

• 论 著 •

KLHL7 基因在胃癌中的表达及与胃癌临床病理特征的关系分析*

安霞¹, 高夏青², 杨春婷², 王梓年³, 王宏伟¹, 李海龙^{2△}

1. 甘肃中医药大学附属医院检验科, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学第一临床医学院,

甘肃兰州 730000; 3. 兰州市第一人民医院普外科, 甘肃兰州 730000

摘要:目的 通过生物信息学方法探讨 KLHL7 基因在胃癌与癌旁组织的差异表达及与胃癌临床病理特征的关系, 探索 KLHL7 基因参与胃癌发生发展的机制。**方法** 通过仙桃学术在线工具分析研究 KLHL7 基因在胃癌与癌旁组织间的差异表达及相关病理参数, 利用在线工具 cBioPortal 和 Sanger 学术平台对与 KLHL7 具有相关性的共表达基因进行筛选, 并开展京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 信号通路富集分析。利用 STRING 和 Cytoscape 3.8 对 KEGG 聚类分析中发现的与肿瘤密切相关的基因进行关键核心基因筛选。**结果** KLHL7 是胃癌中呈高表达的癌基因, 与 KLHL7 基因具有相关性的共表达基因有 2 785 个, 包括上调 2 486 个和下调 299 个, 部分基因富集在与肿瘤关系密切的 25 个信号通路中, 包括自噬、凋亡、细胞周期、慢性白血病、子宫内膜癌、肿瘤坏死因子 (TNF)、缺氧诱导因子 (HIF-1)、结肠癌和 Wnt 等信号通路。免疫细胞浸润分析发现, 高表达的 KLHL7 与中央记忆型 T 细胞 (Tcm) 和辅助性 T 细胞 (Th 细胞) 浸润呈正相关, 与浆细胞样树突状细胞 (pDC) 和 Th17 细胞浸润呈负相关。经蛋白互作 (PPI) 网络分析结合 Cytoscape 3.8 分析筛选发现, 其中获得相关性较强的 4 个共表达基因 BBS10、PPP1CB、ARL13B 和 MEAF6 是影响 KLHL7 生物学表型的关键核心基因。**结论** KLHL7 基因是胃癌中潜在的癌基因, 与胃癌侵袭转移、细胞免疫浸润和预后有关。共表达相关基因 BBS10、PPP1CB、ARL13B 和 MEAF6 是影响 KLHL7 生物学表型的关键核心基因。

关键词: KLHL7; 胃癌; 临床病理特征; 信号通路**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.20.007**中图法分类号:** R735.2**文章编号:** 1673-4130(2023)20-2466-07**文献标志码:** A**Expression of KLHL7 gene in gastric cancer and its relationship with clinicopathological characteristics***AN Xia¹, GAO Xiaqing², YANG Chunting², WANG Zinian³, WANG Hongwei¹, LI Hailong^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 3. Department of General Surgery, the First People's Hospital of Lanzhou City, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: **Objective** To investigate the differential expression of KLHL7 gene in gastric cancer and adjacent tissues and its relationship with clinicopathological features of gastric cancer, and to explore the mechanism of KLHL7 gene's involvement in the occurrence and development of gastric cancer. **Methods** The differential expression and relevant pathological parameters of KLHL7 gene between gastric cancer and adjacent tissues were analyzed by Xiantao academic online tool, and the co-expression genes related to KLHL7 were screened by online tools cBioPortal and Sanger data platform, and the enrichment analysis of KEGG signal pathway was carried out. The key core genes identified by KEGG enrichment analysis and closely related to tumors were screened using STRING and Cytoscape 3.8. **Results** KLHL7 was a highly expressed oncogene in gastric cancer. There were 2 785 co-expressed genes associated with KLHL7 gene, including 2 486 up-regulated and 299 down-regulated. Some genes were enriched in 25 signaling pathways closely related to tumor, including autophagy, apoptosis, cell cycle, chronic leukemia, endometrial cancer, TNF, HIF-1, colon cancer, and Wnt signaling pathways. The immunocyte infiltration analysis showed that the overexpression of KLHL7 positively correlated with Tcm cells (Tcm) and T helper cells (Th cells) invasion, and negatively correlated with

* 基金项目: 甘肃省卫生健康行业科研计划项目 (GSWSKY2021-011)。

作者简介: 安霞, 女, 主管技师, 主要从事免疫检验和分子生物学检验研究。△ 通信作者, E-mail: lhl@gszy.edu.cn。

pDC and Th17 cell invasion. According to the protein-protein interaction (PPI) analysis and screening of Cytoscape 3.8, co-expressed genes BBS10, PPP1CB, ARL13B and MEAF6, which strongly correlated with KLHL7, were the key core genes affecting the biological phenotype of KLHL7. **Conclusion** KLHL7 gene is a potential oncogene in gastric cancer, which is related to invasion and metastasis, cellular immune infiltration and prognosis of gastric cancer. Co-expressed genes BBS10, PPP1CB, ARL13B and MEAF6 are the key core genes that affect the biological phenotype of KLHL7.

Key words: KLHL7; gastric cancer; clinicopathological characteristics; signaling pathway

胃癌是全球高发的恶性肿瘤之一,也是全球常见癌症相关死亡原因排第二位的恶性肿瘤。目前胃癌的治疗手段主要是手术切除,但绝大多数胃癌在确诊时已属于进展期,已失去通过手术根治的机会。因此,研究早期诊断和预后标志物意义重大。KLHL7 是 Kelch 样家族蛋白成员之一,主要编码 BTB-Kelch 相关蛋白,所编码的蛋白质可能参与蛋白质降解。有研究发现, KLHL7 基因高表达于肺癌、卵巢癌和结直肠癌等肿瘤中^[1],其异常表达参与了部分肿瘤的恶性表型形成,而关于该基因在胃癌中的表达及临床意义目前鲜见报道。本文拟借助数据库对 KLHL7 在胃癌中组织中的表达情况、预后参数及其相关信号通路等进行生物信息学分析。

1 资料与方法

1.1 KLHL7 基因在人胃癌组织及癌旁组织中的表达 选择在线仙桃学术数据库(<https://www.xiantao.love/>)检索分析 KLHL7 基因在人胃癌组织及癌旁组织中的差异表达情况。仙桃学术数据库所用数据是经癌症基因组学数据分析平台 UCSC XENA (<https://xenabrowser.net/datapages/>)统一处理的肿瘤基因组图谱(TCGA)和基因型-组织表达数据库(GTEX)的 TPM(transcripts per million reads)格式的高通量测序数据。本研究所分析的数据均提取自 TCGA 中的胃癌组织和 GTEx 中对应的癌旁组织或非配对正常组织数据。所有 RNA 测序(RNA-seq)数据均以 TPM 格式表示,并进行 $\log_2$ 转化后进行样本间的 KLHL7 的差异表达比较。非配对组织样本数据选择仙桃学术数据库中来自 TCGA 数据库 414 例胃癌样本,210 例非配对胃黏膜组织;胃癌表达数据来源于经 UCSC XENA 统一处理的 TCGA 和 GTEx 的 FPKM(fragments per kilobase per million reads)格式的高通量测序数据。非配对正常胃黏膜组织提取自 TCGA 和 GTEx 中胃癌组织对应的正常组织数据。配对组织样本数据选择仙桃学术数据库中来自 TCGA 数据库的 27 例胃癌样本和癌旁组织样本,于 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>)下载并整理 TCGA-胃腺癌(TCGA-STAD)项目 STAR 流程的 RNA-seq 数据,并提取 TPM 格式的数据。

1.2 KLHL7 基因在人胃癌组织异常表达的临床病理特征分析 利用仙桃学术数据库分析 KLHL7 基因在配对胃癌组织与癌旁组织中的表达情况、KLHL7 基因异常表达的胃癌组织的 TNM 分期、组织学类型,并对 KLHL7 的异常表达开展免疫细胞浸润特征分析和受试者工作特征(ROC)曲线分析。

1.3 与 KLHL7 基因具有相关性的共表达基因进行京都基因和基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析 使用 cBioPortal 在线软件 (<https://www.cbioportal.org/>)^[2]检索基于 TCGA 数据库的 412 例胃癌与癌旁组织样本的数据集,检索其“co-expression”模块中与 KLHL7 基因具有相关性的共表达基因。剔除相关系数 < 0.30 的基因,并分别将剩余的上调和下调的共表达基因全部输入 Sanger 学术平台(<http://vip.sangerbox.com/index.html>)^[3],运用 KEGG 一键化富集分析工具进行 KEGG 信号通路富集分析。

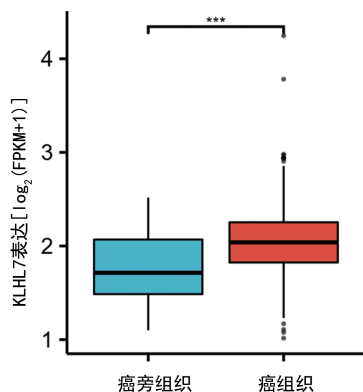
1.4 相关共表达基因的蛋白互作(PPI)网络分析和核心基因筛选 选择在线 STRING(<https://string-db.org/>)数据库^[4],将有 93 个与 KLHL7 具有相关性的肿瘤基因输入在线软件 STRING 进行 PPI 网络分析,采用 K-means 聚类算法,以 $n=3$ 进行聚类分析。观察并分析节点后,将节点(node)和周边(edge)数据提取后导出文件。将 PPI 数据库构建作用靶点输入 Cytoscape 3.9 软件构建网络,采用其插件 CytoNCA 计算参数,筛选关键核心基因。进一步使用在线仙桃学术数据库验证核心基因在胃癌与癌旁组织间的差异表达。

1.5 统计学处理 如果组间数据满足正态分布和方差齐性,则选用 t 检验;如果满足正态分布,而不满足方差齐性,则选用 Welch t' 检验;如果组间数据不满足正态分布,则选用非参数检验 Wilcoxon 秩和检验,信号通路富集分析使用 R 软件包 cluster Profiler (version 3.14.3)进行富集分析,KEGG 信号通路富集分析中,选择 Benjamini-Hochberg 法错误发现率(FDR) < 0.1 及 $P < 0.05$ 的信号通路为筛选标准。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

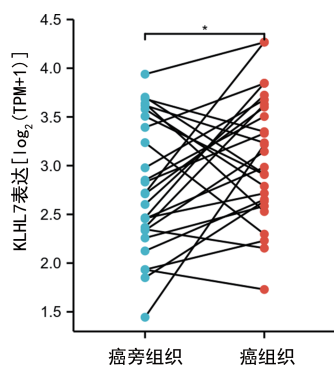
2.1 KLHL7 基因在人胃癌组织及癌旁组织中的表

达 在线仙桃学术数据库检索 KLHL7 基因,分析结果表明,相对于癌旁组织,KLHL7 基因在人胃癌组织中表达上调($P<0.001$),见图 1;在非配对组织中,KLHL7 基因在人胃癌组织的表达也高于正常组织($P<0.05$),见图 2。其中,图中纵坐标是 FPKM 格式的高通量测序数据经对数转换后显示的基因表达量。



注:*** $P<0.001$ 。

图 1 KLHL7 在配对胃癌组织及癌旁组织的表达

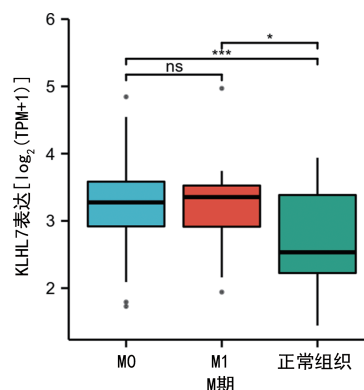


注:* $P<0.05$ 。

图 2 KLHL7 在非配对胃癌组织及癌旁组织的表达

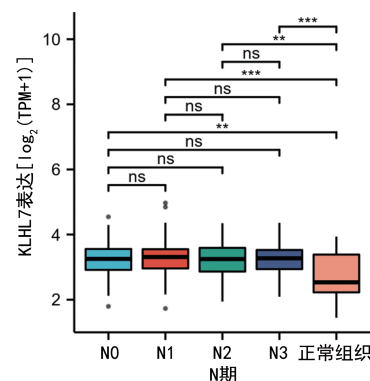
2.2 KLHL7 基因在人胃癌组织异常表达的临床病理特征分析 基于仙桃学术数据库对高表达 KLHL7 基因胃癌患者的临床病理特征进行分析,结果表明,相对于正常组织,KLHL7 基因在 M0 和 M1 期胃癌组织中表达水平升高($P<0.05$),见图 3;相对于正常组织,KLHL7 基因在胃癌组织中 N0、N1、N2 和 N3 期淋巴结中表达水平升高($P<0.05$),见图 4;相对于正常组织,KLHL7 基因在肿瘤分期为 I、II、III、IV 期的胃癌组织中表达水平升高($P<0.05$),见图 5。ROC 曲线分析发现,KLHL7 基因诊断胃癌的曲线下面积(AUC)为 0.722(95%CI:0.606~0.837),提示其对胃癌具有潜在诊断价值。对免疫浸润特征进行分析发现,KLHL7 基因高表达与中央记忆型 T 细胞(Tcm)和辅助性 T 细胞(Th 细胞)浸润呈正相关,与浆细胞样树突状细胞(pDC 细胞)和 Th17 细胞浸润呈负相关,表明其与 T 细胞免疫和抗原呈递有关,见图 6。

2.3 与 KLHL7 基因具有相关性的基因的信号通路富集分析 通过 cBioPortal 在线数据库和 Sanger 学术平台分析工具分析发现,与 KLHL7 基因具有相关性的共表达基因有 2 785 个,包括上调的 2 486 个基因(Pearson 相关系数为 0.30~0.63)和下调的 299 个基因(Pearson 相关系数为-0.47~-0.30)。这些基因富集在 73 个信号通路中,其中富集倍数 >2 为筛选标准的信号通路有 33 个,其中与肿瘤关系密切的有 25 个,分别是自噬、凋亡、细胞周期、慢性白血病、子宫内膜癌、肿瘤坏死因子(TNF)、缺氧诱导因子 1(HIF-1)、结肠癌、Wnt 等信号通路,见图 7。



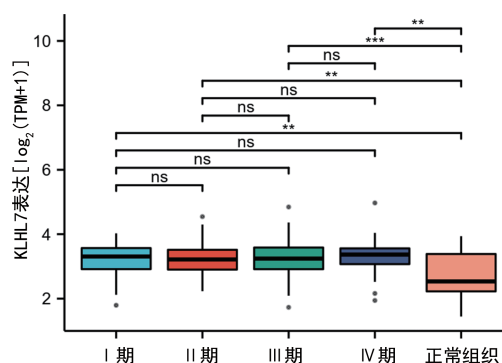
注:* $P<0.05$,*** $P<0.001$,ns 为差异无统计学意义。

图 3 KLHL7 在 M0 和 M1 期胃癌组织中的表达



注:* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$,ns 为差异无统计学意义。

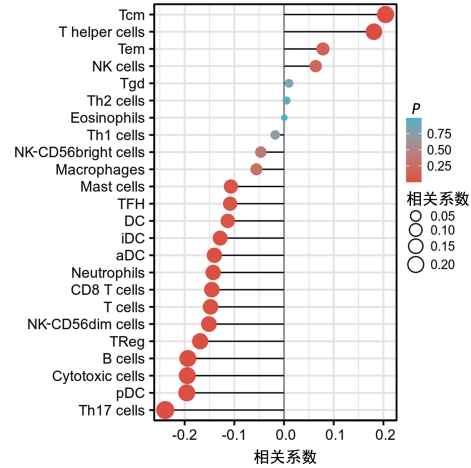
图 4 KLHL7 在 N0、N1、N2 和 N3 淋巴结中的表达



注:* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$,ns 为差异无统计学意义。

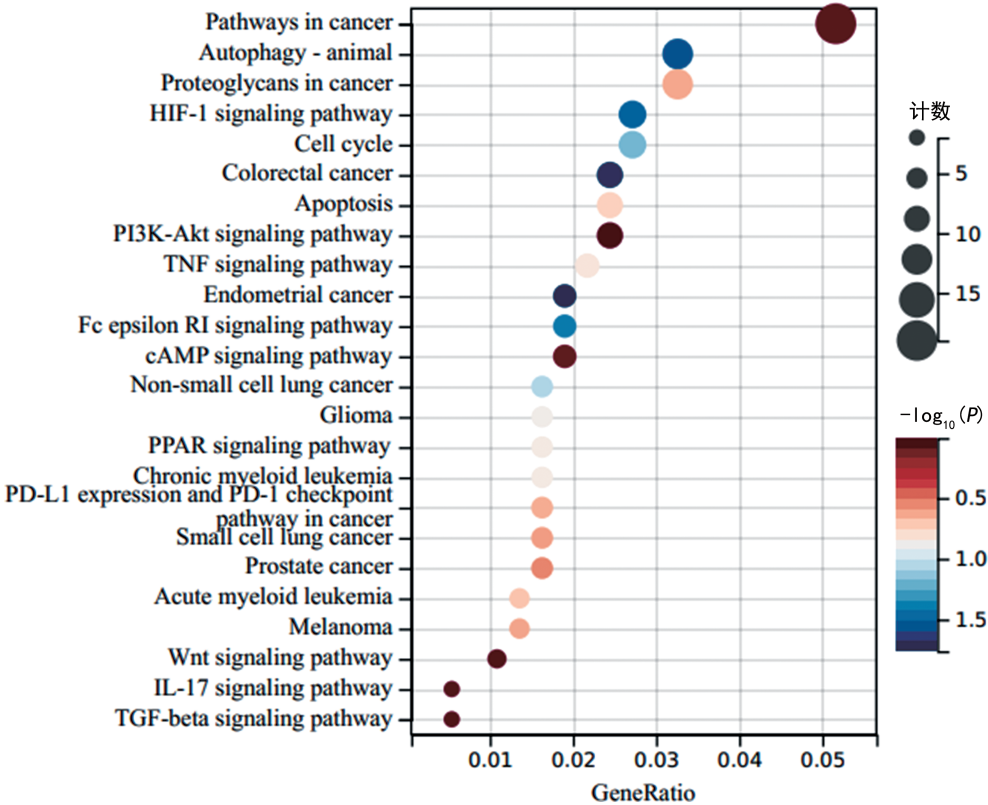
图 5 KLHL7 在不同 STAGE 期胃癌组织中的表达

2.4 共表达基因中核心基因筛选分析结果 共表达基因分析结果显示,有 93 个基因富集在肿瘤密切相关的信号通路中;将其输入在线软件 STRING 进行 PPI 网络分析,分析其节点,使用 Cytoscape 3.8 软件的 CytoNCA 插件计算参数筛选发现,LYN、PPP1CB、NCF1、P4HB、GAK、BBS10、RPS6KA1、H2AFV、IFT88、CD68、NFKB1、SMC3、ARL13B、RAB23、CD74、MEAF6、HYDIN、GMPPB、SEC24C、RDX 共 20 个基因为关键基因。经 GEPIA 和 UALCAN 数据库检索,除 P4HB、HYDIN、GMPPB 和 RDX 4 个基因外,包括 LYN、PPP1CB、NCF1、GAK、BBS10、RPS6KA1、H2AFV、IFT88、CD68、NFKB1、SMC3、ARL13B、RAB23、CD74、MEAF6、SEC24C 的 16 个基因是胃癌组织与癌旁组织的差异表达基因,见图 8。在以上基因中,与 KLHL7 相关系数 >0.5 的基因为 BBS10、PPP1CB、ARL13B 和 MEAF6 (Spearman 相关系数分别为 0.508、0.529、0.535、0.538,均 $P<0.001$)。另外,针对这 4 个基因,利用仙桃学术数据库分析其癌组织与癌旁组织之间的差异表达情况,结果显示,BBS10、PPP1CB、ARL13B 和 MEAF6 在胃癌组织中表达显著高于癌旁组织 ($P<0.05$)。见图 9。



注:Tcm 为中央记忆型 T 细胞;T helper cells 为辅助性 T 细胞 (Th 细胞);Tem 为效应记忆 T 细胞;NK cells 为自然杀伤细胞;Tgd 为 gamma delta T 细胞;Th2 cells 为 Th2 细胞;Eosinophils 为嗜酸性粒细胞;Th1 cells 为 Th1 细胞;NK-CD56 bright cells 为 NK-CD56 亮细胞;Macrophages 为巨噬细胞;Mast cells 为肥大细胞;TFH 为滤泡辅助性 T 细胞;DC 为树突状细胞;iDC 未成熟的树突状细胞;aDC 为活化的树突状细胞;Neutrophils 为中性粒细胞;CD8 T cells 为 CD8 T 细胞;T cells 为 T 细胞;NK-CD56 dim cells 为 NK-CD56 暗细胞;TReg 为调节性 T 细胞;B cells 为 B 细胞;Cytotoxic T cell 为毒性 T 细胞;pDC 为浆细胞样树突状细胞;Th17 cells 为 Th17 细胞。

图 6 KLHL7 在胃癌组织表达的免疫浸润特征分析



注:图中的信号通路依 GeneRatio 分数自上而下依次为:癌症通路、自噬、癌症中的蛋白聚糖、HIF-1 通路、细胞周期、结肠癌、凋亡、PI3K-Akt 通路、TNF 通路、子宫内膜癌、环腺苷酸(cAMP)通路、非小细胞肺癌、胶质瘤、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)通路、慢性白血病、细胞程序性死亡配体 1(PD-L1)和细胞程序性死亡受体 1(PD-1)检查点通路、小细胞肺癌、前列腺癌、急性白血病、黑色素瘤、Wnt 通路、白细胞介素(IL)-17 通路、转化生长因子 β (TGF- β)通路。

图 7 与 KLHL7 具有相关性的共表达基因富集信号通路的气泡图

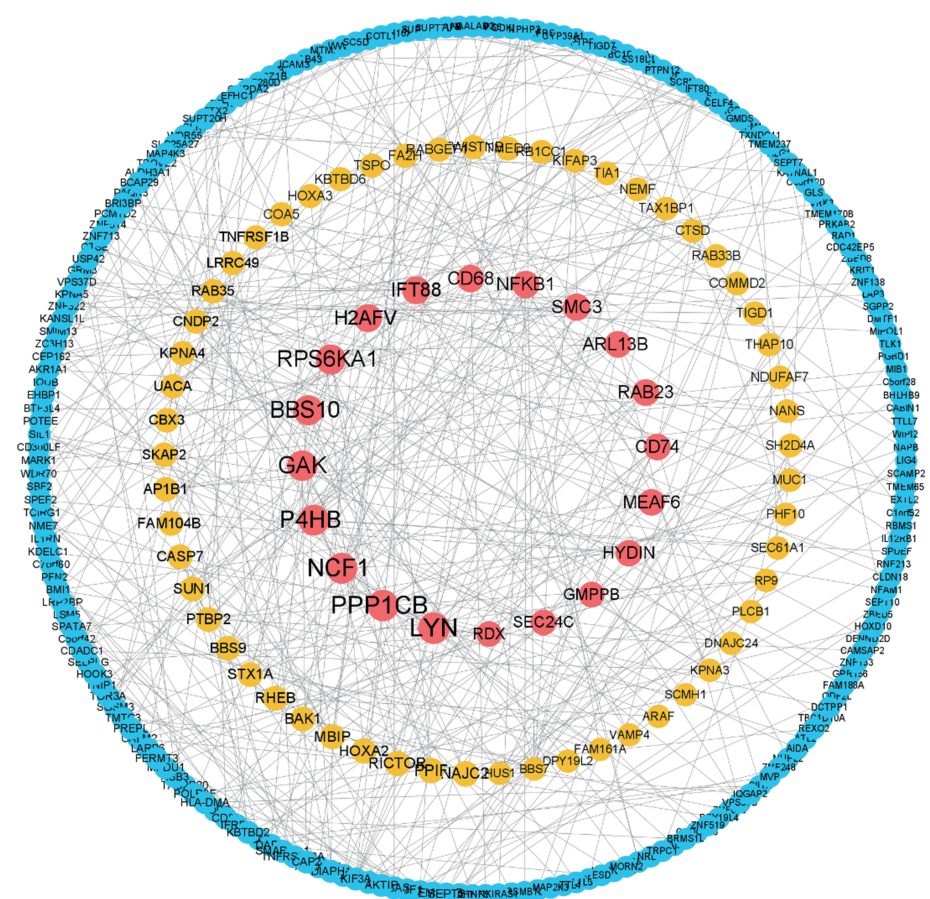


图 8 与 KLHL7 相关的共表达基因的核心基因筛选结果

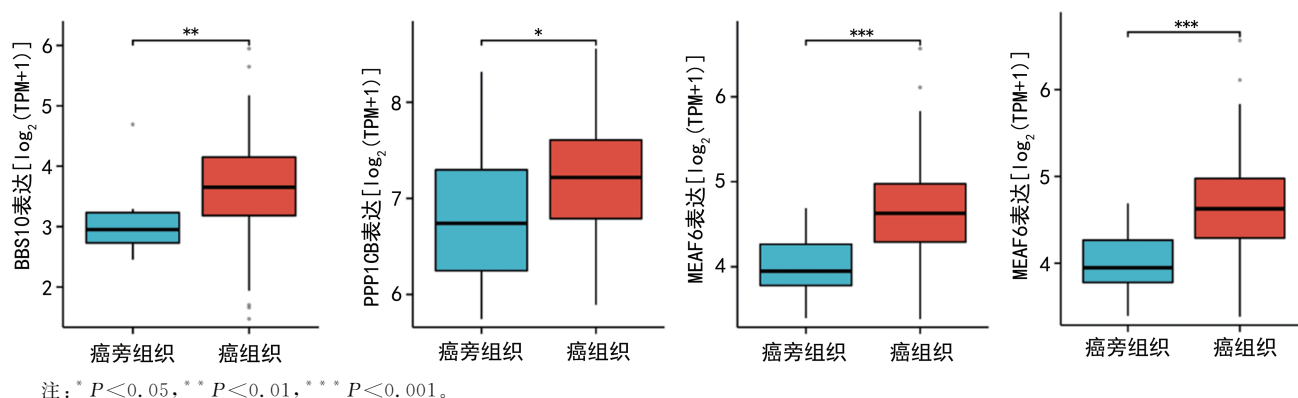


图 9 与 KLHL7 的共表达基因中相关系数 >0.5 的基因在癌组织和癌旁组织中的表达

3 讨 论

KLHL7 是 Kelch 样家族蛋白的一员。迄今为止,已发现 42 种 KLHL 成员分子,该家族蛋白成员在结构上包含 N 端的 BTB/POZ 结构域和中间的 BACK 结构域,以及 C 端的 6 个 Kelch 重复序列。研究显示,KLHL 基因参与了 DNA 的损伤修复、凋亡、免疫反应和维持骨骼肌结构等多种生物学过程^[5]。多项研究证明,KLHL 的异常表达与肿瘤的发生发展紧密关联^[6-9]。有研究指出,KLHL6 在胃癌中高表达,下调 KLHL6 的表达能显著降低 MGC-803 胃癌细胞集落形成、增殖和转移,增强细胞凋亡^[10]。KLHL19(KEAP1)的功能缺失可激活 Nrf2,为胃癌细胞的生长提供有利条件^[11]。在胆管癌中,敲低

KLHL21 的表达显著降低胆管癌细胞的增殖、侵袭和转移,诱发 G_0/G_1 期细胞阻滞,以及降低 ERK1/2 的磷酸化来阻碍 ERK 信号通路的激活^[12]。KLHL37 (ENC1)表达上调可增加结直肠癌和毛细胞白血病的风险,且与卵巢癌患者的预后密切相关^[13-15]。以上研究提示,KLHLs 家族的标志物的异常表达在肿瘤的恶性生物学行为中扮演着重要角色,有望作为肿瘤诊断和预后判断的生物标志物。

近年研究表明, KLHL7 的突变与一些遗传性疾病有关^[16-19], 但 KLHL7 在胃癌中的研究相对较少。KUROZUMI 等^[20]发现, KLHL7 在乳腺癌中的表达水平与组织学分级和分子亚型相关, 其高表达较低表达预后差。施潇娴^[1]发现, KLHL7 在肺癌、胃癌、卵

巢癌和结直肠癌中高表达,沉默 KLHL7 可显著抑制肺癌、胃癌和骨肉瘤细胞的增殖。本研究采用生物信息学的方法分析发现, KLHL7 在胃癌组织中高表达,其表达水平与 TNM 分期密切相关,提示 KLHL7 可能是胃癌发生发展过程中的一个重要生物标志物。免疫细胞浸润分析发现,胃癌中 KLHL7 高表达与 Tcm 和 Th 细胞浸润呈正相关,与 pDC 细胞和 Th17 细胞等细胞浸润呈负相关。KEGG 富集分析表明, KLHL7 的相关基因主要富集自噬、凋亡、细胞周期、慢性白血病、子宫内膜癌、TNF、HIF-1、结肠癌和 Wnt 等信号通路中。与肿瘤通路相关的 16 个核心基因在胃癌与癌旁组织中存在异常表达。由此推测, KLHL7 在胃癌中的异常表达可能通过以上相关共表达基因和所富集的信号通路等促进胃癌的发生和发展。

与 KLHL7 相关系数较高的共表达相关基因 BBS10、PPP1CB、ARL13B 和 MEAF6 在胃癌组织中表达均显著高于癌旁组织。BBS10 是 Bardet-Biedl 综合征基因(BBS)基因家族的成员, BBS10 作为分子伴侣,可能影响其他睫状体或基底体蛋白的折叠或稳定性。有研究指出,该基因在乳腺癌组织中是下调表达的热休克蛋白亚型分子^[21],而在胃癌中的表达和意义则鲜见研究。蛋白磷酸酶 1 催化亚单位 β (PPP1CB) 基因编码蛋白磷酸酶 1(PP1)的 3 个催化亚基之一,而 PP1 是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白磷酸酶,已知参与多种细胞过程的调节,如细胞分裂、糖原代谢、肌肉收缩力、蛋白质合成和人类免疫缺陷病毒 1(HIV-1)的转录。PPP1CB 在胃癌中普遍表达,说明其在胃癌细胞生长中的起重要作用^[22]。研究表明, PPP1CB 基因与胃癌侵袭转移有关^[23]。BADP 核糖基化因子样 GTP 酶 13B(ARL13B)作为 ADP 核糖基化因子样家族的一个成员,是一种小的 GTP 酶。体外和体内实验均表明, ARL13b 可刺激胃癌细胞增殖、迁移和侵袭^[24]。在胃癌研究中, ARL13B 的表达与肿瘤大小和侵袭深度密切相关, ARL13B 高表达的患者预后较差。MYST/Es1 相关因子 6(MEAF6)为几种不同组蛋白乙酰转移酶复合物的组成部分,选择性剪接导致多种转录变体。沉默 MEAF6 基因的表达可以抑制卵巢癌细胞的增殖^[25]。通过构建 SDR16C5、MEAF6 和 SOX4 3 个基因特征的结肠癌预测模型发现, MEAF6 在预测结肠癌的预后中显示出较高的灵敏度和特异度,具有不同预后风险的患者还表现出基因特征的差异表达、活化的 CD4 记忆 T 细胞浸润,以及对比卡鲁胺、吉非替尼、来那度胺和伊马替尼的药物敏感性^[26],而该基因在胃癌中的表达和意义尚鲜见报道。以上研究提示,与 KLHL7 相关系数 >0.5 的共表达基因 BBS10、PPP1CB、ARL13B 和 MEAF6 可能参与肿瘤的生物学行为,值得进一步深入研究其在胃癌中的共表达意义。

综上所述,本研究对胃癌组织中 KLHL7 表达和意义的分析结果表明, KLHL7 是胃癌中高表达的癌基因,其表达与胃癌侵袭和转移有关,且与胃癌的免疫细胞浸润和预后密切相关,可作为胃癌诊断和预后评估的良好生物标志物。

参考文献

- [1] 施潇娴. KLHL 家族蛋白调控肿瘤细胞恶性增殖的作用及机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2021.
- [2] CHANDRASHEKAR D S, KARTHIKEYAN S K, KORLA P K, et al. UALCAN: an update to the integrated cancer data analysis platform[J]. Neoplasia, 2022, 25: 18-27.
- [3] SHEN W, SONG Z, ZHONG X, et al. Sangerbox: a comprehensive, interaction-friendly clinical bioinformatics analysis platform[J]. iMeta, 2022, 1(3): e36.
- [4] SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets [J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): D605-D612.
- [5] SHI X, XIANG S, CAO J, et al. Kelch-like proteins: physiological functions and relationships with diseases [J]. Pharmacol Res, 2019, 148: 104404.
- [6] CHEN J, OU Y, YANG Y, et al. KLHL22 activates amino-acid-dependent mTORC1 signalling to promote tumorigenesis and ageing [J]. Nature, 2018, 557 (7706): 585-589.
- [7] CHOI J, LEE K, INGVARSDOTTIR K, et al. Loss of KLHL6 promotes diffuse large B-cell lymphoma growth and survival by stabilizing the mRNA decay factor roquin2[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(5): 586-596.
- [8] SCHLEIFER R J, LI S, NECHTMAN W, et al. KLHL5 knockdown increases cellular sensitivity to anticancer drugs[J]. Oncotarget, 2018, 9(100): 37429-37438.
- [9] SHI L, ZHANG W, ZOU F, et al. KLHL21, a novel gene that contributes to the progression of hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 815.
- [10] DENG J, GUO J, MA G, et al. Prognostic value of the cancer oncogene Kelch-like 6 in gastric cancer[J]. Br J Surg, 2017, 104(13): 1847-1856.
- [11] OHTA T, IJIMA K, MIYAMOTO M, et al. Loss of Keap1 function activates Nrf2 and provides advantages for lung cancer cell growth[J]. Cancer Res, 2008, 68(5): 1303-1309.
- [12] CHEN J, SONG W, DU Y, et al. Inhibition of KLHL21 prevents cholangiocarcinoma progression through regulating cell proliferation and motility, arresting cell cycle and reducing Erk activation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 499(3): 433-440.
- [13] FUJITA M, FURUKAWA Y, TSUNODA T, et al. Up-regulation of the ectodermal-neural cortex 1 (ENC1) gene, a downstream target of the beta-catenin/T-cell factor complex, in colorectal carcinomas [J]. Cancer Res,

- 2001,61(21):7722-7726.
- [14] HAMMARSUND M, LERNER M, ZHU C, et al. Disruption of a novel ectodermal neural cortex 1 antisense gene, ENC-1AS and identification of ENC-1 overexpression in hairy cell leukemia[J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(23): 2925-2936.
- [15] FAN S, WANG Y, SHENG N, et al. Low expression of ENC1 predicts a favorable prognosis in patients with ovarian cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1):861-871.
- [16] OH J K, LIMA D E, CARVALHO J R, et al. Novel mutations in the 3-box motif of the BACK domain of KLHL7 associated with nonsyndromic autosomal dominant retinitis pigmentosa[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1):295.
- [17] CHERAGHI S, MOGHBELINEJAD S, NAJMABADI H, et al. A novel PTC mutation in the BTB domain of KLHL7 gene in two patients with Bohring-Opitz syndrome-like features[J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(4):103849.
- [18] HUGOSSON T, FRIEDMAN J S, PONJAVIC V, et al. Phenotype associated with mutation in the recently identified autosomal dominant retinitis pigmentosa KLHL7 gene[J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128(6):772-778.
- [19] WEN Y, LOCKE K G, KLEIN M, et al. Phenotypic characterization of 3 families with autosomal dominant retinitis pigmentosa due to mutations in KLHL7[J]. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(11):1475-1482.
- [20] KUROZUMI S, JOSEPH C, SONBUL S, et al. Clinical and biological roles of Kelch-like family member 7 in breast cancer: a marker of poor prognosis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 170(3):525-533.
- [21] TAKAKURA S, KOHNO T, MANDA R, et al. Genetic alterations and expression of the protein phosphatase 1 genes in human cancers[J]. *Int J Oncol*, 2001, 18(4):817-824.
- [22] ZOPPINO F C M, GUERRERO-GIMENEZ M E, CASTRO G N, et al. Comprehensive transcriptomic analysis of heat shock proteins in the molecular subtypes of human breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):700.
- [23] HUANG Z, LIN B, PAN H, et al. Gene expression profile analysis of ENO1 knockdown in gastric cancer cell line MGC-803[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(4):3881-3889.
- [24] SHAO J, XU L, CHEN L, et al. Arl13b Promotes gastric tumorigenesis by regulating Smo trafficking and activation of the hedgehog signaling pathway[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(15):4000-4013.
- [25] NAKAMURA K, REID B M, CHEN A, et al. Functional analysis of the 1p34. 3 risk locus implicates GNL2 in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Am J Hum Genet*, 2022, 109(1):116-135.
- [26] JING Z, ZIWANG F, YINHANG W, et al. Novel acetylation-related gene signatures for predicting the prognosis of patients with colorectal cancer[J]. *Hum Cell*, 2022, 35(4):1159-1173.

(收稿日期:2023-01-12 修回日期:2023-05-26)

(上接第 2465 页)

- [9] BABURAJ G, DAMERLA R R, UDUPA K S, et al. Liquid biopsy approaches for pleural effusion in lung cancer patients[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(10):8179-8187.
- [10] 董满库, 姜福全, 林海冠, 等. lncRNA BLACAT1 靶向 LEMD1 促进结直肠癌细胞的增殖和转移[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2020, 34(5):418-424.
- [11] 杨晓峰, 王倩倩. lncRNA BLACAT1 在膀胱癌中的表达及意义[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2022, 37(6):501-507.
- [12] 郭改艳, 舒丽莎. lncRNA BLACAT1 通过抑制 miR-519d 促进宫颈癌细胞的增殖、迁移与侵袭[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(21):4784-4788.
- [13] HUANG Z Y, SHAO M M, ZHANG J C, et al. Single-cell analysis of diverse immune phenotypes in malignant pleural effusion[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):6690.
- [14] MAZZOCCHI A, DOMINIJANNI A, SOKER S. Pleural effusion aspirate for use in 3d lung cancer modeling and chemotherapy screening[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2394:471-483.
- [15] ZHOU Z, LI H, HU D, XIE L. Clinical efficacy of bevacizumab combined with cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion and ascites caused by lung cancer: a randomized trial[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10):10575-10583.
- [16] 李明如, 林贵湖, 聂振凯, 等. lncRNA BLACAT1 通过抑制 miR-374b-5p 促进非小细胞肺癌细胞增殖和转移[J]. *生物技术通讯*, 2020, 31(3):262-268.
- [17] YANG Y, DU J, WANG Y S, et al. Prognostic impact of pleural effusion in patients with malignancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(6):1340-1354.
- [18] TAKEUCHI E, OKANO Y, MACHIDA H, et al. Eosinophilic pleural effusion due to lung cancer has a better prognosis than non-eosinophilic malignant pleural effusion[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(2):365-372.
- [19] 张星星, 杨磊, 刘芳, 等. lncRNA CASC9 通过靶向 miR-195-5p/CDK6 轴调控肺鳞癌的进展[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(12):1507-1516.
- [20] 陈志文, 胡晓伟, 樊胜杰. 长链非编码 RNA CASC9 靶向 miR-195-5p 对胰腺癌 BxPC-3 细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中华胰腺病杂志*, 2020, 20(3):194-199.

(收稿日期:2023-02-11 修回日期:2023-06-16)