

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.015

论著·临床

皮肤恶性黑色素瘤中 TMED2、Siglec15 的表达与临床病理特征、免疫细胞浸润及预后意义分析

王蕊 张丽 卫建明 王小波 陈璐 赵娇娇 李渝



基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31671413)

作者单位: 100071 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心皮肤科(王蕊、张丽、卫建明、陈璐、赵娇娇、李渝),

肿瘤内科(王小波)

通信作者: 李渝, E-mail: 1650230593@qq.com

【摘要】 目的 研究皮肤恶性黑色素瘤(CMM)中跨膜 p24 转运蛋白 2(TMED2)、唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 15(Siglec15)的表达与临床病理特征、免疫细胞浸润及预后意义。方法 选取 2019 年 4 月—2022 年 4 月中国人民解放军总医院第五医学中心皮肤科收治的 CMM 患者 109 例作为研究对象。采用免疫组织化学染色和 qPCR 法检测 CMM 癌组织 TMED2、Siglec15 蛋白和 mRNA 表达; R 语言分析 TCGA 数据库中 TMED2、Siglec15 表达与免疫细胞浸润的关系; Kaplan-Meier 曲线及 Cox 多因素回归分析 TMED2、Siglec15 蛋白表达对 CMM 预后的影响。结果 CMM 患者癌组织 TMED2、Siglec15 蛋白阳性率高于癌旁组织($\chi^2/P=85.151/ < 0.001, 71.087/ < 0.001$); 癌组织中 TMED2、Siglec15 mRNA 表达高于癌旁组织($t/P=27.896/ < 0.001, 38.387/ < 0.001$); TCGA 数据库分析发现, CMM 癌组织中 TMED2 表达与 Treg 细胞、巨噬细胞及中性粒细胞呈正相关($r/P=0.310/ < 0.001, 0.254/ < 0.001, 0.226/ < 0.001$), 与 CD56⁺NK 细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞呈负相关($r/P=-0.407/ < 0.001, -0.344/ < 0.001, -0.298/ < 0.001$); Siglec15 表达与 Treg 细胞、巨噬细胞及滤泡辅助 T 细胞(TFH)呈正相关($r/P=0.433/ < 0.001, 0.488/ < 0.001, 0.416/ < 0.001$); 临床分期 III A~B 期、淋巴结转移的 CMM 癌组织中 TMED2、Siglec15 蛋白阳性率显著高于 I~II 期及无淋巴结转移者($\chi^2/P=11.957/0.001, 10.366/0.001, 12.789/ < 0.001, 17.217/ < 0.001$); TMED2 阳性组 3 年总体生存率低于阴性组(Log rank $\chi^2=3.320, P < 0.001$), Siglec15 阳性组 3 年总体生存率低于阴性组(Log rank $\chi^2=5.580, P < 0.001$); 临床分期 III A~B 期、淋巴结转移、TMED2 阳性、Siglec15 阳性是影响 CMM 预后的危险因素[HR(95%CI)=1.665(1.145~2.421), 1.383(1.101~1.736), 1.508(1.192~1.908), 1.391(1.139~1.699)]。结论 CMM 癌组织中 TMED2、Siglec15 表达升高, 与肿瘤免疫浸润及肿瘤进展有关, 是新的 CMM 预后相关标志物。

【关键词】 皮肤恶性黑色素瘤; 跨膜 p24 转运蛋白 2; 唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 15; 免疫浸润; 预后**【中图分类号】** R739.5 **【文献标识码】** A

The expression and clinical pathological characteristics, immune cell infiltration, and prognostic significance of TMED2 and Siglec15 in cutaneous malignant melanoma Wang Rui, Zhang Li, Wei Jianming, Wang Xiaobo, Chen Lu, Zhao Jiaojiao, Li Yu.* Department of Dermatology, The Fifth Medical Center of the Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100071, China

Funding program: General Project of National Natural Science Foundation of China (31671413)

Corresponding author: Li Yu, E-mail: 1650230593@qq.com

【Abstract】 Objective To study the expression of transmembrane p24 trafficking protein 2 (TMED2) and sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins 15 (Siglec15) in cutaneous malignant melanoma (CMM) and their clinicopathological features, immune cell infiltration, and prognostic significance. **Methods** A total of 109 patients with CMM admitted to the Department of Dermatology, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from April 2019 to April 2022 were selected as the research subjects. The protein and mRNA expressions of TMED2 and Siglec15 in CMM tissues were detected by immunohistochemical staining and quantitative real-time PCR (qPCR). R language was used to analyze the relationship between TMED2, Siglec15 expression and immune cell infiltration in the TCGA database. Kaplan-Meier survival analysis and Cox multivariate regression analysis were used to evaluate the effect of TMED2 and Siglec15 protein expression on the prognosis of CMM patients. **Results** The positive rates of TMED2 and Siglec15 in cancer tissues were 67.89% (74/109) and

64.22% (70/109), respectively, which were significantly higher than those in adjacent tissues [7.34% (8/109) and 9.17% (10/109)] ($\chi^2/P=85.151/<0.001, 71.087/<0.001$). The mRNA expression levels of TMED2 and Siglec15 in CMM cancer tissues were 2.52 ± 0.54 and 3.03 ± 0.46 , respectively, which were significantly higher than those in adjacent tissues (0.93 ± 0.25 and 1.05 ± 0.28) ($t/P=27.896/<0.001, 38.387/<0.001$). Analysis of TCGA database showed that TMED2 expression in CMM tissues was positively correlated with Treg cells, macrophages, and neutrophils ($r/P=0.310/<0.001, 0.254/<0.001, 0.226/<0.001$), and negatively correlated with CD56⁺ NK cells, CD8⁺ T cells, and NK cells ($r/P=-0.407/<0.001, -0.344/<0.001, -0.298/<0.001$). Siglec15 expression was positively correlated with Treg cells, macrophages, and follicular helper T cells (TFH) ($r/P=0.433/<0.001, 0.488/<0.001, 0.416/<0.001$). The positive rates of TMED2 and Siglec15 in CMM tissues were significantly higher in patients with clinical stage III A – B and lymph node metastasis ($\chi^2/P=11.957/0.001, 10.366/0.001; 12.789/<0.001, 17.217/<0.001$). The 3-year overall survival rate of the TMED2-positive group was 68.92% (51/74), which was significantly lower than that of the negative group (85.71%, 30/35) (Log-rank $\chi^2=3.320, P<0.001$). The 3-year overall survival rate of the Siglec15-positive group was 67.14% (47/70), which was significantly lower than that of the negative group (87.18%, 34/39) (Log-rank $\chi^2=5.580, P<0.001$). Clinical stage III A – B, lymph node metastasis, TMED2 positivity, and Siglec15 positivity were independent risk factors affecting the prognosis of CMM patients [HR (95%CI)=1.665 (1.145–2.421), 1.383 (1.101–1.736), 1.508 (1.192–1.908), 1.391 (1.139–1.699)]. **Conclusion** The elevated expression of TMED2 and Siglec15 in CMM is associated with tumor immune infiltration and adverse clinicopathological features, and they represent novel biomarkers for evaluating the prognosis of CMM.

【Key words】 Cutaneous malignant melanoma; Transmembrane p24 trafficking protein 2; Sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins 15; Immune infiltration; Prognosis

皮肤恶性黑色素瘤 (cutaneous malignant melanoma, CMM) 是起源于皮肤黑素细胞的高度恶性肿瘤, 年发病率高达 50/10 万以上^[1]。CMM 恶性程度高、易早期转移, 晚期患者预后极差^[2]。跨膜 p24 转运蛋白 2 (transmembrane p24 trafficking protein 2, TMED2) 是一种高度保守的 II 型跨膜蛋白, 参与蛋白质的囊泡运输、分选和糖基化修饰等过程^[3]。研究发现, TMED2 在乳腺癌、胃癌等肿瘤中高表达, 通过激活调控 Wnt/ β -连环蛋白信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移^[4]。唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素 15 (sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins 15, Siglec15) 是一种免疫调节性跨膜蛋白, 参与传递抑制性信号^[5]。研究表明, 肝癌、肺癌等肿瘤中 Siglec15 表达上调, 通过与肿瘤浸润淋巴细胞上相应受体结合, 抑制 T 细胞的活化和功能, 促进肿瘤免疫逃逸^[6]。本研究旨在检测 CMM 组织中 TMED2 和 Siglec15 的表达与临床病理特征、免疫细胞浸润及生存预后的相关性, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 4 月—2022 年 4 月中国人民解放军总医院第五医学中心皮肤科收治的 CMM 患者 109 例, 男 69 例, 女 40 例; 年龄 31~80 (63.90 \pm 9.36) 岁; 病程 5~58 (14.45 \pm 4.12) d; 均无明显诱因; 基础病: 高血压 24 例, 糖尿病 12 例; 吸烟史 22 例, 饮酒史 18 例; 无明显家族遗传史。肿瘤直径: <2 cm 71 例, ≥ 2 cm 38 例; 肿瘤侵袭: 原位型 63 例, 侵袭型 46

例; 肿瘤分期: I~II 期 68 例, III A~B 期 41 例; 病理 Clark 分级: I~IV 级 42 例, V 级 67 例; 淋巴结转移 39 例, 无转移 70 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准 [2019 年审 (025) 号], 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①病理检查确诊为原发性 CMM; ②临床资料完整; ③所有纳入患者均为首次诊断; ④能够完成随访。(2) 排除标准: ①非皮肤原发的黑色素瘤, 如黏膜黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤等; ②样本质量不佳, 如肿瘤组织内部存在大面积坏死 (肿瘤细胞占比<50%), 总 RNA 纯度不够 (A260/A280 比值不在 1.8~2.1 之间) 及 RNA 降解等情况; ③合并其他恶性肿瘤; ④临床信息缺失; ⑤手术前接受过任何形式的局部或全身性治疗。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 TMED2、Siglec15 蛋白水平检测: 将接受标准化扩大切除术的 CMM 患者术中获取的癌组织和癌旁组织, 常规固定, 石蜡包埋, 以通用型二步法免疫组化检测试剂盒 (PV-9000, 北京中杉金桥公司) 检测。连续切片, 厚度 4 μ m, 65 $^{\circ}$ C 烘烤 2 h, 二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化至蒸馏水, EDTA (pH 8.0) 缓冲液高压锅内进行热诱导表位修复, 3% H₂O₂ 溶液室温孵育 10 min, 滴加正常山羊血清工作液, 室温封闭 20 min, 滴加抗体稀释液 (TMED2 购自武汉菲恩生物科技公司, 货号 FNab08738, 稀释度 1:200; Siglec15 购自武汉华美生物科技公司, CSB-PA975446, 稀释度 1:150), 4 $^{\circ}$ C 湿盒过

夜,二抗室温孵育 30 min, DAB 显色,苏木素复染,封片镜检。显微镜(购自日本奥林巴斯公司,型号 DX31)观测评估染色情况。染色强度评分:0 分无着色,1 分淡黄色,2 分棕黄色,3 分深棕色。阳性细胞百分比评分:0 分<5%,1 分 5%~25%,2 分 26%~50%,3 分 51%~75%,4 分>75%。两项乘积>2 分为阳性,≤2 分为阴性。

1.3.2 TMED2、Siglec15 mRNA 表达检测:取新鲜冷冻的 CMM 癌组织和癌旁组织各约 30 mg, Trizol 法提取组织 RNA,使用 NanoDrop 微量分光光度计(美国赛默飞公司,型号 Narodrop2000)检测, A260/A280 比值为 1.8~2.1。使用逆转录试剂盒(PrimeScript™ RT Master Mix, Takara)将总 RNA 逆转录为 cDNA。引物由上海华大公司设计合成, TMED2: 上游 5'-GCTGCTCAG-GATGAGGTTGT-3', 下游 5'-CACAGCCACAAT-GAAGACGA-3', 产物长度 150 bp; Siglec15: 上游 5'-TCAGCCTGCTCTACCTCAAC-3', 下游 5'-GGAGGTG-TAGGCAAGGTCAT-3', 产物长度 120 bp; 内参基因 GAPDH: 上游 5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3', 下游 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3', 产物长度 120 bp。qPCR 反应体系与程序:使用 SYBR® Green 预混试剂(TB Green® Premix Ex Taq™ II, Takara), 反应体系(20 μl): 预混酶 10 μl, 上下游引物(10 μmol/L)各 0.8 μl, cDNA 模板 2 μl, RNase-Free H₂O 6.4 μl。反应程序:95℃ 预变性 30 s, 95℃ 变性 5 s, 60℃ 退火 30 s, 72℃ 34 s, 进行 40 个循环。计算每个样本目的基因的 Ct 值与内参基因 Ct 值的差值, 2^{-ΔΔCt} 计算相对表达量。

1.3.3 免疫细胞浸润计算:基于 R 包-GSVA [1.46.0] 中提供的 ssGSEA 算法,利用 TCGA 数据库中提供的 24 种免疫细胞的 markers 来计算对应云端数据的免疫

浸润情况。对 TCGA 数据库中的 TMED2、Siglec15 基因和免疫浸润矩阵数据之间进行相关性分析,分析结果用气泡图进行可视化。

1.3.4 随访情况:采用门诊复查及电话进行随访。术后前 2 年每 3~6 个月随访 1 次,术后第 3 年每 6~12 个月随访 1 次,随访截止日期 2025 年 5 月。随访内容包括患者是否存活,若死亡,记录死亡原因。总生存期为患者接受手术至任何原因死亡之日。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较用 χ^2 检验; Spearman 法分析各指标间的相关性; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并采用 Log-rank 检验比较 TMED2/Siglec15 阳性、阴性组间的生存差异;采用多因素 Cox 回归模型分析影响 CMM 患者预后死亡的危险因素。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TMED2、Siglec15 mRNA 和蛋白表达 免疫组织化学结果表明, TMED2 蛋白定位于细胞质和细胞膜, Siglec15 蛋白位于细胞膜。癌组织 TMED2、Siglec15 阳性率为 67.89%(74/109)、64.22%(70/109),高于癌旁组织的 7.34%(8/109)、9.17%(10/109),差异有统计学意义($\chi^2/P=85.151/<0.001$ 、71.087/<0.001),见图 1。qPCR 实验表明, CMM 患者癌组织中 TMED2、Siglec15 mRNA 表达为(2.52±0.54)、(3.03±0.46),高于癌旁组织的(0.93±0.25)、(1.05±0.28),差异有统计学意义(*t*/*P*=27.896/<0.001、38.387/<0.001)。

2.2 TMED2、Siglec15 表达与免疫细胞浸润的相关性

TCGA 数据库分析发现, CMM 癌组织中 TMED2 表达与 Treg 细胞、巨噬细胞及中性粒细胞均呈正相关(*r*/*P*=0.310/<0.001, 0.254/<0.001, 0.226/<0.001),

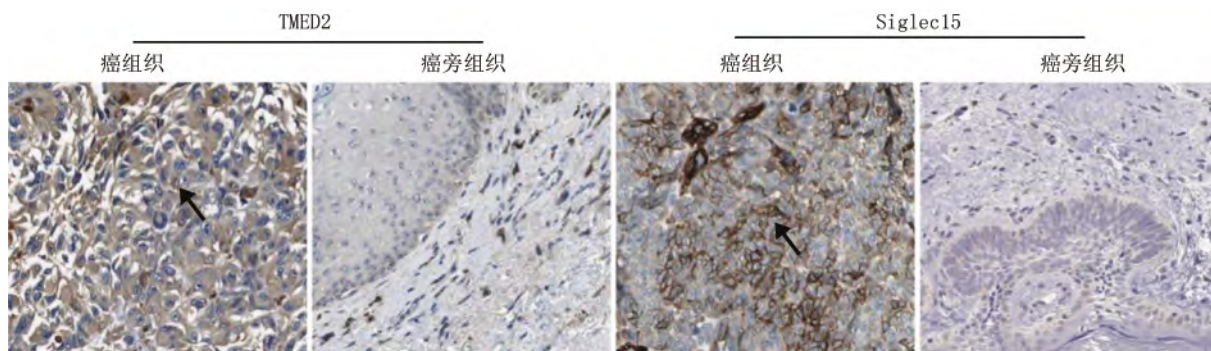


图 1 CMM 癌组织和癌旁组织中 TMED2、Siglec15 蛋白表达(免疫组化染色 ×200)

Fig.1 TMED2 and Siglec15 protein expression in CMM cancer and adjacent tissues (immunohistochemistry, ×200)

与 CD56⁺NK 细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞均呈负相关 ($r/P = -0.407 / < 0.001, -0.344 / < 0.001, -0.298 / < 0.001$) ; Siglec15 表达与 Treg 细胞、巨噬细胞及滤泡辅助 T 细胞 (TFH) 均呈正相关 ($r/P = 0.433 / < 0.001, 0.488 / < 0.001, 0.416 / < 0.001$) 。

2.3 TMED2、Siglec15 蛋白水平在不同临床/病理特征中差异比较 临床分期 III A ~ B 期、淋巴结转移的 CMM 癌组织中 TMED2、Siglec15 蛋白阳性率显著高于 I ~ II 期及无淋巴结转移者 ($P < 0.001$) ,二者在其他资料中比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ,见表 1。

2.4 TMED2、Siglec15 蛋白水平对 CMM 患者生存预后的影响 随访中,CMM 患者 109 例中死亡 28 例,3 年总体生存率为 75.41% (81/109) 。TMED2 阳性组 3 年总体生存率为 68.92% (51/74) ,低于阴性组患者的 85.71% (30/35) (Log rank $\chi^2 = 3.320, P < 0.001$) 。Siglec15 阳性组 CMM 患者 3 年总体生存率为 67.14% (47/70) ,低于阴性组患者的 87.18% (34/39) (Log rank $\chi^2 = 5.580, P < 0.001$) 。

2.5 多因素 Cox 回归分析影响 CMM 患者预后的影响因素 以 CMM 患者预后死亡为因变量(赋值:是“1”;否为“0”) ,以上述结果中 $P < 0.05$ 项目,包括临床分期(0 = I ~ II 期,1 = III A ~ B 期) ,淋巴结转移(0 = 无,1 = 有) ,TMED2(0 = 阴性,1 = 阳性) ,Siglec15(0 = 阴性,1 = 阳性) 为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,临床分期 III A ~ B 期、淋巴结转移、TMED2 阳性、Siglec15 阳性为 CMM 患者预后死亡的危险因素(P 均 < 0.01) ,见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归分析影响 CMM 患者预后死亡的影响因素

Tab.2 Factors influencing the prognosis of CMM patients by multivariate Cox regression analysis

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
临床分期 III A ~ B 期	0.510	0.191	7.130	<0.001	1.665	1.145 ~ 2.421
淋巴结转移	0.324	0.116	7.801	<0.001	1.383	1.101 ~ 1.736
TMED2 阳性	0.411	0.120	11.731	<0.001	1.508	1.192 ~ 1.908
Siglec15 阳性	0.330	0.102	10.467	<0.001	1.391	1.139 ~ 1.699

3 讨论

CMM 是常见的皮肤恶性肿瘤,早期 CMM 可通过手术切除获得治愈,但晚期患者癌细胞多已发生远处转移,传统化疗和放疗效果十分有限^[7]。近年来,以免疫检查点抑制剂,如抗 PD-1/PD-L1、抗 CTLA-4 抗体为代表的免疫疗法显著改善了晚期 CMM 患者的生存预后^[8]。然而,临床上仅有部分患者免疫治疗持久获益,多数患者存在原发性或继发性耐药。当前 TNM 分期等预后评估体系能区分早晚期患者,但在预测个体患者对治疗的反应和长期生存结局方面仍存在显著局限性。因此,亟须探索新型、可靠的分子标志物,以更精准地评估患者预后、指导个体化治疗。

TMED2 定位于内质网-高尔基体中间区室和高尔基体膜上,其能作为囊泡运输的“分子伴侣”,参与蛋白质的筛选、加工、成熟和转运过程,维持细胞内膜运输系统的稳态^[9]。近年来研究揭示, TMED2 在肝内胆管癌、肝细胞癌中高表达,促进 Wnt 受体 Frizzled 的成熟和膜转运,导致 β -catenin 核转位,激活 c-Myc 驱动细胞增殖^[10]。本研究证实 TMED2 在 CMM 癌组织中

表 1 TMED2、Siglec15 蛋白水平在不同临床/病理特征中差异比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of differences in TMED2 and Siglec15 expression in different clinical/pathological features

项目	例数	TMED2 阳性	χ^2 值	P 值	Siglec15 阳性	χ^2 值	P 值
性别	男	69	44(63.77)	1.465	42(60.87)	0.919	0.338
	女	40	30(75.00)				
年龄	≤60 岁	49	31(63.27)	0.873	30(61.22)	0.348	0.555
	>60 岁	60	43(71.67)				
肿瘤直径	<2 cm	71	45(63.38)	1.900	43(60.56)	1.185	0.276
	≥2 cm	38	29(76.32)				
肿瘤侵袭	原位型	63	39(61.91)	2.453	37(58.73)	1.958	0.162
	侵袭型	46	35(76.09)				
临床分期	I ~ II 期	68	38(55.88)	11.957	35(51.47)	12.789	<0.001
	III A ~ B 期	41	36(87.81)				
Clark 分级	I ~ IV 级	42	26(61.91)	1.123	25(59.52)	0.656	0.418
	V 级	67	48(71.64)				
淋巴结转移	有	39	34(87.18)	10.366	35(89.74)	17.217	<0.001
	无	70	40(57.14)				

表达上调,这与 TMED2 在其他癌种中的研究结果一致^[11]。TMED2 在 CMM 中高表达的潜在机制可能受转录水平调控。研究表明,胆管癌中类病毒 m6A 相关甲基转移酶能识别结合 TMED2 mRNA,促进 TMED2 的表达,激活 MEK/ERK/Slug 信号通路,促进癌细胞增殖和转移^[10]。本研究中, TMED2 表达与侵袭性临床病理特征相关联。近年研究提示, TMED2 家族成员参与调控多种与肿瘤进展密切相关的信号通路,如 Wnt/ β -catenin 和 TGF- β 信号的分泌与转运^[4]。笔者推测,在 CMM 中,癌基因的激活驱动了 TMED2 的过表达,后者通过促进上皮-间质转化相关因子或基质金属蛋白酶的分泌,直接增强了肿瘤细胞的局部侵袭能力,与本研究中 TMED2 阳性组预后更差的结果吻合。研究表明, TMED2 可通过激活 Toll 样受体 4/核因子 κ B 通路,上调白介素 6 等炎症因子的分泌,促进免疫抑制微环境形成^[12]。其次, TMED2 表达还能上调免疫检查点分子的表达,抑制免疫细胞的肿瘤杀伤功能,促进肿瘤免疫逃逸。研究表明, TMED2 作为蛋白运输的关键载体,参与 PD-L1 等免疫检查点分子的糖基化和膜定位过程,促进中性粒细胞、树突状细胞等免疫抑制细胞的浸润,促进肿瘤免疫逃逸^[13]。本研究生存分析表明, TMED2 阳性是 CMM 患者不良预后的独立因素。分析其原因, TMED2 通过促进 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1 的泛素化,增加下游耐药相关基因如血红素加氧酶 1 和 NADH-醌氧化还原酶 1 的表达,增加癌细胞的顺铂耐药性,导致患者不良预后^[14]。

Siglec15 是 Siglec 家族成员,其结构包含胞外的免疫球蛋白结构域和胞内基于免疫受体酪氨酸的抑制基序,通过其 ITIM 结构域招募 SHP1/SHP2 磷酸酶,传导抑制性信号,在骨重塑和炎症反应调节中发挥重要作用^[15]。研究表明,肿瘤微环境中 Siglec15 的表达上调能够与唾液酸化配体结合,传递抑制性信号,介导肿瘤的免疫逃逸^[16]。本研究发现, Siglec15 在 CMM 癌组织中呈现显著高表达,其原因可能是 Siglec15 受翻译后修饰的调控。研究表明,肿瘤中 Siglec15 蛋白的糖基化位点的 N-糖基化修饰,导致溶酶体依赖的 Siglec15 蛋白降解减少,促进了 Siglec15 向细胞膜的转运^[17]。本研究中, Siglec15 表达与临床病理特征有关,并与 Treg 细胞、巨噬细胞及中性粒细胞呈正相关,既往关于 Siglec15 的研究多集中于肺癌、肝癌等实体瘤,在 CMM 中的系统研究较少。本研究在 CMM 中揭示 Siglec15 的表达与免疫细胞浸润的关系,这与在其他癌症中观察到 Siglec15 介导的免疫抑制基本一致^[16]。分析其机制, Siglec15 的高表达能够通过其 V-set 结构

域与 CD8⁺T 细胞、自然杀伤细胞等免疫效应细胞上的唾液酸化配体结合,传递抑制性信号,抑制细胞毒 T 细胞的活化和增殖,削弱其癌细胞杀伤功能^[18]。此外, CMM 中 Siglec15 的高表达还能促进调节性 T 细胞和 M2 型肿瘤相关巨噬细胞的募集,抑制了效应 T 细胞的抗肿瘤免疫功能,使肿瘤细胞逃避机体免疫监视,最终促进肿瘤的进展和转移^[19-22]。Siglec15 已知通过抑制 TCR 信号通路和降低 T 细胞增殖能力来发挥免疫抑制作用,其机制独立于 PD-L1。因此,对于 Siglec15 高表达的肿瘤微环境,即使 PD-L1 表达为阴性,也可能产生强烈的免疫抑制。本研究生存分析发现, Siglec15 是 CMM 的独立预后因素,分析其机制, Siglec15 的高表达标志着肿瘤微环境处于免疫抑制状态,导致免疫治疗反应率低和预后差。针对 Siglec15 的单克隆抗体药物目前已开展临床试验。有学者报道,利用抗体阻断 Siglec15 与其配体的结合,解除其对 T 细胞的抑制,恢复机体的抗肿瘤免疫应答,对于 PD-L1 阴性或对抗 PD-1 治疗耐药的 CMM 患者,抗 Siglec15 疗法有望成为一种全新的免疫治疗策略^[23]。

4 结论

综上所述, TMED2 和 Siglec15 在 CMM 组织中呈现显著高表达,且其表达水平与肿瘤的免疫抑制性微环境特征相关,是影响预后的独立危险因素和 CMM 预后预测的生物标志物。结合其与临床病理特征及免疫细胞的相关性,检测这 2 种分子可能有助于识别高风险患者,并为个体化免疫治疗提供依据。本研究也存在局限性: TMED2 在 CMM 中的具体分子机制,特别是其与 Siglec15 的调控关系,尚未在体内外实验中得到功能验证。未来的研究应致力于在临床前模型中验证靶向 TMED2、Siglec15 在 CMM 治疗中的效果,并积极探索其在调控免疫微环境中的潜在相互作用,为开发基于 TMED2、Siglec15 的精准免疫治疗组合方案提供坚实的理论基础。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王蕊:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张丽:提出研究思路,分析试验数据;卫建明、陈璐:实施研究过程,资料搜集整理;王小波:进行统计学分析,论文修改;赵娇娇:进行文献调研与整理;李渝:论文审核

参考文献

- [1] Arnold M, Singh D, Laversanne M, et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040 [J]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158(5): 495-503. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.0160.
- [2] 来瑞鹤,赵莲君,孙一文,等.基线¹⁸F-FDG PET/CT 评估原发性

- 恶性黑色素瘤患者的预后 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42 (3): 144-148. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200915-00345.
- [3] 杨一群, 夏勇生, 赵萌, 等. TMED2 在胃癌中的表达和对预后的影响及作用机制 [J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(4): 469-474. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.04.010.
- [4] Fang Z, Song YX, Wo GQ, et al. Screening of the novel immune-suppressive biomarkers of TMED family and whether knockdown of TMED2/3/4/9 inhibits cell migration and invasion in breast cancer [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(23): 1280-1294. DOI: 10.21037/atm-22-5444.
- [5] 丁润, 许里, 杨俊荣, 等. 新型免疫检查点 Siglec15 表达与老年结直肠癌预后相关性研究 [J]. 实用老年医学, 2024, 38(7): 669-673. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2024.07.006.
- [6] Jiang KY, Qi LL, Liu XB, et al. Prognostic value of Siglec15 expression in patients with solid tumors: A meta-analysis [J]. Front Oncol, 2022, 12 (9): 1073-1082. DOI: 10.3389/fonc.2022.1073932.
- [7] 赵云超, 宋颖, 吕明军, 等. 皮肤恶性黑色素瘤组织中 CDK12、CMTM6 的表达及临床意义 [J]. 疑难病杂志, 2025, 24(8): 985-990. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.017.
- [8] 刘志坤, 胡蓉, 郑舒丹, 等. 免疫检查点抑制剂在恶性黑色素瘤治疗中的应用及其疗效影响因素研究进展 [J]. 山东医药, 2024, 64(33): 111-115. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.33.027.
- [9] Anwar MU, Sergeeva OA, Abrami L, et al. ER-Golgi-localized proteins TMED2 and TMED10 control the formation of plasma membrane lipid nanodomains [J]. Dev Cell, 2022, 57(19): 2334-2346. DOI: 10.1016/j.devcel.2022.09.004.
- [10] Xu H, Lin X, Li Z, et al. VIRMA facilitates intrahepatic cholangiocarcinoma progression through epigenetic augmentation of TMED2 and PARD3B mRNA stabilization [J]. J Gastroenterol, 2023, 58(9): 925-944. DOI: 10.1007/s00535-023-02015-5.
- [11] Sun C, Zhang Y, Wang Z, et al. TMED2 promotes glioma tumorigenesis by being involved in EGFR recycling transport [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 262(Pt 2): 1300-1315. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.130055.
- [12] Feng L, Cheng P, Feng Z, et al. Transmembrane p24 trafficking protein 2 regulates inflammation through the TLR4/NF-kappaB signaling pathway in lung adenocarcinoma [J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 32-44. DOI: 10.1186/s12957-021-02477-y.
- [13] Wang Z, Sun C, Wang P, et al. Pan-cancer analysis of TMED2: unraveling potential immune characteristics and prognostic value in cancer therapy [J]. Front Immunol, 2025, 16(8): 1578-1587. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1578627.
- [14] Liang C, Zhang HY, Wang YQ, et al. TMED2 induces cisplatin resistance in breast cancer via targeting the KEAP1-Nrf2 pathway [J]. Curr Med Sci, 2023, 43(5): 1023-1032. DOI: 10.1007/s11596-023-2777-7.
- [15] Angata T. Siglec15: A potential regulator of osteoporosis, cancer, and infectious diseases [J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1): 10-22. DOI: 10.1186/s12929-019-0610-1.
- [16] Rashid S, Song D, Yuan J, et al. Molecular structure, expression, and the emerging role of Siglec15 in skeletal biology and cancer [J]. J Cell Physiol, 2022, 237(3): 1711-1719. DOI: 10.1002/jcp.30654.
- [17] Chen X, Dang X, Song J, et al. N-glycosylation of Siglec15 decreases its lysosome-dependent degradation and promotes its transportation to the cell membrane [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 533(1): 77-82. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.08.111.
- [18] Moreira RS, Da SM, de Melo VC, et al. Siglec 15 as a biomarker or a druggable molecule for non-small cell lung cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(19): 17651-17661. DOI: 10.1007/s00432-023-05437-z.
- [19] Ma Z, Hao X, Qu S, et al. Siglec15 antibody-GM-CSF chimera suppresses tumor progression via reprogramming tumor-associated macrophages [J]. J Immunother Cancer, 2025, 13(4): 127-136. DOI: 10.1136/jitc-2024-010580.
- [20] 李静, 刘琴, 柯锦. LncRNA SNHG5 调控 miR-23a-3p 影响恶性黑色素瘤细胞增殖和凋亡的作用机制 [J]. 河北医药, 2020, 42(18): 2751-2755. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.18.006.
- [21] 饶俊珍, 汪娟. 雷公藤红素对人恶性黑色素瘤细胞凋亡的影响 [J]. 中国医药, 2022, 17(8): 1242-1246. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.08.028.
- [22] 霍继武, 李光早, 李璐, 等. MTH1 抑制剂 TH588 对人恶性黑色素瘤 A375 细胞增殖与迁移的影响 [J]. 中国当代医药, 2021, 28(15): 77-80. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.15.021.
- [23] Wang J, Sun J, Liu LN, et al. Siglec15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy [J]. Nat Med, 2019, 25(4): 656-666. DOI: 10.1038/s41591-019-0374-x.

(收稿日期: 2025-09-16)