

基于 GEO 和 TCGA 数据库筛选头颈部鳞状细胞癌差异表达关键基因及其预后价值分析

刘思浩^a, 张晓浩^b, 许志鹏^a (陕西省人民医院 a. 口腔科; b. 口腔种植科, 西安 710068)

摘要: 目的 基于基因表达综合数据库 (GEO) 和肿瘤基因图谱 (TCGA) 数据库生物学信息, 筛选头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 中差异表达的关键基因, 并分析其预后价值。方法 从 GEO 数据库下载 HNSCC 的 mRNA (GSE74530) 表达数据作为测试数据集, 鉴定出差异表达基因 (DEGs)。利用生物本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 探讨 DEG 在 HNSCC 中的生物学功能。从 TCGA 数据库获取 HNSCC mRNA 表达数据作为验证数据集, 初步验证 DEGs 在 HNSCC 组织和正常组织中的表达情况。利用 cBioPortal 数据库分析 7 个上调 DEGs 的变异, 然后通过 Kaplan-meier 法和 COX 回归分析评估其对 HNSCC 患者生存期的影响。借助 cBioPortal 数据库分析 ATP6V1C1 的共表达基因。结果 GSE74530 测试数据集共筛选出 HNSCC 组织和癌旁组织的差异基因 1 432 个, 其中最显著的 10 个基因中上调的基因 7 个, 分别是: MMP1, WDR66, PTPRZ1, TEAD4, RBM38, ATP6V1C1 和 CBLB, 下调的是 CGNL1, LOC100506990 和 ADH1B。GO 和 KEGG 富集分析结果显示: HNSCC 组织差异基因主要富集在淋巴细胞迁移和细胞外基质调控等通路。TCGA 数据集证实 7 个上调的 DEGs 在 HNSCC 中呈高表达水平。cBioPortal 分析显示 7 个上调基因中 ATP6V1C1 基因变化比例最高, 其高表达患者的总生存率显著下降。相关性分析发现 BIRC5 是与 ATP6V1C1 关系最紧密的基因。结论 HNSCC 患者 MMP1, WDR66, PTPRZ1, TEAD4, RBM38, ATP6V1C1 和 CBLB 高表达, 其中 ATP6V1C1 最为显著, 且其表达水平与 HNSCC 患者的预后不良相关。ATP6V1C1 有望成为 HNSCC 临床早期诊断及预后的生物标志物, 为临床诊疗提供新的思路。

关键词: 头颈部鳞状细胞癌; 生物标志物; 生物信息学分析

中图分类号: R739.91; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 02-047-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.009

Screening of Differentially Expressed Key Genes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Analysis of Their Prognostic Value Based on GEO and TCGA Databases

LIU Sihao^a, ZHANG Xiaohao^b, XU Zhipeng^a (a. Department of Stomatology; b. Department of Oral Implantology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract : **Objective** To screen key differentially expressed genes in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and analyze their prognostic value, based on biological information from gene expression omnibus (GEO) and the cancer genome atlas (TCGA) databases. **Methods** HNSCC mRNA expression data (GSE74530) were downloaded from the GEO database as a test dataset, and differentially expressed genes (DEGs) were identified. The biological function of DEGs in HNSCC was investigated by gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis. HNSCC mRNA expression data were obtained from the TCGA database as a validation dataset to preliminarily verify the expression of DEGs in HNSCC tissues and normal tissues. Seven up-regulated DEGs variants were analyzed using the cBioPortal database, and their effects on the survival of HNSCC patients were evaluated by the Kaplan-meier method and COX regression analysis. The co-expressed genes of ATP6V1C1 were analyzed by the cBioPortal database. **Results** A total of 1 432 differential genes were screened from HNSCC tissue and paracancerous tissue in the GSE74530 test dataset, among which 7 of the 10 most significant genes were up-regulated, respectively: MMP1, WDR66, PTPRZ1, TEAD4, RBM38, ATP6V1C1 and CBLB were downregulated by CGNL1, LOC100506990 and ADH1B. GO and KEGG enrichment analysis showed that HNSCC tissue differential genes were mainly enriched in lymphocyte migration and extracellular matrix regulation pathways. The TCGA dataset confirmed that 7 upregulated DEGs were highly expressed in HNSCC. cBioPortal analysis showed that the proportion of ATP6V1C1 gene changes was the highest among the 7 up-regulated genes, and the overall survival rate of patients with high expression of ATP6V1C1 gene

基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目 (No. 2015SF159)。

作者简介: 刘思浩 (1994-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 专业: 口腔颌面外科, 研究方向: 颌面部肿瘤治疗, E-mail: 2030966838@qq.com。

通讯作者: 许志鹏 (1979-), 男, 硕士研究生, 副主任医师, 专业: 口腔颌面外科, 研究方向: 颌面部肿瘤治疗, E-mail: sxkq88@126.com。

decreased significantly. Correlation analysis showed that BIRC5 was the most closely related gene to ATP6V1C1. **Conclusion** MMP1, WDR66, PTPRZ1, TEAD4, RBM38, ATP6V1C1 and CBLB were highly expressed in HNSCC patients, among which ATP6V1C1 was the most significant, and its expression level was associated with poor prognosis in HNSCC patients. ATP6V1C1 is expected to be a biomarker for early diagnosis and prognosis of HNSCC, providing a new idea for clinical diagnosis and treatment.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma; biomarkers; bioinformatics analysis

头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 是最具代表性的头颈部肿瘤之一, 占有所有癌症的 4%, 其是全球第六大最常见的恶性肿瘤^[1-2]。手术、化疗、放疗及联合治疗等传统治疗方法在 HNSCC 的治疗中均有效。手术切除目前仍是 HNSCC 患者初次治疗的最佳方案, 放疗和 / 或化疗也常用于治疗 HNSCC, 可缩小肿瘤, 但同时也带来了许多不良反应^[3-5]。近些年来尽管 HNSCC 的治疗策略有了巨大的改进, 但其五年生存率仍只有 30% ~ 65%, 并且大约 10% 的 HNSCC 患者有转移性疾病和高复发风险^[6]。因此, 进一步改善 HNSCC 的检测方法并探索更好地治疗手段显得尤为必要^[1,7]。本研究拟筛选 HNSCC 新的生物标志物, 为该疾病的诊断和预后评价提供参考, 亦为新的靶点药物开发提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源 从基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO) 获取 HNSCC mRNA 表达数据 (GSE74530) 作为测试数据集, 其包括 6 例 HNSCC 患者的癌组织和癌旁正常组织相关信息。从肿瘤基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 数据库 (<http://portal.gdc.cancer.gov/>) 中获取 HNSCC mRNA 表达数据和相应的临床资料, 包括 mRNA 表达数据和生存信息, 作为验证数据集。最终获得 502 例 HNSCC 患者的相关信息, 其中 43 例患者包括癌组织和正常组织, 剩余的 459 例样本只包含癌组织。

1.2 方法

1.2.1 差异表达基因的筛选: 利用 R 软件分析从 GSE74530 获取的数据, 采用 DESeq2 分析方法^[10], 以阈值为 $P < 0.05$, $|\log_2(FC)| > 1$ 为筛选条件, 符合此标准的被认为是差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs), 结果以火山图和聚类分析图展示。TCGA 获取的数据作为验证数据集, 检测某一基因在 HNSCC 癌组织和正常组织中的差异, 先进行样本正态性检验, 若满足, 采用成组设计资料的 t 检验进行分析, 若不满足, 则选用 Mann-Whitney U 检验分析。此外, 43 例 HNSCC 患者的癌组织和癌旁正常组织某一基因的表达差异采用配对样本 t 检验进行, 所有检验 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.2.2 差异基因信号通路及生物学功能分析: 运用 DAVID (Version 6.8, <http://david.ncifcrf.gov>)

在线工具进行基因本体 (gene ontology, GO) 的功能分析及京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析。通过 GO 功能分析将 DEGs 功能注释分为生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 及分子功能 (molecular function, MF); KEGG 通路富集分析对 DEGs 信号通路进行总结, 结果以气泡图展示, 为明确 DEGs 在 HNSCC 过程中的作用。过滤条件设置为校正 P 值 < 0.05 且错误发现率 q 值 < 0.05 , $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.2.3 肿瘤基因改变水平分析: 基于 TCGA 的 HNSCC 数据库利用 cBioPortal 工具 (<https://www.cbioportal.org/>)^[11], 将错义突变 (missense mutation)、缺失突变 (truncating mutation)、基因扩增 (amplification)、深度缺失 (deep deletion)、转录水平升高 (mRNA high) 和转录水平下降 (mRNA low) 均列入分析范围, 选择 Z -score 作为阈值判断指标。

1.2.4 生存分析: 基于 TCGA 数据库, 以 7 个显著上调的 DEGs 在 HNSCC 组织中 mRNA 表达的中位值为界, 将其分为高表达组和低表达组, 利用 Kaplan-Meier 曲线分析 DEGs (MMP1, WDR66, PTPRZ1, TEAD4, RBM38, ATP6V1C1, CBLB) 表达水平与 HNSCC 患者生存期的关系。分析采用单因素 COX 回归, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.2.5 单基因共表达分析: 通过 cBioPortal 数据库中 HNSCC 患者的数据, 提取 ATP6V1C1 的共表达基因 (相关性分析采用 Pearson 和 Spearman 两种检验方法, 两者均显著相关才视为具有统计学意义), 采用 ggplot2 工具绘制与其相关性最强的 5 个共表达基因热图。

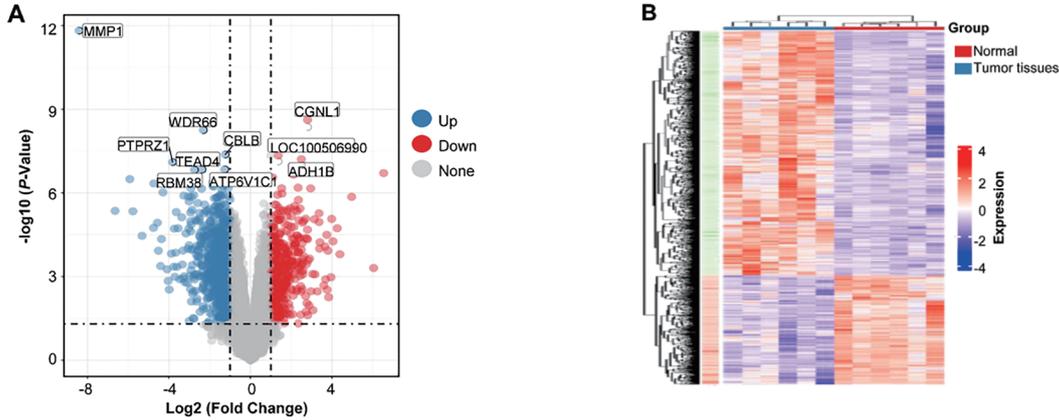
1.3 统计学分析 生物信息学分析采用 R 软件进行分析。配对样本的比较采用两组间配对 t 检验进行。总生存期分析采用 KM 曲线, 统计采用 COX 回归分析。相关性检验分析采用 Pearson 和 Spearman 两种方法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DEGs 的筛选及 GO 和 KEGG 分析 我们对 GSE74530 数据集进行标准化, 标准化后每个样本的表达水平相似。以 $P < 0.05$, $|\log_2(FC)| > 1$ 为筛选标准共鉴定到 1 432 个 DEGs, 见图 1。通过 DAVID 在线工具对 HNSCC 组织和癌旁正常组织 DEGs 进

行功能富集, 见表1。表1中呈现了前5个GO条目, GO-BP条目中, DEGs主要富集在细胞外基质调节、淋巴细胞迁移、中性粒细胞激活和表皮生长发育。在GO-CC条目中, DEGs主要位于细胞外基质、内质网腔、细胞膜外侧、细胞质囊泡腔和细胞-底物连接。而GO-MF则主要富集在细胞黏附与分子

靶向、受体配体活性调节、细胞骨架 actin 结合能力、酶抑制剂活性和细胞因子受体结合能力。KEGG 通路富集分析显示, DEGs 富集在人乳头瘤病毒感染、细胞因子受体相互作用、PI3K-AKT 信号通路、局部黏附和 EB 病毒感染, 见图2。



A: 差异表达基因的火山图, 蓝色, 显著上调基因; 红色, 显著下调基因。

B: 差异表达前150位基因的热图。

图1 差异表达基因

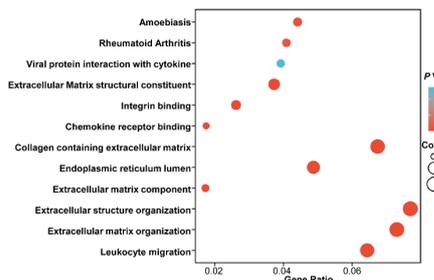


图2 DEGs的KEGG富集分析

表1 DEGs的GO分析(Top 5)

通路类型	功能通路 ID	功能通路的描述	P value	基因数目
BP	GO: 0043062	细胞外结构组织	9.22E-28	98
BP	GO: 0030198	细胞外基质调节	2.3E-29	93
BP	GO: 0050900	淋巴细胞迁移	6.92E-14	82
BP	GO: 0042119	中性粒细胞激活	1.62E-10	74
BP	GO: 0008544	表皮生长发育	1.45E-11	73
CC	GO: 0062023	细胞外基质	3.13E-24	90
CC	GO: 0005788	内质网腔	1.31E-16	65
CC	GO: 0009897	细胞膜外侧	1.58E-08	58
CC	GO: 0060205	细胞质囊泡腔	8.19E-09	53
CC	GO: 0030055	细胞-底物连接	2.14E-05	51
MF	GO: 0050839	细胞黏附与分子靶向	3.51E-08	70
MF	GO: 0048018	受体配体活性调节	4.14E-06	62
MF	GO: 0003779	细胞骨架 actin 结合能力	0.000132	52
MF	GO: 0004857	酶抑制剂活性	2.75E-05	49
MF	GO: 0005126	细胞因子受体结合能力	2.22E-08	48

2.2 HNSCC 中上调基因的筛选 通过分析 GSE74530 数据集中 DEGs, 我们发现具有显著差异的基因有 10 个, 其中包括 7 个上调基因: MMP1, WDR66, PTPRZ1, TEAD4, RBM38, ATP6V1C1 和 CBLB, 3 个下调基因: CGNL1, ADH1B 和 LOC100506990。本研究的目的是筛选新的 HNSCC 生物标志物, 因此进一步深入探究 7 个上调基因的表达情况, 见图 3。6 对来自 HNSCC 患者的癌旁正常组织和癌组织的配对分析发现, MMP1, WDR66, PTPRZ1, TEAD4, RBM38, ATP6V1C1 和 CBLB 这 7 个基因在癌组织中高表达, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。

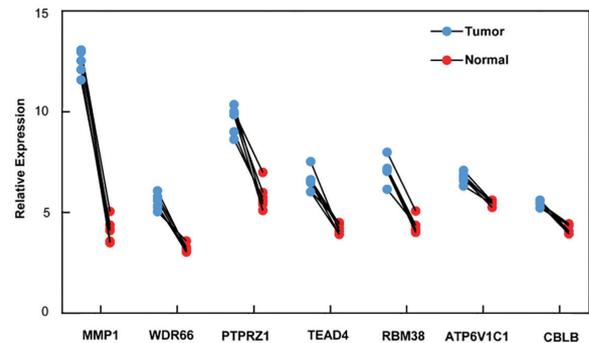


图3 GSE74530 数据集 7 个上调基因的表达

2.3 TCGA HNSCC 数据库作为验证数据集验证筛选的 7 个上调基因 采用 TCGA HNSCC 数据库作为验证数据集, 验证测试数据集 GSE74530 的筛选结果, 见图 4。相比正常组织, 癌组织中 MMP1, WDR66, PTPRZ1, TEAD4, RBM38, ATP6V1C1 和 CBLB 基因均上调, 差异具有统计学意义 (均

$P < 0.001$)。鉴于临床样本个体差异较大,为了更进一步评价 HNSCC 患者与正常个人之间 7 个上调基因的表达差异,我们进一步筛选出 43 对有癌组织和癌旁正常组织的患者样本数据进行分析,结果见图 5。

在 HNSCC 癌组织中 MMP1, WDR66, PTPRZ1, TEAD4, RBM38, ATP6V1C1 和 CBLB 较癌旁组织中高表达,差异具有统计学意义(均 $P < 0.001$)。

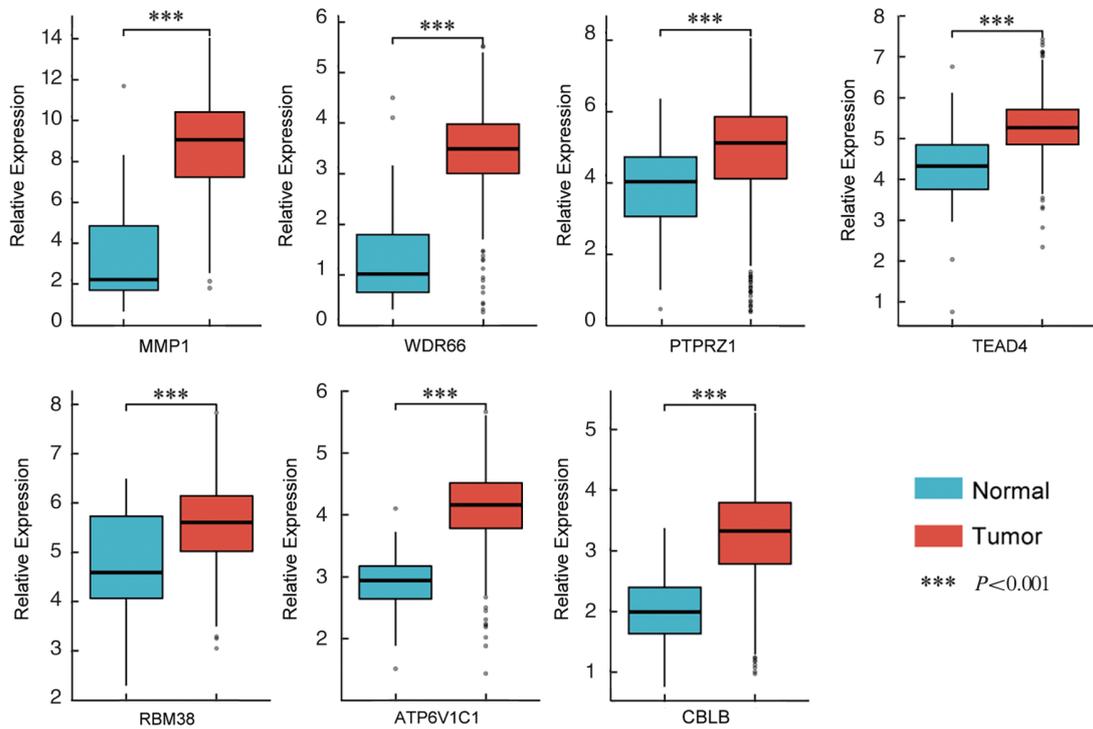


图 4 7 个上调基因在 TCGA 数据集 HNSCC 患者的表达

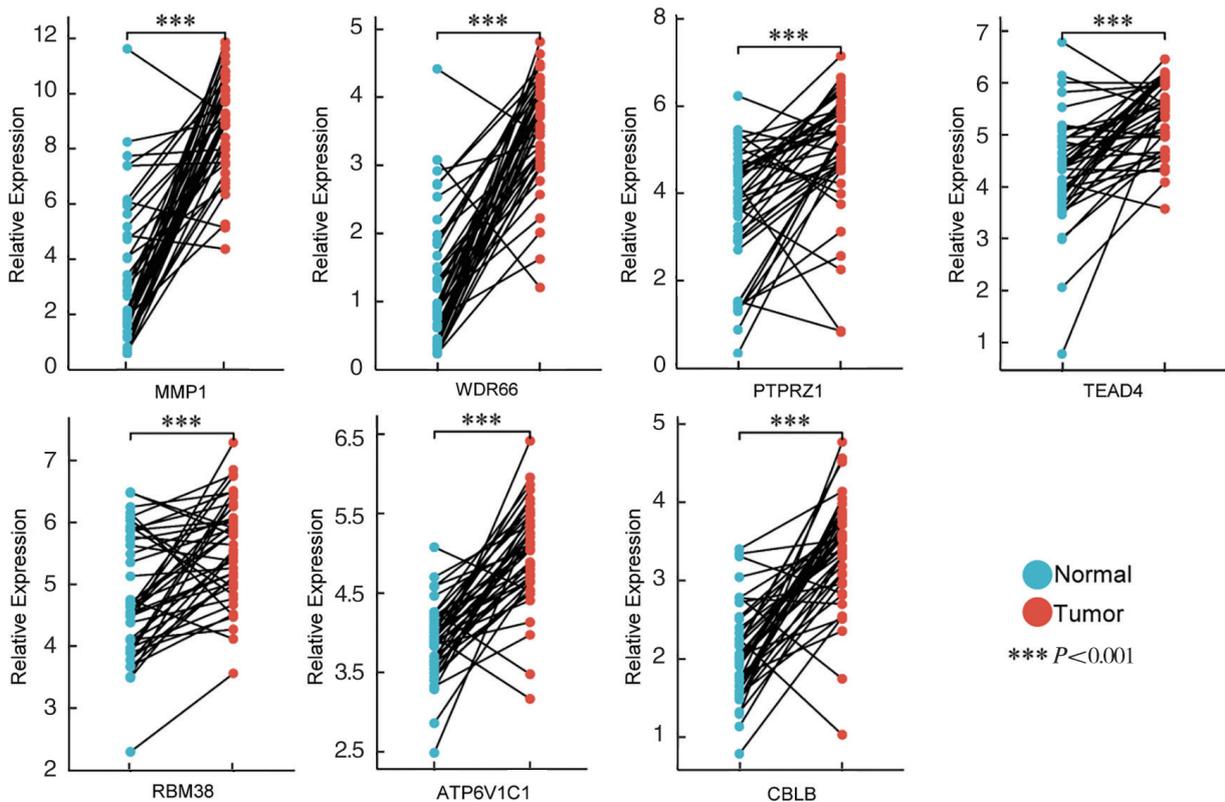
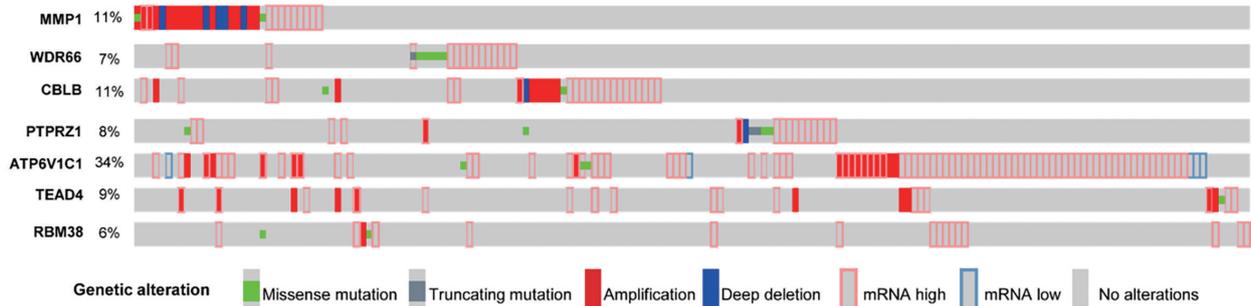


图 5 7 个上调基因在 TCGA 数据集 HNSCC 患者配对样本中的表达

2.4 HNSCC 中 MMP1, WDR66, PTPR1, TEAD4, RBM38, ATP6V1C1 和 CBLB 基因的表达分析 应用 cBioPortal 分析 7 个上调基因的错义突变、缺失突变、扩增、深度缺失、mRNA 表达升高、mRNA 表达降低等基因变化情况, 见图 6。MMP1, WDR66, PTPR1, TEAD4, RBM38,

ATP6V1C1 和 CBLB 在 HNSCC 中改变的比例分别为 11%, 7%, 8%, 9%, 6%, 34% 和 11%。ATP6V1C1 基因在 HNSCC 中变化比例最高, 且主要是 mRNA 表达水平升高和基因扩增, 这与 GSE74530 测试数据集、TCGA HNSCC 验证数据集的结果是一致的。



2.5 7 个上调的 DEGs 与 HNSCC 患者生存预后的关系 见图 7。利用 Kaplan-Meier 曲线分析 7 个上调的 DEGs 对 HNSCC 患者生存期的影响, 结果显示 MMP1, WDR66, PTPR1, TEAD4, RBM38

和 CBLB 高表达患者和低表达患者的总生存期 (overall survival, OS) 之间无显著性差异, 而高表达 ATP6V1C1 患者 OS 期显著低于低表达患者 ($P=0.019$, HR: 1.38, 95% CI: 1.05 ~ 1.80)。

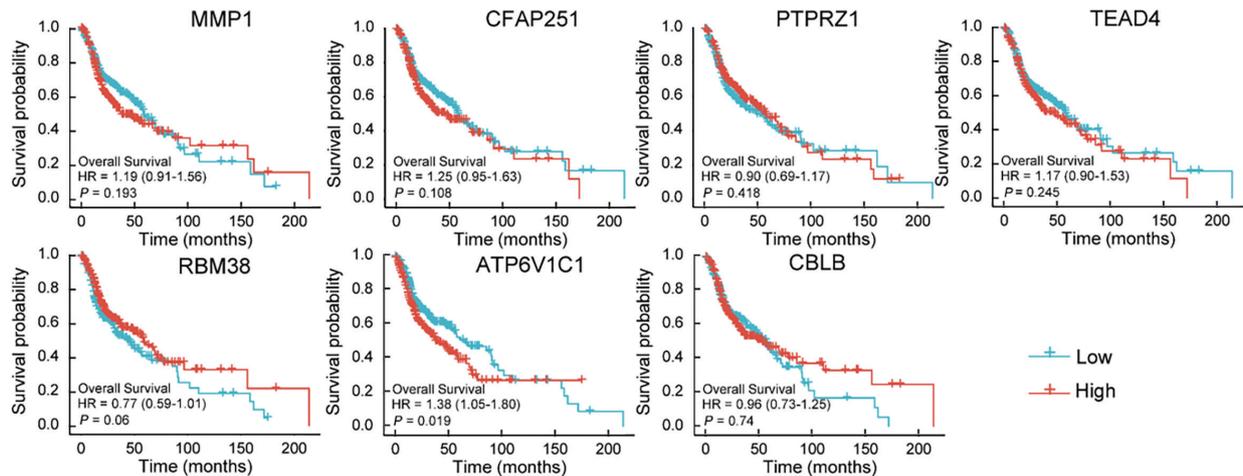


图 7 7 个上调的 DEGs 与 HNSCC 患者总生存期的关系

2.6 HNSCC 中 ATP6V1C1 基因的共表达分析 见图 8。本研究进一步分析了 HNSCC 中 ATP6V1C1 基因的共表达基因, 发现与 ATP6V1C1 共表达最显著的 5 个基因分别为 NAT1, ADH1B, BIRC5, AQP9 和 BCL2A1, 其中 NAT1, ADH1B, BIRC5 和 AQP9 的相关性具有统计学意义 ($r=0.103, 0.102, 0.261, 0.156$, 均 $P < 0.05$)。

3 讨论

本研究利用生物信息学方法证实 HNSCC 患者癌旁正常组织和癌组织中有 7 个显著差异表达的基因, 分别是 MMP1, WDR66, PTPR1, TEAD4, RBM38, ATP6V1C1 和 CBLB, 其中 ATP6V1C1 基因的高水

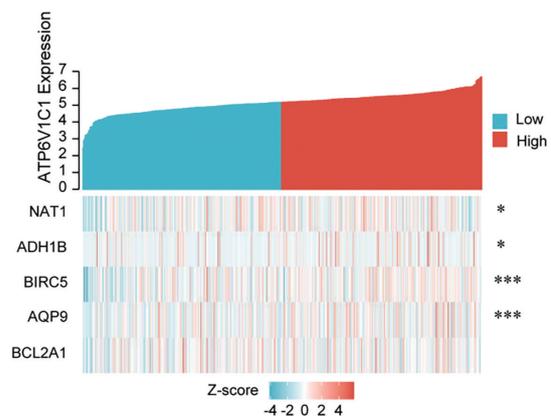


图 8 HNSCC 中 ATP6V1C1 基因的共表达分析

平表达与 HNSCC 患者的不良预后有关。这就提示 ATP6V1C1 可能是 HNSCC 潜在的生物标志物, 为预测患者的预后提供一定的参考价值。

ATP6V1C1 基因编码 V-ATP 酶 (V-ATPase) 中 V1 结构域的 C1 亚基, 该亚基与 V 型 ATP 酶催化结构域的组装和功能密切相关。V-ATP 酶参与细胞转化、癌变和转移^[12]。V-ATP 酶在真核生物中具有多种功能, 包括细胞内环境的酸化和质子穿过质膜到细胞外环境的过程, 从而影响肿瘤微环境的 pH 值^[13]。在本研究中, 我们发现 ATP6V1C1 基因 HNSCC 癌组织较癌旁组织高表达, 这与 PÉREZ-SAYÁNS 等^[13]人的取样方法不同 (其采用细胞刷取样), 但是研究结果一致, 并且其证实 ATP6V1C1 作为口腔鳞状细胞癌的诊断标记物具有很高的灵敏度和特异度。此外, 是一个关键的质子泵依赖的 pH 调节剂, 它的过表达发生在肿瘤转移之前^[14]。因此 ATP6V1C1 有望成为 HNSCC 新的标记物。值得注意的是, PÉREZ-SAYÁNS 等^[15]人认为口腔鳞状细胞癌组织中 ATP6V1C1 的表达与病人临床病理参数、预后参数之间没有显著相关性。这与我们的研究结果不一致, 原因可能为: ①检测的方法不同。本研究 PCR 的方法检测癌组织中基因表达水平改变, 而 PÉREZ-SAYÁNS 等^[15]的研究采用免疫组织化学方法检测 ATP6V1C1 蛋白表达水平改变; ②样本量的差异。本研究样本量 502 例, PÉREZ-SAYÁNS 研究的样本量为 48 例; ③口腔鳞状细胞癌本身的异质性。口腔鳞状细胞癌是一种异质性肿瘤, 具有不同的鳞状分化、角化、侵袭模式、炎症、基质反应、坏死性变性和血管化, 可能促使一些免疫组织化学标志物在肿瘤不同部位的差异表达; ④免疫组织化学法进行蛋白定量检测本身的难度。因此, 未来我们应进一步扩大样本量, 并结合检测 ATP6V1C1 基因及蛋白的表达, 深入确定 ATP6V1C1 是否作为口腔鳞状细胞癌的可靠生物标志物。

BIRC5 作为 IAP 家族中的一员是癌症的核心分子和治疗靶点, 参与细胞凋亡, 促进肿瘤相关血管生成^[16-18]。其高表达与口腔鳞状细胞癌患者的总生存率较低密切相关^[19]。本研究发现与 ATP6V1C1 相关性最强的基因为 BIRC5, 且 ATP6V1C1 预示着头颈部肿瘤预后不良, 因此, ATP6V1C1 可能与 BIRC5 生物作用类似, 有望成为潜在的判断 HNSCC 预后的指标。未来我们可以深入探究 HNSCC 中 ATP6V1C1 调节 BIRC5 的机制, 深入理解其发病机理进而为诊断和治疗肿瘤提供一定的理论支撑。

以往的研究表明 NAT1, ADH1B 和 AQP9 这些基因在多种肿瘤的发生发展过程中发挥重要的作用, 介导细胞增殖、肿瘤炎症免疫微环境调控等过程, 但其在 HNSCC 中的研究还不清楚^[20-22]。需要

在后续的研究中进一步深入的探究 ATP6V1C1 相关性基因在 HNSCC 中的生物学意义, 为 HNSCC 生物标志物的筛选、靶点药物的开发提供理论依据。

本研究发现 MMP1, WDR66, PTPRZ1, TEAD4, RBM38, ATP6V1C1 和 CBLB 在 HNSCC 中高表达, 其中 ATP6V1C1 最为显著, 其与 HNSCC 患者的不良预后密切相关。另外, 研究发现 ATP6V1C1 与促癌分子 BIRC5 呈正相关。尽管存在局限性, 但我们的初步研究提示 ATP6V1C1 可能是 HNSCC 新的潜在的生物标志物和新的治疗靶点。

参考文献

- [1] EL-BAYOUMY K, CHEN Kunming, ZHANG Shangmin, et al. Carcinogenesis of the oral cavity: environmental causes and potential prevention by black raspberry[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2017, 30(1): 126-144.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A, et al. Cancer statistics, 2017[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2017, 67(1): 7-30.
- [3] 李兵, 傅尧, 符义富, 等. 口腔鳞状细胞癌患者血清中 CCL2 和 VEGF 表达的初步研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32 (4) : 64-66, 71.
LI Bing, FU Yao, FU Yifu, et al. Preliminary study on the expression of CCL2 and VEGF in serum of patients with oral squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(4): 64-66, 71.
- [4] HUANG Shaohui, O'SULLIVAN B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy[J]. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 2013, 18(2): e233-e240.
- [5] WANG Yannan, YANG Tianru, GAN Chengwen, et al. Temporal and spatial patterns of recurrence in oral squamous cell carcinoma, a single-center retrospective cohort study in China[J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1): 679.
- [6] MARUR S, FORASTIERE A A. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2008, 83(4): 489-501.
- [7] HASHIM D, GENDEN E, POSNER M, et al. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden[J]. *Annals of Oncology*, 2019, 30(5): 744-756.
- [8] OGHUMU S, KNOBLOCH T J, TERRAZAS C, et al. Deletion of macrophage migration inhibitory factor inhibits murine oral carcinogenesis: potential role for chronic pro-inflammatory immune mediators[J]. *International Journal of Cancer*, 2016, 139(6): 1379-1390.
- [9] COLAPRICO A, SILVA T C, OLSEN C, et al. TCGAAbiolinks: an R/bioconductor package for integrative analysis of TCGA data[J]. *Nucleic Acids Research*, 2016, 44(8): e71.
- [10] LOVE M I, HUBER W, ANDERS S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2[J]. *Genome Biology*, 2014, 15(12): 550.
- [11] GAO Jianjiong, AKSOY BA, DOGRUSOZ U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal[J]. *Science Signaling*, 2013, 6(269): pl1.
- [12] PÉREZ-SAYÁNS M, GARCÍA-GARCÍA A, REBOIRAS-

- promotes proliferation through regulation of the cell cycle[J]. *Disease Markers*, 2023, 2023:9292536.
- [14] HARRELL STEWART D R, SCHMIDT M L, DONNINGER H, et al. The RASSF1A tumor suppressor binds the RasGAP DAB2IP and modulates RAS activation in lung cancer[J]. *Cancers*, 2020, 12(12):3807.
- [15] MALPELI G, INNAMORATI G, DECIMO I, et al. Methylation dynamics of RASSF1A and its impact on cancer[J]. *Cancers*, 2019, 11(7):959.
- [16] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会. 中国肺结节病诊断和治疗专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(9): 685-693.
Interstitial Lung Disease Group, Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association; Interstitial Lung Disease Working Committee, Chinese Association of Chest Physicians, Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2019, 42(9):685-693.
- [17] LIU Peiyu, ZHAO Qingyang, XU Yang, et al. A Chinese classical prescription Qianjinweijing Decoction in treatment of lung cancer: An overview[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 156:113913.
- [18] 杨洁, 赵森, 李秋实, 等. 功能磁共振成像联合 CT 配合 AI 诊断系统鉴别诊断肺结节良恶性的价值观察 [J]. *罕见疾病杂志*, 2024, 31(8):52-53.
YANG Jie, ZHAO Sen, LI Qiushi, et al. The value of functional magnetic resonance imaging combined with CT combined with AI diagnostic system in the differential diagnosis of benign and malignant pulmonary nodules[J]. *Journal of Rare and Uncommon Diseases*, 2024, 31(8):52-53.
- [19] WANG Xiaojing, LIU Haifeng, ZHAI Dongjie, et al. Multiple primary lung tumors of different pathological types including squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and mixed squamous cell and glandular papilloma: A case report[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2022, 15:13-19.
- [20] 孙井涛, 郭长春, 许传兵, 等. DLGAP5 基因突变与甲基化在肾透明细胞癌中的预后及意义 [J]. *泌尿外科杂志 (电子版)*, 2022, 14(2): 31-38.
SUN Jingtao, GUO Changchun, XU Chuanbing, et al. Prognosis of DLGAP5 in kidney renal clear cell carcinoma[J]. *Journal of Urology for Clinicians (Electronic Version)*, 2022, 14 (2): 31-38.
- [21] RAOS D, ULAMEC M, KATUSIC BOJANAC A, et al. Epigenetically inactivated RASSF1A as a tumor biomarker[J]. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2021, 21(4):386-397.
- [22] 朱东平, 李海峰, 冯俊飞, 等. 肺部结节或肿块患者肺泡灌洗液 SHOX2 和 RASSF1A 基因甲基化在肺癌诊断中的价值 [J]. *昆明医科大学学报*, 2024, 45(3):106-111.
ZHU Dongping, LI Haifeng, FENG Junfei, et al. Value of SHOX2 and RASSF1A gene methylation in alveolar lavage fluid in patients with pulmonary nodules or masses in the diagnosis of lung cancer[J]. *Journal of Kunming Medical University*, 2024, 45(3): 106-111.
- [23] RUIZ DE LA CRUZ M, DE LA CRUZ MONTOYA A H, ROJAS JIMÉNEZ E A, et al. Cis-acting factors causing secondary epimutations: impact on the risk for cancer and other diseases[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19):4807.
收稿日期: 2024-12-03
修回日期: 2025-01-08

(上接第 52 页)

- LÓPEZ M D, et al. Role of V-ATPases in solid tumors: importance of the subunit C (Review)[J]. *International Journal of Oncology*, 2009, 34(6): 1513-1520.
- [13] PÉREZ-SAYÁNS M, REBOIRAS-LÓPEZ M D, SOMOZA-MARTÍN J M, et al. Measurement of ATP6V1C1 expression in brush cytology samples as a diagnostic and prognostic marker in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2010, 9(12): 1057-1064.
- [14] OTERO-REY E M, SOMOZA-MARTÍN M, BARROS-ANGUEIRA F, et al. Intracellular pH regulation in oral squamous cell carcinoma is mediated by increased V-ATPase activity via over-expression of the ATP6V1C1 gene[J]. *Oral Oncology*, 2008, 44(2): 193-199.
- [15] PÉREZ-SAYÁNS M, SUÁREZ-PEÑARANDA J M, AGUIRRE-URÍZAR J M, et al. The use of tissue microarrays for semiquantitative evaluation of ATPaseC1 expression is ineffective [J]. *Biotechnic & Histochemistry*, 2015, 90(6): 439-444.
- [16] LI Fengzhi, ALJAHDALI I, LING Xiang. Cancer therapeutics using survivin BIRC5 as a target: what can we do after over two decades of study?[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38(1): 368.
- [17] VELCULESCU V E, MADDEN S L, ZHANG L, et al. Analysis of human transcriptomes[J]. *Nature Genetics*, 1999, 23(4): 387-388.
- [18] LIN T Y, CHAN H H, CHEN S H, et al. BIRC5/survivin is a novel ATG12-ATG5 conjugate interactor and an autophagy-induced DNA damage suppressor in human cancer and mouse embryonic fibroblast cells[J]. *Autophagy*, 2020, 16(7): 1296-1313.
- [19] TROIANO G, GUIDA A, AQUINO G, et al. Integrative histologic and bioinformatics analysis of BIRC5/survivin expression in oral squamous cell carcinoma[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(9): 2664.
- [20] DHAINI H R, EL HAFI B, KHAMIS A M. NAT1 genotypic and phenotypic contribution to urinary bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis [J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2018, 50(2): 208-219.
- [21] POLIMANTI R, GELERNTER J. ADH1B: from alcoholism, natural selection, and cancer to the human phenome [J]. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 2018, 177(2): 113-125.
- [22] LIU Xiaohong, XU Qian, LI Zijing, et al. Integrated analysis identifies AQP9 correlates with immune infiltration and acts as a prognosticator in multiple cancers[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 20795.
收稿日期: 2023-03-13
修回日期: 2024-07-12