

基于生物学信息分析筛选晚期肝细胞癌患者接受 PD-1 抑制剂治疗后糖酵解相关基因差异表达并构建生存获益模型与验证

吴翠婷, 周雪辉, 张婉馨 (南方医科大学珠江医院药剂科, 广州 510280)

摘要: **目的** 基于糖酵解基因构建风险评分模型, 对经程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂治疗后的晚期肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者的生存获益状况进行预测分析。 **方法** 从癌症基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 选取 369 例接受 PD-1 抑制剂治疗的 HCC 患者和 50 例正常肝组织的临床数据和高通量测序数据, 患者年龄 53 ~ 72 (69.23 ± 6.61) 岁; 使用“limma”R 包进行差异分析, 筛选出肝细胞癌组织中异常表达的糖酵解相关基因, 将获得的基因进行多因素 COX 回归分析; 利用 LASSO 分析筛选关键预测因子, 以验证以上糖酵解相关基因是否与生存获益相关; 以数据库的中值风险评分作为阈值, 将患者分为高风险和低风险组, 构建风险模型, 利用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线评估基因特征对总体生存的预测价值; 构建列线图模型来预测患者生存获益情况并进行模型验证。 **结果** 鉴定 HCC 中差异表达的糖酵解相关基因发现, 与正常肝组织相比, 前 10 个上调基因中 S100P 和 SPP1 在 HCC 组织中高表达, 而 PLA2G2A 和 APOA4 在 HCC 组织中表达下调; 在前 10 个下调基因中, SPP2, LECT2, SLC10A1, CYP2A6, CYP3A4, HSD17B13, CYP2A7 和 IYD 表达显著下调, 而 CYP7A1 表达在肿瘤组织中相对于正常肝组织明显上调; 多因素分析结果发现高表达的 SPP1, TMEM92 和 EGLN3 预示着 HCC 患者的不良预后, 而 SPP2, LECT2, SLC10A1, CYP3A4, HSD17B13 和 IYD 的高表达预测 HCC 患者的预后更佳 (均 $P < 0.05$); 利用 LASSO 筛选确定了与 HCC 糖酵解相关的 6 个差异表达基因 (SPP2, LECT2, SLC10A1, CYP3A4, HSD17B13 和 IYD); 风险模型显示, 随着风险评分的升高, 患者生存时间呈逐渐下降趋势, 随访结果为死亡的患者比例逐渐升高, 两组患者中 6 个基因的表达水平存在显著差异, 表明它们与风险评分密切相关, 是预后模型中的关键分子; 生存曲线结果显示低危组患者总生存时间显著高于高危组患者, Log-Rank $\chi^2=4.933$, $P < 0.001$; 列线图预测模型中六种基因预测总分 430 分, 对应生存获益概率为 73.98%, 经验证模型安全可靠, 实用性强。 **结论** 通过评估晚期 HCC 患者经 PD-1 抑制剂治疗后糖酵解相关基因水平以及风险评分建立了列线图预测模型, 揭示糖酵解相关基因可以预测 HCC 患者的生存获益状况, 对患者的预后有一定的指示意义。

关键词: 肝细胞癌; 糖酵解相关基因; 程序性细胞死亡蛋白-1 抑制剂

中图分类号: R735.7; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 05-034-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.007

Differential Expression of Glycolysis-related Genes in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with PD-1 Inhibitors Screened Based on Biological Information Analysis, and Survival Benefit Model Constructed and Verified

WU Cuiting, ZHOU Xuehui, ZHANG Wanxin

(Department of Pharmacy, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China)

Abstract: Objective To construct a risk scoring model based on glycolytic genes and predict the survival benefits of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) patients treated with programmed cell death protein 1 (PD-1) inhibitors. **Methods** Clinical data and high-throughput sequencing data of 369 HCC patients receiving PD-1 inhibitor and 50 normal liver tissues were selected from the cancer genome atlas (TCGA). The patients were 53 ~ 72 (69.23 ± 6.61) years old. “limma” R package was used for differential analysis, and the abnormal expression of glycolysis-related genes in hepatocellular carcinoma tissues was screened out, and the obtained genes were analyzed by COX multivariate regression. LASSO analysis was used to screen key predictors to verify whether the above glycolysis-related genes were associated with survival benefits. With the median risk score of the database as the threshold, patients were divided into high risk and low risk groups. A risk model was constructed, and Kaplan-Meier method was used to draw a survival curve to evaluate the predictive value of genetic characteristics on overall survival. A line graph model was constructed to predict the survival benefits of patients and the model was verified. **Results**

作者简介: 吴翠婷 (1992-), 女, 本科, 药师, 研究方向: 药学, E-mail: swrhip@httpnet-163.com.cn.

Compared with normal liver tissues, the first 10 up-regulated genes S100P and SPP1 were highly expressed in HCC tissues, while PLA2G2A and APOA4 were down-regulated in HCC tissues. Among the top 10 down-regulated genes, the expressions of SPP2, LECT2, SLC10A1, CYP2A6, CYP3A4, HSD17B13, CYP2A7 and IYD were significantly down-regulated, while the expression of CYP7A1 was significantly up-regulated in tumor tissues compared with normal liver tissues. Multivariate analysis showed that high expression of SPP1, TMEM92 and EGLN3 predicted poor prognosis of HCC patients, while high expression of SPP2, LECT2, SLC10A1, CYP3A4, HSD17B13 and IYD predicted better prognosis of HCC patients (all $P < 0.05$). Six differentially expressed genes (SPP2, LECT2, SLC10A1, CYP3A4, HSD17B13 and IYD) related to HCC glycolysis were identified by LASSO screening. The risk model showed that with the increase of risk score, the survival time of patients showed a gradual downward trend, and the proportion of patients who died as a result of follow-up gradually increased. There were significant differences in the expression levels of 6 genes between the two groups of patients, indicating that they were closely related to risk score and were key molecules in the prognosis model. The survival curve showed that the total survival time of low-risk group was significantly higher than that of high-risk group (Log-Rank $\chi^2 = 4.933$, $P < 0.001$). The total score of the six genes predicted in the line graph prediction model was 430, and the survival benefit probability was 73.98%, which proved that the model was safe, reliable and practical. **Conclusion** By evaluating the level of glycolytic-related genes and risk scores in advanced stage HCC patients treated with PD-1 inhibitors, a line graph prediction model was established, revealing that glycoly-related genes can predict the survival benefit of HCC patients, which has certain indicative significance for the prognosis of patients.

Keywords: hepatocellular carcinoma; glycolytic related genes; programmed cell death protein-1 inhibitor

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的原发性肝癌类型, 对人类健康有着严重威胁^[1]。作为一种免疫检查点分子, 程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 在加强耐受性以及降低免疫系统功能方面发挥着重要作用^[2], 为 HCC 患者带来希望。但肿瘤细胞为了满足自身生长需要, 会改变代谢途径, 包括糖酵解以及脂肪酸代谢等^[3]。因而, 尽管肝癌治疗不断取得进展, 但肝癌患者的长期生存率仍然较低^[4]。近几年的研究显示, 糖酵解相关风险评分在预测各种实体瘤的预后方面表现出色。如 LIU 等^[5]人开发了一种与糖酵解相关的四基因特征以预测肺腺癌患者的预后, 结果显示出较好的准确性; 同样, CHEN 等^[6]人建立了包含 7 个糖酵解相关基因的预测模型, 在他们最近的研究中表明可以有效预测结肠腺癌的预后。由此可见, 糖酵解在癌症的增殖、生长、侵袭和治疗中起着重要作用, 深入了解 HCC 中的糖酵解有助于揭示 HCC 的发病机制和潜在治疗途径以及耐药机制。因此, 这篇研究将基于生物学信息分析筛选糖酵解相关基因, 以此探讨 PD-1 抑制剂治疗晚期肝细胞癌患者后的生存获益, 分析其指导预后和治疗的意义。

1 材料与方法

1.1 资料来源 于癌症基因组图谱 (the cancer genome Atlas, TCGA) 数据库获取 369 例 HCC 患者和 50 例正常肝组织的临床数据和高通量测序数据, 患者年龄 53 ~ 72 (69.23 ± 6.61) 岁。这篇研究经南方医科大学珠江医院伦理委员会批准 (1564HF26)。数据集的纳入标准: ①均接受了 PD-1 抑制剂治疗; ②经病理检查均证实为 HCC 晚期; ③临床病理特

征完整 (肿瘤分期、治疗模式等)。排除标准: ①数据库样本数据无效或不足; ②除 PD-1 抑制剂外还进行其他联合治疗的患者。

1.2 研究方法 利用 TCGA 数据库提取糖酵解相关基因的表达水平并进行相关性检验。使用 “limma” R 包对 369 个肿瘤组织和 50 个正常肝组织的基因数据进行差异分析。筛选出肝细胞癌组织中异常表达的糖酵解相关基因 [错误发现率 < 0.05 , $\log_2\text{fold change} (\log_2\text{FC}) > 1$]。

1.3 统计学分析

1.3.1 通过 LASSO 分析筛选关键预测因子: 结合 R 语言的 “glmnet” 包, 采用 Lasso COX 回归进一步降维。模型的惩罚参数 (λ) 选取最低标准。接着使用 “survival” 和 “survminer” 包对关键预测因子进行生存分析, 以此验证不同糖酵解相关基因是否与生存获益相关。

1.3.2 风险评分模型的构建和验证: 将符合条件的因子重新计算系数以获得预后模型, 每个患者的风险评分均由回归系数 (β) 加权后得出。以数据库的中值风险评分作为阈值, 将患者分为高风险组和低风险组。接着使用 “survminer” 包进行最佳分离统计, 将基因表达量分为高组和低组, 最后利用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 评估基因特征对总体生存情况的预测价值。

1.3.3 糖酵解相关基因列线图的建立与验证: 构建列线图模型来预测患者生存获益情况, 绘制随时间变化的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 并计算 ROC 曲线下的面积, 以此验证列线图的准确度; 利用校准曲线比较列线图模型预测和观察结果, 以验证列线图的校准度;

采用临床决策曲线分析法验证模型的预测可靠度。

2 结果

2.1 鉴定 HCC 中差异表达的糖酵解相关基因 基于糖酵解评分的 HCC 样本基因表达模式, 确定了前 10 个上调和前 10 个下调的糖酵解相关差异表达基因, 见表 1。与正常肝组织相比, 前 10 个上调基因中 S100P 和 SPP1 在 HCC 组织中高表达, 而 PLA2G2A 和 APOA4 在 HCC 中表达下调; 在前 10 个下调基因中, SPP2, LECT2, SLC10A1, CYP2A6, CYP3A4, HSD17B13, CYP2A7 和 IYD 表达显著下调, 而 CYP7A1 表达在肿瘤组织中相对于正常肝组织明显上调。

2.2 多因素 COX 分析以及预测因子的筛选 多因素分析结果显示高表达的 SPP1, TMEM92 和 EGLN3 预示着 HCC 患者的不良预后, 而 SPP2, LECT2, SLC10A1, CYP3A4, HSD17B13 和 IYD 的高表达预测 HCC 患者的预后更佳(均 $P < 0.05$),

表 2

多因素分析结果

上调基因	HR	95%CI	P 值	下调基因	HR	95%CI	P 值
PLA2G2A	0.936	0.498 ~ 0.998	0.890	SPP2	0.582	0.324 ~ 0.867	0.002
S100P	1.326	1.067 ~ 3.489	0.112	LECT2	0.593	0.451 ~ 0.778	0.003
SPP1	2.079	1.426 ~ 3.874	< 0.001	SLC10A1	0.579	0.394 ~ 0.923	0.003
C2CD4A	1.331	1.029 ~ 2.948	0.113	CYP2A6	0.943	0.459 ~ 0.976	0.731
APOA4	1.174	1.774 ~ 2.953	0.465	CYP7A1	0.724	0.557 ~ 0.961	0.067
MUC13	1.259	1.067 ~ 3.962	0.320	CYP3A4	0.661	0.407 ~ 0.826	0.019
GCNT3	1.416	1.025 ~ 3.934	0.041	HSD17B13	0.629	0.573 ~ 0.992	0.012
SLC6A8	1.443	1.039 ~ 2.958	0.071	CYP2A7	0.866	0.681 ~ 0.964	0.414
TMEM92	1.439	1.140 ~ 2.939	0.041	RTP3	0.752	0.483 ~ 0.976	0.115
EGLN3	1.822	1.556 ~ 3.835	< 0.001	IYD	0.667	0.323 ~ 0.989	0.022

2.3 构建基于糖酵解相关基因的风险评分模型 根据个体预后风险评分以中位数为临界值分为高风险组和低风险组, 见图 1A; 患者的生存状况被标记为点图, 见图 1B; 随着风险评分的升高, 患者生存时间呈逐渐下降趋势, 随访结果为死亡的患者比例逐渐升高; 图 1C 基因热图显示, 两组患者基因的表达水平存在显著差异, 表明它们与风险评分密切相关, 是预后模型中的关键因素。

2.4 风险评分模型的评价 根据中位风险评分, 将患者分为高危组和低危组, 利用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 结果显示低危组患者总生存时间显著高于高危组患者 ($\text{Log-Rank } \chi^2 = 4.933, P < 0.001$), 表明风险评分模型可以有效预测 HCC 患者的预后, 见图 2。

2.5 列线图模型的构建 基于上述分析结果, 构建

见表 2。利用 LASSO 进一步筛选, 确定了与 HCC 糖酵解相关的 6 个差异表达基因 (SPP2, LECT2, SLC10A1, CYP3A4, HSD17B13 和 IYD)。

表 1 HCC 中差异表达的糖酵解相关基因

上调基因	logFC	P 值	下调基因	logFC	P 值
PLA2G2A	2.47	< 0.001	SPP2	-2.74	< 0.001
S100P	2.20	< 0.001	LECT2	-2.10	< 0.001
SPP1	1.97	< 0.001	SLC10A1	-2.02	< 0.001
C2CD4A	1.96	< 0.001	CYP2A6	-1.94	< 0.001
APOA4	1.95	< 0.001	CYP7A1	1.94	< 0.001
MUC13	1.94	< 0.001	CYP3A4	-1.90	< 0.001
GCNT3	1.86	< 0.001	HSD17B13	-1.87	< 0.001
SLC6A8	1.76	< 0.001	CYP2A7	-1.75	< 0.001
TMEM92	1.68	< 0.001	RTP3	-1.71	< 0.001
EGLN3	1.61	< 0.001	IYD	-1.60	< 0.001

列线图预测模型。图 3 结果显示, 以下六种基因预测总分 430 分, 对应生存获益概率为 73.98%。

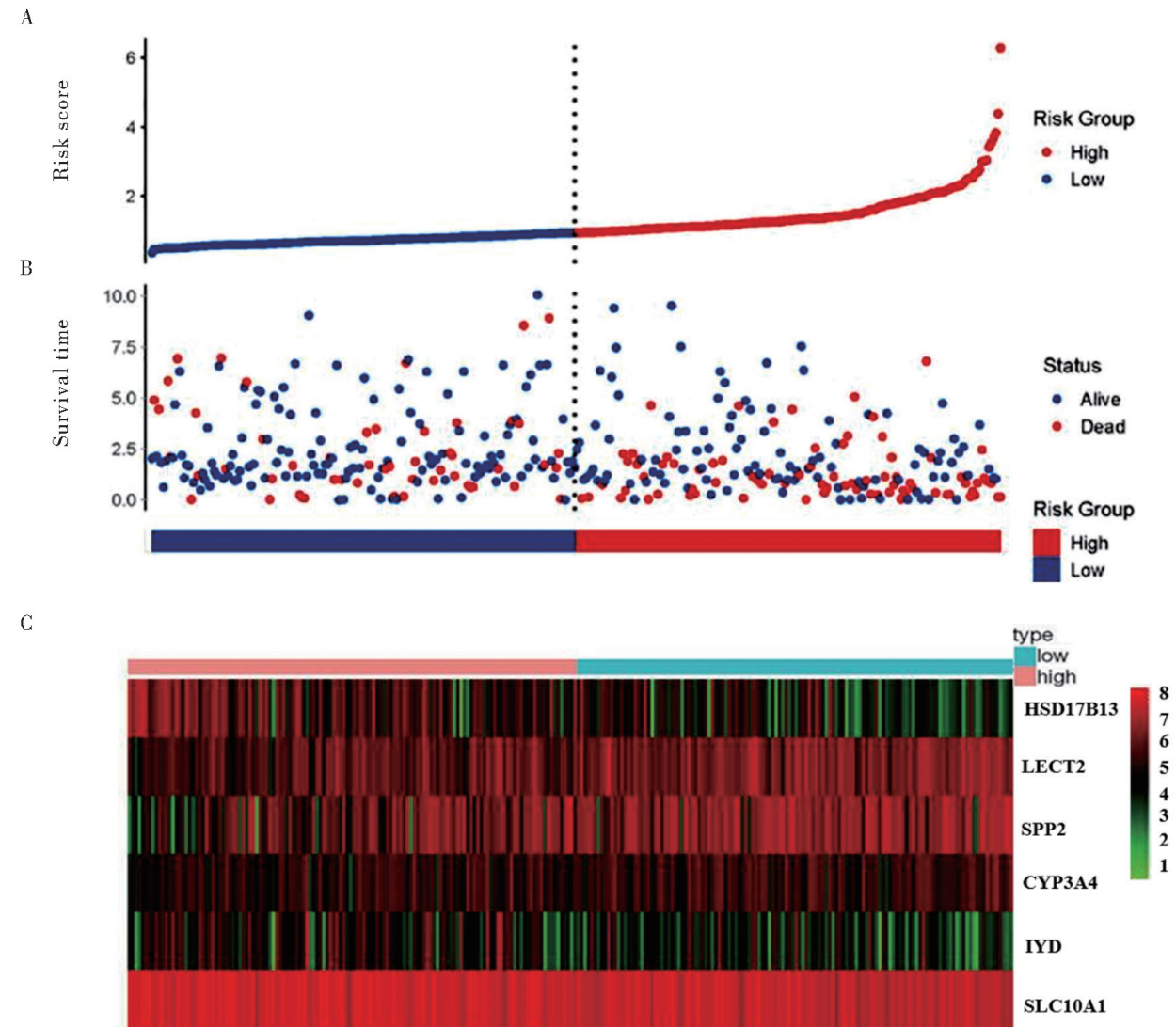
2.6 列线图模型的验证 通过 ROC 曲线的绘制对模型区分度进行评价, AUC 为 0.740 (95%CI: 0.687 ~ 0.792, $P < 0.001$), C-index 为 0.814, 大于 0.75, 模型区分度较高, 见图 4A; 对预测模型的校准曲线进行检验: $\chi^2 = 5.035, P = 0.442$, 见图 4B; 通过绘制临床决策曲线可以看出, 预测模型距极端曲线较远, 当阈值率在 13% ~ 85% 时使用列线图模型预测生存获益的净获益率较高, 由此可见模型安全可靠, 实用性强, 见图 4C。

3 讨论

肝细胞癌 (HCC) 是最常见的原发性肝癌, 是全球癌症负担的主要原因。晚期 HCC 仍然是一种致命疾病, 部分原因是数十年来治疗选择有限^[7]。

尽管通过手术（包括切除和肝移植）以及消融技术在某些早期疾病病例中是可以治愈的，但复发率仍然很高^[8]。最近，随着更好地了解这些肿瘤的生物学特性，HCC 的治疗前景发生了重大转变。在

HCC 患者的治疗中除了分子靶向药物外，免疫检查点抑制剂显示出较为突出的治疗效果，并在晚期阶段获得批准。例如，PD-1 抑制剂被证明作为二线治疗具有生存获益^[9]。



A: 患者的风险评分分布; B: 患者生存状态分布; C: 六种糖酵解相关基因与风险分组相关性热图

图1 基于糖酵解相关基因的风险模型

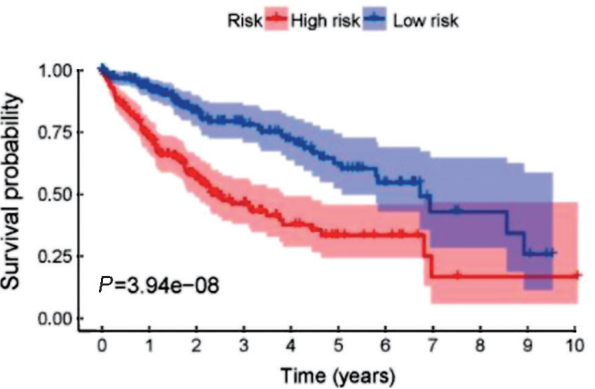


图2 高危组和低危组患者的生存曲线

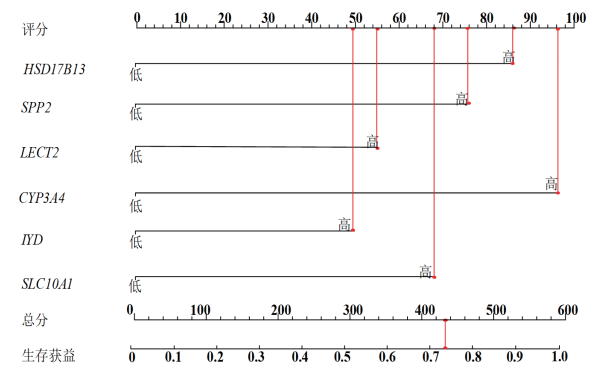
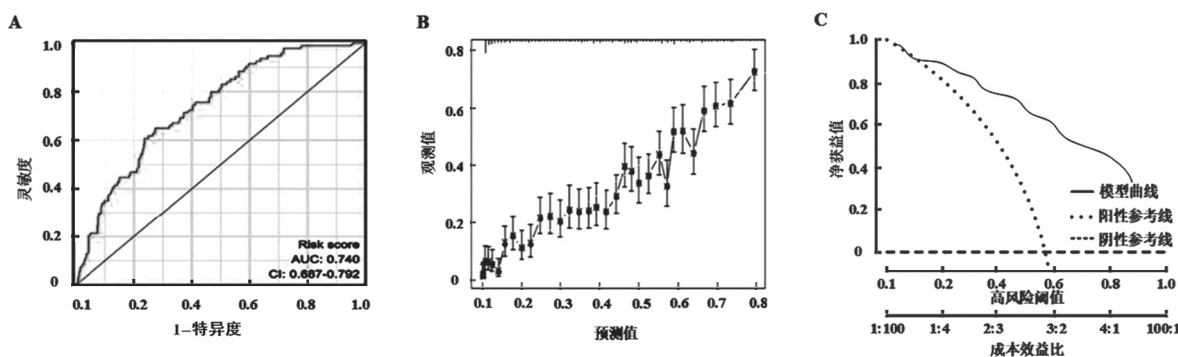


图3 基于糖酵解相关基因预测生存获益的列线图模型



A: 区分度分析; B: 校准度分析; C: 决策曲线分析

图4 预测模型验证

此外, HCC 的治疗面临诸多挑战的原因之一就是患者的预后难以预测, 给临床管理和临床决策带来困难。最近的数据表明, 葡萄糖代谢重编程, 尤其是有氧糖酵解, 在低氧环境下 HCC 的发生和发展中具有重要意义, 基因富集分析比较的结果表明, 糖酵解在 HCC 中更为活跃, 可以促进肿瘤的恶性行为^[10]。这是由于糖酵解增强可促进癌细胞快速利用葡萄糖产生丰富的 ATP, 为癌细胞提供了丰富的细胞结构, 有益于癌细胞增殖以及存活所必需的生物合成。因此, 发现 HCC 糖酵解的关键调节剂非常重要。在这项研究中, 发现具有高糖酵解基因特征的肿瘤样本在 HCC 中的总生存时间显著缩短, 利用 TCGA 数据, 确定了与 HCC 糖酵解相关的 6 个差异表达基因 (SPP2, LECT2, SLC10A1, CYP3A4, HSD17B13 和 IYD), 而且这些基因的高表达与 HCC 患者的生存获益密切相关。

LECT2 是一种主要由肝细胞产生的分泌蛋白, 通常在血管细胞、内皮细胞中表达。大量研究表明, LECT2 与多种癌症的进展有关。例如, LECT2 被认为是结肠腺癌的潜在预后风险生物标志物之一^[11]。其可通过多种机制在 HCC 中发挥抑癌作用, 如 LECT2 通过抑制血管生成进而抑制 HCC 中的肿瘤生长, 此外还可控制炎症性单核细胞, 因此低表达的 LECT2 的 HCC 患者具有更高的分级和炎症浸润^[12]。然而, 目前还没有关于 LECT2 在 HCC 中的作用系统和全面的研究。因此, 有必要进一步探讨 LECT2 在 HCC 中的潜在机制。

由基因 SLC10A1 编码的牛磺胆酸钠协同转运多肽 (sodium taurocholate cotransport polypeptide, NTCP) 是乙型肝炎病毒的受体, 相关报道显示^[13], 肿瘤组织中较低水平的 NTCP 表达与 HCC 患者较差的术后存活率相关。此外, NTCP 在 HCC 中的异位表达会抑制肿瘤细胞的增殖和生长。与这篇研究结果一致, 即 SLC10A1 在 HCC 肿瘤组织中的表达降低。

根据以往研究结果显示, CYP3A4 主要表达于肝脏和肠道, 其酶类参与约 50% 药物的代谢以及

多种前致癌物质的代谢活化^[14]。CYP3A4 的下调与前致癌物的代谢降低有关, 从而导致前致癌物的暴露增加。因此, CYP3A4 基因的下调参与了侵袭性肿瘤行为, 从而导致更高的早期复发率和更差的生存期^[15], 这也从侧面证实 CYP3A4 较高表达水平更容易使 HCC 患者生存获益。在肝脏中高度表达的基因 HSD17B13 编码视黄醇脱氢酶, 虽然这种蛋白质的生理作用尚未完全阐明, 但它似乎参与脂质生物合成以及性激素、胆汁酸和脂肪酸氧化还原过程的调节^[16]。据报道, 肿瘤周边组织中 HSD17B13 的表达与 HCC 患者的总生存期较差相关, 酒精性肝病患者中 HSD17B13 rs72613567 功能缺失突变体对 HCC 发展具有一定的保护作用^[17-18]。根据以上研究, 对于基因 HSD17B13 在 HCC 中的潜在机制还需进一步探讨。

有证据表明, SPP2 与剪接体和染色质的稳定性相关, 其表达失调可能影响细胞增殖和凋亡的进程, 这可能导致疾病进展, 进而影响 HCC 患者的总生存期^[19]; 而 IYD 在癌症中的表达模式和功能作用尚不清楚, 有待进一步深入研究。基于 6 个已识别的基因, 建立并验证了 HCC 的新风险预后特征, 并已证明对于风险估计和生存预测是有效的。此外, 已有多项研究表明, 由特征计算的风险评分是总生存期的独立预后因素, 并且与晚期肿瘤阶段的 HCC 的生物学活性、较大的肿瘤大小和较高的组织学分级有关。风险评分较高的患者可能更容易死亡且复发风险较高。结合基于六个基因预后特征的列线图提高了预测模型的精度和可靠性, 与组成因素相比获得了更大的净收益。但这项研究有几个局限性。首先, 结果缺乏实验数据的验证; 其次, 糖酵解途径中六种基因的分子机制还需要在未来的研究中进一步探索。

综上所述, 这篇研究证实了 HCC 肿瘤样本中的六种糖酵解基因可以通过抑制 Warburg 效应抑制肝癌肿瘤生长, 虽然这些基因调控糖酵解的详细机制值得进一步研究, 但可以基于糖酵解基因的表达

水平预测晚期 HCC 患者治疗后的生存获益情况, 以此为依据制定更有效的治疗方案。

参考文献:

- [1] 王路, 叶莎, 韩霞, 等. 循环外泌体 miRNA 检测对肝细胞癌临床诊断效能的 Meta 分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 59-63.
- WANG Lu, YE Sha, HAN Xia, et al. Meta-analysis of the diagnostic value of circulating exosomes miRNA detection for hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 59-63.
- [2] HU Bo, YU Mincheng, MA Xiaolu, et al. IFN α potentiates anti-PD-1 efficacy by remodeling glucose metabolism in the hepatocellular carcinoma microenvironment[J]. Cancer Discovery, 2022, 12(7): 1718-1741.
- [3] LI Jia, HU Zhiqiang, YU Songyang, et al. Circrn2 inhibits aerobic glycolysis and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Research, 2022, 82(6): 1055-1069.
- [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] LIU Chang, LI Yinyan, WEI Minjie, et al. Identification of a novel glycolysis-related gene signature that can predict the survival of patients with lung adenocarcinoma[J]. Cell Cycle, 2019, 18(5): 568-579.
- [6] CHEN Sihan, CAO Guodong, WU Wei, et al. Mining novel cell glycolysis related gene markers that can predict the survival of colon adenocarcinoma patients[J]. Bioscience Reports, 2020, 40(8): BSR20201427.
- [7] BEAUFRÈRE A, CALDERARO J, PARADIS V. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: an update[J]. Journal of Hepatology, 2021, 74(5): 1212-1224.
- [8] ONG Y, HUEY C W T, SHELAT V G. Paraneoplastic syndromes in hepatocellular carcinoma: a review [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 16(5):449-471.
- [9] XIANG Yanjun, WANG Kang, YU Hongming, et al. Transarterial chemoembolization plus a PD-1 inhibitor with or without lenvatinib for intermediate-stage hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology Research, 2022, 52(8): 721-729.
- [10] YU Qiang, DAI Weiqi, JI Jie, et al. Sodium butyrate inhibits aerobic glycolysis of hepatocellular carcinoma cells via the c-Myc/Hexokinase 2 pathway[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2022, 26(10): 3031-3045.
- [11] JIN Lipeng, LI Chenyao, LIU Tao, et al. A potential prognostic prediction model of colon adenocarcinoma with recurrence based on prognostic lncRNA signatures[J]. Human Genomics, 2020, 14(1): 24.
- [12] L'HERMITTE A, PHAM S, CADOUX M, et al. Lect2 controls inflammatory monocytes to constrain the growth and progression of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2019, 69(1): 160-178.
- [13] KANG Jingting, WANG Jie, CHENG Jin, et al. Down-regulation of NTCP expression by cyclin D1 in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma has clinical significance[J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 56041-56050.
- [14] FLANNERY P C, ABBOTT K L, PONDUGULA S R. Correlation of PPM1A downregulation with CYP3A4 repression in the tumor liver tissue of hepatocellular carcinoma patients[J]. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2020, 45(2): 297-304.
- [15] PRAWIRA A, LE T B U, VU T C, et al. Ribociclib enhances infigratinib-induced cancer cell differentiation and delays resistance in FGFR-driven hepatocellular carcinoma[J]. Liver International, 2021, 41(3): 608-620.
- [16] BIANCO C, JAMIALAHMADI O, PELUSI S, et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores[J]. Journal of Hepatology, 2021, 74(4): 775-782.
- [17] TRÉPO E, CARUSO S, YANG Jie, et al. Common genetic variation in alcohol-related hepatocellular carcinoma: a case-control genome-wide association study[J]. Lancet Oncology, 2022, 23(1): 161-171.
- [18] BURLONE M E, BELLAN M, BARBAGLIA M N, et al. HSD17B13 and other liver fat-modulating genes predict development of hepatocellular carcinoma among HCV-positive cirrhotics with and without viral clearance after DAA treatment [J]. Clinical Journal of Gastroenterology, 2022, 15(2):301-309.
- [19] 肖敬川, 张应爱. 基于表达谱芯片数据的肝细胞癌基因的生物信息学分析 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2020, 45(9): 1053-1060.
- XIAO Jingchuan, ZHANG Yingai. Bioinformatics analysis for hepatocellular carcinoma genes based on the data of expression profile chip[J]. Journal of Central South University(Medical Science), 2020, 45(9): 1053-1060.

收稿日期: 2023-04-08

修回日期: 2023-06-01