

• 论 著 •

基于公共数据库筛选直肠癌免疫相关的预后基因

葛楠, 高飞, 杨国旺[△]

首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科, 北京 100010

摘要:目的 通过生物信息学方法分析直肠癌芯片表达数据, 筛选出与直肠癌预后相关的潜在基因。方法 从基因表达汇编数据库(GEO)中获取直肠癌基因表达数据集 GSE87211。使用 ESTIMATE 算法来计算肿瘤基质评分和免疫评分, 评估肿瘤微环境评分与临床特征的相关性, 分析高分组及低评分组的生存差异。筛选两组之间的差异表达基因并进行 GO 富集分析、KEGG 信号通路分析。应用 Kaplan-Meier 曲线对筛选的基因进行预后分析。利用 UALCAN 在线网站验证筛选的基因在直肠癌的预后价值。结果 高免疫评分/基质评分患者与低免疫评分/基质评分患者生存预后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。KRAS 基因突变型患者免疫评分低于野生型患者($P<0.05$), 存在远处转移患者基质评分高于无转移患者($P<0.05$)。共得到 945 个差异共表达基因, 其中 799 个上调基因和 146 个下调基因。GO 分析显示差异共表达基因富集于免疫细胞迁移、趋化、黏附、增殖、活化与调节, 细胞膜、细胞外基质、组织相容性复合体 II 等细胞成分, 以及受体配体活性、趋化因子活性、细胞因子和受体活性等分子功能。KEGG 分析显示, 差异共表达基因主要在细胞因子间相互作用、白细胞介素(IL)-17、细胞黏附分子等信号通路富集。通过生存分析及外部数据库验证共筛选出 4 个基因, 分别为 ERM 样蛋白(ERMN)、受体活性修饰蛋白 1(RAMP1)、鞘氨醇 1 磷酸酯受体 3(S1PR3)、肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 2(TNFAIP2), 它们在直肠癌患者中的高表达与较差的生存预后有关($P<0.05$)。结论 ERMN、RAMP1、S1PR3、TNFAIP2 高表达可能与直肠癌的不良预后有关, 可以为直肠癌的免疫治疗方案的选取提供参考。

关键词: 直肠癌; 肿瘤微环境; 免疫细胞; 基质细胞; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.017

中图法分类号:R735.3+4

文章编号:1673-4130(2023)13-1618-06

文献标志码:A

Screening of prognostic genes related to immunity of rectal cancer based on public database

GE Nan, GAO Fei, YANG Guowang[△]

Department of Oncology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Capital Medical University, Beijing 100010, China

Abstract: Objective To screen potential genes related to the prognosis of rectal cancer by analyzing the expression data of rectal cancer microarray using bioinformatics methods. **Methods** The rectal cancer gene expression dataset GSE87211 was obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. The ESTIMATE algorithm was used to calculate the tumor stromal score and immune score, evaluate the correlation between tumor microenvironment score and clinical characteristics, and analyze the survival difference between high score group and low score group. Differentially expressed genes between the two groups were screened, and GO enrichment analysis and KEGG signaling pathway analysis were performed. Kaplan-Meier curve was used to analyze the prognosis of the selected genes. UALCAN online website was used to verify the prognostic value of the screened genes in rectal cancer. **Results** There was no significant difference in the survival prognosis between patients with high immune score/stromal score and patients with low immune score/stromal score ($P>0.05$). Patients with KRAS gene mutation had a significantly lower immune score than those with wild type ($P<0.05$), and patients with distant metastasis had a significantly higher stromal score than those without metastasis ($P<0.05$). A total of 945 differentially co-expressed genes were obtained, including 799 up-regulated genes and 146 down-regulated genes. GO analysis showed that the differentially co-expressed genes were enriched in immune cell migration, chemotaxis, adhesion, proliferation, activation and regulation, cellular components such as cell membrane, extracellular matrix, major histocompatibility complex II, and molecular functions such as receptor ligand activity, chemokine activity, cytokine and receptor activity. KEGG

analysis showed that differentially co-expressed genes were mainly enriched in cytokine interaction, interleukin (IL)-17, cell adhesion molecules and other signaling pathways. Four genes were screened by survival analysis and external database verification, namely ERM-like protein (ERMN), receptor activity modifying protein 1 (RAMP1), sphingosine 1 phosphate receptor 3 (S1PR3), tumor necrosis factor α -induced protein 2 (TNFAIP2). Their high expression in rectal cancer patients was associated with poor survival prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** The high expression of ERMN, RAMP1, S1PR3 and TNFAIP2 may be related to the poor prognosis of rectal cancer, which provides a certain reference value for immunotherapy of rectal cancer.

Key words: rectal cancer; tumor microenvironment; immune cells; stromal cells; clinical prognosis

直肠癌是由多因素参与形成的疾病。目前免疫检查点抑制剂在多种实体肿瘤中显示出良好的效果,但是对于微卫星稳定/无错配修复缺陷的直肠癌患者,免疫疗法获益仍有限^[1]。肿瘤微环境在直肠癌的发生、发展起重要作用,免疫细胞作为肿瘤微环境的重要组成部分,影响肿瘤的进展、预后及免疫药物的治疗效果。所以研究免疫微环境对于提高直肠癌患者的免疫治疗效果具有重要意义。本研究从基因表达汇编数据库(GEO)获取 203 例直肠癌转录组测序数据,通过 ESTIMATE 算法(一种使用表达数据估计恶性肿瘤组织中的基质细胞和免疫细胞的方法)对数据集进行基质评分及免疫评分,分析评分结果与直肠癌临床特征和预后的关联,筛选出影响直肠癌预后的重要基因,为直肠癌免疫相关新靶点的研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源及处理 从 GEO 公共数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)检索人源直肠癌基因表达数据,下载数据集 GSE87211,平台信息:GPL13497。基因芯片信息:Agilent-026652 Whole Human Genome Microarray 4×44K v2。该数据集包含肿瘤组织 203 例。对下载的基因芯片表达数据进行预处理,包括将基因对应多个探针取均值,探针名称转化为标准基因名称,以及对基因芯片数据进行校正、标准化处理等。

1.2 方法

1.2.1 基质评分、免疫评分的计算及相关差异表达基因的筛选 利用 ESTIMATE 算法计算基质评分及免疫评分,以评分的中位数为界,将肿瘤组织分为高评分组及低评分组。以 $|\log_2 FC| > 0.5$ (FC 表示差异倍数),校正后 P 值 < 0.05 为差异表达基因的筛选条件,筛选差异表达基因并取交集。采用 R 软件(版本:4.2.1)进行分析及热图绘制。使用 VennDiagram 程序包分别对基于免疫分数和基质分数得到的差异表达基因取交集,获得共表达基因。

1.2.2 基因功能分析 使用 R 软件的 clusterProfiler、enrichplot 程序包对取交集获得的差异表达基因进行基因本体论(GO)功能富集分析以及京都基因与

基因组百科全书(KEGG)通路分析。GO 分析主要用来揭示基因的生物学过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)。KEGG 富集分析主要用来分析基因参与的信号通路。

1.2.3 差异基因的预后分析 将差异基因与临床数据进行整合,以差异表达基因的中位值为界,将直肠癌分为高表达组和低表达组,使用 R 软件的 survival 程序包进行 Kaplan-Meier 生存分析,研究关键基因表达水平与直肠癌患者总生存期的相关性。

1.2.4 关键基因的外部验证 使用 UALCAN 在线网站(<http://ualcan.path.uab.edu/>)验证筛选的关键基因与直肠癌生存的关系。

2 结果

2.1 直肠癌免疫和基质评分与预后、临床特征关系

删除了生存时间不详的样本,对剩余 196 例直肠癌肿瘤数据样本进行免疫和基质评分与总生存期、临床特征的关系分析。结果显示,高免疫评分与低免疫评分患者,高基质评分与低基质评分患者生存预后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1。进一步将患者的临床特征(年龄、是否有 KRAS 基因突变、T 分期、是否有淋巴结转移、是否存在远处转移)与免疫/基质评分进行联合分析,结果显示,KRAS 基因突变型患者免疫评分低于野生型患者($P = 0.033$),KRAS 基因状态可能在一定程度上影响机体免疫细胞浸润程度。存在远处转移患者基质评分高于无转移患者($P = 0.002$),基质评分可能反映直肠癌恶性程度。免疫/基质评分与患者年龄、T 分期、是否有淋巴结转移无关($P > 0.05$)。见图 1。

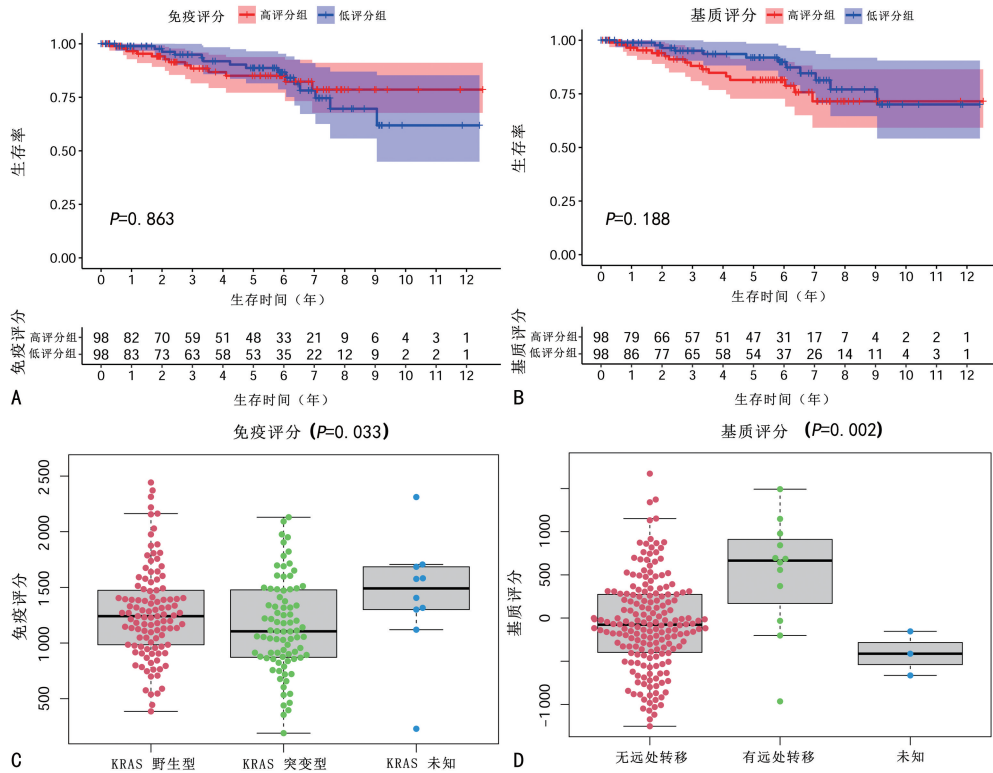
2.2 高、低免疫/基质评分组的差异表达基因筛选

高、低免疫评分组间共筛选得到 1 632 个差异基因,包括 1 243 个上调基因和 389 个下调基因。高、低基质评分组间共筛选得到 2 446 个差异基因,包括 1 778 个上调基因和 668 个下调基因。将两者表达上调的基因数据集和两者表达下调的基因数据集取交集绘制韦恩图,得到 799 个上调基因和 146 个下调基因,共 945 个共表达基因。

2.3 共表达基因 GO 分析和 KEGG 通路分析 945 个共表达基因主要富集于免疫细胞迁移、趋化、黏附、

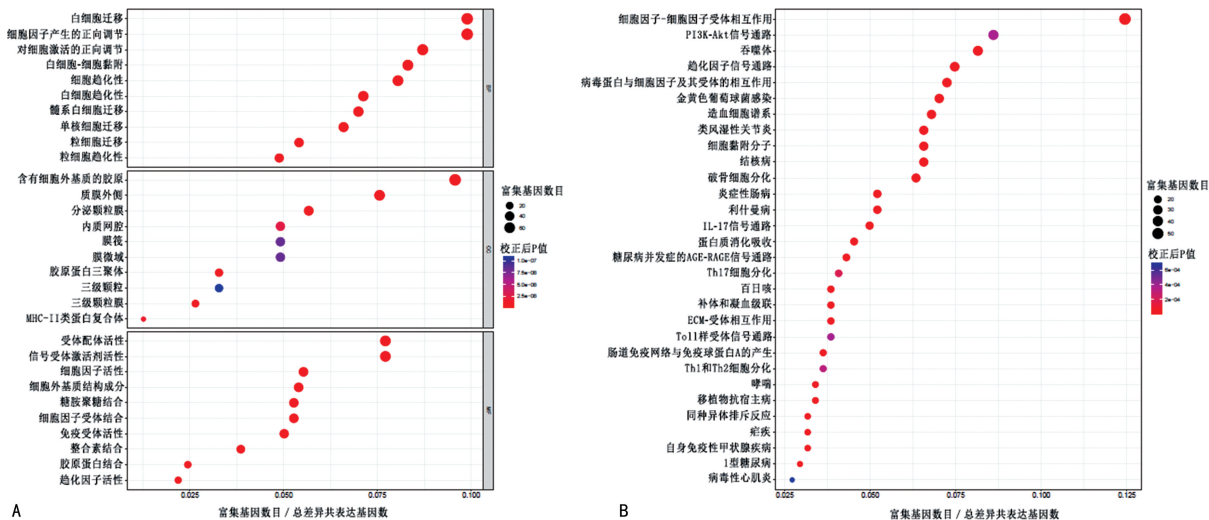
增殖、活化与调节等 BP, 细胞膜、细胞外基质、组织相容性复合体(MHC) II 类蛋白复合物等 CC, 受体配体活性、趋化因子活性、细胞因子和受体活性等 MF。

KEGG 通路分析表明, 基因主要在细胞因子间相互作用、白细胞介素(IL)-17 信号通路, 细胞黏附分子等方面富集。见图 2。



注: A 为免疫高分组和低评分组患者生存曲线图; B 为基质高分组和低评分组患者生存曲线图; C 为不同 KRAS 基因状态患者的免疫评分; D 为不同远处转移情况患者的基质评分。

图 1 直肠癌免疫和基质评分与预后、临床特征的关系

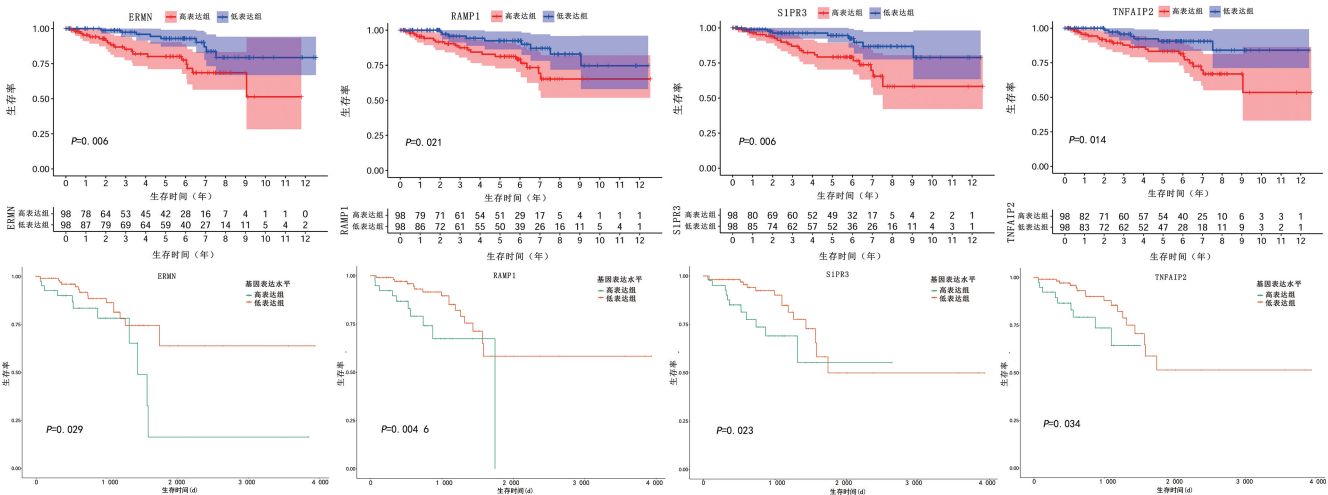


注: A 为前 10 位差异性较大的共表达基因 GO 富集分析气泡图; B 为前 10 位差异性较大的共表达基因 KEGG 富集分析气泡图。

图 2 共表达基因 GO 分析和 KEGG 通路分析

2.4 预后基因筛选及验证 为进一步筛选对直肠癌患者的预后具有影响的基因, 对 945 个共表达基因和总体生存情况之间的关系进行了分析, 结果显示 148 个基因与总体生存相关 ($P < 0.05$), 筛选出以下 4 个基因: ERM 样蛋白 (ERMN)、受体活性修饰蛋白 1 (RAMP1)、鞘氨醇 1 磷酸酯受体 3 (S1PR3)、肿瘤坏

死因子 α 诱导蛋白 2 (TNFAIP2)。直肠癌患者中, 上述 4 个基因高表达组的总生存期显著短于低表达组 ($P < 0.05$)。通过 UALCAN 在线网站验证以上 4 个基因对直肠癌的预后影响, 结果证实 ERMN、RAMP1、S1PR3、TNFAIP2 这 4 个基因低表达组有更多的生存获益。见图 3。



注:A—D 分别为 ERMN、RAMP1、S1PR3、TNFAIP2 高、低表达组的生存分析图;E—H 分别为 UALCAN 在线网站验证 ERMN、RAMP1、S1PR3、TNFAIP2 4 个基因表达与生存的关系。

图 3 预后基因筛选及验证

3 讨 论

根据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的全球癌症负担数据显示,结直肠癌已成为全球第三大常见癌症和第二大癌症死亡原因^[2]。虽然根治性切除是治疗结直肠癌的首选可靠方法,但仍有 70% 患者发生术后转移^[3]。20%~25% 的患者在疾病初期即发现远处转移而丧失手术治疗机会^[4],其中直肠癌占这些病例的 1/3。晚期直肠癌患者的预后仍然很差^[5]。

直肠癌细胞与肿瘤微环境相互作用促进直肠癌的发生、发展。肿瘤微环境的主要成分包括血管细胞、间充质干细胞、免疫细胞、炎性细胞、细胞外基质等^[6-8],参与肿瘤细胞增殖的免疫调节、化学疗法耐药性的产生和生物免疫耐受的诱导形成等。在肿瘤微环境中,免疫细胞和基质细胞是两种主要的非肿瘤成分,并且对肿瘤的发生、发展和侵袭具有重要影响^[9]。为了更好地研究肿瘤微环境,YOSHIHARA 等^[10]通过分析免疫和基质细胞的特定基因表达特征,创建了一种名为 ESTIMATE 的算法,此算法是一种基于表达数据估计肿瘤样本的免疫细胞和基质细胞的方法,以计算免疫评分和基质评分预测非肿瘤细胞在恶性肿瘤组织的渗透程度。

本研究结果显示免疫/基质评分的高低与直肠癌的生存预后之间无明显的关联,原因可能如下。一方面,影响直肠癌预后的因素不仅仅包含肿瘤微环境,也包括肿瘤分期、RAS 基因情况、患者体能状态、治疗方式等,本课题组评估的是 GSE87211 数据集中所有直肠癌的患者,这些患者的临床特征存在差别,所以肿瘤微环境对于生存的影响会受到其他条件的影响;另一方面,不同免疫细胞及基质细胞在肿瘤预后中发挥的作用也有不同,所以结果未显示出免疫微环境评分与生存预后的关联。由于肿瘤微环境会影响肿瘤的生长和发展,于是本课题组又分析了肿瘤患者临床

特征与肿瘤微环境的关系,结果显示,KRAS 基因突变型患者免疫评分低于野生型患者,存在远处转移患者基质评分高于无转移患者,提示基质评分可能是反映直肠癌恶性程度的有用指标。在结直肠癌患者中,KRAS 基因突变的发生率约为 30%~50%,并与不良预后和转移有关^[11]。LIU 等^[12]研究证实与 KRAS 野生型结直肠癌患者相比,NF-κB 和 T 细胞受体信号通路在 KRAS 突变的结直肠癌患者中受到显著抑制,同时巨噬细胞 M1 和活化的 CD4+ 记忆 T 细胞减少。提示 KRAS 基因突变会影响结直肠癌的免疫相关通路。

GO 分析显示差异共表达基因富集于免疫细胞迁移、趋化、黏附、细胞因子增殖、活化与调节等 BP,细胞膜、细胞外基质、MHC II 类蛋白复合物等 CC,受体配体活性、趋化因子活性、细胞因子和受体活性等 MF。KEGG 通路分析表明,基因主要在细胞因子间相互作用、IL-17 信号通路,细胞黏附分子等方面富集。

GO 分析和 KEGG 分析显示,差异表达基因主要富集于免疫细胞及细胞因子的生物学功能,细胞膜、细胞外基质、MHC II 类蛋白复合物,以及 IL-17 信号通路等方面。细胞外基质作为细胞生存的内环境,其成分或结构变化都会影响肿瘤发生、发展^[13]。细胞外基质可通过多种途径对结直肠癌细胞增殖、侵袭、凋亡及不同的信号通路产生影响^[14-16]。有研究报道,MHC II 通过与 MHC I 互补的方式限制了肿瘤相关基因的突变^[17],MHC II 在抗肿瘤反应中具有关键功能。IL-17 与受体 IL-17R 组成的异二聚体发出信号,可激活 NF-κB、MAPKs 等下游通路,已被证实参与多种肿瘤的形成、生长和转移。

ERMN 是参与髓鞘形成过程的必需基因^[18],是叶酸代谢紊乱的主要靶点^[19],在神经系统疾病中表达

失调^[20], ERMN 基因的表达改变与胶质瘤预后有关^[21]。ERMN 在前列腺癌的微环境中高度表达,并具有调节肿瘤免疫反应的潜力^[22]。ERMN 基因与 Wnt 途径有关,可能是驱动肝母细胞瘤的候选基因^[23]。关于 ERMN 基因在直肠癌报道中较少,本研究结果显示,ERMN 基因的高表达与直肠癌的不良预后有关,提示 ERMN 在直肠癌发展中起到促进作用。

RAMP1 与 G 蛋白偶联受体相互作用,调节血管活性肠肽受体、降钙素受体等信号传递能力^[24]。DALLMAYER 等^[25]发现,RAMP1 的敲除降低了尤文肉瘤克隆形成,针对 RAMP1 受体的小分子抑制剂减少了尤文肉瘤的生长。LOGAN 等^[26]的研究显示,RAMP1 缺失会降低前列腺癌细胞的增殖和致瘤性。在直肠癌方面,研究显示高表达的 RAMP1 预示着直肠癌患者更短的生存期,RAMP1 可能是一个参与直肠癌发生的靶基因。

YAN 等^[27]对癌症基因组图谱(TCGA)数据库的分析表明,S1PR3 高表达的患者生存预后比低表达的患者更差,动物实验结果也表明,S1PR3 可促进肾细胞癌的发生和转移。在乳腺癌的患者中 S1PR3 高表达,敲除乳腺癌肿瘤细胞中的 S1PR3 可有效延缓体内肿瘤生长和降低肺转移概率^[28]。张佳等^[29]的研究显示,S1PR3 在急性 T 淋巴细胞性白血病(T-ALL)中发挥癌基因的作用,抑制 S1PR3 可抑制 T-ALL 异种移植小鼠模型疾病进展。本研究结果也显示,在直肠癌中,S1PR3 高表达的患者预后更差,提示 S1PR3 作为机体的癌基因在肿瘤发生、发展中起到促进作用,未来也许可以针对 S1PR3 基因靶点开发抗肿瘤药物。

TNFAIP2 基因通过调节肿瘤细胞活力和分化,参与肿瘤的发生和发展。有研究报道,TNFAIP2 在肾癌组织中异常高表达,且 TNFAIP2 的高表达与肿瘤的分期、分级、淋巴结转移、免疫细胞丰度密切相关,TNFAIP2 高表达提示病情恶化及总生存期缩短^[30]。TNFAIP2 还参与幽门螺杆菌感染后胃癌发病过程,并且会促进肿瘤的侵袭和转移^[31]。此外,TNFAIP2 在其他实体瘤如宫颈癌、肺癌、尿路上皮癌中也高表达^[32-34]。本研究结果证实 TNFAIP2 基因可能是直肠癌患者的一个风险因素,高水平的 TNFAIP2 预示着更差的临床结局及更短的生存期。

综上所述,本研究通过生物信息学分析方法对 GEO 数据库中的 GSE87211 数据集进行分析,发现在直肠癌患者中 KRAS 基因状态及远处转移影响机体免疫微环境状态。在免疫/基质评分高、低组间筛选出 945 个差异表达基因,其中 148 个基因与预后相关,通过外部数据库验证,确定 ERMN、RAMP1、S1PR3、TNFAIP2 这 4 个基因的高表达可能与直肠癌的不良预后有关,为直肠癌可能的药物治疗靶点研究提供了参考。然而,本研究筛选出的 4 个基因在直

肠癌中的作用还需要进一步的实验和临床大样本研究来验证,其具体的作用机制还需要进行更深入的探讨。

参考文献

- [1] 米迷,翁姗姗,陆德珉,等. 2021 年晚期结直肠癌治疗研究进展[J]. 实用肿瘤杂志,2022,37(1):23-28.
- [2] International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory: cancer today [EB/OL]. (2022-06-22). <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>.
- [3] 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 Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.
- [4] SHIBUTANI M, MAEDA K, NAGAHARA H, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict the chemotherapeutic outcomes in patients with stage IV Colorectal Cancer[J]. In Vivo,2018,32(1):151-158.
- [5] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl),2021,134(7):783-791.
- [6] 牟兰兰,高璐,朱蓉,等. 肿瘤微环境与结直肠癌干性调节相互作用的研究进展[J]. 中国全科医学,2020,23(12):1576-1582.
- [7] KOLIARAKI V, PALLANGYO C K, GRETEN F R, et al. Mesenchymal cells in colon cancer[J]. Gastroenterology,2017,152(5):964-979.
- [8] WU T, DAI Y. Tumor microenvironment and therapeutic response[J]. Cancer Lett,2017,387:61-68.
- [9] LYSSIOTIS C A, KIMMELMAN A C. Metabolic Interactions in the tumor microenvironment[J]. Trends Cell Biol,2017,27(11):863-875.
- [10] YOSHIHARA K, SHAHMORADGOLI M, MARTINEZ E, et al. Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data[J]. Nat Commun,2013,4:2612.
- [11] ANDREYEV H J, NORMAN A R, CUNNINGHAM D, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study[J]. British journal of cancer,2001,85(5):692-696.
- [12] LIU J, HUANG X, LIU H, WEI C, et al. Immune landscape and prognostic immune-related genes in KRAS-mutant colorectal cancer patients[J]. J Transl Med,2021,19(1):27.
- [13] CONKLIN M W, EICKHOFF J C, RICHING K M, et al. Aligned collagen is a prognostic signature for survival in human breast carcinoma[J]. Am J Pathol,2011,178(3):1221-1232.
- [14] HEO J H, SONG J Y, JEONG J Y, et al. Fibulin-5 is a tumour suppressor inhibiting cell migration and invasion in ovarian cancer[J]. J Clin Pathol,2016,69(2):109-116.
- [15] WU X, CAI J, ZUO Z, et al. Collagen facilitates the color-

- ectal cancer stemness and metastasis through an integrin/PI3K/AKT/Snail signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 114: 108708.
 - [16] LI J, XU X, JIANG Y, et al. Elastin is a key factor of tumor development in colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 217.
 - [17] MARTY PYKE R, THOMPSON W K, SALEM R M, et al. Evolutionary pressure against MHC class II binding cancer mutations[J]. Cell, 2018, 175(2): 416-428.
 - [18] WANG S, WANG T, LIU T, et al. Ermin is a p116 (RIP)-interacting protein promoting oligodendroglial differentiation and myelin maintenance[J]. Glia, 2020, 68(11): 2264-2276.
 - [19] ZHANG L, XUE Z, LIU Q, et al. Disrupted folate metabolism with anesthesia leads to myelination deficits mediated by epigenetic regulation of ERMN[J]. EBioMedicine, 2019, 43: 473-486.
 - [20] NOVARINO G, FENSTERMAKER A G, ZAKI M S, et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders[J]. Science, 2014, 343(6170): 506-511.
 - [21] 林艺, 王策, 康勋, 等. 胶质母细胞瘤复发相关基因的筛选、表达和临床预后分析[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(1): 13-23.
 - [22] SUN X, WANG L, LI H, et al. Identification of microenvironment related potential biomarkers of biochemical recurrence at 3 years after prostatectomy in prostate adenocarcinoma[J]. Aging, 2021, 13(12): 16024-16042.
 - [23] RODRIGUES TC, FIDALGO F, DA COSTA C M, et al. Upregulated genes at 2q24 gains as candidate oncogenes in hepatoblastomas[J]. Future Oncol, 2014, 10(15): 2449-2457.
 - [24] MCLATCHIE L M, FRASER N J, MAIN M J, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor[J]. Nature, 1998, 393(6683): 333-339.
 - [25] DALLMAYER M, LI J, OHMURA S, et al. Targeting the CALCB/RAMP1 axis inhibits growth of Ewing sarcoma[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2): 116.
 - [26] LOGAN M, ANDERSON P D, SAAB S T, et al. RAMP1 is a direct NKX3.1 target gene up-regulated in prostate cancer that promotes tumorigenesis[J]. Am J Pathol, 2013, 183(3): 951-963.
 - [27] YAN Y, BAO G, PEI J, et al. NF- κ B and EGFR participate in S1PR3-mediated human renal cell carcinomas progression[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022, 1868(7): 166401.
 - [28] WANG Y C, TSAI C F, CHUANG H L, et al. Benzyl butyl phthalate promotes breast cancer stem cell expansion via SPHK1/S1P/S1PR3 signaling[J]. Oncotarget, 2016, 7(20): 29563-29576.
 - [29] 张佳. S1PR3 促进急性 T 淋巴细胞白血病体内进展研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
 - [30] 薛东炜, 李明山, 刘嘉, 等. 基于公共数据库分析 TNFAIP2 在肾透明细胞癌中的表达及临床意义[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(8): 695-700.
 - [31] 陈卿奇, 郭殿华, 郑继统, 等. 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 2 基因多态性对幽门螺杆菌阳性非贲门胃癌发病风险的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(7): 1018-1022.
 - [32] NIWA N, TANAKA N. TNFAIP2 expression induces epithelial-to-mesenchymal transition and confers platinum resistance in urothelial cancer cells[J]. Lab Invest, 2019, 99(11): 1702-1713.
 - [33] AINIWAER Z, MAISAIDI R, LIU J, et al. Genetic polymorphisms of PGF and TNFAIP2 genes related to cervical cancer risk among Uygur females from China[J]. BMC Med Genet, 2020, 21(1): 212.
 - [34] LI J, SONG Y, YU B, et al. TNFAIP2 promotes non-small cell lung cancer cells and targeted by miR-145-5p[J]. DNA Cell Biol, 39(7): 1256-1263.
- (收稿日期: 2022-11-09 修回日期: 2023-03-26)
-
- (上接第 1617 页)
- [16] 逢婷, 吴惠思, 邹茂贤, 等. 广州市番禺地区体检人群 ALDH2 基因的多态性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(03): 284-285.
 - [17] 弭守玲, 范凡, 李纪明, 等. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性在上海市与山东省汉族人群中的分布差异[J]. 中国临床医学, 2011(06): 735-737.
 - [18] 董俊丽, 林奕凯, 黄伟, 等. 武汉地区汉族人群 ALDH2 基因多态性的分布研究[J]. 中南药学, 2019, 17(1): 112-116.
 - [19] WANG D, ZOU Y, YU S, et al. The effect of ALDH2 rs671 gene mutation on clustering of cardiovascular risk factors in a big data study of Chinese population: associations differ between the sexes[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 509-516.
 - [20] 姜树朋, 李艳, 童永清. 武汉地区 536 名体检人群 ALDH2 的基因多态性分布[J]. 海南医学, 2016, 27(23): 3820-3822.
 - [21] LUO H R, ISRAEL Y, TU G C, et al. Genetic polymorphism of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in a Chinese population: gender, age, culture, and genotypes of ALDH2[J]. Biochem Genet, 2005, 43(5/6): 223-227.
- (收稿日期: 2022-11-12 修回日期: 2023-03-19)