

基于 GEO 数据的病毒相关性肝癌潜在生物基因标志物的筛选及生物信息学分析

吴良银^a, 李文丽^b, 刘俊^b (粤北人民医院 a. 检验科; b. 生殖医学中心, 广东韶关 512025)

摘要: **目的** 利用生物信息学分析方法, 探索在肝细胞癌预后评估中扮演重要角色的潜在生物标志物。 **方法** 从基因表达综合数据库 (gene expression omnibus database, GEO) 中收集 2019 年 1 月 1 日~2021 年 1 月 1 日三个病毒相关性肝细胞癌的转录数据集, 共含有 52 个肝细胞癌肿瘤组织和 33 个肝细胞癌旁组织 (对照组), 通过 GEO2R 进行差异基因的鉴定。利用韦恩图绘制三个数据集的共同差异基因, 使用 DAVID 数据库对共同差异基因进行基因功能富集分析, 包括基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析。通过 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建蛋白互作网络, 根据蛋白之间的连接度, 筛选和鉴定出关键基因。基于 Kaplan-Meier 方法及 cBioPortal 在线工具, 分析关键基因表达与生存预后的相关性。 **结果** 基于三个芯片数据集, 共筛选出 423 个共同差异表达的基因, 这些基因主要富集到细胞分裂以及氧化还原等细胞生物学过程; 蛋白互作网络共聚焦到 20 个关键基因, 其中 BUB1, BUB1B, CDC20, NCAPG, TPX2 和 UBE2C 的表达改变与不良临床结局之间存在显著的相关性。 **结论** BUB1, BUB1B, CDC20, NCAPG, TPX2 和 UBE2C 在病毒相关性肝细胞癌中异常高表达并且与临床预后相关, 可作为病毒相关性肝细胞癌的潜在生物标志物及治疗靶点。

关键词: 肝细胞癌; 生物信息学; 生物标志物

中图分类号: R735.7; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 06-106-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.022

Screening and Bioinformatics Analysis of Potential Biomarkers for Virus-associated Hepatocellular Carcinoma Based on GEO Data

WU Liang-yin^a, LI Wen-li^b, LIU Jun^b (a. Department of Clinical Laboratory; b. Reproductive Center, Northern Guangdong People's Hospital, Guangdong Shaoguan 512025, China)

Abstract: **Objective** To explore the potential biomarkers that play an important role in the prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) by bioinformatics analysis. **Methods** Three transcriptional data sets of virus associated hepatocellular carcinoma (HCC) from January 1, 2019 to January 1, 2021 were collected from gene expression omnibus database (GEO). There were 52 HCC tumor tissues and 33 paracancerous tissues (control group). The differential genes were identified by GEO2R. The common differential genes of the three datasets were drawn by using Wayne map. The gene function enrichment analysis of the common differential genes was carried out by using DAVID database, including gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of genes and genomes (KEGG). The protein interaction network was constructed by using string database and Cytoscape software. The key genes were screened and identified according to the connectivity between proteins. Based on Kaplan-Meier method and cBioportal online tool, the correlation between key gene expression and survival prognosis was analyzed. **Results** Based on the three microarray datasets, a total of 423 differentially expressed genes were screened, which were mainly enriched in cell division, redox and other cell biological processes. Protein interaction network focused on 20 key genes, among which the expression changes of BUB1, BUB1B, CDC20, NCAPG, TPX2 and UBE2C were significantly correlated with adverse clinical outcomes. **Conclusion** BUB1, BUB1B, CDC20, NCAPG, TPX2 and UBE2C are highly expressed in viral associated hepatocellular carcinoma and associated with clinical prognosis. They can be used as potential biomarkers and therapeutic targets for viral associated hepatocellular carcinoma.

Keywords: hepatocellular carcinoma; bioinformatics; biomarkers

肝癌是全球第六大常见癌症, 2018 年新发病例为 841 000 例, 死亡人数达到 782 000 例。尽管慢性肝病的管理在肿瘤检测和肿瘤治疗方面不断取得进展, 但与其他实体肿瘤相比, 肝细胞癌的预后仍

然较差, 其五年生存率不足 18%^[1]。慢性肝炎病毒的持续感染是导致肝细胞癌的主要因素, 约占原发性肝细胞癌的 85%^[2]。虽然手术切除和肝移植是早期肝细胞癌的最佳治疗方法, 但大多数晚期肝细胞

基金项目: 韶关市卫生计生科研项目 (Y21298); 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2018262)。

作者简介: 吴良银 (1980-), 男, 硕士研究生, 副主任检验技师, 主要从事临床医学检验与分子诊断研究, E-mail: 53537972@qq.com。

通讯作者: 刘俊 (1987-), 男, 博士研究生, 主要从事临床医学检验与分子诊断研究, E-mail: liuyu8566@126.com。

癌患者不适用这些治疗手段^[3]。目前广泛的研究都集中在基因的异常表达和改变上,已经有证据表明这与肝癌的进展有关,包括 KPNA2 的表达失调与肝细胞癌的预后不良相关^[4], MiR-888 促进肝细胞癌细胞迁移和侵袭^[5],代谢诱导的肿瘤激活剂 1, (metabolism-induced tumor activator 1, MITA1) 是肝细胞癌转移的关键驱动因素^[6]。然而,目前尚未确定能够用于预测临床疾病预后的分子生物标志物。因此,有必要对肝细胞癌的发生发展过程进行多方向多层次的研究。

微阵列的高通量表达数据已被用于鉴定与肿瘤进展和预后相关的基因中,而且测序数据的生物信息学分析也在分子靶标的预测中广泛应用^[7]。单个微阵列分析结果的说服力有限,本研究利用三对病毒相关性肝细胞癌的基因芯片数据集筛选在肝细胞癌中表达失调的基因,并进行功能富集分析和临床相关性分析,为深入研究诊断和新药研究的潜在生物标志物提供了理论依据。

1 材料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 芯片数据来源:基于美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 负责管理的基因表达综合数据库 (gene expression omnibus database, GEO) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), 通过筛选分析获取所需数据。

1.1.2 纳入和排除标准:选取来自 GEO 数据库的三个病毒相关性肝细胞癌的表达芯片,纳入标准:病毒相关性肝细胞癌的表达芯片,包括 GSE84402 (肝癌组织 13 例、癌旁组织 13 例), GSE62232 (肝癌组织 29 例、癌旁组织 10 例) 和 GSE19665 (肝癌组织 10 例、癌旁组织 10 例), 三个数据集都是基于 GPL570 芯片平台 (affymetrix human genome U133 plus 2.0 Array), 含有 52 个肝细胞癌肿瘤组织和 33 个肝细胞癌旁组织 (对照组), 本研究不涉及伦理学规范相关内容。

1.2 方法

1.2.1 检索方法: GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>) 是 GEO 数据库自带的在线分析工具,

可以用两组或多组间的比较以期获得差异基因。

1.2.2 文献评价:三个数据集分别用 GEO2R 进行了病毒相关性肝细胞癌组织与癌旁组织的差异分析。本研究选取满足 $|\log_2(\text{foldchange})| \geq 1.0$, $P < 0.05$ 的基因作为差异基因。用在线工具韦恩图 (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) 来绘制三个数据集的共同差异基因。

1.3 统计学分析 本研究中,应用 DAVID 对这些差异基因进行功能富集和生物学分析,基因数大于 10, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3.1 GO 和 KEGG 通路的富集分析: DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 是一个在线生物信息数据库,它集成了生物数据和分析工具。GO 用于基因的生物信息学分析和功能富集,KEGG 是一个存储由基因组测序产生的大规模分子数据集的数据库,主要用于探索生物系统的高级功能和用途。

1.3.2 蛋白-蛋白互作网络构建: STRING (<http://www.string-db.org/>) 互作基因检索工具用于构建蛋白-蛋白互作网络。综合评分 > 0.9 的互作网络被认为具有统计学意义。利用 Cytoscape (<http://www.cytoscape.org/>) 对分子互作网络进行可视化分析,同时采用 CytoHubba 插件,用来计算蛋白之间的节点。

1.3.3 关键基因的筛选与分析:蛋白互作网络中,连接度排名前 20 的基因被鉴定为关键基因。基于 cBioPortal 数据库 (<http://www.cbioportal.org/>) 分析关键基因的总生存率和无病生存率, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 筛选差异表达基因 本研究中选取了来自 GEO 数据库的三个 mRNA 表达数据集 GSE84402, GSE62232 和 GSE19665。利用 GEO2R 工具分别鉴定出 1218, 1765 和 2616 个与病毒相关性肝细胞癌的差异表达基因,采用韦恩图绘制三个数据集共有的差异基因 423 个,见图 1。

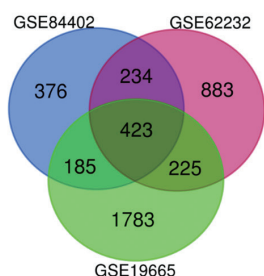


图1 病毒相关性肝细胞癌差异基因的韦恩图

2.2 蛋白-蛋白互作网络的构建和关键基因的筛选 为了探索这些差异基因的潜在作用关系,利用

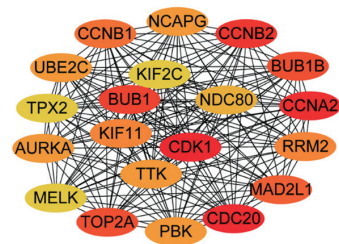


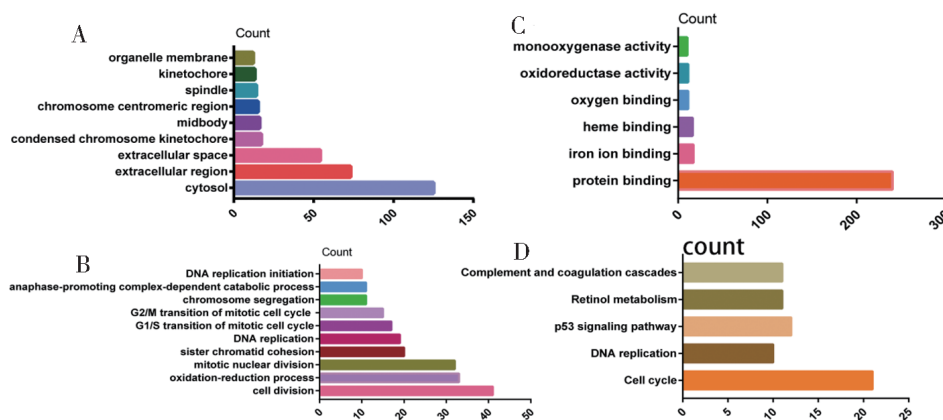
图2 关键基因的蛋白互作网络

String 数据库对共同差异基因进行蛋白-蛋白互作网络的构建,结果表明这些分子间存在较为密切的

相互作用关系。通过 CytoHubba 模块, 根据分子间的连接度, 选取连接度前 20 的基因作为关键基因, 见图 2。

2.3 GO 和 KEGG 通路富集分析 见图 3。利用 DAVID 对差异基因进行 GO 和 KEGG 通路功能富集分析。结果显示差异基因主要富集于细胞质, 以及

胞质外间隙区域, 见图 3A; 同时, 差异基因主要参与细胞分裂以及氧化还原等细胞生物学过程中, 见图 3B 所示; 分析显示, 差异基因主要参与蛋白结合以及铁离子结合等分子功能中, 见图 3C 所示。此外, KEGG 通路分析表明, 差异基因主要富集于细胞过程以及 DNA 复制和 P53 信号通路中, 见图 3D 所示。



A. 细胞成分分析; B. 细胞生物学过程; C. 分子功能分析; D. KEGG 通路富集分析

图3 GO 和 KEGG 通路富集分析

2.4 关键基因的临床分析 见表 1。为了进一步评估关键基因的预后价值, 采用 K-M 生存分析的方法对关键基因的总生存率和无病生存率进行分析, 结果表明 CDK1, CDC20, BUB1, BUB1B, MAD2L1, CCNB1, RRM2, UBE2C, NCAPG, TTK, PBK, NDC80, TPX2, MELK 和 KIF2C 的异常表达对肝细胞癌的总生存率都有较显著影响。因无病生存率在病人的预后评价中越来越得到重视, 随后对这些关键基因进行无病生存率的分析, 结果表明 BUB1, BUB1B, CDC20, NCAPG, TPX2 和 UBE2C 的异常表达与肝细胞癌病人的无病生存率显著相关 ($P < 0.05$)。

表 1 关键基因生存分析信息表

基因名	总生存率 P 值	无病生存率 P 值
CDK1	1.24E-03	0.248
CDC20	3.52E-05	4.96E-03
BUB1	2.29E-04	4.77E-03
BUB1B	5.29E-04	5.20E-05
MAD2L1	0.03	0.0337
CCNB1	1.27E-04	0.0192
RRM2	0.0116	0.0115
UBE2C	4.16E-03	1.57E-04
NCAPG	1.65E-04	1.29E-03
TTK	1.27E-04	1.03E-03
PBK	1.89E-03	0.0757
NDC80	2.25E-03	0.443
TPX2	4.65E-04	2.37E-05
KIF2C	2.80E-08	0.106
MELK	1.88E-02	0.0208

3 讨论

近年来研究表明肝细胞癌的发生是多基因、多途径参与的过程^[8], 目前其发生和发展的具体机制还有待进一步阐明^[9]。尽管肝细胞癌的诊断和治疗水平有所提高, 但其预后效果仍不理想^[10]。因此, 筛选和鉴定出与肝细胞癌发生及预后相关的分子标志物对了解肝细胞癌的发展过程非常重要。

本研究中, 利用生物信息学分析方法, 筛选出 423 个共同差异表达的基因, 最终鉴定出连接度最高的 20 个关键基因, 随后通过总生存率和无病生存率相关性分析, 结果表明 BUB1, BUB1B, CDC20, NCAPG, TPX2 和 UBE2C 在肝细胞癌肿瘤组织中过表达与病毒性肝细胞癌患者的不良预后具有显著相关性 ($P < 0.05$)。针对筛选出的上述六个基因, 搜索阅读文献, 有研究报道, BUB1B 是正常有丝分裂中所必需的基因, 主要编码参与纺锤体检查点功能的激酶, 与肝细胞癌、胰腺癌以及肺腺癌的不良预后有关^[11-13]。CDC20 编码的蛋白充当调节蛋白, 在细胞周期的多个点与蛋白质相互作用, 通过促进核转位和 β -连环蛋白的反式激活, 维持 CD44⁺ 前列腺癌干细胞的自我更新能力, 在皮肤鳞状细胞癌中通过 CDC20 的下调, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而抑制细胞增殖, 诱导细胞周期停滞, 促进细胞凋亡和降低迁移能力^[14-15]。NCAPG 编码缩合蛋白复合物的亚基, 其负责有丝分裂和减数分裂期间染色体的浓缩和稳定, 其异常表达与肝细胞癌的病理学 T 分期和组织学分级密切相关^[16]。TPX2 是

细胞凋亡过程中微管正常组装所必需的,有研究报道可通过沉默 TPX2 基因,抑制 Wnt 信号通路,调节细胞周期蛋白和凋亡相关蛋白,从而抑制肝癌细胞增殖,诱导细胞凋亡,而且沉默 TPX2 可以负调节 PI3K / AKT 并激活 p53 信号通路,抑制乳腺癌细胞增殖从而加速细胞凋亡^[17-18]。UBE2C 编码的蛋白质是破坏有丝分裂细胞周期蛋白和细胞周期进展所必需的,有研究表明 UBE2C 通过失调 - 自噬,从而抑制小细胞肺癌的进展,此外 UBE2C 在直肠癌中过表达,其受 miR-381 调节,会抑制细胞增殖,侵袭和促进细胞凋亡^[19-20]。

综上所述,多项研究已表明 BUB1, BUB1B, CDC20, NCAPG, TPX2 和 UBE2C 这六个基因参与了多种肿瘤的发生和发展,但其在肝细胞癌的功能和作用尚不明确。而本研究通过 GEO 数据库的三个病毒性肝细胞癌的芯片阵列进行生物信息学分析,并通过临床相关性验证,鉴定出 BUB1, BUB1B, CDC20, NCAPG, TPX2 和 UBE2C 在病毒相关性肝细胞癌中均高表达,其过表达对肝细胞癌患者的整体生存和无病生存都起着重要作用。本研究结果可能为病毒相关性肝细胞癌提供了新的预后生物标志物和潜在治疗靶点,后续我们会通过分子生物学实验及动物实验来进一步验证。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] HIOTIS S P, RAHBARI N N, VILLANUEVA G A, et al. Hepatitis B vs. Hepatitis C infection on viral hepatitis-associated hepatocellular carcinoma[J]. BMC Gastroenterology, 2012, 12(1): 64.
- [3] ROXBURGH P, JEFFERY EVANS T R. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: are we making progress[J]. Advances in Therapy, 2008, 25(11): 1089-1104.
- [4] GUO Xinggang, WANG Zhiheng, ZHANG Jianing, et al. Upregulated KPNA2 promotes hepatocellular carcinoma progression and indicates prognostic significance across human cancer types[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2019, 51(3): 285-292.
- [5] LI Y B, SUN F N, MA X Y, et al. MiR-888 promotes cell migration and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting SMAD4[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2019, 23(5): 2020-2027.
- [6] MA Meilin, XU Haixia, LIU Geng, et al. Metabolism-induced tumor activator 1 (MITA1), an energy stress-inducible long noncoding RNA, Promotes hepatocellular carcinoma metastasis[J]. Hepatology (Baltimore, Md.), 2019, 70(1): 215-230.
- [7] ANDREU-PEREZ J, POON C C, MERRIFIELD R D, et al. Big data for health[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2015, 19(4):1193-1208.
- [8] 沈海涛, 焦荣红, 陆志成, 等. 原发性肝癌患者外周血 CD39⁺, CD73⁺ 调节性 T 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞的表达及其与肝损伤的相关性 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1):10-13.
SHEN Haitao, JIAO Ronghong, LU Zhicheng, et al. Correlation between the expression of peripheral blood CD39⁺ and CD73⁺ in regulatory T cells and nature kill cell in patients with hepatocellular carcinoma and liver injury [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(1):10-13.
- [9] 张鑫浩, 张涛元, 李俏, 等. 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 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(4):26-31.
ZHANG Xinhao, ZHANG Taoyuan, LI Qiao, et al. Screening, identification and bioinformatics analysis of key biomarkers for hepatocellular carcinoma based on GEO chip data [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(4):26-31.
- [10] 王蓉, 蔡高涛, 钟小青, 等. 血清 AFP-L3 和 GP-73 联合检测对原发性肝癌诊断的 Meta 分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2):72-75, 78.
WANG Rong, CAI Gaotao, ZHONG Xiaoqing, et al. Meta analysis of combined detection of serum AFP-L3 and GP-73 in diagnosis of primary liver cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(2):72-75, 78.
- [11] CHEN Zide, CHEN Jiehua, HUANG Xuan, et al. Identification of potential key genes for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma by bioinformatics analysis[J]. Journal of Computational Biology, 2019, 26(5): 485-494.
- [12] QIU Jiannan, ZHANG Shaopeng, WANG Peng, et al. BUB1B promotes hepatocellular carcinoma progression via activation of the mTORC1 signaling pathway[J]. Cancer Medicine, 2020, 9(21): 8159-8172.
- [13] SONG Yingjian, TAN Juan, GAO Xinhui, et al. Integrated analysis reveals key genes with prognostic value in lung adenocarcinoma[J]. Cancer Management and Research, 2018, 10: 6097-6108.
- [14] ZHANG Qin, HUANG Hai, LIU Ao, et al. Cell division cycle 20 (CDC20) drives prostate cancer progression via stabilization of β -catenin in cancer stem-like cells[J]. E Bio Medicine, 2019, 42: 397-407.
- [15] CHEN Zide, CHEN Jiehua, HUANG Xuan, et al. Identification of potential key genes for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma by bioinformatics analysis[J]. Journal of Computational Biology, 2019, 26(5): 485-494.
- [16] GONG Chengwu, AI Jiyuan, FAN Yun, et al. NCAPG promotes the proliferation of hepatocellular carcinoma

- through PI3K/AKT signaling[J]. *Onco Targets and Therapy*, 2019, 12: 8537-8552.
- [17] HUANG Danhong, JIAN Jie, LI Shuang, et al. TPX2 silencing exerts anti-tumor effects on hepatocellular carcinoma by regulating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2019, 44(6): 2113-2122.
- [18] CHEN Miaomiao, ZHANG Hongqin, ZHANG Guihong, et al. Targeting TPX2 suppresses proliferation and promotes apoptosis via repression of the PI3K/AKT/P21 signaling pathway and activation of p53 pathway in breast cancer[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 507(1/4): 74-82.
- [19] JIN Dan, GUO Jiwei, WU Yan, et al. UBE2C, directly targeted by miR-548e-5p, increases the cellular growth and invasive abilities of cancer cells interacting with the EMT marker protein zinc finger E-box binding homeobox 1/2 in NSCLC[J]. *Theranostics*, 2019, 9(7): 2036-2055.
- [20] ZHANG Yan, TIAN Suli, LI Xiaodong, et al. UBE2C promotes rectal carcinoma via miR-381[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2018, 19(3): 230-238.
- 收稿日期: 2020-08-22
修回日期: 2021-06-08
-
- (上接第86页)
- YANG Yunfeng, LIU Juhua, LIU Li, et al. Effect of ultra-low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on dysphagia in elderly patients with acute cerebral infarction and quality of life [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2020, 26(3): 54-59.
- [8] POYURAN R, SRINIVAS B H, BADHE B A. Vasculitis causing massive infarction: a rare presentation of primary cerebral phaeohyphomycosis[J]. *Tropical Doctor*, 2018, 48(1): 40-43.
- [9] XU Ji, ZHANG Yuan, LIANG Zhouyuan, et al. Normobaric hyperoxia retards the evolution of ischemic brain tissue toward infarction in a rat model of transient focal cerebral ischemia[J]. *Neurological Research*, 2016, 38(1): 75-79.
- [10] LIN Tingchun, LEE J D, LIN Yahui, et al. Timing of symptomatic infarct swelling following intravenous thrombolysis in acute middle cerebral artery infarction: A case-control study[J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2017, 23(7): 814-820.
- [11] SU Yingying, FAN Linlin, ZHANG Yunzhou, et al. Improved neurological outcome with mild hypothermia in surviving patients with massive cerebral hemispheric infarction[J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 457-463.
- [12] 程小兵, 罗娟娟, 陈燕, 等. 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化关系研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(2): 173-177.
- CHENG Xiaobing, LUO Juanjuan, CHEN Yan, et al. Relationship among small and dense low density lipoprotein cholesterol, homocysteine and carotid atherosclerosis [J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2021, 13(2): 173-177.
- [13] KAUW F, BENNINK E, DE JONG H, et al. Intracranial cerebrospinal fluid volume as a predictor of malignant middle cerebral artery infarction[J]. *Stroke*, 2019, 50(6): 1437-1443.
- [14] 张珊珊, 季一飞, 张翼, 等. 音猬因子、小而密低密度脂蛋白胆固醇、25-羟维生素D、转铁蛋白水平与老年急性脑梗死患者病情严重程度及预后的关系研究 [J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(1): 33-36.
- ZHANG Shanshan, JI Yifei, ZHANG Yi, et al. The association of the levels of SHH, sdLDL, 25 (OH) D and TRF with severity and prognosis of elderly patients with acute cerebral infarction [J]. *Practical Journal of Clinical Medicine*, 2020, 17(1): 33-36.
- [15] 阎其均, 朱付英, 胡明林. 冠心病患者血清 sdLDL-C 水平与冠状动脉病变程度的关系及其预后评价价值 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(7): 1003-1004.
- YAN Qijun, ZHU Fuying, HU Minglin. The relationship between serum sdLDL-C level and the degree of coronary artery disease in patients with coronary heart disease and its prognostic value[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2021, 18(7): 1003-1004.
- [16] 王宇鹏, 王宏波, 石婷, 等. 血清 HCY 及 LP(a) 的水平与冠心病的严重程度的相关性研究 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(2): 1-3.
- WANG Yupeng, WANG Hongbo, SHI Ting, et al. The research of correlation of serum homocysteine and lipoprotein (a) level with severity of coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Journal of Hunan Normal University(Medical Science)*, 2021, 18(2): 1-3.
- [17] LI Weijuan, JIN Cheng, VAIDYA A, et al. Blood pressure trajectories and the risk of intracerebral hemorrhage and cerebral infarction: a prospective study[J]. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 2017, 70(3): 508-514.
- [18] LI Zhiguo, ZHOU Xia. Correlation between the condition of patients with acute cerebral infarction and serum β 2-microglobulin levels[J]. *Journal of Acute Disease*, 2016, 5(4): 281-285.
- [19] 陈霏, 王碧. 血清 PDGF 及 SDF-1 水平与急性脑梗死患者脑侧支循环建立的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(1): 82-85.
- CHEN Fei, WANG Bi. Study on the correlation between levels of PDGF and SDF-1 in serum and the establishment of cerebral collateral circulation in patients with acute cerebral infarction [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(1): 82-85.
- 收稿日期: 2021-05-25
修回日期: 2021-08-30