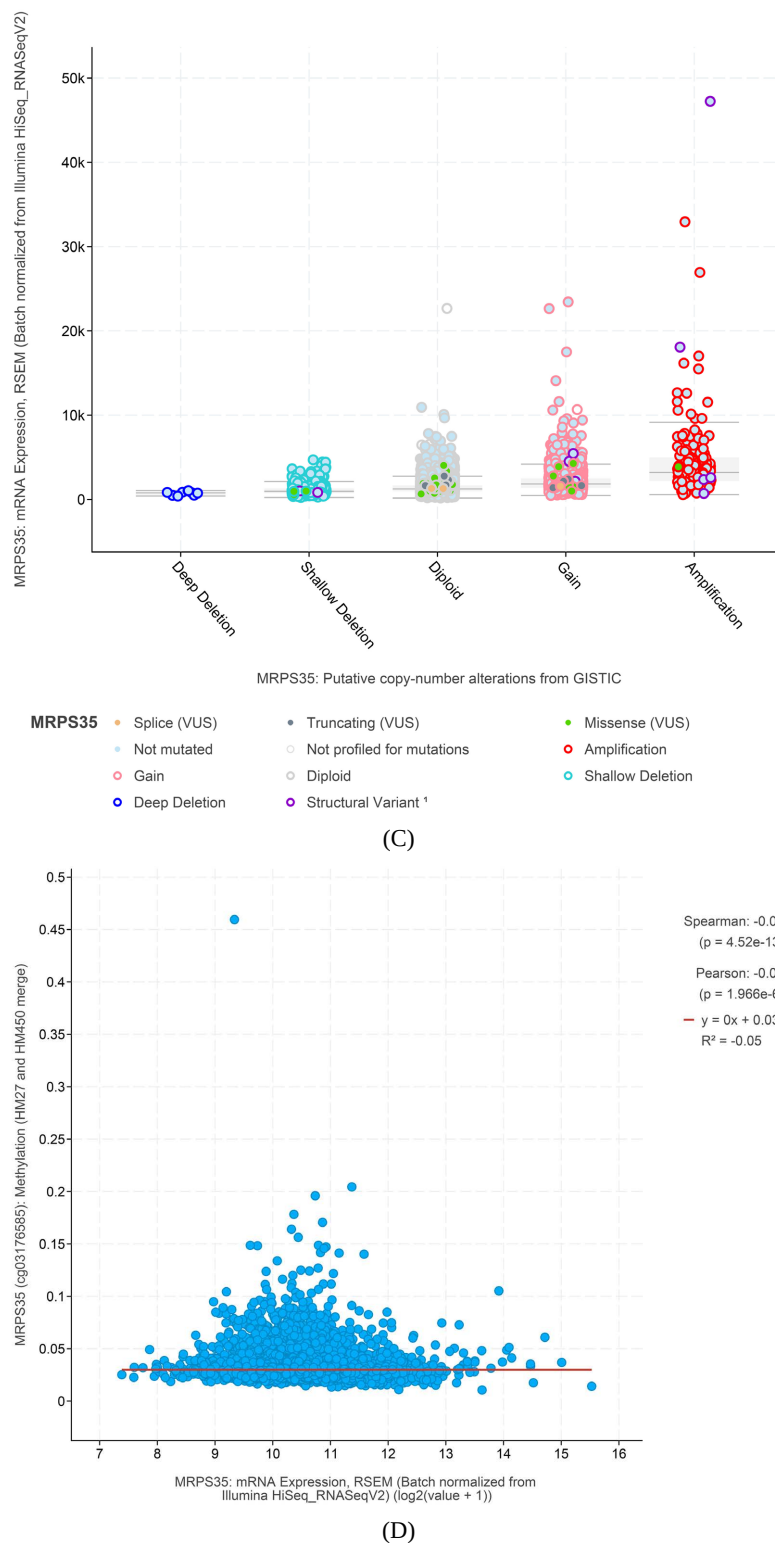
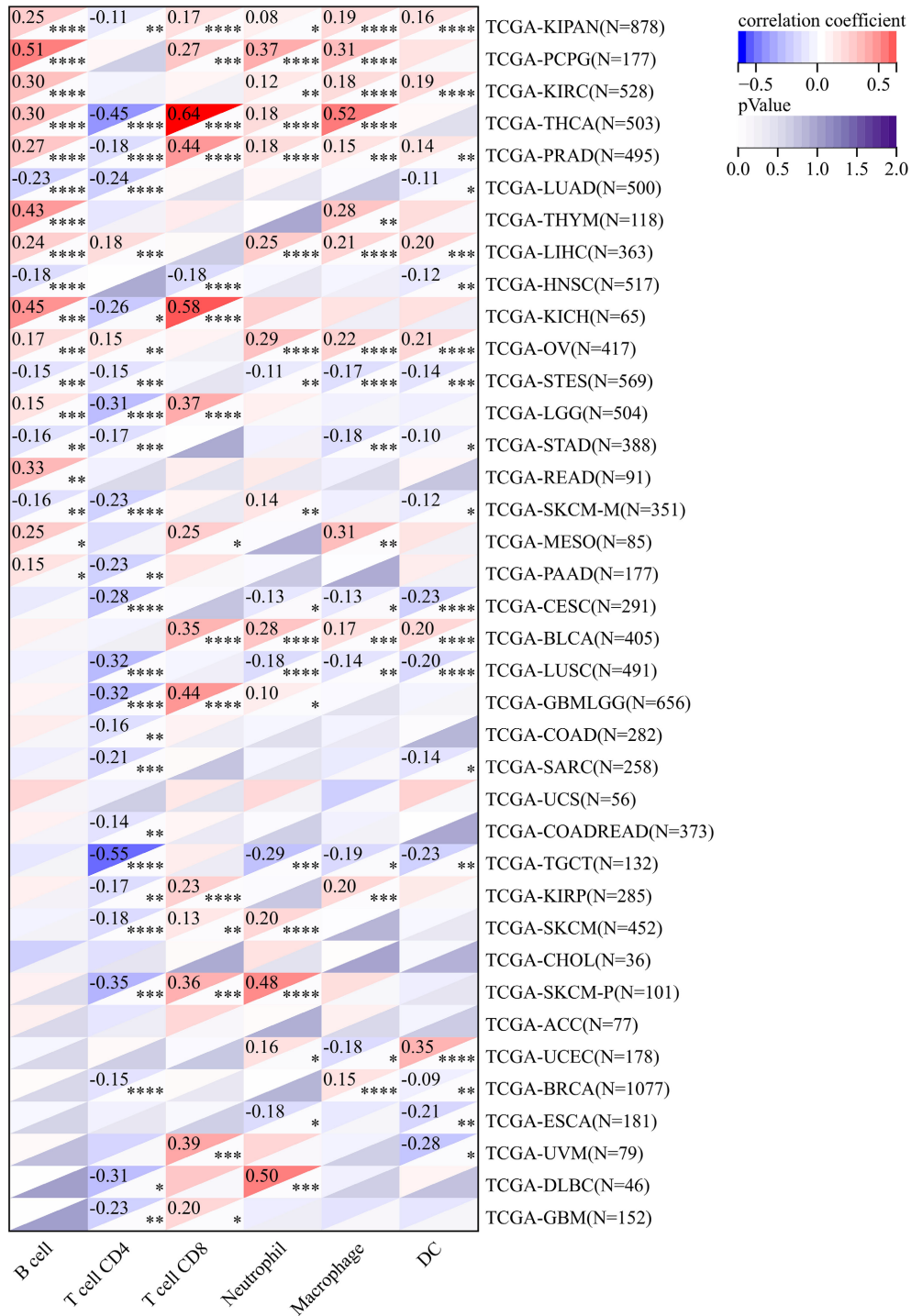


Figure 2. Mutational characterization analysis of MRPS35. (A) Mutation types of MRPS35 and distribution in different cancers; (B) Mutation hotspots of MRPS35; (C) Frequency of MRPS35 mutations in pan-cancer (cBioPortal database); (D) Correlation between MRPS35 methylation and expression

图 2. MRPS35 的突变特征分析。(A) MRPS35 的突变类型和在不同癌症中的分布; (B) MRPS35 的突变热点; (C) 泛癌中 MRPS35 突变频率(cBioPortal 数据库); (D) MRPS35 甲基化与表达的相关性

3.4. MRPS35 在泛癌中的交互作用网络

通过 GeneMANIA 分析了 MRPS35 基因与基因之间的相互作用网络(图 4(A))。接着，利用 STRING 对种子基因 MRPS35 的相互作用 - 蛋白网络进行了分析。结果显示，我们在 PPI 网络中获得了几个节点和边(图 4(B))。



(A)

Figure 3. Correlation between MRPS35 expression and immune infiltration. (A) Correlation between MRPS35 expression and immune infiltration levels in 38 human cancers using TIMER; (B) Correlation between MRPS35 expression and immune infiltration level in 38 human cancers using XCELL. (*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001, ****P < 0.0001)

Figure 2. MRPS35 表达与免疫浸润之间的相关性。(A) 使用 TIMER 在 38 种人类癌症中 MRPS35 表达与免疫浸润水平之间的相关性; (B) 使用 XCELL 的 38 种人类癌症中 MRPS35 表达与免疫浸润水平之间的相关性。(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$)



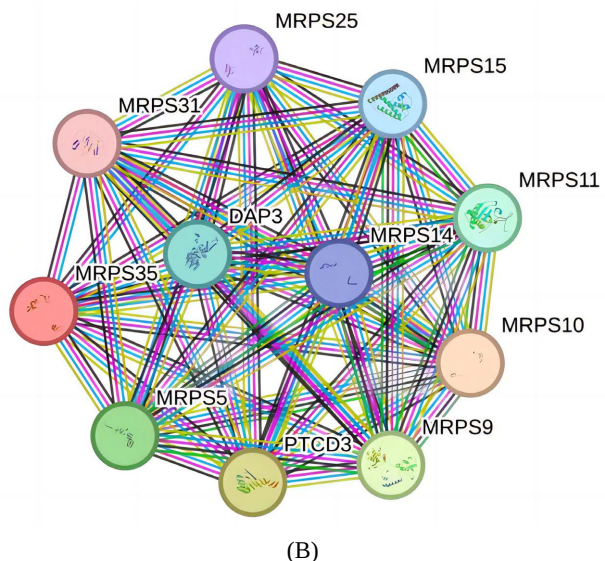
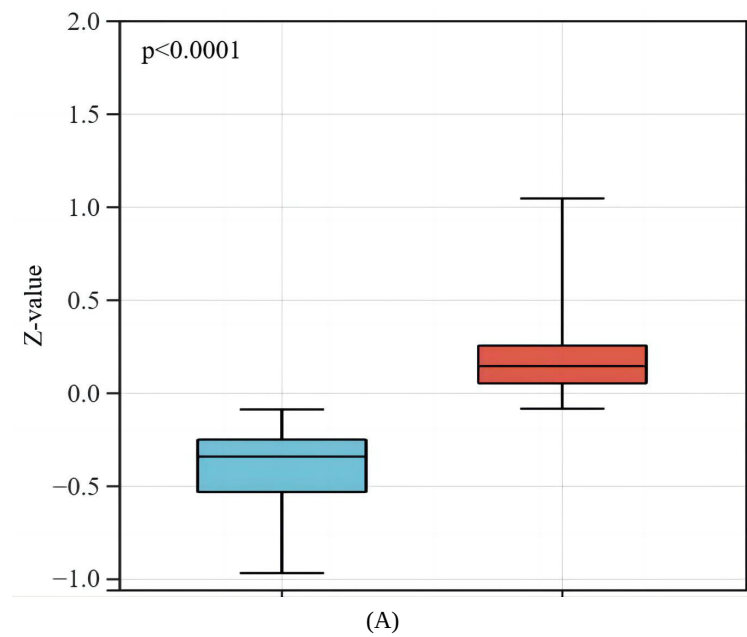
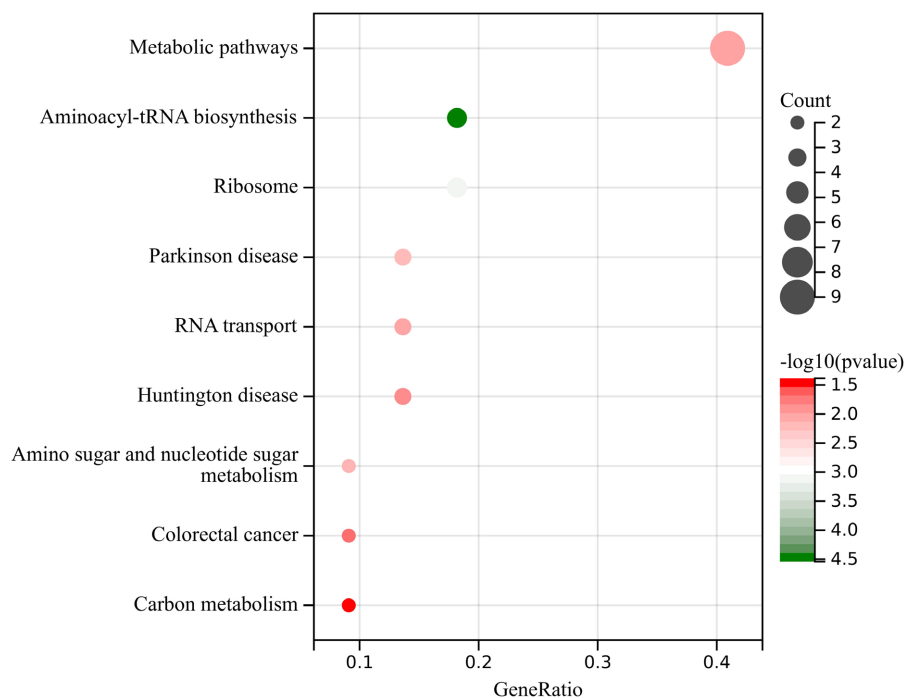


Figure 4. MRPS35 interaction network at the gene and protein level. (A) Gene-gene interaction network of a single MRPS35 (GeneMANIA database); (B) Protein-protein interaction network of a single MRPS35 (STRING database)
图 4. MRPS35 在基因和蛋白质水平上的相互作用网络。(A) 单个 MRPS35 的基因 - 基因相互作用网络(GeneMANIA 数据库); (B) 单个 MRPS35 的蛋白质 - 蛋白质相互作用网络(STRING 数据库)

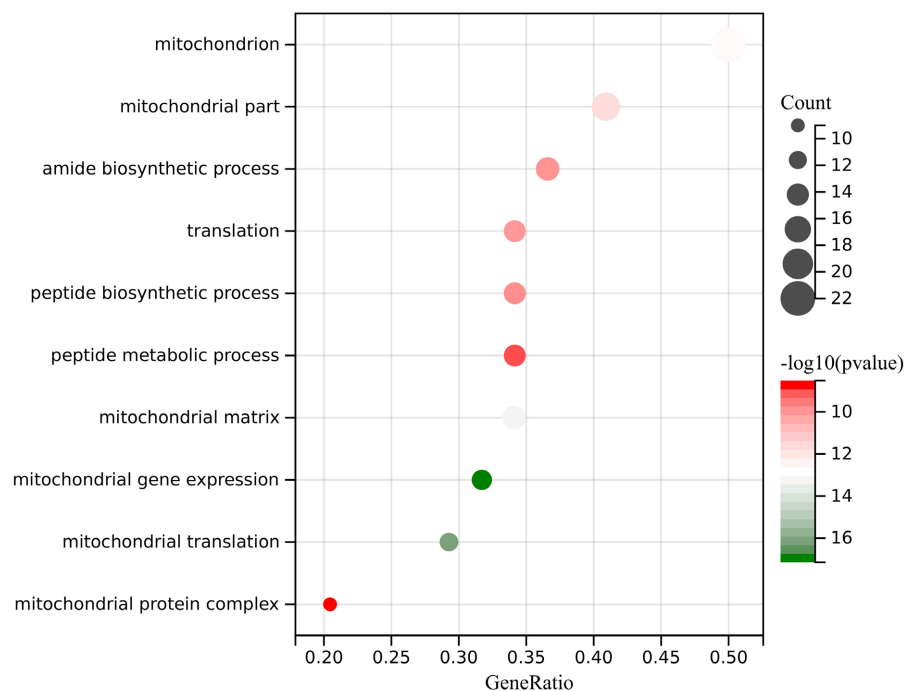
3.5. MRPS35 蛋白表达和生物学功能

在翻译水平上，基于 CPTAC 数据集，MRPS35 在蛋白质组表达方面表现出显著差异(图 5(A))。为了进一步分析 GO 和 KEGG 富集情况，我们利用 GEPIA 数据库发现了胃癌中与 MRPS35 相关的前 50 个相似基因。GO 分析结果证实，MRPS35 主要参与酰胺生物合成过程、肽生物合成过程、肽代谢过程、线粒体蛋白质复合体、线粒体和线粒体翻译延伸等(图 5(B))。而 KEGG 结果提示 MRPS35 主要参与氨基酸-tRNA 生物合成、大肠癌进展、RNA 运输、代谢途径、碳代谢硒化合物代谢等通路(图 5(C))。总之，MRPS35 在调控胃癌恶性进展中发挥着至关重要的作用。





(B)



(C)

Figure 5. Proteomic and biological function analysis of MRPS35 in gastric cancer. (A) Proteomic level differences of MRPS35 gene between gastric cancer and normal tissues (CPTAC) (red indicates gastric cancer tissues, blue indicates normal tissues); (B) GO enrichment analysis of the top 50 similar MRPS35-related genes in gastric cancer; (C) KEGG enrichment analysis of the top 50 similar genes associated with MRPS35 in gastric cancer

图 5. 胃癌 MRPS35 的蛋白质组学和生物学功能分析。(A) 胃癌和正常组织(CPTAC)之间 MRPS35 基因的蛋白质组学水平差异(红色表示胃癌组织, 蓝色表示正常组织); (B) 胃癌中 MRPS35 相关前 50 个相似基因的 GO 富集分析; (C) 胃癌中 MRPS35 相关前 50 个相似基因的 KEGG 富集分析

3.6. MRPS35 在胃癌中的临床特征

我们还进一步探讨了 MRPS35 表达水平与胃癌临床特征的关系, 结果显示, MRPS35 表达水平与肿瘤分化程度(G 分级)、淋巴结转移(N 分期)和肿瘤分期(S 分期)显著相关($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P = 0.007$), 但与患者年龄、性别、原发肿瘤范围和大小(T 分期)、和远处转移(M 分期)无关($P > 0.05$) (表 1)。

Table 1. Relationship between MRPS35 expression level and clinicopathologic characteristics of gastric cancer patients [n (%)]

表 1. MRPS35 表达水平与胃癌患者临床病理特征的关系[n (%)]

临床病理特征	患者数量(n)	MRPS35 高表达(n = 177)	MRPS35 低表达(n = 177)	P
年龄(岁)				
>65	195	112 (63.28)	83 (46.89)	0.451
≤65	159	65 (36.72)	94 (53.11)	
种族				
亚洲	73	38 (21.47)	35 (19.77)	0.162
黑种人	10	6 (3.39)	4 (2.26)	
白种人	223	100 (56.50)	123 (69.49)	
性别				
男	229	113 (63.84)	116 (65.54)	0.894
女	125	64 (36.16)	61 (34.46)	
T 分期				
T1 + T2	84	33 (18.64)	51 (28.81)	0.831
T3 + T4	270	144 (81.36)	126 (71.19)	
N 分期				
N0	67	12 (6.78)	55 (31.07)	< 0.001
N1~N3	287	165 (93.22)	122 (68.93)	
M 分期				
M0	327	162 (91.53)	165 (93.22)	0.138
M1	27	15 (8.47)	12 (6.78)	
G 分级				
G1	60	3 (1.69)	57 (32.20)	< 0.001
G2 + G3	294	174 (98.31)	120 (67.80)	
S 分期				
S1 + S2	210	78 (44.07)	132 (74.58)	0.007
S3 + S4	144	99 (55.93)	45 (25.42)	

3.7. MRPS35 表达在胃癌中的预后价值及预后模型的建立

对于胃癌的预后, 我们将胃癌患者的临床特征进行单因素及多因素 COX 分析, 单因素 COX 分析结

果显示, MRPS35 的表达与胃癌的 OS 相关, 此外, 年龄、TNM 分期, 分化程度及 S 分期也是胃癌的预后因素, 随后进一步行多因素 COX 分析, 结果提示, 分化程度、S 分级及 MRPS35 表达水平与胃癌预后相关(表 2), 这些证实了 MRPS35 在胃癌进展中起重要作用。在排除无显著统计学差异的变量并比较一致性指数后, 我们将 MRPS35、年龄、TNM 分期、分化程度及 S 分期整合到 nomogram 图中(图 6(A)), 模型总体 C-index 为 0.734 (95% CI, 0.693~0.775, $P = 6.9e-29$)。随后校准图(图 6(B))证实 nomogram 图的预测与实际观察之间具有良好的一致性。模型预测 OS 的 1 年、3 年和 5 年 AUC 值为 0.820 (95% CI, 0.710~0.940)、0.760 (95% CI, 0.680~0.840)和 0.750 (95% CI, 0.690~0.800) (图 6(C))。因此, 基于 MRPS35 的 nomogram 图在胃癌生存结局方面具有较高的预测准确性, 它有望成为预测 MPRS35 胃癌患者生存的模式。进一步生存分析发现不同风险组的 Kaplan-Meier 曲线(图 6(D))显示了高风险组和低风险组之间的生存差异。

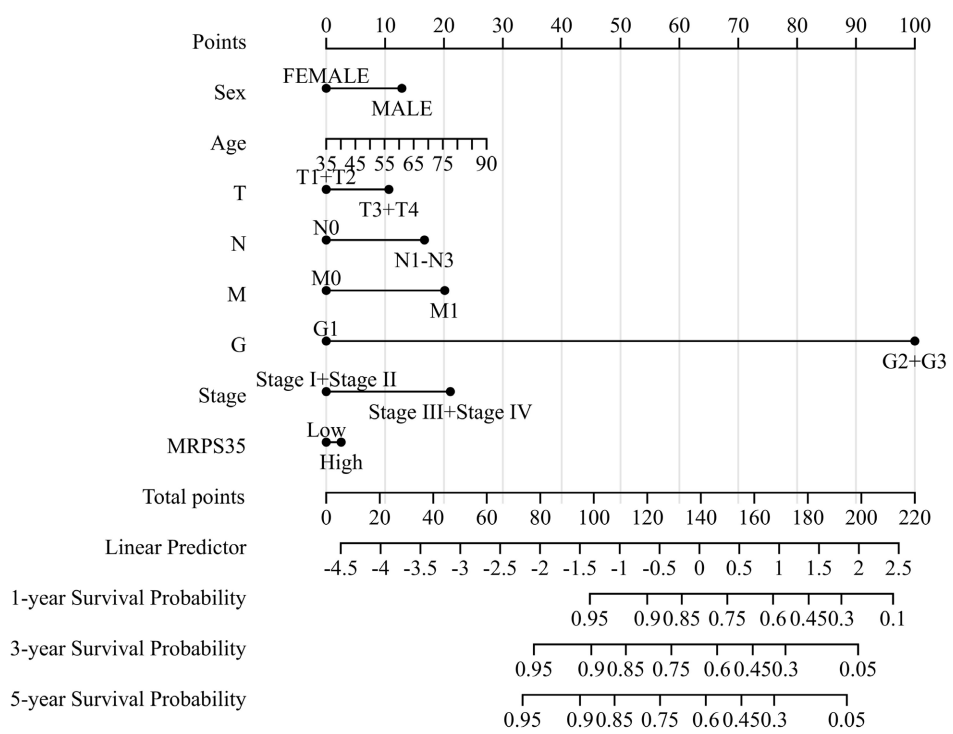
Table 2. Univariate and multivariate Cox regression analysis of different parameters on OS in gastric cancer (n)

表 2. 胃癌不同参数对 OS 的单因素和多因素 Cox 回归分析(n)

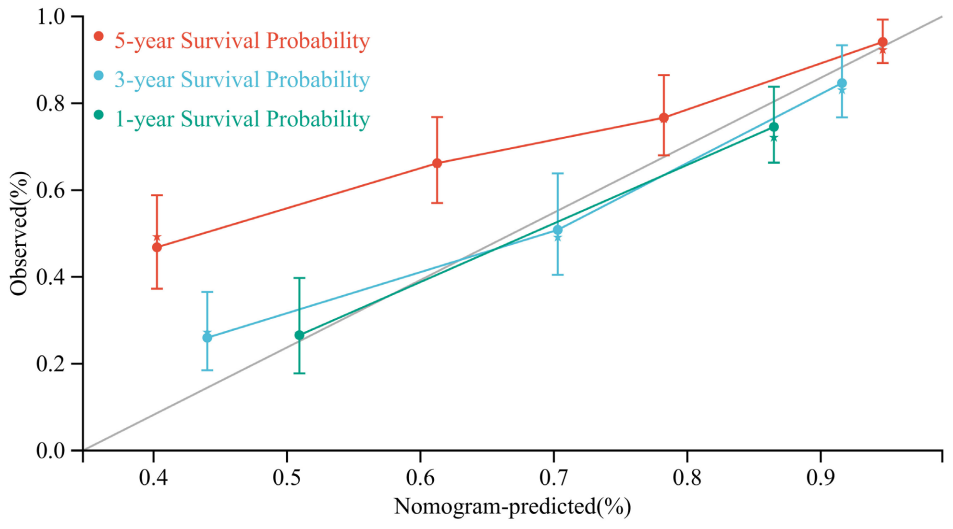
临床特征	患者数量(n)	单因素分析		多因素分析	
		HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
年龄(岁)					
>65	195	1.461 (1.039~2.053)	0.029	1.206 (0.844~1.724)	0.304
≤65	169				
种族					
亚洲	73	1.502 (0.842~1.313)	0.657		
黑种人	10				
白种人	223				
性别					
男	229	1.428 (0.993~2.052)	0.055		
女	125				
T 分期					
T1 + T2	84	2.219 (1.382~3.563)	0.001	1.432 (0.856~2.396)	0.172
T3 + T4	270				
N 分期					
N0	67	3.369 (1.771~6.409)	<0.001	1.610 (0.804~3.224)	0.179
N1~N3	287				
M 分期					
M0	327	2.564 (1.544~4.258)	<0.001	1.711 (0.992~2.950)	0.053
M1	27				
G 分级					
G1	60	41.493 (5.801~296.736)	<0.001	27.395 (3.765~199.309)	0.001
G2 + G3	294				

续表

S 分期					
S1 + S2	210	3.503 (2.485~4.937)	<0.001	1.952 (1.307~2.915)	0.001
S3 + S4	144				
MRPS35 表达					
低	177	2.438 (1.704~3.489)	<0.001	1.283 (1.070~1.538)	0.031
高	177				



(A)



(B)

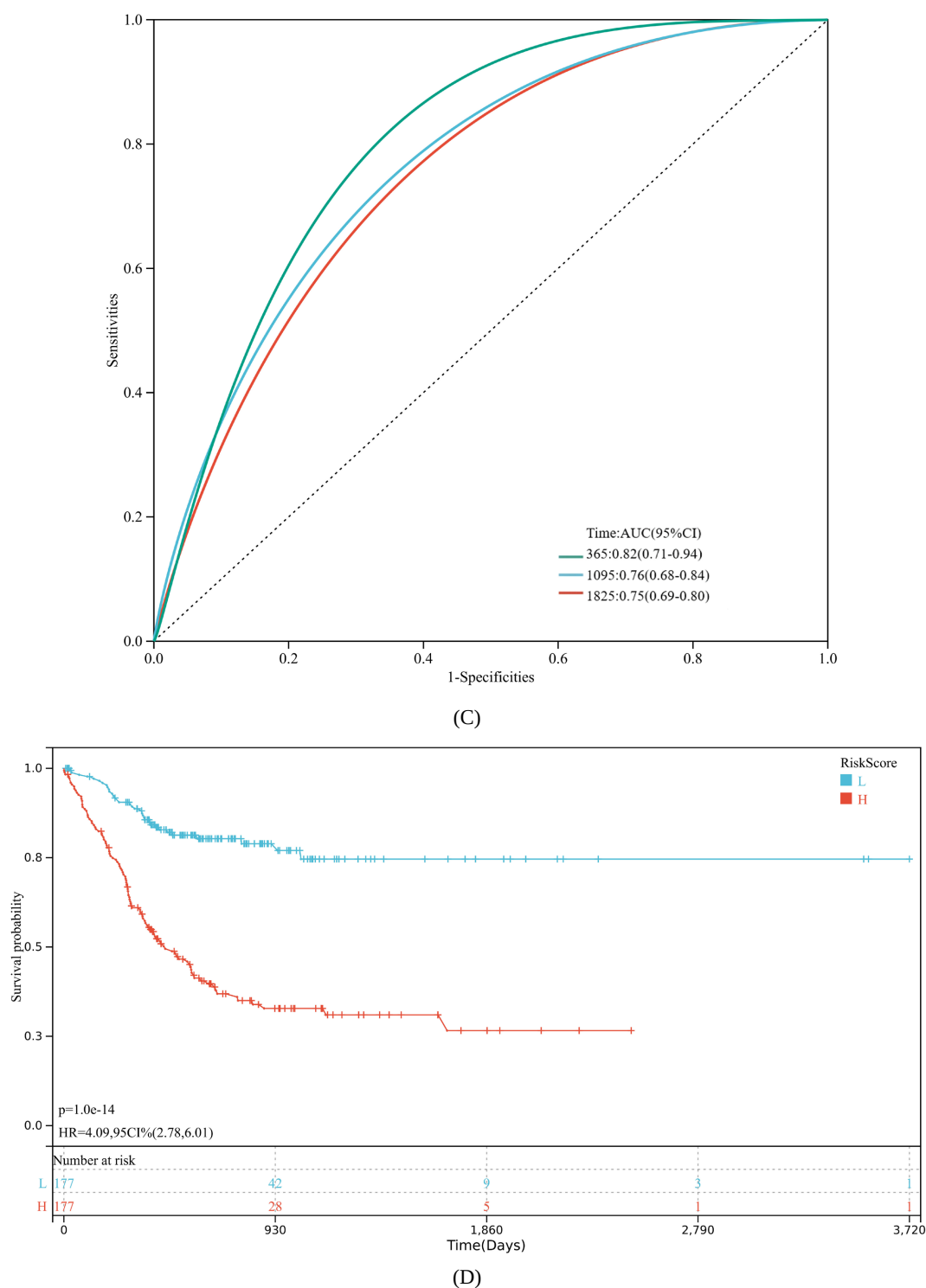


Figure 6. MRPS35-based prognostic model and its evaluation. (A) A nomogram predicting overall survival in patients with gastric cancer disease; (B) A nomogram calibration curve predicting 1-, 3- and 5-year overall survival; (C) Time-dependent subject operating characteristic curves for predicting 1-, 3- and 5-year overall survival based on the nomogram; (D) Kaplan-Meier survival curves for gastric cancer patients in different risk groups

图 6. 基于 MRPS35 的预后模型及其评价。(A) 预测胃癌病患者总生存率的 nomogram; (B) 预测 1 年、3 年和 5 年总生存率的 nomogram 校准曲线; (C) 基于 nomogram 预测 1 年、3 年和 5 年总生存率的时间依赖性受试者工作特征曲线; (D) 不同风险组胃癌患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

4. 讨论

MRPS35 是线粒体核糖体小亚基的组成部分, 这个基因位于染色体 12p11.22 上, 编码一个具有蛋白质产物的基因。MRPS35 在细胞中扮演着关键角色, 特别是在线粒体的蛋白质合成过程中。复合体 I、II、III 和 IV 的缺陷是线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)缺乏症最常见的原因, 此外, 线粒体核糖体缺乏症也可导致线粒体疾病[12]。研究表明癌细胞严重依赖线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)系统获取能量, 而 MRPs 是 OXPHOS 系统的关键调节因子, 参与 OXPHOS 酶复合物的组成, 并与活性氧(ROS)的生成有关[13]。

泛癌分析对于研究揭示肿瘤分子标记物至关重要。既往已经有几项研究表明了 MRPS35 多种类型的癌症中的异常表达和潜在价值[14]-[17]。在本研究中, MRPS35 在 BLCA、BRCA、COAD、KICH、LIHC、LUAD、LUSC、PRAD、STAD 和 UCEC 中表达较高。此外, 我们进一步研究了 MRPS35 与突变之间的关系, 结果提示在卵巢上皮肿瘤、精原细胞瘤、胰腺癌和胃食管癌的突变频率分别为 7.02%、6.35%、4.35% 和 4.34%。此外, MRPS35 表达与肿瘤中 DNA 甲基化密切相关, 尤其是与 STAD 中的 DNA 甲基化呈负相关。TMB 和 MSI 是癌症免疫检查点抑制剂的生物标志物[18] [19]。既往有研究表明, MRPS35 可能与“War-burg 效应”有关, 即癌细胞在缺氧条件下表现出高糖酵解率的现象[20]。也有研究提示, 某些 MRPS35 家族基因与细胞周期进程长短及细胞凋亡息息相关, 而这些都是通过调控 p21WAF1/CIP1、p27Kip1 和 p53 来发挥作用[21] [22]。据报道, MRPS35 可促进抑癌基因 p21、p27 表达, 进而抑制肿瘤细胞增殖, 还可促进 E-钙黏蛋白表达, 抑制肿瘤细胞上皮-间质转化, 进而抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力[23]。本研究结果显示, MRPS35 表达水平与人类癌症中的免疫细胞浸润密切相关。

此外, 我们发现 MRPS35 表达水平的降低是关键性的独立预后因素, 与较好的总生存率结果直接相关。ROC 曲线作为诊断标志物的能力先前已在大量文献中报道, 本研究中 ROC 曲线分析显示, MRPS35 有望作为胃癌诊断的生物标志物, 具有较高的特异性和敏感性。我们还发现 MRPS35 的表达因不同的 GC 细胞系和亚型而异, 在胃腺癌细胞系 SH10TC 及 MKN1 中高度表达, 而在 LMSU 细胞系中表达最低。mRNA 表达水平的上调与相关基因扩增(MRPs 中最常见的基因改变)以及 DNA 低甲基化相关。GO 分析结果证实, MRPS35 主要参与酰胺生物合成过程、肽生物合成过程、肽代谢过程、线粒体蛋白质复合体、线粒体和线粒体翻译延伸等。而 KEGG 富集结果提示 MRPS35 主要参与氨基酰-tRNA 生物合成、大肠癌进展、RNA 运输、代谢途径、碳代谢及硒化合物代谢等通路。

就预后价值而言, MRPs 已被确定为转移和复发的有效预测标志物[24]。在本研究中, 多因素 COX 分析结果提示, 分化程度、S 分级及 MRPS35 表达水平与胃癌预后相关, 随后, 我们选择最佳组合来构建基于 MRPS35 的预后模型用于胃癌生存预测。目前 MRPS35 基因很少被研究, 将来可能成为治疗胃癌的潜在候选疗法。

综上所述, 本研究全面分析了胃癌中 MRPS35 基因的表达、基因组突变、DNA 甲基化、免疫微环境变化及预后价值, 从生物信息学方面阐述了 MRPS35 的表达与胃癌临床病理因素之间的关系, 表明了 MRPS35 作为胃癌预后和治疗的潜在生物标志物及靶点的前景。这项研究拓宽了我们对 MRPS35 在胃癌中应用的视野, 但仍存在一些不一致之处。首先, 我们只研究了 MRPS35 与 RNA 修饰、免疫浸润之间的关系, 目前并未通过实验验证 MRPS35 对免疫细胞功能的影响。其次, 尽管基于 MRPS35 的列线图表明良好的准确性和一致性, 但是模型的构建仅基于生物信息学数据, 缺乏大规模临床队列的验证, 其预测稳定性有待考量, 需后续进一步深入研究及证实。此外, 尚未研究 MRPS35 基因与药物治疗效果之间的关联。最后, 本研究需要大量的体内及体外实验来研究 MRPS35 在胃癌中的分子机制。

参考文献

- [1] Gao, J., Xu, W., Liu, W., Yan, M. and Zhu, Z. (2018) Tumor Heterogeneity of Gastric Cancer: From the Perspective of

- Tumor-Initiating Cell. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 2567-2581. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i24.2567>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
 - [3] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(8): 869-904.
 - [4] Gao, K. and Wu, J. (2019) National Trend of Gastric Cancer Mortality in China (2003-2015): A Population-Based Study. *Cancer Communications*, **39**, 1-5. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0372-x>
 - [5] Porporato, P.E., Filigheddu, N., Pedro, J.M.B., Kroemer, G. and Galluzzi, L. (2017) Mitochondrial Metabolism and Cancer. *Cell Research*, **28**, 265-280. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.155>
 - [6] Klæstad, E., Opdahl, S., Engstrøm, M.J., Ytterhus, B., Wik, E., Bofin, A.M., *et al.* (2020) MRPS23 Amplification and Gene Expression in Breast Cancer; Association with Proliferation and the Non-Basal Subtypes. *Breast Cancer Research and Treatment*, **180**, 73-86. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05532-6>
 - [7] Zhang, L., Lu, P., Yan, L., Yang, L., Wang, Y., Chen, J., *et al.* (2019) MRPL35 Is Up-Regulated in Colorectal Cancer and Regulates Colorectal Cancer Cell Growth and Apoptosis. *The American Journal of Pathology*, **189**, 1105-1120. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.02.003>
 - [8] Antsiferova, M., Berrera, M., Zagdoun, A., Raauf, M., Nguyen, T.T., Murgia, C., *et al.* (2025) Novel Immunodominant Neopeptide in a KPC Mouse Model of Pancreatic Cancer Allowing Identification of Tumor-Specific T Cells. *OncolImmunology*, **14**, Article ID: 2489815. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2025.2489815>
 - [9] 朱加猛, 孙龙和, 孙倩男, 等. 线粒体核糖体蛋白 S35 对结肠癌细胞增殖、侵袭和迁移的调控作用及机制研究[J]. 实用临床医药杂志, 2025, 29(02): 24-31+37.
 - [10] Li, Y., Wang, C., Xu, M., Kong, C., Qu, A., Zhang, M., *et al.* (2017) Preoperative NLR for Predicting Survival Rate after Radical Resection Combined with Adjuvant Immunotherapy with CIK and Postoperative Chemotherapy in Gastric Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **143**, 861-871. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2330-1>
 - [11] Wang, D. and DuBois, R.N. (2015) Immunosuppression Associated with Chronic Inflammation in the Tumor Microenvironment. *Carcinogenesis*, **36**, 1085-1093. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv123>
 - [12] Gardeitchik, T., Mohamed, M., Ruzzenente, B., Karall, D., Guerrero-Castillo, S., Dalloyaux, D., *et al.* (2018) Bi-Allelic Mutations in the Mitochondrial Ribosomal Protein MRPS2 Cause Sensorineural Hearing Loss, Hypoglycemia, and Multiple OXPHOS Complex Deficiencies. *The American Journal of Human Genetics*, **102**, 685-695. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.02.012>
 - [13] Yuan, Y., Ju, Y.S., Kim, Y., Li, J., Wang, Y., Yoon, C.J., *et al.* (2020) Comprehensive Molecular Characterization of Mitochondrial Genomes in Human Cancers. *Nature Genetics*, **52**, 342-352. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0557-x>
 - [14] Liu, L., Luo, C., Luo, Y., Chen, L., Liu, Y., Wang, Y., *et al.* (2017) MRPL33 and Its Splicing Regulator hnRNPK Are Required for Mitochondria Function and Implicated in Tumor Progression. *Oncogene*, **37**, 86-94. <https://doi.org/10.1038/ncr.2017.314>
 - [15] Pu, M., Wang, J., Huang, Q., Zhao, G., Xia, C., Shang, R., *et al.* (2017) High MRPS23 Expression Contributes to Hepatocellular Carcinoma Proliferation and Indicates Poor Survival Outcomes. *Tumor Biology*, **39**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/1010428317709127>
 - [16] Liu, L., Chen, J., Ye, F., Chu, F., Rao, C., Wang, Y., *et al.* (2024) Prognostic Value of Oxidative Phosphorylation-Related Genes in Hepatocellular Carcinoma. *Discover Oncology*, **15**, Article No. 258. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01129-3>
 - [17] Khan, F.A., Fouad, D., Ataya, F.S., Saeed, U., Ji, X.Y. and Dong, J. (2025) Elevated MRPS23 Expression Facilitates Aggressive Phenotypes in Breast Cancer Cells. *Cellular and Molecular Biology*, **70**, 65-72. <https://doi.org/10.14715/cmb/2024.70.12.9>
 - [18] Rizzo, A., Ricci, A.D. and Brandi, G. (2021) PD-L1, TMB, MSI, and Other Predictors of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Biliary Tract Cancer. *Cancers*, **13**, Article 558. <https://doi.org/10.3390/cancers13030558>
 - [19] Jiang, X.L., Wang, C., Guo, J., Wang, C., Pan, C. and Nie, Z. (2022) Next-Generation Sequencing Identifies HOXA6 as a Novel Oncogenic Gene in Low Grade Glioma. *Aging*, **14**, 2819-2854. <https://doi.org/10.18632/aging.203977>
 - [20] 曹竣植, 童敏祝, 祝毛玲, 等. 老年结肠癌合并 2 型糖尿病及结肠腺瘤 RAGE、VEGF、TGF-B1 的表达水平与生存状况的相关性[J]. 海南医学, 2023, 34(11): 1532-1537.
 - [21] 周珩, 曹会鲲, 胡晓东, 等. 血清 miR-190b、IGF-1 在不同临床分期结直肠癌中的表达及意义[J]. 疑难病杂志 2021, 20(5): 450-455.
 - [22] Chen, Z. and Hong, Q. (2023) Correlation of Serum IGF-1, Ages and Their Receptors with the Risk of Colorectal Cancer

- in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1125745.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1125745>
- [23] Fernandes, J.C.R., Acuña, S.M., Aoki, J.I., Floeter-Winter, L.M. and Muxel, S.M. (2019) Long Non-Coding RNAs in the Regulation of Gene Expression: Physiology and Disease. *Non-Coding RNA*, **5**, Article 17.
<https://doi.org/10.3390/ncrna5010017>
- [24] Ózsvári, B., Sotgia, F. and Lisanti, M.P. (2020) First-in-Class Candidate Therapeutics That Target Mitochondria and Effectively Prevent Cancer Cell Metastasis: Mitoriboscins and TPP Compounds. *Aging*, **12**, 10162-10179.
<https://doi.org/10.18632/aging.103336>