DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.11.007
文章编号：1005-8982（2025）11-0041-09

实验研究·论著

IRGM在肾透明细胞癌中的表达和预后价值及其与肿瘤增殖和迁移的关系*

肖磊[1]，刘金辉[1]，熊福康[2]，周本正[1]
（1.湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院 泌尿外科，湖北 襄阳 441000；
2.荆州市中医医院 外科，湖北 荆州 434000）

摘要：目的 探讨免疫相关GTP酶家族M（IRGM）在肾透明细胞癌（ccRCC）中的表达，并分析其与肿瘤增殖和迁移的关系。**方法** 使用癌症基因组图谱和基因表达综合数据库对IRGM的mRNA差异表达进行可视化分析。将ccRCC患者分为IRGM低表达组与IRGM高表达组，评估IRGM水平与临床病理特征的关系。使用Kaplan-Meier方法比较两组患者的存活率，采用Cox回归模型分析评估IRGM对ccRCC预后的影响，并构建预后列线图。此外，通过体外试验，包括实时荧光定量聚合酶链反应（qRT-PCR）和Western blotting实验检测IRGM基因和蛋白相对表达量，使用CCK-8法和平板克隆试验评估细胞的增殖能力，划痕试验和Transwell法评估细胞的迁移能力。**结果** 与邻近正常组织相比，ccRCC肿瘤组织中IRGM的表达升高（$P<0.05$），IRGM与肿瘤分级、分期有关联（$P<0.05$），与性别、年龄和N分期没有关联（$P>0.05$）。IRGM高表达与ccRCC患者的总体生存期、疾病特异生存期和无进展间隔有关联（$P<0.05$）。qRT-PCR和Western blotting结果表明，两种细胞系IRGM基因和蛋白相对表达量比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。敲低IRGM可抑制ccRCC细胞的克隆形成能力、增殖能力及迁移能力。**结论** IRGM可能作为一种新的预后标志物，与ccRCC的肿瘤增殖和迁移能力密切相关，对于判断ccRCC的转移和预后具有重要的分子标记价值。

关键词： 肾透明细胞癌；IRGM；诊断；预后；细胞增殖；细胞迁移
中图分类号： R737.11　　**文献标识码：** A

Expression and prognostic value of IRGM in clear cell renal cell carcinoma and its correlation with tumor proliferation and migration*

Xiao Lei[1], Liu Jin-hui[1], Xiong Fu-kang[2], Zhou Ben-zheng[1]
(1. Department of Urology, Xiangyang No.1 People's Hospital Afiliated to Hubei University of Medicine, Xiangyang, Hubei 441000, China; 2. Surgical Department, Jingzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Jingzhou, Hubei 434000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of Immunity-related GTPase family M (IRGM) in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) and analyze its correlation with tumor proliferation and migration. **Methods** Using The Cancer Genome Atlas (TCGA) and Gene Expression Omnibus (GEO) databases, we performed visual analysis of IRGM mRNA differential expression. ccRCC patients were categorized into IRGM low- and high-expression groups to assess the correlation between IRGM levels and clinicopathological characteristics. The Kaplan-Meier method was used to compare survival rates, and COX regression analysis was conducted to evaluate the

收稿日期：2025-02-03
* 基金项目：湖北省自然科学基金（No：2024AFB810）；襄阳市第一人民医院科技创新项目（No：XYY2025QN06）
[通信作者] 周本正，E-mail：zbz19830125@126.com；Tel：13774152135

prognostic value of IRGM with construction of a prognostic nomogram. In vitro experiments included qRT-PCR and Western blotting for detecting IRGM expression, CCK-8 and colony formation assays for proliferation assessment, and scratch wound and Transwell assays for migration evaluation. **Results** Compared with adjacent normal tissues, IRGM expression was significantly elevated in ccRCC tissues ($P < 0.05$), showing significant correlations with tumor grade and stage ($P < 0.05$), but not with gender, age, or N stage ($P > 0.05$). High IRGM expression correlated with poorer overall survival, disease-specific survival, and progression-free interval (all $P < 0.05$). Both mRNA and protein expression levels showed statistically significant differences in two cell lines ($P < 0.05$). IRGM knockdown significantly inhibited colony formation, proliferation, and migration capacities of ccRCC cells. **Conclusion** IRGM may serve as a novel prognostic biomarker closely associated with tumor proliferation and migration in ccRCC, demonstrating significant molecular marker value for predicting metastasis and prognosis.

Keywords: clear cell renal cell carcinoma; immunity related GTPase M; diagnosis; prognosis; cell proliferation; cell migration

肾透明细胞癌（clear cell renal cell carcinoma, ccRCC）是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤之一，其发病率与病死率在全球范围内均呈现出逐年攀升的态势，这无疑对公众健康构成了严峻挑战[1]。ccRCC 的隐匿性起病及早期症状的非特异性常导致患者在确诊时已处于疾病的中晚期，加之其高度的侵袭性和潜在的转移性，使 ccRCC 的治疗尤为棘手[2]。尽管手术切除是当前治疗 ccRCC 的主要手段，但术后复发与转移的高风险依然是影响患者长期生存的关键因素[3]。因此，深入探索 ccRCC 的分子机制，寻找能够有效预测疾病进展及患者预后的新型标志物，对于优化治疗策略、提高治疗效果及改善患者生存质量具有不可估量的价值[4]。

在肿瘤学研究的不断深入中，免疫调节因子逐渐成为科学家们关注的焦点。免疫相关 GTP 酶家族 M（immunity related GTPase M, IRGM）作为这一领域的重要成员，不仅在免疫系统中扮演着至关重要的角色，还通过调控自噬过程参与多种细胞功能的调节[5]。自噬作为一种高度保守的细胞降解机制，不仅负责清除受损或多余的细胞成分，而且在维持细胞稳态、促进细胞生存与分化等方面发挥重要作用[6]。然而，在肿瘤背景下，自噬的双重性特征尤为显著：一方面，其可以作为肿瘤抑制机制，通过降解致癌蛋白和受损细胞器来限制肿瘤生长；另一方面，其也可能被肿瘤细胞所利用，作为适应恶劣环境、逃避凋亡并促进肿瘤侵袭与转移的手段[7]。鉴于 IRGM 与自噬及肿瘤发生、发展的紧密联系，以及其在多种癌症中展现出的潜在的生物学功能，有理由推测 IRGM 在 ccRCC 中同样扮演着重要角色[8]。尽管 IRGM 在癌症中具有广泛作用，但其在 ccRCC 中的具体机制及其与肿瘤增殖、迁移等恶性行为的关系仍不明确。这不仅限制了对 ccRCC 发病机制的全面理解，也阻碍了基于 IRGM 的新型治疗策略的开发与应用。

因此，为了填补这一空白，本研究通过系统分析 IRGM 在 ccRCC 中的表达及其与临床病理特征、患者预后的关系，深入探究 IRGM 在 ccRCC 发生、发展中的作用机制。利用先进的生物信息学工具和大规模数据库资源，对 IRGM 在 ccRCC 中的 mRNA 差异表达进行了全面评估，并结合临床数据验证了其作为预后标志物的潜在价值。此外，还通过体外实验进一步探索了 IRGM 对 ccRCC 细胞增殖、迁移等恶性生物学行为的影响，为 ccRCC 的精准治疗提供了新的思路和靶点。这些研究成果不仅有助于深化对 ccRCC 分子机制的认识，也为开发更加有效、个体化的治疗方案奠定了坚实的基础。

1 材料与方法

1.1 公开数据库分析 IRGM 的表达及其与 ccRCC 临床病理特征和预后的关系

1.1.1 数据库和数据采集

癌症基因组图谱（the cancer genome atlas, TCGA）数据库提供了 33 种癌症类型的转录组学和临床数据（https://genomecancer.ucsc.edu/）。基因表达综合数据库（gene expression omnibus, GEO）数据集，即 GSE40435 数据集（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/）。

1.1.2 IRGM 在 ccRCC 的表达水平及诊断价值

在 TCGA-CCRCC，GEO（GSE40435）队列中，使用“limma”“ggplot2”和“ggpubr”R 包可视化 IRGM 在肿

瘤组织与正常组织之间的mRNA差异表达。

1.1.3　IRGM表达与病理分期等临床特征的关系　根据IRGM的平均表达水平，利用TCGA数据库将ccRCC患者分为IRGM低表达组与IRGM高表达组。收集ccRCC患者的性别、年龄、组织分级、TNM分期、病理分期等临床资料，分析IRGM表达水平与临床病理资料的关系。使用“limma”和“ggpubr”R包进行分析。

1.1.4　预后列线图的构建及诊断价值　采用Kaplan-Meier法比较患者的总体生存期（overall survival, OS）、疾病特异生存期（disease specific survival, DSS）和无进展间隔（progression-free interval, PFI）。使用“limma”“survival”和“survminer”R包评估IRGM在ccRCC中的预后价值。生成预后列线图，以量化患者预后的预测。校正曲线用于评估预后列线图的可靠性和准确性。这些分析通过使用“survival”“regplot”和“rms”R包进行。

1.2　实验探索IRGM表达影响ccRCC预后的机制

为了进一步研究IRGM在ccRCC细胞的细胞学行为中的作用，分别对786-0和ACHN两种细胞系进行IRGM基因敲低。转染后，收集细胞进行实时逆转录聚合酶链反应实时荧光定量聚合酶链反应（quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR）和Western blotting实验验证基因的敲低效果。CCK-8实验检测细胞的代谢活性评估细胞的增殖能力。平板克隆形成试验评估细胞的克隆形成能力。伤口划痕试验比较不同条件下细胞迁移的差异。

1.2.1　细胞培养物　肾透明细胞癌细胞株786-O（CL-0010）、ACHN（CL-0021）购自中国武汉普诺赛生命科技有限公司。786-O细胞在含10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素（美国Gibco公司）的RPMI-1640细胞培养基（PM150110，武汉普诺赛生命科技有限公司）中培养。ACHN细胞在含10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的DMEM培养基（PM150210，武汉普诺赛生命科技有限公司）中培养。所有细胞在37 ℃加5%二氧化碳湿化培养箱中培养。

1.2.2　RNA提取和qRT-PCR　RNA的提取通过TRIzol试剂（abs60154，上海爱必信生物科技有限公司）从ccRCC组织样本和细胞系中提取。使用Nanodrop 2000（美国Thermo scientific公司）检测RNA浓度及纯度后，采用逆转录试剂盒（RK20429，武汉爱博泰克生物科技有限公司）合成cDNA。qRT-PCR使用Genious 2X SYBR Green Fast qPCR Mix（RK21204，武汉爱博泰克生物科技有限公司）在ABI 7500系统上进行。反应体系20 μmol/L：10 μL SYBR Green Mix、0.4 μL正反向引物（终浓度0.2 μmol/L）、2 μL cDNA模板（由100 ng总RNA经逆转录制备），RNase-free水补足至20 μL。反应程序：95 ℃预变性30 s；95 ℃变性5 s，60 ℃退火/延伸30 s（40个循环）；熔解曲线分析（95 ℃ 15 s，60 ℃ 1 min，以0.5 ℃/s速率升温至95 ℃并持续监测荧光）。以GAPDH为内参，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算目的基因相对表达量。

1.2.3　Western blotting检测　使用含有1%磷酸酶抑制剂和0.1%蛋白酶抑制剂RIPA裂解缓冲液（P0013C，上海碧云天生物技术股份有限公司）的裂解液从细胞中提取蛋白，使用标准BCA方法评估蛋白质的浓度。十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS/PAGE），电泳浓度为10%。然后，将蛋白转移到PVDF膜上（AmershamHybond，德国GE HealthCare公司）；随后用含5%脱脂奶粉的Tris缓冲盐水和含Tween 20的TBST溶液在环境温度下封闭2 h。然后，将PVDF膜与含有IRGM（1∶100，美国Abcam公司，ab69494），β-Actin（1∶50 000，AC026，武汉爱博泰克生物科技有限公司）的一抗在4 ℃孵育过夜。次日用TBST冲洗3次，每次10 min，然后用二抗（GB23204，武汉爱博泰克生物科技有限公司）孵育2 h，最后用TBST冲洗3次，每次10 min。使用ECL显影液（P0018S，上海碧云天生物技术股份有限公司）和成像系统（Bio-Rad Laboratories, Inc.）观察免疫阳性条带。实验分别重复3次。

1.2.4　细胞转染　取对数生长期786-O和ACHN细胞接种于6孔细胞培养板中，第2天细胞密度到达70%～90%时用Lipofectamine™ 2000（上海碧云天生物技术股份有限公司）转染试剂盒进行转染。分别将5 μg的shIRGM质粒和5 μg的shControl质粒转染入786-O和ACHN细胞中，以敲低细胞中IRGM的表达。细胞转染后分为shIRGM组和shControl组。

1.2.5　CCK-8和平板克隆形成试验　采用细胞计数试剂盒-8（CCK-8，武汉爱博泰克生物科技有限公司）测定细胞的代谢活性以评估细胞增殖率。转

染后的 786-O 和 ACHN 细胞接种于 96 孔板，每孔 1 000 个细胞，每组 3 个孔。从第 1 天开始，在第 1、2、3、4、5 天，每孔加 100 μL 含 10 μL CCK-8 试剂的培养基。在 37 ℃摇瓶中孵育 2 h 后，使用酶标仪（Bio-TEK，美国 Saxony 公司）在 450 nm 波长处测量吸光度，获得转染后的 786-O 和 ACHN 细胞的生长曲线。每个实验独立重复 3 次。在集落形成实验中，将总共 1 000 个转染过的转染后的 786-O 和 ACHN 细胞接种到 6 孔板中，随后在培养箱中培养 14 d。用 4% 多聚甲醛溶液固定 30 min 后，用 PBS 彻底清洗菌落，然后用 0.1% 结晶紫溶液染色 30 min。再进行 1 轮 PBS 洗涤和风干，拍照并定量。每个实验独立重复 3 次。

1.2.6 划痕试验 转染的 786-O 和 ACHN 细胞和相应的阴性对照细胞被播种到 6 孔板，生长至接近 100% 汇合。用移液管针尖通过细胞单层进行相同大小的划痕。用 PBS 洗涤后，加入新鲜无血清培养基，在 37 ℃下孵育细胞。分别于 0、48 h 拍摄创面愈合情况。

1.2.7 Transwell 法 将转染的 786-O 和 ACHN 细胞重悬在 200 μL 的无血清培养基中，然后将其接种到上室。随后，将 500 μL 含 10% 胎牛血清的培养液引入下室。48 h 孵育后，除去非侵入性细胞，用多聚甲醛固定侵入性细胞 20 min，随后使用结晶紫染色 10 min。最后，在显微镜下随机检查 5 个不同的区域并记录细胞数量。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示；分别采用独立样本 t 检验和 Mann-Whitney U 检验比较两组之间的正态分布和非正态分布变量，配对样本采用配对样本 t 检验；采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 IRGM 表达水平与 ccRCC 患者预后的关系；采用多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素；采用重复测量数据的方差分析评价不同分组细胞的增殖能力。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IRGM mRNA 在 ccRCC 及正常肾组织中的表达

在 TCGA 数据库中，IRGM 在肿瘤组织中的表达水平高于正常组织（P <0.05）。进一步分析 TCGA 数据库中 IRGM 在配对的肿瘤组织和正常组织中的表达差异，结果显示，与邻近组织相比，肿瘤组织中 IRGM 的表达增加（P <0.05）。此外，分析 GSE40435 结果显示，与邻近组织相比，肿瘤组织中 IRGM 的表达水平较高（P <0.05）。见表 1。

表 1 肿瘤组织与正常组织 IRGM 表达水平比较 （$\bar{x} \pm s$）

数据库	组织类型	n	表达水平	U / t 值	P 值
TCGA	肿瘤组织	541	0.214 ± 0.209	13 500†	0.000
	正常组织	72	0.144 ± 0.171		
TCGA	肿瘤组织	72	0.214 ± 0.157	3.016	0.004
	邻近组织	72	0.144 ± 0.171		
GEO	肿瘤组织	101	6.645 ± 0.067	1.974	0.049
	邻近组织	101	6.628 ± 0.056		

注：†为 U 检验。

2.2 IRGM mRNA 表达与 ccRCC 临床病理特征的关系

IRGM mRNA 表达与年龄（< 60 岁、≥ 60 岁）、癌症分期（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ）、肿瘤分级（G_1、G_2、G_3、G_4）、TNM 分期（T_1、T_2、T_3、T_4）等多种临床病理特征的关联见表 2。不同年龄组的 IRGM 表达水平比较，经 U 检验，差异无统计学意义（P >0.05）；不同肿瘤分期的 IRGM 表达水平比较，经 H 检验，差异有统计学意义（P <0.05），随着肿瘤分期增加，IRGM 随之升高；不同肿瘤分级的 IRGM 表达水平比较，经 H 检验，差异有统计学意义（P <0.05），随着肿瘤分级增加，IRGM 随之升高；不同 T 分期的 IRGM 表达水平比较，经 H 检验，差异有统计学意义（P <0.05），随着肿瘤 T 分期增加，IRGM 随之升高；不同 N 分期的 IRGM 表达水平比较，经 U 检验，差异无统计学意义（P >0.05）；不同 M 分期的 IRGM 表达比较，经 U 检验，差异有统计学意义（P <0.05），随着肿瘤 M 分期增加，IRGM 表达随之升高。

2.3 IRGM 表达与 ccRCC 预后的关系及预后模型的构建

通过 Log-rank 检验提示（见图 1 ~ 3），ccRCC 患者中 IRGM 高表达组的中位 OS 为 68.5 个月，IRGM 低表达组的中位 OS 为 100.2 个月，两者比较，差异有统计学意义（χ^2 =16.032，P =0.000），IRGM 高表达组的中位 OS 低于低表达组。ccRCC 患者中 IRGM 高表达组的中位 DSS 为 83.2 个月，IRGM 低表

表 2　不同临床特征患者的 IRGM 表达水平比较　$(\bar{x} \pm s)$

临床特征	n	表达水平	U/H 值	P 值
年龄				
< 60 岁	269	0.209 ± 0.203	36 420†	0.931
⩾ 60 岁	272	0.218 ± 0.215		
分期				
Ⅰ	273	0.185 ± 0.185	14.303	0.003
Ⅱ	59	0.232 ± 0.232		
Ⅲ	123	0.222 ± 0.199		
Ⅳ	83	0.279 ± 0.263		
分级				
G_1	14	0.180 ± 0.079	19.870	0.000
G_2	236	0.191 ± 0.209		
G_3	207	0.211 ± 0.169		
G_4	76	0.311 ± 0.291		
T 分期				
T_1	279	0.186 ± 0.184	19.686	0.000
T_2	71	0.228 ± 0.220		
T_3	180	0.227 ± 0.188		
T_4	11	0.600 ± 0.510		
N 分期				
N_0	242	0.220 ± 0.224	2 121†	0.523
N_1	16	0.183 ± 0.146		
M 分期				
M_0	429	0.203 ± 0.206	13 400†	0.003
M_1	79	0.265 ± 0.248		

注：†为 U 检验，其余为 H 检验。

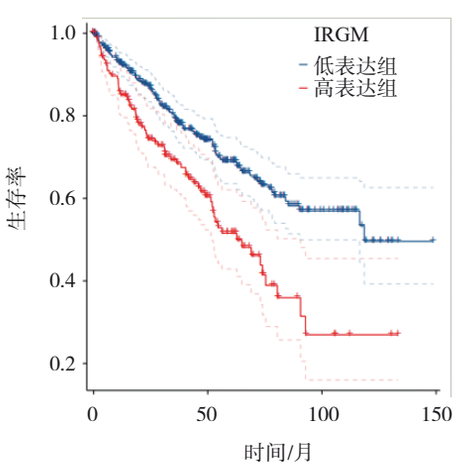


图 1　IRGM 在 ccRCC 中的 Kaplan–Meier OS 曲线

达组的中位 DSS 为 119.8 个月 DSS，两者比较，差异有统计学意义（χ^2 =22.192，P =0.000），IRGM 高表达组的中位 DSS 低于低表达组。ccRCC 患者中

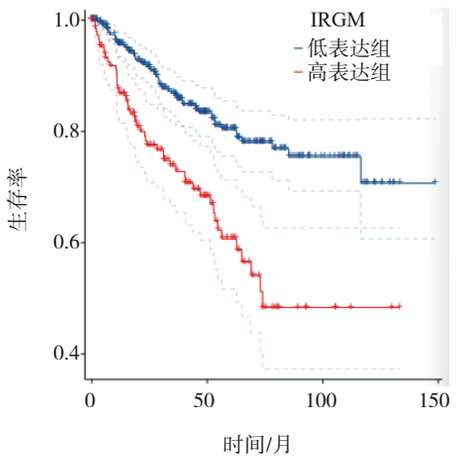


图 2　IRGM 在 ccRCC 中的 Kaplan–Meier DSS 曲线

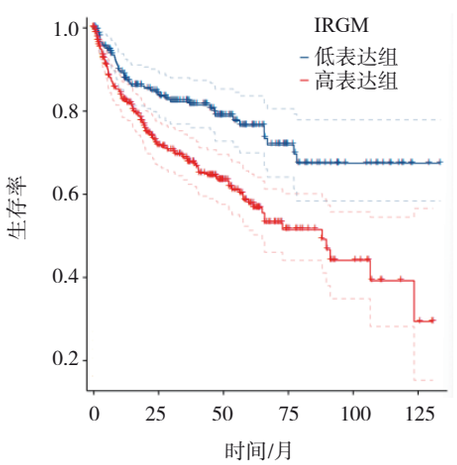


图 3　IRGM 在 ccRCC 中的 Kaplan–Meier PFI 曲线

IRGM 高表达组的中位 PFI 为 75.8 个月，IRGM 低表达组的中位 PFI 为 101.3 个月，两者比较，差异有统计学意义（χ^2 =22.192，P =0.000），IRGM 高表达组的 PFI 低于低表达组。综合起来看，IRGM 可能是一种肿瘤促癌因子，上调 IRGM 可能促进 ccRCC 的发生、发展。基于这些发现，本研究开发了一种新的预后列线图，可用于预测 ccRCC 患者 1、3、5 年的生存率（见图 4）。此外，校准曲线证实了预测 OS 和观测 OS 在 1、3、5 年之间的良好一致性（见图 5）。因此，IRGM 可以作为 ccRCC 预后的独立生物标志物。

2.4　IRGM 对 ccRCC 细胞克隆形成能力的影响

分别对 786–O 和 ACHN 两种细胞系进行 IRGM 基因敲低。转染 24 ~ 72 h 后，收集细胞进行 qRT–PCR 和 Western blotting 实验以验证基因的敲低效果，实验结果表明，两种细胞系敲低 IRGM 后基因和蛋白相对表达量比较，经 t 检验，差异均有统计学意义（P < 0.05）（见表 3、4 和图 6）。使用平板克隆形成试

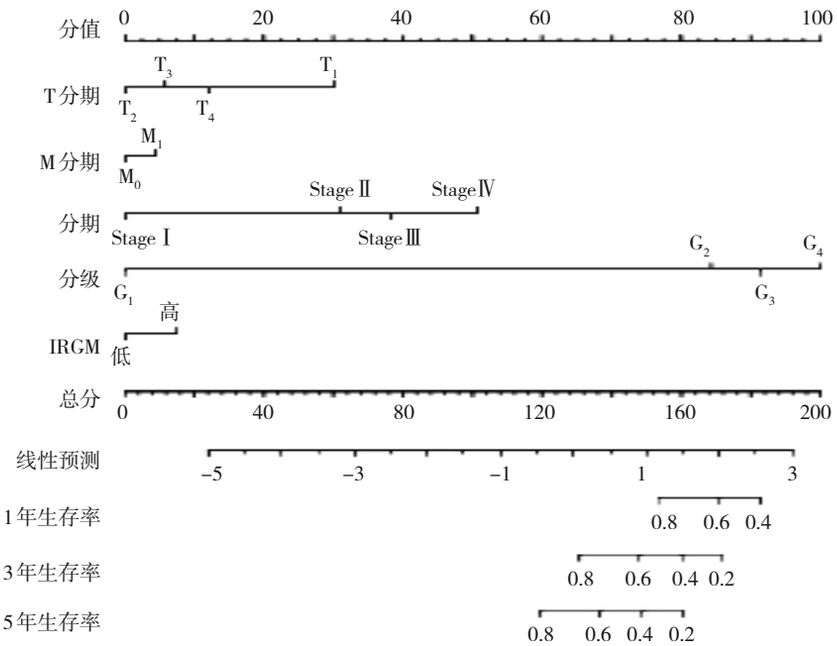


图4　预测患者1、3、5年OS概率的预后列线图

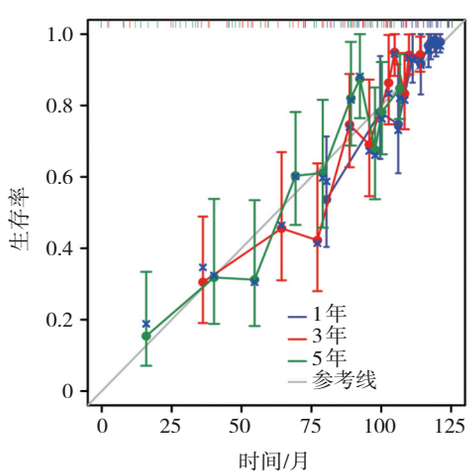


图5　1、3、5年实际结果与预测结果一致性的校正曲线

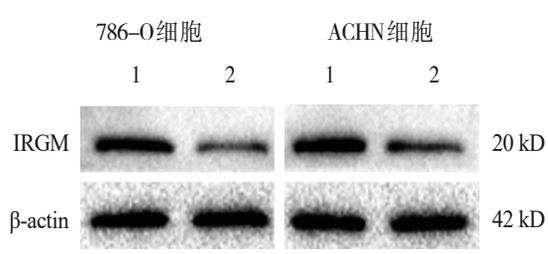
验来评估细胞的克隆形成能力。结果显示，786-O细胞shControl组平板克隆细胞计数为（346.67±28.57）个/HP，shIRGM组平板克隆细胞计数为（209.67±16.07）个/HP，两者比较，差异有统计学意义（t=4.274，P=0.000），786-O细胞shIRGM组克隆形成能力较shControl组降低；ACHN细胞shControl组平板克隆细胞计数为（346.67±28.18）个/HP，shIRGM组平板克隆细胞计数为（185.67±15.01）个/HP，两者比较，差异有统计学意义（t=8.807，P=0.000），ACHN细胞shIRGM组克隆形成能力较shContro组降低（见图7）。

表3　各细胞系敲低IRGM后基因相对表达量比较　（$\bar{x}\pm s$）

细胞系	组别	基因相对表达量	t值	P值
786-O细胞	shIRGM组	1.007±0.122	−3.977	0.001
	shControl组	2.277±0.950		
ACHN细胞	shIRGM组	1.024±0.130	−11.809	0.000
	shControl组	2.539±0.362		

表4　各细胞系敲低IRGM后蛋白相对表达量比较　（$\bar{x}\pm s$）

细胞系	组别	蛋白相对表达量	t值	P值
786-O细胞	shIRGM组	0.574±0.099	−6.038	0.008
	shControl组	0.934±0.030		
ACHN细胞	shIRGM组	0.641±0.049	−8.305	0.004
	shControl组	0.899±0.022		



1：shControl组；2：shIRGM组

图6　IRGM在786-O和ACHN中的蛋白表达

2.5　IRGM对ccRCC细胞增殖能力的影响

CCK-8实验结果显示，shIRGM组与shControl组培养1、2、3、4、5 d后：①不同时间点OD值比较，差

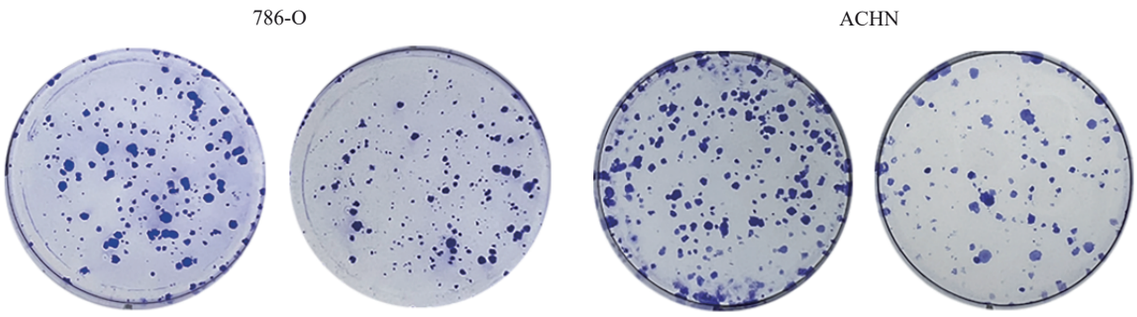


图 7　敲低 IRGM 对 786–O 细胞和 ACHN 细胞克隆形成能力的影响

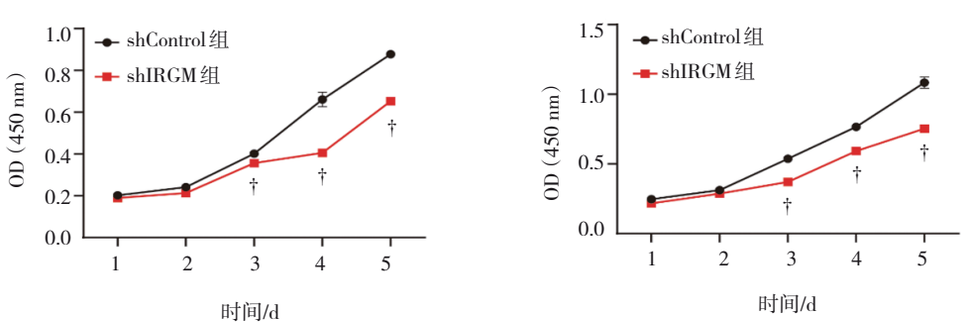
异有统计学意义（786–O 细胞：F =2 377.060，P = 0.000；ACHN 细胞：F =1 414.454，P = 0.000）；②shIRGM 与 shControl 组 OD 值比较，差异有统计学意义（786–O 细胞：F =204.734，P =0.000；ACHN 细胞：F =220.979，P =0.000），shIRGM 组 OD 值较低，增殖能力明显降低；③两组 OD 值变化趋势比较，差异有统计学意义（786–O 细胞：F =146.748，P =0.000；ACHN 细胞：F =114.316，P =0.000）（见表 5、6 和图 8）。上述实验结果表明，敲低 IRGM 能够抑制 ccRCC 细胞的克隆形成能力和增殖能力。

表 5　786–O 细胞 shIRGM 组与 shControl 组不同时间点 OD 值比较

组别	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
shIRGM 组	0.190 ± 0.011	0.213 ± 0.006	0.356 ± 0.008	0.405 ± 0.008	0.652 ± 0.015
shControl 组	0.202 ± 0.010	0.241 ± 0.003	0.401 ± 0.008	0.660 ± 0.034	0.877 ± 0.014

表 6　ACHN 细胞 shIRGM 组与 shControl 组不同时间点 OD 值比较

组别	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
shIRGM 组	0.217 ± 0.006	0.287 ± 0.005	0.371 ± 0.01	0.591 ± 0.018	0.753 ± 0.023
shControl 组	0.247 ± 0.006	0.312 ± 0.008	0.537 ± 0.026	0.766 ± 0.025	1.083 ± 0.041



† 与 shControl 组比较，P <0.05。

图 8　敲低 IRGM 对 786–O 细胞和 ACHN 细胞增殖率的影响

2.6　IRGM 对 ccRCC 细胞迁移能力的影响

划痕实验结果显示，敲低 IRGM 后减弱了划痕的闭合，可见敲低 IRGM 能够抑制了细胞的迁移能力（P <0.05）（见表 7 和图 9）。此外，采用 Transwell 法进一步确认细胞迁移的变化。在过滤器上放置转染后的细胞，并在一侧观察细胞通过过滤器的迁移情况。实验显示敲低 IRGM 后抑制了细胞的迁移能力（P <0.05），这与划痕试验的结果一致，进一步证明了 IRGM 对细胞迁移的调控作用（见表 8、图 10）。

表 7　各细胞系敲低 IRGM 后细胞迁移率比较　（%，$\bar{x} \pm s$）

细胞系	组别	细胞迁移率	t 值	P 值
786-O 细胞	shIRGM 组	10.139 ± 2.831	-5.445	0.003
	shControl 组	22.440 ± 2.701		
ACHN 细胞	shIRGM 组	10.070 ± 2.802	-5.408	0.005
	shControl 组	27.438 ± 4.805		

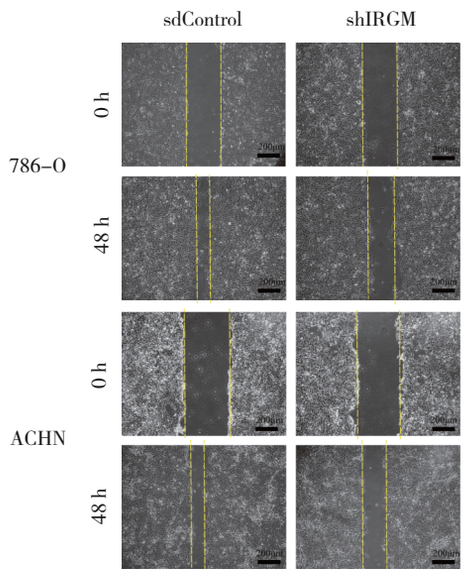


图 9　786-O 细胞和 ACHN 细胞敲低 IRGM 后划痕愈合情况

表 8　各细胞系敲低 IRGM 后迁移细胞数比较
（1×10^4 个，$\bar{x} \pm s$）

细胞系	组别	迁移细胞数	t 值	P 值
786-O 细胞	shIRGM 组	317.333 ± 21.502	-4.198	0.014
	shControl 组	389.333 ± 20.502		
ACHN 细胞	shIRGM 组	62.667 ± 9.713	-10.550	0.000
	shControl 组	169.333 ± 14.572		

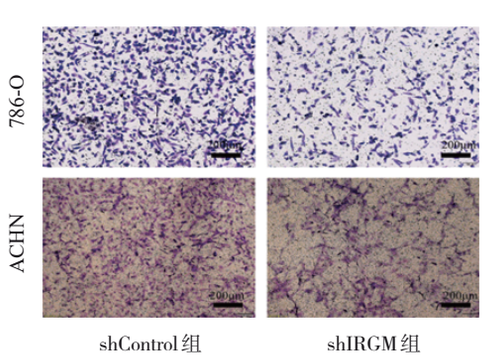


图 10　786-O 细胞和 ACHN 细胞敲低 IRGM 后细胞迁移情况

3　讨论

本研究通过系统分析 TCGA 和 GEO 数据库中的 ccRCC 转录组学和临床数据，揭示了 IRGM 在 ccRCC 中的显著高表达现象。这一发现不仅证实了 IRGM 在肾癌中的异常激活状态，还进一步揭示了其在 ccRCC 发生、发展中的潜在作用。IRGM 在 ccRCC 组织中的表达显著高于邻近正常组织，并且其表达水平与患者的 OS、DSS 和 PFD 有关联。这一结果表明，IRGM 的表达水平可能作为评估 ccRCC 恶性程度的一个重要指标，为临床分期和治疗决策提供参考。

在肿瘤学研究的广阔领域中，随着精准医疗时代的到来，科学家们对癌症的发生、发展以及治疗策略的探索不断深入[9]。ccRCC 作为泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一，其复杂的生物学特性和高度异质性一直是临床治疗的难点[10]。近年来，随着生物标志物研究的兴起，研究者们发现了一系列与 ccRCC 预后及治疗反应密切相关的分子，其中 IRGM 以其独特的表达模式和潜在的生物学功能引起了广泛关注[11-12]。

ccRCC 的预后评估主要依赖病理分级和分期等临床指标，然而这些方法常常受到主观判断和个体差异的限制，难以全面而精准地反映每位患者的预后情况[13]。IRGM 的出现，则为这一困境带来了转机[14-15]。其表达水平的显著增加与肿瘤的高级别、晚期状态紧密相关，不仅体现了肿瘤细胞增殖与侵袭能力的增强，也预示着更为严峻的预后[16]。采用生存分析方法更是直观地展示了 IRGM 高表达与患者总体生存期、疾病特异生存期及无进展间隔的显著缩短之间的关联，进一步巩固了其作为预后评估重要指标的地位[17]。

从机制层面上看，IRGM 在 ccRCC 中的作用机制复杂而多样的。其可能通过调控血管生成相关因子如 VEGF 的表达，促进肿瘤血管网络的发育，为肿瘤的生长与扩散提供养分与氧气[18]。同时，IRGM 还可能介入细胞周期与凋亡调控，加速肿瘤细胞增殖并抑制其凋亡，从而在多个层面上推动肿瘤的恶性进展[19]。

在治疗领域，IRGM 的高表达还暗示了患者对不同治疗方案的反应差异[16]。高表达患者可能对

某些化疗或靶向药物产生耐药性，影响治疗效果。因此，检测IRGM表达水平成为预测治疗反应、优化治疗方案的关键步骤[20]。此外，针对IRGM或其下游信号通路的靶向药物研发，也为ccRCC的治疗带来了新的希望。这类药物不仅可能直接抑制肿瘤生长，还可能通过改变肿瘤微环境，增强机体对肿瘤的免疫应答，实现多途径、多靶点的治疗效应[21]。然而，要充分发挥IRGM的预后评估与治疗潜力，还需深入探究其背后的分子机制。这包括明确IRGM在ccRCC发生、发展过程中的具体作用路径、与其他关键分子的交互关系，以及如何通过干预IRGM的表达来影响肿瘤进程。同时，大规模临床试验的开展也是不可或缺的，这将验证IRGM作为预后标志物的准确性和可靠性，并探索其在临床实践中的具体应用策略。

参 考 文 献 ：

[1] 张畅, 宋具昆, 袁东波, 等. *HAPLN3*基因在肾透明细胞癌中的表达及其与预后、免疫的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(22): 53-62.

[2] PILZ J F, KLEIN M, NEUMANN-HAEFELIN E, et al. VHL-dependence of EHHADH expression in a human renal cell carcinoma cell line[J]. J Kidney Cancer VHL, 2024, 11(1): 12-18.

[3] CETIN T, CELIK S, SOZEN S, et al. Oncological outcomes of papillary versus clear cell renal cell carcinoma in pT1 and pT2 stage: results from a contemporary Turkish patient cohort[J]. Arch Ital Urol Androl, 2023, 95(2): 11218.

[4] COX A, TOLKACH Y, STEIN J, et al. Otoferlin is a prognostic biomarker in patients with clear cell renal cell carcinoma: a systematic expression analysis[J]. Int J Urol, 2021, 28(4): 424-431.

[5] TAN Y Q, WANG F, MA R J, et al. Interferon-γ activated T-cell IRGM-autophagy axis in oral lichen planus[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 94: 107478.

[6] 王恬恬, 赵乐, 冯忆, 等. 4种程序性细胞死亡方式在轻型颅脑损伤中的发展探究[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(13): 49-56.

[7] BU F Q, ZHANG J F, SHUAI W, et al. Repurposing drugs in autophagy for the treatment of cancer: from bench to bedside[J]. Drug Discov Today, 2022, 27(7): 1815-1831.

[8] DOCKTERMAN J, COERS J. How did we get here? Insights into mechanisms of immunity-related GTPase targeting to intracellular pathogens[J]. Curr Opin Microbiol, 2022, 69: 102189.

[9] 安源. Rho家族的三磷酸鸟苷激酶与砷致肿瘤关系的研究进展[J]. 中华地方病学杂志, 2015, 34(1): 76-78.

[10] 唐超来. 肾透明细胞癌患者血清中可溶性白细胞介素-2受体水平变化及临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(4): 659-661.

[[11] 谭煌英, 刘迎迎, 于莉莉, 等. 血清嗜铬粒蛋白A在神经内分泌肿瘤诊治中的应用[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(5): 517-520.

[12] NABAR N R, KEHRL J H. Inflammasome inhibition links IRGM to innate immunity[J]. Mol Cell, 2019, 73(3): 391-392.

[13] WANG J Y, CHEN M, DANG C X, et al. The early diagnostic and prognostic value of *BIRC5* in clear-cell renal cell carcinoma based on the cancer genome atlas data[J]. Urol Int, 2022, 106(4): 344-351.

[14] 荀逸萌, 李秀. IRGM在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(19): 3770-3774.

[15] 孙松, 郝欣然, 邹小乙, 等. *IRGM/Irgm1*调节自噬和凋亡在炎症性疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(5): 882-888.

[16] XIAO Y G, JIANG C H, LI H B, et al. Genes associated with inflammation for prognosis prediction for clear cell renal cell carcinoma: a multi-database analysis[J]. Transl Cancer Res, 2023, 12(10): 2629-2645.

[17] HE W P, WANG L L. High expression of AGBL2 is a novel prognostic factor of adverse outcome in patients with ovarian carcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 18(5): 4900-4906.

[18] CAI H X, MA G P, ZHANG Z M, et al. A potential early-atheroprotective target: *Irgm1* mediates lymphangiogenesis through LEC autophagy by Tfeb translocation[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(6): 167238.

[19] GUO N, XIA Y, HE N N, et al. IRGM deficiency exacerbates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting autophagy through the AKT/mTOR signaling pathway[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 10255-10272.

[20] RU J N, LU J H, GE J Z, et al. IRGM is a novel regulator of PD-L1 via promoting S6K1-mediated phosphorylation of YBX1 in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2024, 581: 216495.

[21] MEHTO S, CHAUHAN S, JENA K K, et al. IRGM restrains NLRP3 inflammasome activation by mediating its SQSTM1/p62-dependent selective autophagy[J]. Autophagy, 2019, 15(9): 1645-1647.

（张西倩　编辑）

本文引用格式：肖磊, 刘金辉, 熊福康, 等. IRGM在肾透明细胞癌中的表达和预后价值及其与肿瘤增殖和迁移的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(11): 41-49.

Cite this article as: XIAO L, LIU J H, XIONG F K, et al. Expression and prognostic value of IRGM in clear cell renal cell carcinoma and its correlation with tumor proliferation and migration[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(11): 41-49.