



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240121
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240121
China Journal of General Surgery, 2025, 34(3):516-527.

· 基础研究 ·

共激活因子相关精氨酸甲基转移酶1的表达与泛癌预后及免疫微环境的相关性分析

平苗苗^{1,2}, 李光耀³, 李启娇¹, 王星星¹, 郭继政¹

(1. 安徽医科大学基础医学院 病理学与病理生理学系, 安徽 合肥 230032; 2. 首都医科大学基础医学院 生物化学与分子生物学系, 北京 100069; 3. 芜湖市第二人民医院 肿瘤科, 安徽 芜湖 241001)

摘要

背景与目的: 共激活因子相关精氨酸甲基转移酶1 (CARM1) 参与调节RNA和蛋白质的加工。最近的研究揭示其在肿瘤发生和发展中扮演着重要作用。然而, 目前仍缺乏CARM1的表达与泛癌预后和免疫微环境的相关性研究。本研究通过生物信息学方法探讨CARM1的表达与泛癌预后和免疫微环境的相关性及其潜在的生物学机制。

方法: 使用TCGA、GTEX、HPA数据库探索CARM1在泛癌中的表达情况及其与预后的关系; 利用TCGA数据库分析CARM1与泛癌的肿瘤微环境、免疫检查点基因的相关性; 通过STRING数据库探讨CARM1互作基因的PPI网络; 采用GSEA研究CARM1在泛癌中的潜在生物学机制。

结果: 与正常组织相比, CARM1在多数肿瘤组织中的表达水平上调, CARM1的表达与多种肿瘤的预后相关; CARM1的表达与免疫细胞的浸润和免疫检查点的表达相关; 富集分析表明CARM1可能通过影响核糖体生物合成改变泌尿系统肿瘤生物学功能; 通过影响精氨酸生物合成、DNA复制和细胞周期等影响消化系统肿瘤生物学功能。

结论: CARM1在肿瘤组织中异常表达, 可能作为多种肿瘤的预后标志物, 与泛癌的肿瘤微环境和免疫检查点基因的表达相关, 可能通过多种生物学途径参与肿瘤的发生发展, 是泛癌治疗的潜在靶点。

关键词

生物标记, 肿瘤; 蛋白质精氨酸N-甲基转移酶; 数据库, 核酸

中图分类号: R73-3

Expression of coactivator-associated arginine methyltransferase 1 and its correlation with pan-cancer prognosis and immune microenvironment

PING Miaomiao^{1,2}, LI Guangyao³, LI Qijiao¹, WANG Xingxing¹, GUO Jizheng¹

(1. Department of Pathology and Pathophysiology, School of Basic Medical Science, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Department of Oncology, the Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu, Anhui 241001, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82002598)。

收稿日期: 2024-03-04; **修订日期:** 2025-03-15。

作者简介: 平苗苗, 安徽医科大学基础医学院/首都医科大学基础医学院博士研究生, 主要从事肿瘤代谢重编程方面的研究。

通信作者: 郭继政, Email: guojizheng@ahmu.edu.cn

Abstract

Background and Aims: Coactivator-associated arginine methyltransferase 1 (CARM1) is involved in the regulation of RNA and protein processing. Recent studies have revealed its crucial role in tumorigenesis and cancer progression. However, the correlation between CARM1 expression, pan-cancer prognosis, and the immune microenvironment remains unclear. This study was conducted to investigate the relationship between CARM1 expression and pan-cancer prognosis, immune microenvironment, and its potential biological mechanisms using bioinformatics approaches.

Methods: Using the TCGA, GTEx, and HPA databases, the expression pattern of CARM1 in various cancers and its prognostic relevance were analyzed. The correlation between CARM1 expression and the tumor microenvironment, as well as immune checkpoint genes, were analyzed using TCGA data. The PPI network of CARM1-interacting genes was constructed using the STRING database. GSEA was performed to investigate the potential biological mechanisms of CARM1 in pan-cancer.

Results: Compared to normal tissues, CARM1 was upregulated in most tumor tissues, and its expression was associated with prognosis in multiple cancers. CARM1 expression was correlated with immune cell infiltration and immune checkpoint gene expression. Enrichment analysis suggested that CARM1 might alter the biological function of urinary system tumors by affecting ribosome biogenesis. Additionally, it may influence the biological functions of digestive system tumors by modulating arginine biosynthesis, DNA replication, and the cell cycle.

Conclusion: CARM1 is aberrantly expressed in tumor tissues and may serve as a prognostic biomarker for multiple cancers. It is associated with the tumor microenvironment and immune checkpoint gene expression in pan-cancer and may contribute to tumorigenesis through multiple biological pathways, making it a potential therapeutic target for pan-cancer treatment.

Key words

Biomarkers, Tumor; Protein-Arginine N-Methyltransferases; Databases, Nucleic Acid

CLC number: R73-3

最新的恶性肿瘤统计数据^[1]显示, 2020年全球新增1 930万病例和1 000万例死亡病例。近年来, 随着手术技术的推广, 化疗、靶向治疗和免疫治疗等手段的更新和发展, 恶性肿瘤的预后得到了一定程度的改善, 但其治疗效果仍不能令人满意。蛋白质精氨酸甲基化是一种蛋白翻译后修饰, 由9种哺乳动物精氨酸甲基转移酶催化, 其中共激活因子相关精氨酸甲基转移酶1 (coactivator associated arginine methyltransferase 1, CARM1) 是第1个被发现的精氨酸甲基化转移酶^[2]。实验证明, CARM1参与调节各种生物学功能。CARM1在胆管癌、乳腺癌、肺腺癌^[3]等肿瘤中表达上调, 参与胃癌^[4]、乳腺癌^[5]、结直肠癌^[6]等肿瘤的发生发展。但是CARM1的表达与泛癌预后和免疫微环境的相关性目前仍缺乏研究。本研究通过生物信息学手段对CARM1的表达与泛癌预后、免疫微环境、耐药的相关性及其潜在的生物学机制进行探索。

1 资料与方法

1.1 泛癌中CARM1的基因表达分析

TIMER 数据库 (<http://cistrome.dfci.harvard.edu/TIMER>) 是一个肿瘤免疫细胞浸润分析网络, 其提供了免疫、探索和评估三个组件用于研究免疫浸润与遗传或临床结果之间的关联, 可以基于TCGA和GTEx数据库分析肿瘤与正常组织间的基因表达差异。本研究使用TIMER数据库, 评估了34种癌症组织样本和正常组织样本中CARM1的表达情况并使用方差分析的检验方法进行了统计。

人类蛋白质图集 (HPA) (<https://www.proteinatlas.org>) 是基于多种组学方法的人体器官、组织和细胞中蛋白质数据库。为评估CARM1基因在蛋白水平的表达情况, 本研究从HPA数据库下载了6种肿瘤组织及其对应正常组织的CARM1蛋白表达的免疫组化图像, 包括胃腺癌 (STAD)、肝细胞癌 (LIHC)、结肠腺癌 (COAD)、乳腺癌

(BRCA)、肺腺癌 (LUAD) 和皮肤黑色素瘤 (SKCM)。

1.2 CARM1与泛癌预后的相关性分析

从TCGA数据库下载泛癌的表达谱数据并提取其临床数据,排除无生存信息的数据,使用Kaplan-Meier方法分析CARM1表达与总生存率(overall survival, OS)和疾病特异性生存率(disease-specific survival, DSS)之间的相关性。R包“survival”用于生存数据的分析、“survminer”用于可视化生存曲线,在本研究中,采用Cox比例风险回归模型对数据进行了统计分析。

1.3 CARM1与肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)和微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)的相关性分析

TMB被定义为肿瘤中每百万个细胞的碱基突变总数,是可以量化的免疫反应生物标志物,反映了肿瘤细胞的突变数量。TMB可以刺激肿瘤特异性和高免疫原抗体的产生,是预测肿瘤免疫治疗效果的新靶点。MSI是由DNA错配修复异常引起的,其状态可以预测癌症反应或对某些化疗的耐药性。本研究设置相关系数 $|r|>0.2$ 且 $P<0.05$,采用Spearman的方法计算CARM1的表达和TMB、MSI间的关系。计算和可视化基于R语言“ggplot2”“ggpubr”和“ggExtra”包。

1.4 CARM1表达与肿瘤微环境之间的关系

基于TIMER数据库中8种肿瘤的免疫浸润细胞评分,使用R语言“estimate”分析肿瘤样本的免疫和基质评分并采用方差分析(ANOVA)检验方法对结果进行了统计学分析。

1.5 CARM1表达与肿瘤浸润、免疫检查点基因相关性评估

肿瘤细胞的免疫相关评分使用CIBERSORT评估方法。使用R语言“immuneeconv”包获得免疫评分,使用R语言“ggplot2”“ggpubr”和“ggExtra”分析和可视化CARM1的表达和细胞免疫浸润之间的相关性。在设定条件为相关系数 $|r|>0.2$ 且 $P<0.001$ 的基础上,采用Spearman等级相关分析方法进行统计分析。同时探索了CARM1的表达与检查点相关基因间的相关性。

1.6 CARM1互作蛋白的分析

使用STRING (<https://string-db.org>)数据库,物种“Homo sapiens”,将参数设置为全网络类型,网络边缘的含义为证据,主相互作用源为实验,最

低所需的相互作用评分置信度为0.150和展示相互作用蛋白的数量不超过50个,获得CARM1的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络。

GEPIA (Gene Expression Profiling Interactive Analysis)包含来自TCGA和GTEx数据库的8587个正常和9736个肿瘤组织RNA测序数据,包含基因表达、基因相关性、生存分析等功能。使用GEPIA确定了前100个CARM1的相关性基因。本研究将两个结果取交集推测与CARM1关系密切的基因。

1.7 CARM1基因的通路富集分析

使用R语言“limma”“clusterProfiler”和“enrichplot”包对KEGG进行路径富集分析。使用GSEA软件基于Hallmark数据库进行通路富集分析。

2 结果

2.1 CARM1在泛癌中的表达

TIMER数据库分析显示,CARM1在16种肿瘤组织中异常表达(图1A)。CARM1在膀胱癌(BLCA)、BRCA、胆管癌(CHOL)、COAD、食管癌(ESCA)、头颈癌(HNSC)、LIHC、LUAD、肺鳞癌(LUSC)、前列腺癌(PRAD)、直肠腺癌(READ)、STAD、甲状腺癌(THCA)和子宫内膜癌(UCEC)中上调,在肾嫌色细胞癌(KICH)和肾透明细胞癌(KIRC)中下调。

由于TIMER数据库中部分肿瘤正常组织数据较少,本研究将TCGA和GTEx数据结合,观察CARM1在肿瘤中的表达情况发现,CARM1在HNSC、肉瘤(SARC)和胸腺瘤(THYM)中差异无统计学意义,在KIRC中其表达下调,在其余的30种肿瘤均表达上调(图1B)。HPA数据库免疫组化图片提示,CARM1蛋白在STAD、COAD、BRCA、LIHC、LUAD、SKCM中高表达(图1C)。

2.2 CARM1的表达与8种肿瘤预后的关系

对泛癌的生存相关分析表明,在STAD和胃食管癌(STES)中CARM1的表达上调,提示与较好的OS相关,而在胶质瘤(GBMLGG)、低级别胶质瘤(LGG)、KIRC、肾乳头状细胞癌(KIRP)、BLCA、混合肾癌(KIPAN)中提示预后不良(图2A);另外,CARM1高表达在GBMLGG、LGG、KIRC、KIRP、BLCA、KIPAN提示较差的DSS,在STAD和STES中有较好的DSS(图2B)。

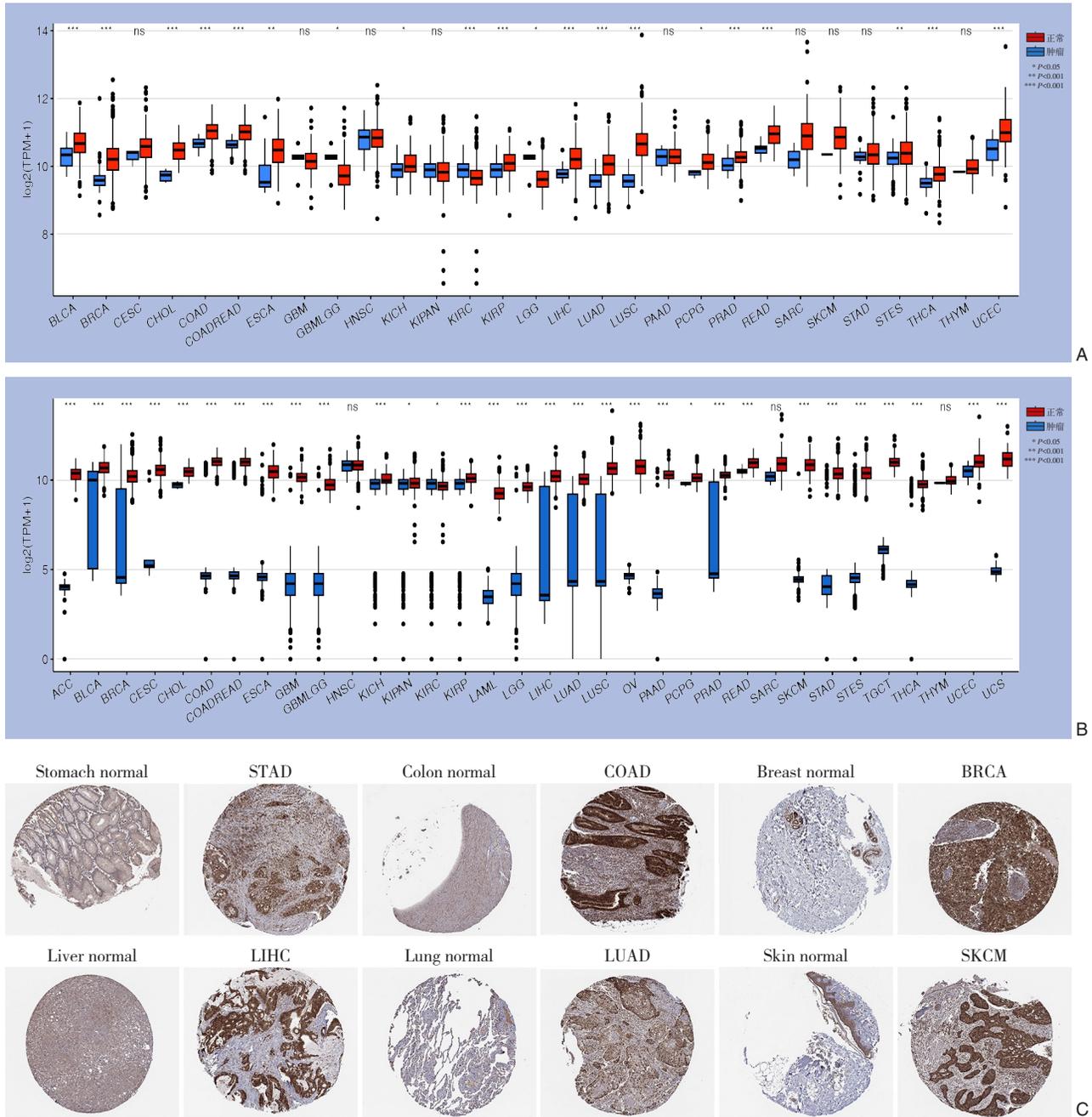


图 1 CARM1 在泛癌中的表达 A: TCGA 数据库中, CARM1 在 34 种肿瘤中的表达情况; B: TCGA 结合 GTEx 数据库, CARM1 在 34 种肿瘤中的表达情况; C: HPA 数据库中 CARM1 蛋白的免疫组化染色

Figure 1 The expression of CARM1 in pan-cancer A: Analyze the expression of CARM1 in 34 types of tumors based in the TCGA database; B: Combine the TCGA and GTEx databases to analyze the expression of CARM1 in 34 types of tumors; C: Immunohistochemistry staining of CARM1 protein in the HPA database

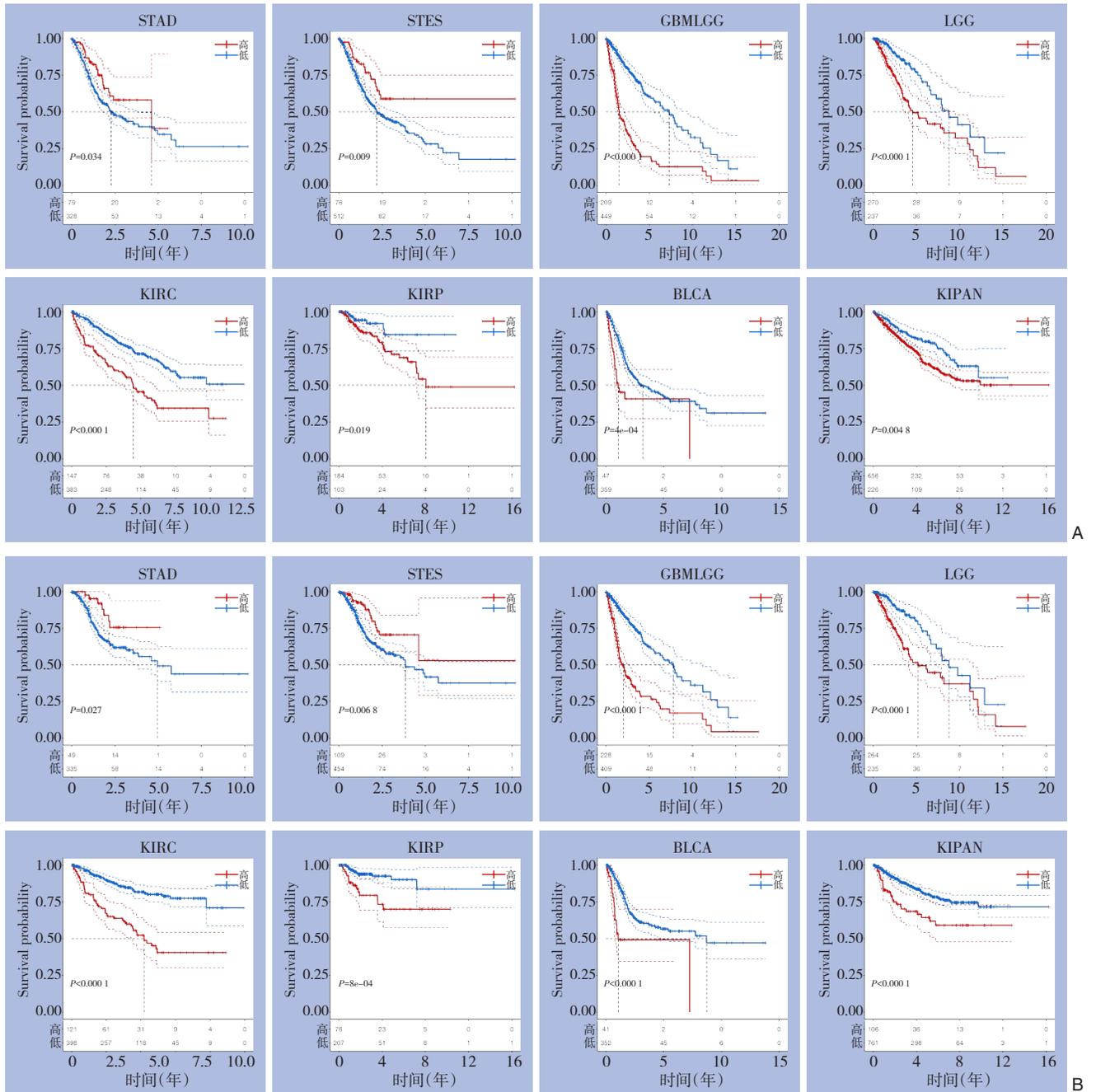


图2 CARM1的表达与8种肿瘤预后的关系 A: OS; B: DSS

Figure 2 The relationship between CARM1 expression and prognosis in eight types of cancer A: OS; B: DSS

2.3 CARM1 与 TMB、MSI 和肿瘤微环境间的相关性

CARM1 与 TMB、MSI 相关性分析显示，在 THYM、STES、STAD、LUAD 和 KIRC 中观察到 CARM1 表达与 TMB 正相关，在 COAD 中 CARM1 表达与 TMB 负相关。同时 CARM1 在 THYM、STES、STAD、PRAD、LUAD、LUSC、LIHC、KIPAN、

GBMLGG、BRCA 中表现出与 MSI 的正相关，在 CHOL 中表现出负相关（图3）。

CARM1 与肿瘤微环境相关性分析表明，在 STAD、STES 和 KIPAN 中，CARM1 表达水平与免疫和基质细胞水平评分呈负相关，但在 LGG 和 GBMLGG 中 CARM1 表达水平与免疫和基质细胞水平评分呈正相关（图4）。

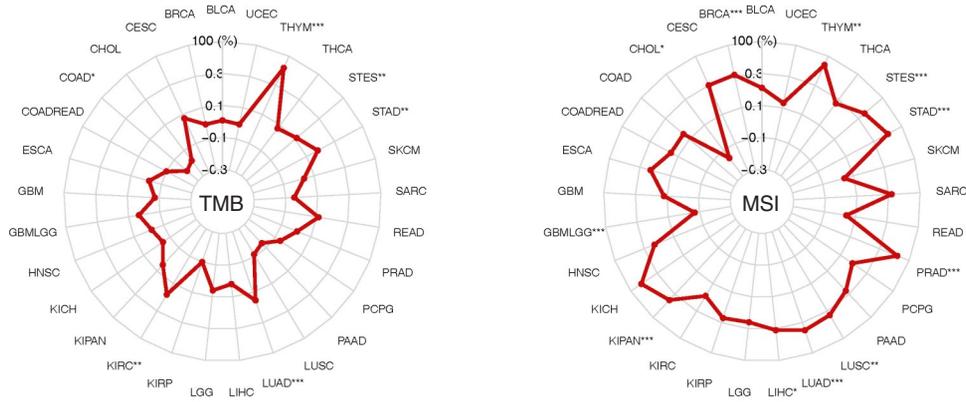


图3 CARM1表达与TMB及MSI的相关性

Figure 3 The associations of CARM1 expression with TMB and MSI

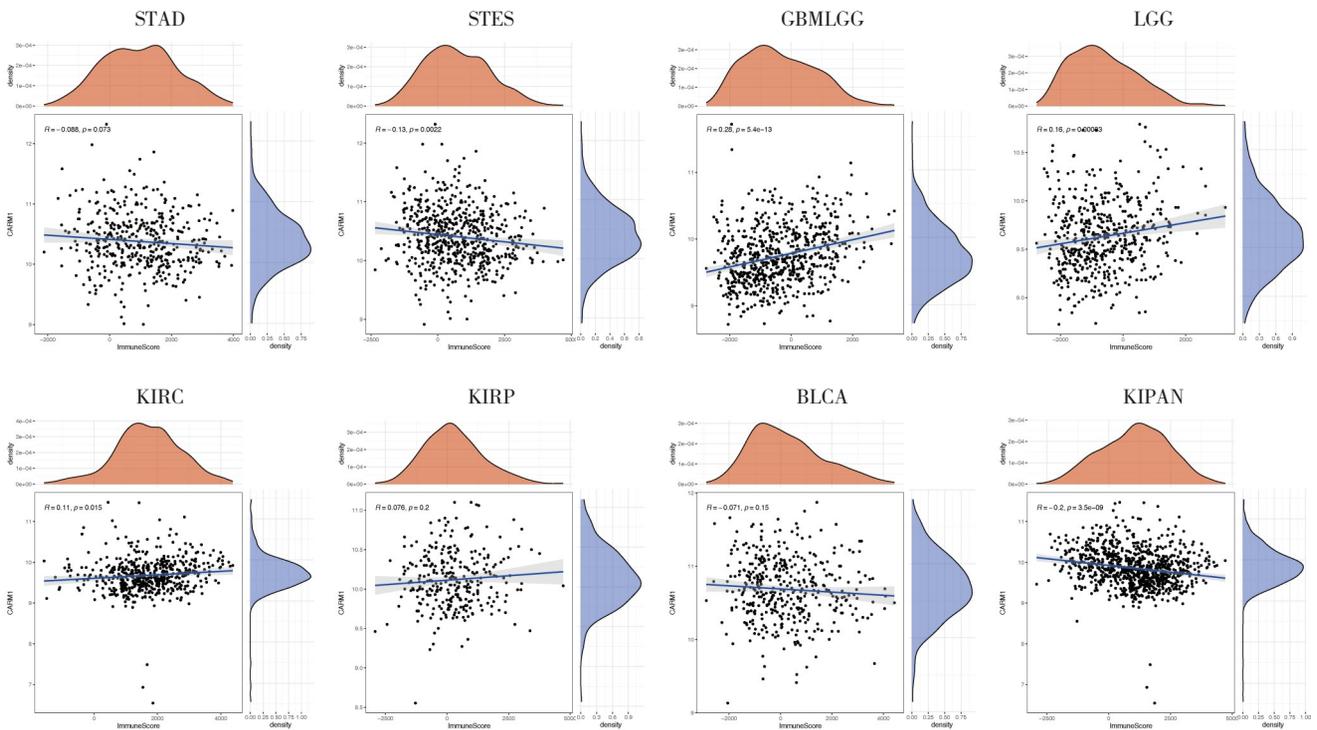


图4 CARM1与肿瘤微环境的相关性

Figure 4 The correlation between CARM1 and the tumor microenvironment

2.4 CARM1与免疫浸润及免疫检查点基因表达的相关性

CARM1与免疫浸润相关性分析结果表明，在消化系统中，CARM1的表达水平与B cells native、T cells CD4 memory resting、macrophages M0和mast cells resting水平负相关，而在神经系统中，CARM1高表达组的T cells CD4 memory resting、T cells follicular helper、NK cells resting和macrophages M2等浸润水平增高，CARM1表达水平与plasma cells和

eosinophils浸润水平负相关（图5A）。CARM1与免疫检查点相关基因表达相关性分析表明，高CARM1表达组的表面抗原分化簇274（CD274）、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（CTLA4）、甲型肝炎病毒细胞受体2（HAVCR2）、淋巴细胞激活基因3（LAG3）、程序性细胞死亡蛋白1（PDCD1）、程序性细胞死亡蛋白1配体2（PDCD1LG2）和唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素15（SIGLEC15）均显著高于低表达组（图5B）。

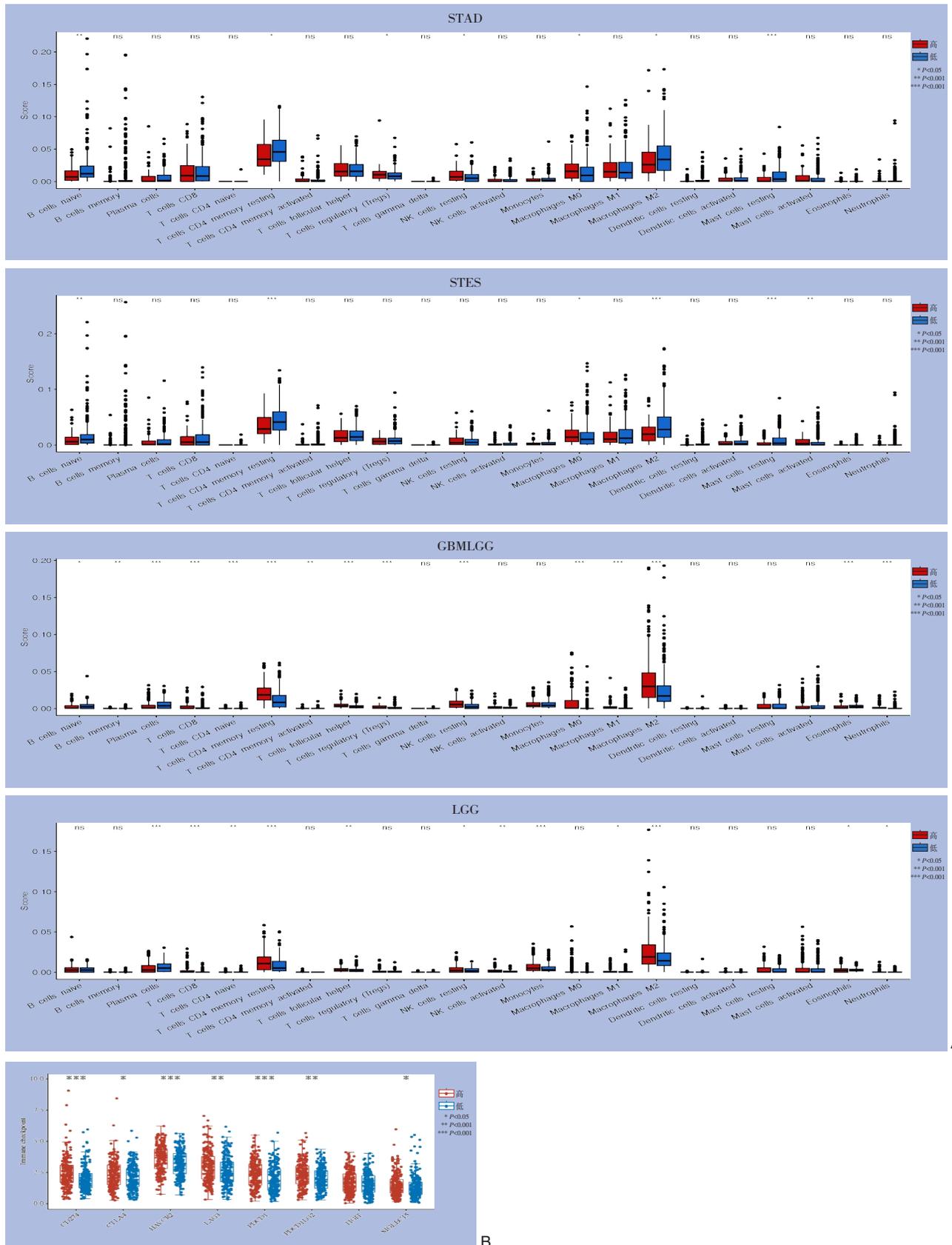


图5 CARM1与免疫浸润及免疫检查点基因表达的相关性 A: CARM1的表达与4种肿瘤免疫细胞浸润情况的相关性; B: 在泛癌中CARM1的表达与免疫检查点基因表达的关系

Figure 5 Correlation between CARM1 and immune infiltration as well as immune checkpoint gene expression A: Correlation between CARM1 expression and immune cell infiltration in four types of cancer; B: Relationship between CARM1 expression and immune checkpoint gene expression in pan-cancer

2.5 CARM1的互作蛋白分析

使用STRING数据库蛋白互作分析获得了50个CARM1潜在相互作用蛋白(图6A),如TP53BP1、

EP300和CREBBP此外,GEPIA获得了前100个CARM1表达相关基因,两组共同的基因是CUL1,可能是CARM1的互作蛋白(图6B)。

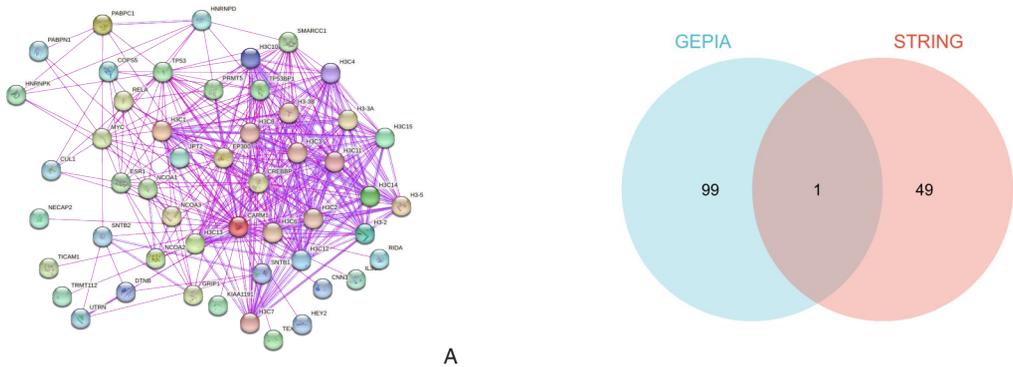


图6 CARM1互作蛋白分析 A: 通过STRING数据库获得与CARM1相互作用的PPI; B: STRING数据库和GEPIA分析得到CARM1潜在互作基因

Figure 6 Analysis of CARM1-interacting proteins A: PPI network of CARM1-interacting proteins obtained from the STRING database; B: Potential CARM1-interacting genes identified through STRING and GEPIA analysis

2.6 CARM1通路富集分析

使用R语言进行KEGG功能注释,结果表明CARM1可能通过细胞周期、核糖体生物合成和蛋白酶体途径参与胃癌的发生发展;可能通过脂肪酸代谢、脂肪酸降解和Th1与Th2细胞分化影响脑LGG的生物学功能;可能通过核糖体生物合成、TCA循环、丙酸代谢、脂肪酸代谢和组氨酸代谢途径影响KIRC生物学功能;可能通过核糖体生物合成、氧化磷酸化和亚油酸代谢影响膀胱尿路上皮癌生物学功能。本研究将8种具有预后价值的肿瘤按消化系统、神经系统和泌尿系统进行分类整

合,旨在探索同一系统内肿瘤之间潜在的共同生物学机制。分析发现,CARM1可能通过精氨酸生物合成、DNA复制和细胞周期等影响消化系统肿瘤的生物学功能;通过核糖体途径影响泌尿系统肿瘤生物学功能。使用R软件GSEA基于Hallmark进行富集分析中,CARM1在胃癌细胞中显著富集于在E2F目标基因、MYC靶基因V2和G2检查点等通路;在KIRC中,CARM1在上皮-间质转化、G2检查点和异体排斥等通路;在多形性胶质母细胞瘤中CARM1显著富集于上皮-间质转化、有丝分裂纺锤体和G2M检查点等通路(图7)。

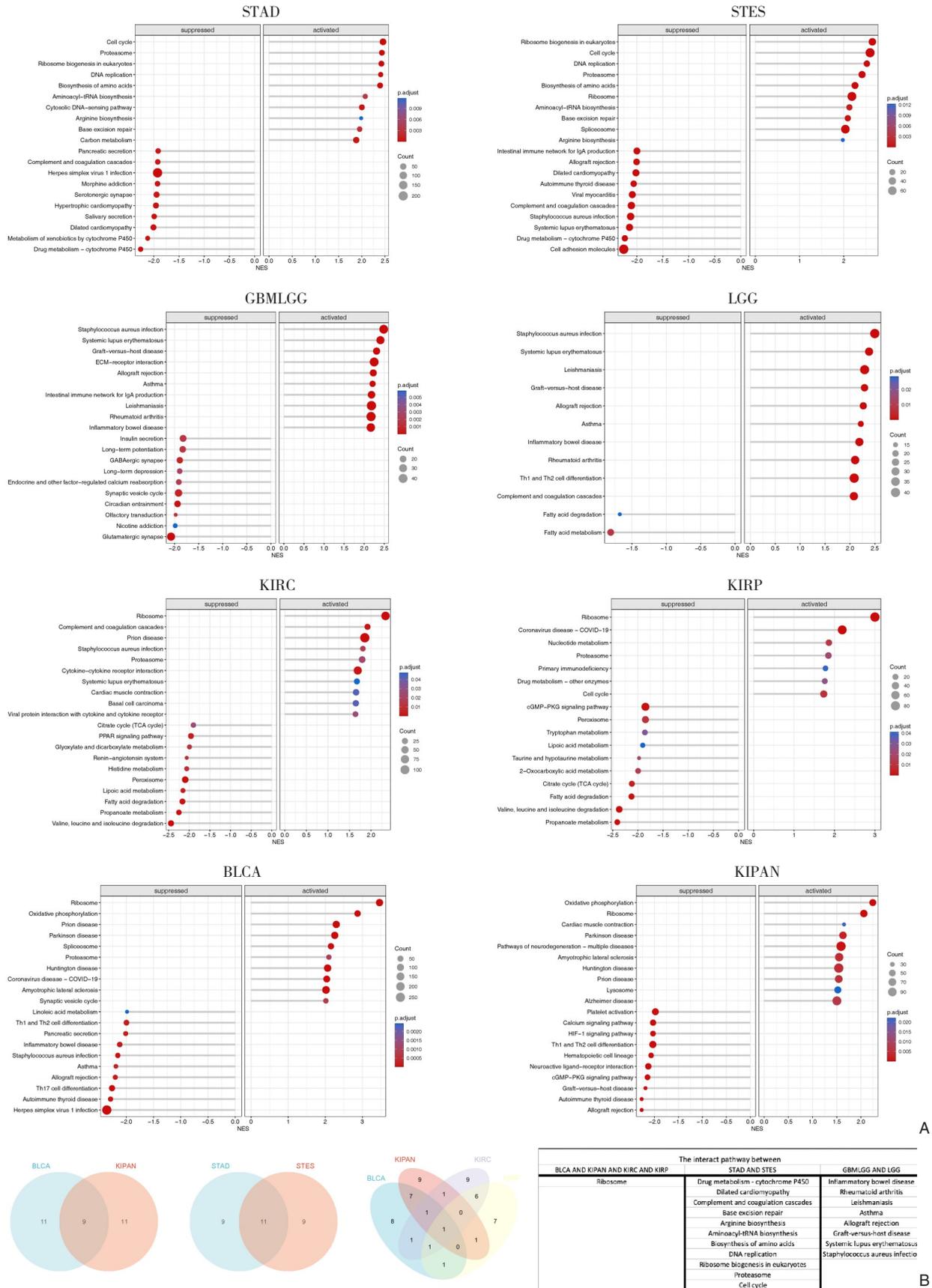


图 7 CARM1 通路富集分析 A: CARM1 的 KEGG 富集分析和 GSEA 基于 Hallmark 进行的富集分析; B: 不同系统肿瘤的潜在共同生物学机制

Figure 7 Pathway enrichment analysis of CARM1 A: KEGG enrichment analysis of CARM1 and GSEA enrichment analysis based on Hallmark gene sets; B: Potential common biological mechanisms in different system tumors

3 讨论

基于生物信息学手段进行的泛癌研究可以更全面地评估基因与各个肿瘤间的关系,近年来备受关注。本研究结合TCGA、GTEX、HPA数据库进行泛癌分析发现,CARM1在多种肿瘤组织中高表达,HPA数据库的免疫组化图片也从蛋白质角度证实这一趋势;同时CARM1的表达与多种肿瘤预后相关,与免疫微环境、TMB和MSI相关,可能通过核糖体、细胞周期等机制参与肿瘤的发生发展。

既往关于CARM1与肿瘤的研究^[7-11]发现,CARM1在STAD、BRCA和COAD肿瘤组织中高表达。在KIRC、KIRP和COAD等肿瘤组织CARM1的表达与预后不良有关,提示CARM1是肿瘤的潜在预后标志物。本研究发现,在THYM、STES、STAD和LUAD中CARM1的表达与TMB和MSI均为正相关。现有研究表明,TMB和MSI是预测肿瘤预后和免疫治疗反应的生物标志物。高TMB的结直肠癌患者比低TMB结直肠癌患者拥有更长的OS,提示高TMB是结直肠癌患者预后的保护因素^[12]。MSI同样被认为是决定免疫治疗策略敏感性的关键因素之一^[13],高TMB和高MSI对肿瘤免疫治疗的响应较好^[14]。因此,THYM、STES、STAD和LUAD中高表达CARM1的肿瘤可能从免疫治疗中获益,CARM1有可能成为肿瘤免疫治疗的潜在靶标。

肿瘤细胞、基质细胞、免疫细胞和细胞外基质共同组成了免疫微环境^[15]。本研究发现,在STAD和STES中CARM1的表达与免疫和基质细胞水平评分负相关。在LGG和GBMLGG中表现为正相关,表明CARM1与基质细胞和免疫细胞之间存在相互作用,免疫和基质细胞可以影响癌症的预后和患者的生存结果^[16]。肿瘤免疫微环境中,基质细胞和免疫细胞间相互影响,CD40免疫治疗能诱导肿瘤巨噬细胞激活和积累,促进基质降解,增强对肿瘤细胞的免疫监视^[17]。此外,CARM1表达与消化系统和神经系统的免疫浸润细胞水平有关,在消化系统中CARM1的表达水平与B cells native、T cells CD4 memory resting、Macrophages M0和Mast cells resting水平负相关;而在神经系统中,CARM1高表达组的T cells CD4 memory resting、T cells follicular helper、NK cells resting和Macrophages M2等浸润水平增高,CARM1表达水平与Plasma cells和Eosinophils浸润水平负相关。免疫浸润细胞

分泌多种因子影响免疫微环境,调节肿瘤行为,并具有抗癌能力。既往研究发现,肿瘤免疫浸润与癌症预后有关^[18]。在肿瘤微环境信号驱动下,B细胞和T细胞在肿瘤中浸润、增殖和发育^[19]。在PRAD中,B细胞产生的淋巴毒素被证实可以激活STAT3信号通路,来促进肿瘤生长^[20]。CARM1高表达的消化系统肿瘤中B细胞免疫浸润减少,可能是预后良好的原因。在肺癌的研究中,CD4⁺T细胞浸润被观察到与更好的预后有关,相比之下,CD8⁺T细胞的浸润并没有同样的关联^[21-22]。在神经系统中,CARM1表达水平的升高伴随着T细胞浸润水平降低,从而导致预后不良。

另外,本研究发现肿瘤组织中CARM1的表达与CD274、CTLA4、HAVCR2、LAG3、PDCD1、PDCD1LG2和SIGLEC15均正相关。免疫检查点如PD-1通过与其配体PD-L1结合,抑制免疫细胞活性,帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的监测和攻击^[23]。CARM1与免疫检查点表达正相关提示高表达CARM1的肿瘤患者进行免疫治疗会有更好的疗效^[24]。

富集分析表明,在泌尿系统中CARM1可能通过核糖体途径影响生物学功能;snoRNA激活核仁中的PARP-1催化活性,活化PARP-1 ADP-核糖基DDX21,促进DDX21核苷酸定位、rDNA转录和核糖体生物发生^[25]。这可能是CARM1高表达在泌尿系统中预后较差的原因。在消化系统中,CARM1可能通过精氨酸生物合成、DNA复制和细胞周期等影响肿瘤生物学功能。CARM1作为一种共激活剂,催化组蛋白H3第17位精氨酸和组蛋白乙酰转移酶(HATs)p300/CBP的甲基化,激活靶基因的转录,进而参与调控细胞周期、基因表达和其他生物学功能^[26]。谷氨酰胺是精氨酸合成的中间产物,CARM1通过甲基化MDH1,抑制其表达,阻断谷氨酰胺依赖性NADPH的产生,抑制胰腺癌的增殖^[27]。目前关于CARM1如何参与肿瘤发生发展研究尚不充分。这些结果提示CARM1与多种肿瘤发展之间存在潜在关联,未来需要进一步研究以阐明CARM1在肿瘤生物学中的生物学机制。

对STRING数据库和GEPIA分析,发现CUL1和CARM1间存在潜在的相互作用关系。CUL1是SCF E3泛素连酶复合物的核心成分,该复合体负责催化蛋白质的泛素化,调控细胞周期进展、信号转导和蛋白质的泛素化降解。有研究^[28]表明,

CUL1在多种肿瘤进展过程中调节细胞增殖、迁移、入侵和转移等生物学过程。CUL1抑制TIMP-1的表达,引起TIMP-1和MMP的表达失衡,进而影响BRCA细胞转移^[29]。因此,CARM1可能通过甲基化CUL1,激活其转录活性,促进泌尿和神经系统肿瘤的增殖、入侵和转移等恶性生物学行为。

本研究的局限性在于主要依赖于生物信息学探究问题,缺少体内外实验对其在肿瘤中的作用机制进一步验证。尽管如此,本研究显示CARM1在多数肿瘤中是高表达,并可能成为肿瘤的预后标志物和潜在免疫治疗潜在靶点。同时,本研究通过富集分析为CARM1在不同系统肿瘤中的作用机制研究提供一定的参考价值。还需通过实验进一步揭示CARM1在肿瘤免疫治疗中的潜力,为其作为免疫治疗靶点提供更有力的实验依据。结合不同免疫治疗策略进一步评估CARM1的临床应用前景。

作者贡献声明:平苗苗、李光耀负责实验设计、文章撰写;李启娇、王星星负责实验设计、文章修改;郭继政负责研究指导、文章审阅和经费支持。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229–263. doi:10.3322/caac.21834.
- [2] Bauer UM, Daujat S, Nielsen SJ, et al. Methylation at arginine 17 of histone H3 is linked to gene activation[J]. *EMBO Rep*, 2002, 3(1):39–44. doi:10.1093/embo-reports/kvf013.
- [3] Habashy HO, Rakha EA, Ellis IO, et al. The oestrogen receptor coactivator CARM1 has an oncogenic effect and is associated with poor prognosis in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 140(2):307–316. doi:10.1007/s10549-013-2614-y.
- [4] Wang F, Zhang J, Tang H, et al. Nup54-induced CARM1 nuclear importation promotes gastric cancer cell proliferation and tumorigenesis through transcriptional activation and methylation of Notch2[J]. *Oncogene*, 2022, 41(2):246–259. doi:10.1038/s41388-021-02078-9.
- [5] Liu J, Feng J, Li L, et al. Arginine methylation-dependent LSD1 stability promotes invasion and metastasis of breast cancer[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(2):e48597. doi:10.15252/embr.201948597.
- [6] Capriles PV, Baptista LP, Guedes IA, et al. Structural modeling and docking studies of ribose 5-phosphate isomerase from *Leishmania major* and *Homo sapiens*: a comparative analysis for Leishmaniasis treatment[J]. *J Mol Graph Model*, 2015, 55:134–147. doi:10.1016/j.jmgm.2014.11.002.
- [7] Yang S, Zhang J, Chen D, et al. CARM1 promotes gastric cancer progression by regulating TFE3 mediated autophagy enhancement through the cytoplasmic AMPK-mTOR and nuclear AMPK-CARM1-TFE3 signaling pathways[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1):102. doi:10.1186/s12935-022-02522-0.
- [8] Feng D, Gao J, Liu R, et al. CARM1 drives triple-negative breast cancer progression by coordinating with HIF1A[J]. *Protein Cell*, 2024, 15(10):744–765. doi:10.1093/procel/pwae010.
- [9] Li WJ, He YH, Yang JJ, et al. Profiling PRMT methylome reveals roles of hnRNPA1 arginine methylation in RNA splicing and cell growth[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):1946. doi:10.1038/s41467-021-21963-1.
- [10] Wang L, Zhao Z, Meyer MB, et al. CARM1 methylates chromatin remodeling factor BAF155 to enhance tumor progression and metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(1):179–180. doi:10.1016/j.ccell.2016.06.013.
- [11] Ping MM, Li GY, Li QJ, et al. The NRF2-CARM1 axis links glucose sensing to transcriptional and epigenetic regulation of the pentose phosphate pathway in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(9):670. doi:10.1038/s41419-024-07052-3.
- [12] Cheng H, Qin Y, Fan H, et al. Overexpression of CARM1 in breast cancer is correlated with poorly characterized clinicopathologic parameters and molecular subtypes[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8(1):129. doi:10.1186/1746-1596-8-129.
- [13] Baretta M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 189:45–62. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.04.004.
- [14] Lee DW, Han SW, Bae JM, et al. Tumor mutation burden and prognosis in patients with colorectal cancer treated with adjuvant fluoropyrimidine and oxaliplatin[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(20):6141–6147. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-1105.
- [15] Chen F, Zhuang XQ, Lin LY, et al. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities[J]. *BMC Med*, 2015, 13(1):45. doi:10.1186/s12916-015-0278-7.
- [16] Zhao Q, Wang F, Chen YX, et al. Comprehensive profiling of 1015 patients' exomes reveals genomic-clinical associations in colorectal cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):2342. doi:10.1038/s41467-022-30062-8.
- [17] Beatty GL, Chiorean EG, Fishman MP, et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans[J]. *Science*, 2011, 331(6024):1612–1616. doi:10.1126/science.1198443.

- [18] Lei X, Khatri I, de Wit T, et al. CD4⁺ helper T cells endow cDC1 with cancer-impeding functions in the human tumor micro-environment[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 217. doi: [10.1038/s41467-022-35615-5](https://doi.org/10.1038/s41467-022-35615-5).
- [19] Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1):31-46. doi:[10.1158/2159-8290.CD-21-1059](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059).
- [20] Ammirante M, Luo JL, Grivennikov S, et al. B-cell-derived lymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer[J]. *Nature*, 2010, 464(7286):302-305. doi:[10.1038/nature08782](https://doi.org/10.1038/nature08782).
- [21] Wang SS, Liu W, Ly D, et al. Tumor-infiltrating B cells: their role and application in anti-tumor immunity in lung cancer[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(1):6-18. doi:[10.1038/s41423-018-0027-x](https://doi.org/10.1038/s41423-018-0027-x).
- [22] Wakabayashi O, Yamazaki K, Oizumi S, et al. CD4⁺ T cells in cancer stroma, not CD8⁺ T cells in cancer cell nests, are associated with favorable prognosis in human non-small cell lung cancers[J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(11): 1003-1009. doi: [10.1111/j.1349-7006.2003.tb01392.x](https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2003.tb01392.x).
- [23] 冯道夫, 章志翔. 程序性细胞死亡蛋白配体1在结直肠癌免疫治疗中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(4):473-479. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.011](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.011).
Feng DF, Zhang ZX. Research progress of programmed death ligand 1 in immunotherapy of colorectal carcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2020, 29(4): 473-479. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.011](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.011).
- [24] Lin J, Liu H, Fukumoto T, et al. Targeting the IRE1 α /XBP1s pathway suppresses CARM1-expressing ovarian cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12:5321. doi:[10.1038/s41467-021-25684-3](https://doi.org/10.1038/s41467-021-25684-3).
- [25] Kim DS, Camacho CV, Nagari A, et al. Activation of PARP-1 by snoRNAs controls ribosome biogenesis and cell growth via the RNA helicase DDX21[J]. *Mol Cell*, 2019, 75(6):1270-1285. doi: [10.1016/j.molcel.2019.06.020](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.06.020).
- [26] Bao JQ, Rousseaux S, Shen JJ, et al. The arginine methyltransferase CARM1 represses p300•ACT•CREM τ activity and is required for spermiogenesis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(9):4327-4343. doi:[10.1093/nar/gky240](https://doi.org/10.1093/nar/gky240).
- [27] Wang YP, Zhou W, Wang J, et al. Arginine methylation of MDH1 by CARM1 inhibits glutamine metabolism and suppresses pancreatic cancer[J]. *Mol Cell*, 2016, 64(4):673-687. doi:[10.1016/j.molcel.2016.09.028](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.09.028).
- [28] Hynes RO. Metastatic potential: generic predisposition of the primary tumor or rare, metastatic variants-or both?[J]. *Cell*, 2003, 113(7):821-823. doi:[10.1016/s0092-8674\(03\)00468-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00468-9).
- [29] Bai J, Yong HM, Chen FF, et al. Cullin1 is a novel marker of poor prognosis and a potential therapeutic target in human breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(8):2016-2022. doi:[10.1093/annonc/mdt147](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt147).

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:平苗苗,李光耀,李启娇,等.共激活因子相关精氨酸甲基转移酶1的表达与泛癌预后及免疫微环境的相关性分析[J].*中国普通外科杂志*, 2025, 34(3):516-527. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.240121](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240121)

Cite this article as: Ping MM, Li GY, Li QJ, et al. Expression of coactivator-associated arginine methyltransferase 1 and its correlation with pan-cancer prognosis and immune microenvironment[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(3): 516-527. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.240121](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240121)