

基于 GEO 芯片数据的肝癌关键生物标志物的筛选与鉴定及生物信息学分析

张鑫浩¹, 张涛元¹, 李 俏², 祝擢英², 曹三成², 吴 爽²

(1. 日照心脏病医院, 山东日照 276800; 2. 西安交通大学附属儿童医院, 西安 710003)

摘要:目的 基于生物信息学分析方法, 获取与正常肝组织具有表达差异、且与肝癌患者生存、病理参数密切相关的肝癌基因。方法 通过 GEO 数据库获取三组肝癌芯片表达谱, 利用 GEO2R 鉴定肝癌组织与正常肝组织具有表达差异的基因; 应用 DAVID 数据库, 富集差异表达基因; 使用 STRING 数据库及 Scytoscape 软件, 构建核心差异基因的蛋白质互作网络 (protein-protein interaction, PPI), 并通过 UCSC Cancer Genomics Browser 网站在 TCGA 数据库中验证关键差异基因在肝癌中的表达情况; 基于 Kaplan Meier-Plotter 及 UALCAN 在线分析工具, 挖掘关键基因在肝癌组织中的 mRNA 表达与临床病理参数的关系。结果 从三个芯片数据集中鉴定出 74 个共同差异表达基因; 这些基因显著富集在细胞外小体、细胞外间隙、氧化还原等生物过程; PPI 网络分析共聚焦到 15 个基因, 其中 8 个基因与肝癌患者的总生存率相关, 5 个基因与肝癌的分级、分期相关。结论 ANLN, ECT2, HMMR, KIF20A, NCAPG, PBK, RACGAP1 和 ZWINT 等基因可作为肝癌诊断和治疗的候选靶点, 为临床诊治提供新的思路。

关键词: 肝癌; 差异表达基因; 生物信息学分析

中图分类号: R735.7; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 04-026-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.007

Screening, Identification and Bioinformatics Analysis of Key Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma Based on GEO Chip Data

ZHANG Xin-hao¹, ZHANG Tao-yuan¹, LI Qiao², ZHU Xie-ying², CAO San-cheng², WU Shuang²

(1. Rizhao International Heart Hospital, Shandong Rizhao 276800, China; 2. the Affiliated Children Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710003, China)

Abstract: **Objective** To screen and identify key biomarkers of Hepatocellular carcinoma (HCC) using bioinformatics technology and GEO chip data. **Methods** The expression profiles of three sets of liver cancer chips were obtained through GEO database, and the genes with different expression between liver cancer tissues and normal liver tissues were identified by GEO2R. The DAVID database was used for enrichment analysis of differential genes. STRING database and Scytoscape software were used to construct protein-protein interaction (PPI) to obtain core differential genes, and the expression of key differential genes in liver cancer was verified in TCGA database through UCSC Cancer Genomics Browser website. Based on kaplan-mey-plotter and UALCAN online analysis tools, the relationship between mRNA expression of key genes in liver cancer tissues and clinicopathological parameters was explored. **Results** 74 common differentially expressed genes were identified from the three microarray data sets. These genes were significantly enriched in extracellular bodies, extracellular interstitium, REDOX and other biological processes. The PPI network analysis focused on 15 genes, among which 8 genes were related to the overall survival rate of liver cancer patients and 5 genes were related to the grade and stage of liver cancer. **Conclusion** ANLN, ECT2, HMMR, KIF20A, NCAPG, PBK, RACGAP1, ZWINT and other genes can be used as candidate targets for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma, providing new ideas for clinical diagnosis and treatment.

Keywords: hepatocellular carcinoma; differentially expressed genes; bioinformatics analysis

肝癌是世界范围内最常见的癌症之一, 在消化系统肿瘤中, 死亡率占第 3 位, 且与发达国家相比, 肝癌在发展中国家的发病率和死亡率更高^[1]。已有证据显示, 包括 cyclin D1(CCND1)^[1], 表皮生长

因子受体 (EGFR)、c-myc 在内的基因异常表达以及 Ras 基因^[3]、肿瘤抑制基因的突变表达参与了肝癌的发生发展过程。然而, 由于早期缺乏有效的诊断方法, 在疾病的发展阶段, 肝癌的死亡率

基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目 (NO.2016SF-036); 西安交通大学基本科研业务费自由探索与创新 - 教师类项目 (NO.XZY0120 19129)。

作者简介: 张鑫浩 (1983-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 围手术期心肌保护。

通讯作者: 吴爽, 女, 硕士, 主治检验技师, 研究方向: TSC22D2 通过蛋白交互网络参与肿瘤糖代谢发挥抑制肿瘤功能的机制研究。

仍然很高。因此,揭示肝癌致癌、癌症转移及肝癌复发等分子机制,对研发有效的诊断和治疗方法而言,是十分重要且迫切的。

在过去的几十年里,微阵列技术和生物信息技术已被广泛用于鉴定基因组表达水平的改变^[4],帮助我们识别肝癌相关的差异表达基因和相关信号通路。然而单一芯片分析的假阳性率较高,难以获得可靠的结果。本研究从基因表达综合数据库 GEO 中下载三个芯片微阵列数据集,从而获得更可靠的正常肝组织与肝癌组织之间的差异表达基因,探究更多与肝癌发生转化相关的分子标志物。

1 材料与方法

1.1 材料 利用基因表达综合数据库 GEO^[5],在 GPL570 检测平台下,检索三组人源性肝细胞肝癌的基因芯片,芯片信息为 Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array,编号分别为 GSE88839^[6](肝癌组织 3 例、正常肝组织 35 例)、GSE101685^[7](肝癌组织 8 例、正常肝组织 324 例)、GSE112790^[8](肝癌组织 15 例、正常肝组织 3183 例)。

1.2 方法与统计学分析

1.2.1 差异表达基因的筛选:利用在线分析工具 GEO2R 对三组芯片的差异表达基因进行筛选,当 $\text{LogFC}(\text{foldchange}) > 1.5$, $P < 0.05$ 时,基因表达差异具有统计学意义。利用韦恩对三组差异基因取交集,获得共同差异表达基因。

1.2.2 差异表达基因的富集分析:将差异表达基因载入 DAVID 数据库^[9]进行富集分析,以人源基因为背景进行生物学功能注释及 KEGG 信号通路的富集。 $P < 0.05$ 时差异具有统计学意义。

1.2.3 PPI 网络构建与关键模块的基因分析:利用 STRING^[10]数据库,获取差异表达基因的 PPI 网络数据,用 Cytoscape^[11]软件可视化 PPI 网络,利用 MCODE 插件,根据网络中蛋白作用关系,确定核心基因。MCODE 设置如下: MCODE scores > 5 , degree cut-off=2, node score cut-off=0.2, Max depth=100 and k-score=2。利用 UCSC^[12]癌基因数据库对核心基因绘制层次聚类热图。

1.2.4 关键基因的临床数据分析:利用 Kaplan Meier-Plotter(<http://kmplot.com/analysis/>)网站,分析核心基因对肝癌患者总生存率的影响。根据核心基因表达值的中位数,将肝癌患者分为高表达组和低表达组两组,计算危险比(HR)、95%置信区间及 P 值,并绘制生存曲线。利用 UALCAN 数据库,分析关键基因的 mRNA 表达情况与肝癌患者的癌症分期和肿瘤分级之间的相关性, T 检验进

行数据处理,且 $P < 0.05$ 时差异具有统计学意义。

2. 结果

2.1 筛选差异表达基因 见图 1。将三组芯片数据经过标准化处理后获得共同差异基因 74 个,其中 GSE88839 共有差异基因 301 个, GSE101685 共有差异基因 1189 个, GSE112790 共有差异基因 1109 个。

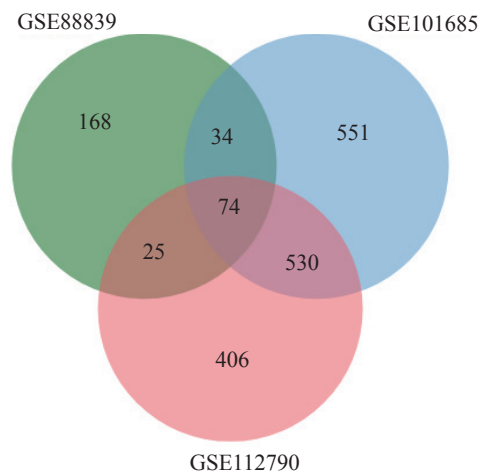


图 1 肝癌差异表达基因的韦恩图

2.2 GO 富集分析 见表 1。GO 富集结果表明:上述 74 个差异表达基因主要参与细胞外间隙、细胞外小体、氧化还原等生物过程。

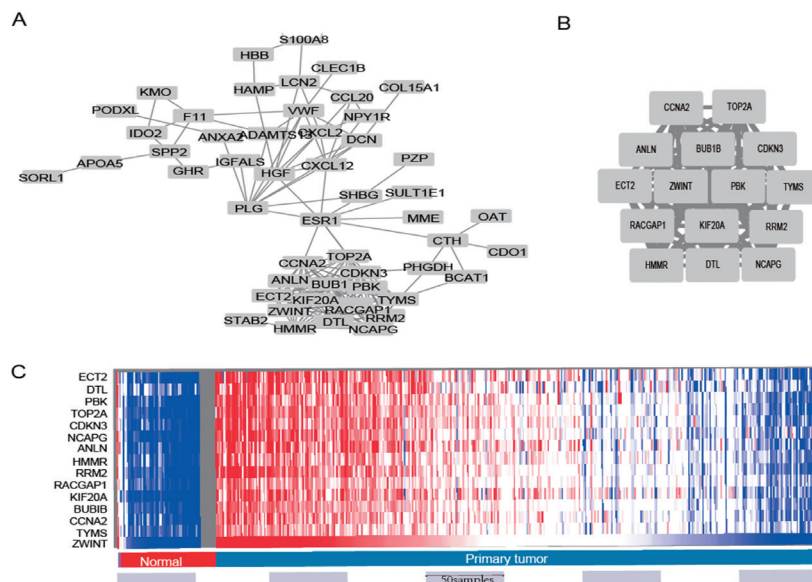
2.3 KEGG Pathway 富集分析 见表 2。KEGG Pathway 富集分析显示:差异基因主要参与代谢途径、癌症中的转录失调、p53 信号通路及氨基酸合成等相关通路。

2.4 PPI 网络构建及核心基因筛选 去除游离的蛋白后,共得到了由 70 个点,213 条边构成的 PPI 网络,见图 2A。用 Cytoscape 软件的 MCODE 插件,获取由 15 个点,102 条边构成的相互作用程度最高的核心基因 PPI 网络,见图 2B,15 个点的基因名分别为:ECT2, DTL, PBK, TOP2A, CDKN3, NCAPG, ANLN, HMMR, RRM2, RACGAP1, KIF20A, BUB1B, CCNA2, TYMS, ZWINT。UCSC 数据库对这 15 个核心基因进行层次聚类,发现这 15 个基因在正常肝组织中低表达,在大部分肝癌组织中高表达,见图 2C。

2.5 预后价值分析 见图 3。利用 Kaplan Meier-Plotter 对 15 个核心差异表达基因与肝癌患者的预后进行分析。结果显示:ANLN (HR=2.14, 95%CI:1.49~3.08, $P=2.6E-05$), ECT2 (HR=2.09, 95%CI:1.48~2.97, $P=2.3E-05$), HMMR (HR=2.29, 95%CI:1.62~3.34, $P=1.3E-06$), KIF20A (HR=2.33, 95%CI:1.63~3.32, $P=1.8E-06$), NCAPG (HR=2.19, 95%CI:1.54~3.13, $P=8.8E-06$), PBK (HR=2.24,

95%CI:1.5~3.34, $P=4.8E-05$), RACGAP1 (HR=2.24, 95%CI:1.44~3.5, $P=2.7E-04$), ZWINT (HR=2.36,

95%CI:1.66~3.35, $P=8.5E-07$) 的高表达与肝癌患者较差的总生存率存在相关性。



(A) 差异表达基因蛋白质相互作用网络可视化结果; (B) 核心基因的蛋白质互作网络可视化结果; (C) 关键基因的层次聚类分析可视化结果

图2 PPI网络构建及关键基因筛

表1

肝癌差异基因的GO富集分析

Category	Term	Descriptoon	P	FDR
GOTERM_BP	GO:0042738	exogenous drug catabolic process	0.046 858 083	50.097 25
GOTERM_BP	GO:0009636	response to toxic substance	0.045 294 493	48.898 36
GOTERM_CC	GO:0005581	collagen trimer	0.048 788 974	43.875 36
GOTERM_BP	GO:0007596	blood coagulation	0.037 199 869	42.251 28
GOTERM_BP	GO:0006569	tryptophan catabolic process	0.035 350 426	40.623 63
GOTERM_BP	GO:0001960	negative regulation of cytokine-mediated signaling pathway	0.035 350 426	40.623 63
GOTERM_BP	GO:0060396	growth hormone receptor signaling pathway	0.031 484 211	37.082 18
GOTERM_CC	GO:0005759	mitochondrial matrix	0.037 039 345	35.327 35
GOTERM_BP	GO:0051384	response to glucocorticoid	0.027 759 98	33.485 71
GOTERM_BP	GO:0019441	tryptophan catabolic process to kynurenine	0.027 602 733	33.329 73
GOTERM_MF	GO:0005506	iron ion binding	0.021 178 215	23.582 02
GOTERM_MF	GO:0004497	monooxygenase activity	0.021 011 457	23.418 28
GOTERM_MF	GO:0048306	calcium-dependent protein binding	0.021 011 457	23.418 28
GOTERM_BP	GO:0006534	cysteine metabolic process	0.015 866 123	20.677 05
GOTERM_CC	GO:0009986	cell surface	0.017 727 027	18.660 45
GOTERM_MF	GO:0019825	oxygen binding	0.014 117 198	16.359 28
GOTERM_CC	GO:0016942	insulin-like growth factor binding protein complex	0.011 479 688	12.482 18
GOTERM_CC	GO:0070062	extracellular exosome	0.008 254 264	9.127 355
GOTERM_BP	GO:0007165	signal transduction	0.005 906 394	8.222 23
GOTERM_CC	GO:0031012	extracellular matrix	0.005 594 845	6.273 342
GOTERM_BP	GO:0006805	xenobiotic metabolic process	0.003 730 803	5.269 758
GOTERM_CC	GO:0031090	organelle membrane	0.004 568 161	5.149 804
GOTERM_CC	GO:0005578	proteinaceous extracellular matrix	0.003 682 805	4.171 061
GOTERM_BP	GO:0007155	cell adhesion	0.002 303 166	3.284 532
GOTERM_BP	GO:0001525	angiogenesis	0.001 954 545	2.793 903
GOTERM_MF	GO:0020037	heme binding	0.001 916 263	2.381 193

表2 肝癌差异基因的 KEGG Pathway 富集分析

Term	Descriptoon	Count	P
hsa01100	Metabolic pathways	15	0.001 136 336
hsa04115	p53 signaling pathway	3	0.042 923 941
hsa05202	Transcriptional misregulation in cancer	4	0.048 544 422
hsa01230	Biosynthesis of amino acids	3	0.048 871 772

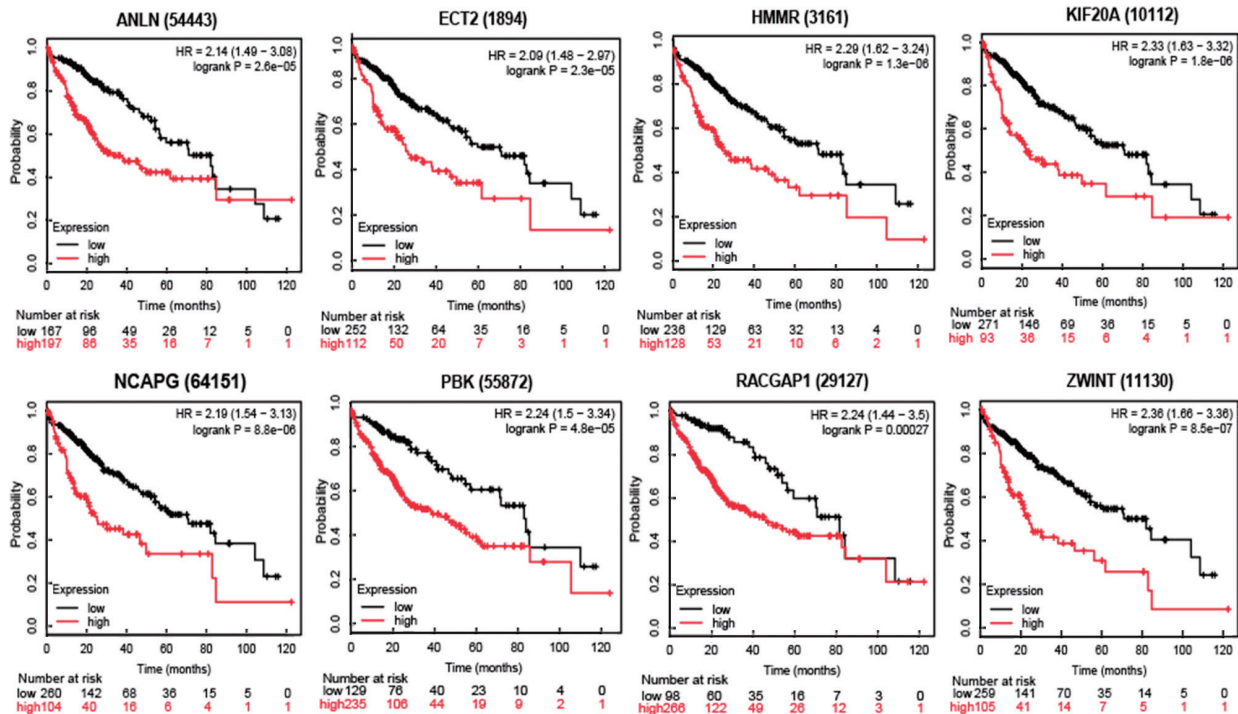
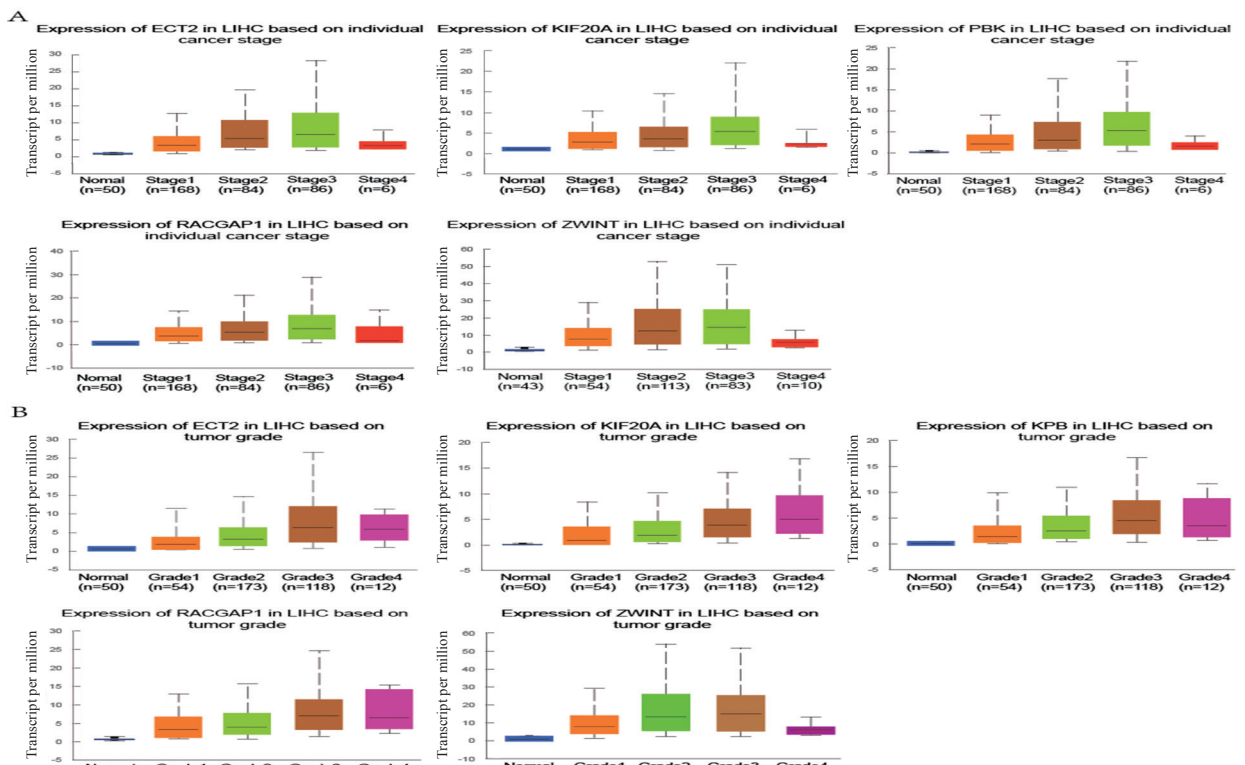


图3 ANLN, ECT2, HMMR, KIF20A, NCAPG, PBK, RACGAP1, ZWINT 在肝癌中的预后价值



(A) ECT2, KIF20A, PBK, RACGAP1, ZWINT 的 mRNA 水平与肿瘤分期之间的关系; (B) ECT2, KIF20A, PBK, RACGAP1, ZWINT 的 mRNA 水平与癌症分级之间的关联。

图4 ECT2, KIF20A, PBK, RACGAP1, ZWINT 的 mRNA 水平与肝癌患者临床病例参数的关系

2.6 核心差异表达基因与肝癌患者临床病理参数的相关性 见图4。分析上述8个基因与肝癌患者临床病理参数的相关性,结果显示与正常肝组织相比, ECT2, KIF20A, PBK, RACGAP1 和 ZWINT 的 mRNA 水平在不同的肝癌分级、分期中明显升高,且差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

3 讨论

肝癌是世界第五大恶性肿瘤,其发病率在近年来呈现上升趋势^[13]。肝癌的主要病因包括慢性病毒性肝炎、酒精性肝病、黄曲霉毒素中毒及与之相关的基因突变、细胞损伤等^[2]。细胞周期蛋白 D1(CCND 1), c-myc 或 ras 的突变、cyclin 2(CCDN 2) 启动子的高度甲基化以及 p53 或 p21 的异常表达已被证实与肝癌有关^[14-15]。由于这些基因对肝癌早期诊断并不适用,因此迫切需要发现新肝癌诊断和治疗的生物标志物。

本文以生物信息学分析方法为基础,利用 GEO 数据库中的三组肝癌芯片数据,共筛选出 79 个与正常肝组织具有表达差异的肝癌基因。GO 和 KEGG 富集分析显示,差异表达基因与细胞外间隙、细胞外小体、氧化还原、代谢途径、癌症中的转录失调、p53 信号通路及氨基酸合成等生物过程密切相关,提示肝癌组织中,细胞异常增殖,且细胞凋亡失常。现已证实^[16]p53 通路参与了肝癌的发生,抑癌基因 p53 与细胞生长、分化以及细胞凋亡的调控密切相关。因此 p53 信号通路异常,可促使肝癌细胞恶性增殖、抑制凋亡。同时本文中差异基因所聚焦的氧化还原、代谢途径等生物过程与肝癌患者的肝功能紊乱症状一致。对本研究共发现与 8 个基因与肝癌患者总生存率相关,5 个基因与肝癌患者的临床病理相关,对这些基因进行文献挖掘,证实这些基因与肝癌的发生、发展及其预后关系密切。ECT2 在肝再生过程中以细胞周期依赖的方式表达,并被认为是调节胞质分裂中起着重要作用。有文献表明 ECT2 的表达可能是包括乳腺癌、肺癌在内的多种癌症发生、发展的主要原因之一,且 ECT2 的高表达可以作为预测预后不良的独立因素^[17]。KIF20A 是胞质分裂的重要调节因子,已有大量队列研究表明, KIF20A 在肝癌组织中的异常表达,与其较差的总生存率密切相关^[18]。PDZ 结合激酶(PBK)的大量表达常与肝癌患者预后不良相关, PBK 能通过 ETV 4-uPAR 信号通路促进肿瘤的侵袭和迁移,有望成为肝癌转移的诊断标志物和治疗靶点^[18]。RABGAP 家族蛋白通过使 RAB 蛋白失活来调节细胞功能,如细胞骨架重塑、囊泡运输和细胞迁移等^[20], RACGAP 1 与 TPR 协同作用,通过降低 Hippo 和 YAP 通路的激活和促进胞质分裂,促

进肝癌细胞的增殖^[21]。ZWINT 在有丝分裂检查点中起着重要作用,可以保证染色体在子代细胞间平均分配。据报道, ZWINT 与包括乳腺癌、前列腺癌和肺癌等在内的十几种癌症密切相关,且 ZWINT 是肝癌术后患者预后不良的独立预测指标^[22]。

综上,本研究应用生物信息学分析了肝细胞肝癌的基因芯片数据。希望能够深入了解肝癌发生、发展的分子机制,为肝癌的临床检测、治疗提供新的潜在生物标志物。但是,由于缺乏有效的分子生物学实验,对这些基因在肝癌组织中的功能进行分析验证,因此本研究是局限的。尽管如此,本研究仍有助于更深入地了解肝癌的分子机制,并指导后续的生物分子生物学实验。

参考文献:

- [1] 颜丽,魏莲花,齐发梅,等.血清 TSGF,AFP,CEA 和 FER 联合检测在肝脏恶性肿瘤诊断中的应用价值[J].现代检验医学杂志,2018,33(5):24-26,141. YAN Li, WEI Lianhua, QI Famei, et al. Significance of combined detection of TSGF, AFP, CEA and FER in the diagnosis of hepatic malignancy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018,33(5):24-26,141.
- [2] HU Zhangyong, ZHOU Zhipeng, XIONG Guolian, et al. Cyclin D1 G870A polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population[J]. Tumour Biology, 2014, 35(6): 5607-5612.
- [3] NEWELL P, TOFFANIN S, VILLANUEVA A, et al. Ras pathway activation in hepatocellular carcinoma and anti-tumoral effect of combined sorafenib and rapamycin in vivo[J]. Journal of Hepatology, 2009, 51(4): 725-733.
- [4] 吴良银,李文丽,刘俊.肝细胞癌患者生存预后相关长链非编码 RNA(LncRNA)的生物信息学分析[J].现代检验医学杂志,2019,34(4):18-21. WU Liangyin, LI Wenli, LIU Jun. Bioinformatics analysis of long-chain non-coding RNA related to survival and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(4):18-21.
- [5] EDGAR R, DOMRACHEV M, LASH A E. Gene expression omnibus :NCBI gene expression and hybridization array data repository[J]. Nucleic Acids Research, 2002, 30(1): 207-210.
- [6] CALDERARO J, MEUNIER L, NGUYEN C T, et al. ESM1 as a marker of Macrotrabecular-Massive hepatocellular carcinoma[J]. Clinical Cancer Research, 2019, 25(19): 5859-5865.
- [7] SUNG Changmu, LIN Yufei, CHEN Kuanfu, et al. Predicting clinical outcomes of cirrhosis patients with hepatic encephalopathy from the fecal microbiome[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2019, 8(2): 301-318, e2.
- [8] Shimada S, Mogushi K, Akiyama Y, et al. Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma[J].

- EBioMedicine,2019,40:457-470.
- [9] HUANG Dawei, SHERMAN B T, TAN Qina, et al. The DAVID gene functional classification tool: a novel biological module-centric algorithm to functionally analyze large gene lists[J]. Genome Biol,2007,8(9):R183.
- [10] FRANCESCHINI A, SZKLARCZYK D, FRANKILD S, et al. STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration [J]. Nucleic Acids Res,2013,41(Database issue):D808-D815.
- [11] SMOOT M E, ONO K, RUSCHEINSKI J, et al. Cytoscape 2.8:new features for data integration and network visualization[J]. Bioinformatics, 2011, 27(3): 431-432.
- [12] HAEUSSLER M, ZWEIG A S, TYNER C, et al. The UCSC genome browser database:2019 update[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(D1): D853-D858.
- [13] EL-SERAG H B, Rudolph K L. Hepatocellular carcinoma:epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(7): 2557-2576.
- [14] WANG Yongfeng, CHENG Jin, XU Chunhui, et al. Quantitative methylation analysis reveals gender and age differences in p16INK4a hypermethylation in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. Liver International, 2012, 32(3): 420-428.
- [15] CHOI Y L, PARK S H, JANG J J, et al. Expression of the G1-S modulators in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule: association of cyclin D1 and p53 proteins with the progression of hepatocellular carcinoma. [J]. Journal of Korean Medical Science, 2001, 16(4): 424-432.
- [16] SIA D, VILLANUEVA A, FRIEDMAN S L, et al. Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis. [J]. Gastroenterology, 2017, 152(4): 745-761.
- [17] DAULAT A M, FINETTI P, REVINSKI D, et al. ECT2 associated to PRICKLE1 are poor-prognosis markers in triple-negative breast cancer[J]. British Journal of Cancer, 2019, 120(9): 931-940.
- [18] LU Mingqin, HUANG Xiaoying, CHEN Yongping, et al. Aberrant KIF20A expression might independently predict poor overall survival and recurrence - free survival of hepatocellular carcinoma [J]. IUBMB Life, 2018, 70(4): 328-335.
- [19] YANG Qiuxia, ZHONG Shan, HE Lin, et al. PBK overexpression promotes metastasis of hepatocellular carcinoma via activating ETV4-uPAR signaling pathway [J]. Cancer Lett,2019,452:90-102.
- [20] LIN Yinghung, KE Chihchun, WANG Yayun, et al. RAB10 interacts with the male germ cell-specific GTPase-activating protein during mammalian spermiogenesis.[J]. International Journal of Molecular Sciences,2017,18(1):97.
- [21] YANG Xiaomei, CAO Xiaoyan, HE Ping, et al. Overexpression of rac GTPase activating protein 1 contributes to proliferation of cancer cells by reducing hippo signaling to promote cytokinesis[J]. Gastroenterology,2018,155(4): 1233-1249,e22.
- [22] YANG Xiaoyu, WU Bin, MA Senlin, et al. Decreased expression of ZWINT is associated with poor prognosis in patients with HCC after surgery[J]. Technology in Cancer Research & Treatment,2018,17:1533033818794190.

收稿日期: 2020-03-19 修回日期: 2020-04-27

(上接 25 页)

- ZHONG Aili. The study of the associated between SNPs of TCF7L2 gene and the morbidity of type 2 diabetes and essential hypertension in Yanbian Chinese Koreans and the Chinese Han [D]. Yanji: Yanbian University, 2014.
- [12] 张江峰, 曾照芳. TCF7L2 基因 rs11196205 多态性与重庆市汉族人群 2 型糖尿病的关联研究 [J]. 激光杂志, 2011, 32 (6): 90-92.
- ZHANG Jiangfeng, ZENG Zhaofang. A study on the association between variant of rs11196205 in TCF7L2 gene and type 2 diabetes mellitus in Chongqing Han population [J]. Laser Journal, 2011, 32 (6): 90-92.
- [13] GRAVAND A, FOROUGH A, BOROUJENI M P. A study on the association of TCF7L2 rs11196205 (C/G) and CAPN10 rs3792267 (G/A) polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in the South Western of Iran[J]. Egyptian Journal of Medical Human Genetics,2018, 19(4): 403-407.
- [14] HUERTAS-VAZQUEZ A, PLAISIER C, WEISS-GLAS-VOLKOV D, et al. TCF7L2 is associated with high serum triacylglycerol and differentially expressed in adipose tissue in families with familial combined hyperlipidaemia[J]. Diabetologia, 2008, 51(1): 62-69.
- [15] 赵晓宇, 周钟玉, 曹黎, 等. 中国北方人群 TCF7L2 基因多态性与血脂谱的相关性 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16 (27): 5219-5222, 5240.
- ZHAO Xiaoyu, ZHOU Zhongyu, CAO Li, et al. The association between TCF7L2 polymorphisms and lipid Profile in northern China[J]. progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(27): 5219-5222,5240.
- [16] 朱晖, 王佑民, 许敏, 等. 转录因子 7 类似物 2 基因 rs11196205 多态性与安徽地区 2 型糖尿病及糖调节受损的相关性 [J]. 中华糖尿病杂志, 2010, 2 (3): 210-215.
- ZHU Hui, WANG Youmin, XU Min, et al. Variant of rs11196205 in TCF7L2 gene may be associated with type 2 diabetes and impaired glucose regulation in Anhui, China[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2010, 2(3): 210-215.

收稿日期: 2020-03-16 修回日期: 2020-04-14