

本文引文格式:况云舒,詹雪冰,罗倩,等.基于生信分析 ANKRD26 在肝细胞癌中的表达、预后及与化学物质的相互作用[J].右江民族医学院学报,2021,43(5):605-610,616.

【论著与临床报道】

基于生信分析 ANKRD26 在肝细胞癌中的表达、 预后及与化学物质的相互作用

况云舒¹,詹雪冰¹,罗倩¹,董芳媛¹,孙恩涛²,陈冰¹

(1. 皖南医学院病理教研室,安徽 芜湖 241002;

2. 皖南医学院检验学院,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 通过数据挖掘剖析锚蛋白重复结构域蛋白 26(Ankyrin repeat domain-containing protein 26, ANKRD26)在肝细胞癌组织中表达情况,分析其表达差异与患者生存预后之间的关系;同时探索与其有相互作用的蛋白及化学物质。方法 从 TCGA 数据库下载 33 种肿瘤的转录组数据和肝癌的临床资料。利用 Perl 语言整理数据和提取 ANKRD26 mRNA 在 33 种肿瘤的表达量;利用比例风险回归模型(Cox 模型)进行单因素与多因素分析,并结合临床指标 N 值计算风险分数,且依据风险分数中值将肝癌病例分为低风险组与高风险组作生存曲线和 ROC 曲线;利用 HumanProteinAtlas (HPA)数据库分析 ANKRD26 蛋白在肝细胞癌组织中的表达情况;同时,使用蛋白互作网络数据库(String 数据库)构建与 ANKRD26 蛋白相互作用的蛋白网络;CTD 数据库分析与 ANKRD26 相互作用的化学物质。结果 ANKRD26 在肝癌等多种肿瘤中均有表达,与正常组织相比较,ANKRD26 在肝癌组织中呈高表达($P < 0.05$);单因素与多因素独立预后分析均表明 ANKRD26 是独立的预后因子;根据 Cox 模型构建的风险公式,生存分析显示高风险组与低风险组的生存时间差异有统计学意义($P < 0.05$);ROC 曲线显示 1、3、5 年的 AUC 值分别为 0.732、0.736、0.727;与 ANKRD26 相互作用的蛋白有 UBAP1、MASTL、GAS7、ETV6、SRP72、SBDS、SMC 等,可能参与人体造血、蛋白降解及信号传导等细胞功能。免疫组织化学检测结果显示,ANKRD26 蛋白主要定位于细胞质,且在肝细胞癌组织中的表达量高于正常肝组织中的表达。有明确文献支持的与 ANKRD26 有相互作用的化学物质共有 26 种,其中 7 种起到促进 ANKRD26 的表达,另 19 种化学物质抑制 ANKRD26 的表达。结论 ANKRD26 在肝细胞癌组织中呈高表达,ANKRD26 是独立的预后因子,多种化学物质可能会影响其表达水平。

关键词:癌,肝细胞;ANKRD26;数据库

中图分类号:R735.7

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2021)05-0605-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.05.007

Expression of ANKRD26 in hepatocellular carcinoma and its relation with prognosis and interaction with relevant chemicals based on bioinformatic analysis

Kuang Yunshu¹, Zhan Xuebing¹, Luo Qian¹, Dong Fangyuan¹, Sun Entao², Chen Bing¹

(1. Department of Pathology, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China;

2. School of Laboratory Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To analyze the expression of ankyrin repeat domain-containing protein 26 (ANKRD26) in hepatocellular carcinoma (HCC) by data mining as well as its relation with the prognosis of pa-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31870352);安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b059)

第一作者简介:况云舒(1997-),女,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤病理学,E-mail:455679367@qq.com

通讯作者简介:陈冰(1974-),男,硕士,教授,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤病理学,E-mail:chenbing@wnmc.edu.cn

tients. Simultaneously, this study tried to explore the proteins and chemical substances interacting with ANKRD26. **Methods** The transcriptome data of 33 tumors and relevant clinical data of HCC were downloaded from TCGA Database. Perl language was used to collate the data and extract the expressions of ANKRD26 mRNA in 33 kinds of tumors. Univariate and multivariate analysis was performed by using proportional hazard regression model (Cox model), and the risk score was calculated in combination with the clinical index N. According to the median of risk scores, the patients with HCC were divided into the low-risk group and the high-risk group to make the survival curve and ROC curve. Human Protein Atlas (HPA) Database was used to analyze the expression of ANKRD26 protein in HCC. Meanwhile, the protein interaction network database (String Database) was used to construct the network of proteins interacting with ANKRD26 protein. CTD Database was used to analyze the chemical substances interacting with ANKRD26. **Results** ANKRD26 was expressed in HCC and other tumors. Compared with normal tissues, liver cancer showed high expression of ANKRD26 ($P < 0.05$). Univariate and multivariate independent prognostic analysis showed that ANKRD26 was an independent prognostic factor. According to the risk formula constructed by Cox model, survival analysis showed that there was significant difference in survival time between the high-risk group and the low-risk group ($P < 0.05$). ROC curve showed that the AUC values of the 1st, 3rd and 5th year were 0.732, 0.736 and 0.727, respectively. Proteins interacting with ANKRD26 included UBAP1, MASTL, GAS7, ETV6, SRP72, SBDS and SMC, which may be involved in hematopoiesis, protein degradation and signal transduction and other cellular functions. The results of immunohistochemistry showed that ANKRD26 protein was mainly located in the cytoplasm, and its expression in HCC was higher than that in normal liver tissue. Clear literature supported that there were 26 chemicals interacting with ANKRD26, among which 7 promoted the expression of ANKRD26 and 19 inhibited the expression of ANKRD26. **Conclusion** ANKRD26 is highly expressed in HCC. It is an independent prognostic factor, and its expression may be affected by a variety of chemicals.

Key words: carcinoma, hepatocyte; ankyrin repeat domain-containing protein 26; databases

原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球恶性肿瘤的第三大死亡原因, 每年造成近 74.5 万人死亡^[1]。它通常发生在慢性肝病的背景下, 尤其是肝硬化, 因此限制了手术切除的可行性^[2]。虽然早期局部治疗方法有所改进, 但晚期患者的预后仍然很差。因此急需可靠的生物标志物来预测 HCC 患者的预后并指导治疗。利用数据库挖掘寻找有效的生物标志物并进行功能验证已成为临床研究的热点之一。

ANKRD26 编码的蛋白质, 含有 N 末端的锚蛋白重复区域, 在蛋白质相互作用中起锚连作用^[3]。该基因突变与常染色体显性遗传性血小板减少症-2 有关。在 7 号、10 号、13 号和 16 号染色体上发现了该基因的假基因, 已发现该基因编码不同亚型的多种转录变体^[4]。目前该基因的研究主要集中于血液系统疾病, 如常染色体显性遗传性血小板减少症的研究及脂肪代谢的研究, 而在肝癌中的研究报道较少^[5-6]。对其在肝癌预后中的功能的探究可能为我们提供新的生物标志物。

本研究通过 TCGA 数据库中的肝癌资料分析 ANKRD26 mRNA 在肝细胞癌中的表达情况, 探讨 ANKRD26 mRNA 表达量与生存预后之间的关系, 并结合临床资料构建预后模型, 同时, 通过 Human Pro-

tein Atlas(HPA)数据库观察 ANKRD26 蛋白的表达情况, 并利用 String 数据库分析与其相互作用的蛋白; 此外通过 CTD 数据库^[7]探索与 ANKRD26 相互作用的化学物质, 从而为肝细胞癌患者的预后评估和临床诊疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 ANKRD26 mRNA 在 33 种肿瘤的表达和临床资料整理 从 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 下载 33 种肿瘤的转录组数据和肝癌的临床资料。利用 Perl 语言整理数据和提取 ANKRD26 mRNA 在 33 种肿瘤的表达量。再利用 R 语言中的 ggpubr 包生成 ANKRD26 mRNA 在 33 种肿瘤的表达的箱式图。同时, 利用 Perl 语言提取有完整临床资料的肝癌病例 234 例, 男性 160 例, 女性 74 例, 年龄 17~85 岁, 平均年龄(57.05±13.24)岁。

1.2 基于 Cox 模型的单因素与多因素分析 通过 R 语言利用比例风险回归模型 (proportional hazards model, 简称 Cox 模型) 进行单因素与多因素分析。提取临床资料中的生存时间和生存状态、分级、分期及 T、M、N 数据并与 ANKRD26 mRNA 结合在一起。利用 R 包 (survival 包) 进行单因素、多因素独立预后分析并绘制森林图。

1.3 预后模型的构建生存曲线图绘制 将单因素分析结果中 $P < 0.05$ 的 ANKRD26 的表达量、STAGE、T、M 再次进行 Cox 回归分析,并根据 ANKRD26 的表达量和 N 值计算的风险分数,且依据风险分数中值将 234 例肝癌病例分为低风险组与高风险组,并利用 R 包(survival 包和 survminer 包)作生存曲线图。

1.4 ROC 曲线图 基于上述风险公式与风险评分利用 R 包(survival ROC 包)分别绘制 1、3、5 年的 ROC 曲线图。

1.5 HumanProteinAtlas 数据库 HPA 数据库(<https://www.proteinatlas.org>)提供 24000 种人类蛋白质的组织和细胞分布信息,并免费提供公众查询。搜索框搜索基因“ANKRD26”点选:① tissue;② cell;③ pathology 选项卡收集整理相关数据。

1.6 KaplanMeier-plotter 数据库 KaplanMeier-plotter 数据库(<http://kmplot.com/analysis/>)筛选方式:① 条目: Liver cancer;② Genesymbol: ANKRD26;③ 分组: Auto select best cut off;④ Survival: OS。

1.7 String 数据库 String 数据库(<https://www.string-db.org/>)输入“ANKRD26”:① 物种: Homo sa-

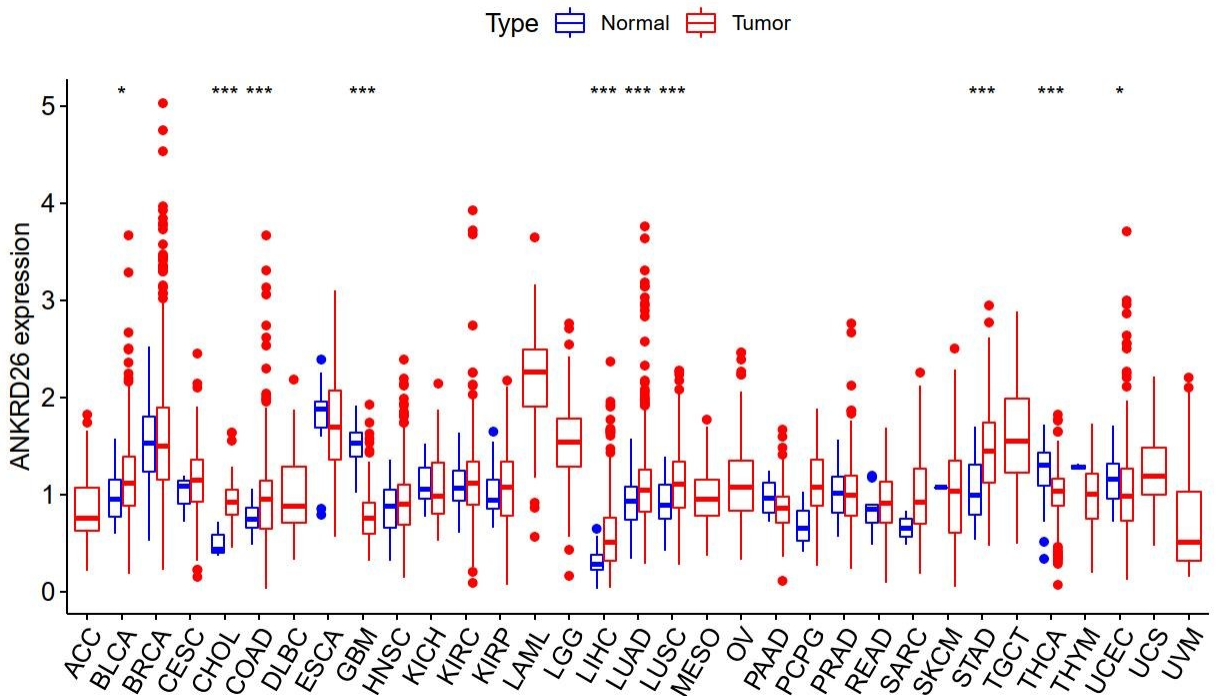
piens;② 置信度: medium confidence 0.400;③ 相互作用最大数: 10。

1.8 The Comparative Toxicogenomics Database (CTD) 数据库 CTD 数据库(<http://ctdbase.org/>)筛选方式:① 选择 Chemical-Gene Interaction Query 条目;② Chemical: equals 空白;③ Chemical-gene interaction: ANY;④ Gene: equals, 在弹出窗口输入 ANKRD26;⑤ Organism: Homo sapiens。

1.9 统计学方法 计数资料采用 χ^2 检验,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,perl 版本为 StrawberryPerl,R 版本为 3.6.3,生存分析采用 KaplanMeier 方法;单因素与多因素分析采用 Cox 回归模型, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ANKRD26 mRNA 在多种肿瘤组织中的表达情况 ANKRD26 mRNA 在多种肿瘤中均有表达,与正常组织比较,其在乳腺癌、胆管癌、结肠癌、多形性胶质母细胞瘤、肝细胞癌、肺腺癌、肺鳞癌、胃癌、甲状腺癌、子宫内膜癌组织中表达有差异性 ($P < 0.05$);其中,与正常组织比较,肝癌组织中呈高表达 ($P < 0.01$),见图 1。



注: ACC: 肾上腺皮质癌; BLCA: 膀胱尿路上皮癌; BRCA: 乳腺浸润癌; CESC: 宫颈鳞癌和腺癌; CHOL: 胆管癌; COAD: 结肠癌; DLBC: 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; ESCA: 食管癌; GBM: 多形性胶质母细胞瘤; HNSC: 头颈鳞状细胞癌; KICH: 肾嫌色细胞癌; KIRC: 肾透明细胞癌; KIRP: 肾乳头状细胞癌; LAML: 急性髓细胞样白血病; LGG: 脑低级别胶质瘤; LIHC: 肝细胞癌; LUAD: 肺腺癌; LUSC: 肺鳞癌; MESO: 间皮瘤; OV: 卵巢浆液性囊腺癌; PAAD: 胰腺癌; PCPG: 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤; PRAD: 前列腺癌; READ: 直肠腺癌; SARC: 肉瘤; SKCM: 皮肤黑色素瘤; STAD: 胃癌; TGCT: 睾丸癌; THCA: 甲状腺癌; THYM: 胸腺癌; UCEC: 子宫内膜癌; UCS: 子宫癌内瘤; UVM: 葡萄膜黑色素瘤; * $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ 。

图 1 ANKRD26 mRNA 在 TCGA 数据库中各种肿瘤组织中的表达情况

2.2 Cox 回归模型单因素与多因素分析结果 单因素分析结果显示, ANKRD26 mRNA 的表达量、临床分期、肿瘤的大小、有无远处转移是独立的预后因子 ($P < 0.05$); 多因素分析结果显示 ANKRD26 mRNA 的表达量是独立的预后因子 ($P < 0.05$), 见图 2。

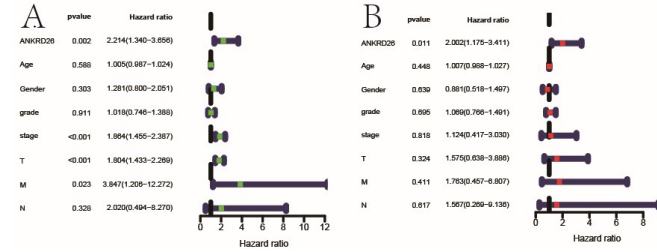


图 2 Cox 回归模型单因素与多因素分析图

2.3 ANKRD26 mRNA 的表达与临床病理资料的相关性 结果显示, ANKRD26 mRNA 的表达在年龄 ≤ 60 岁组和 >60 岁组差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同的分级水平有一定差异性, 其中分级 ANKRD26 mRNA 的表达分级中 Stage I 和 III、Stage II 和 III 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 3。

2.4 风险分组及生存分析 基于 ANKRD26 mRNA 的表达量及 N 值, 计算风险分数, 并根据风险分数的中位值, 将 234 例肝癌患者分为高风险组及低风险组, 生存曲线提示低风险组具有更长的生存时间 ($P < 0.05$), 见图 4。

2.5 基于风险分组的 ROC 曲线 结果显示, 结合 ANKRD26 mRNA 的表达量及 N 值的风险分组, AUC 值均 > 0.7 , 对于患者的预后评估有参考价值, 见图 5。

2.6 KaplanMeier-plotter 数据库 ANKRD26 在肝癌患者中的生存曲线 基于 KaplanMeier-plotter 数据库, 分析 364 例肝细胞癌患者的生存资料, 显示 ANKRD26 表达水平对预后具有显著影响 [$HR = 1.71$ (1.2~2.43), $P = 0.0024$]. ANKRD26 表达量高的肝癌患者, 总体生存时间相对更短, 见图 6。

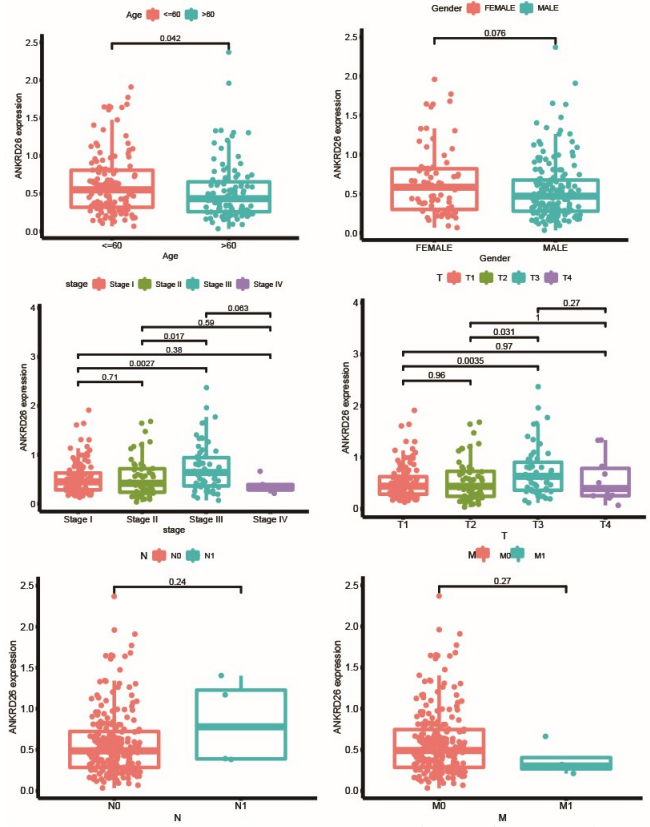


图 3 ANKRD26 mRNA 的表达与临床病理资料的相关性

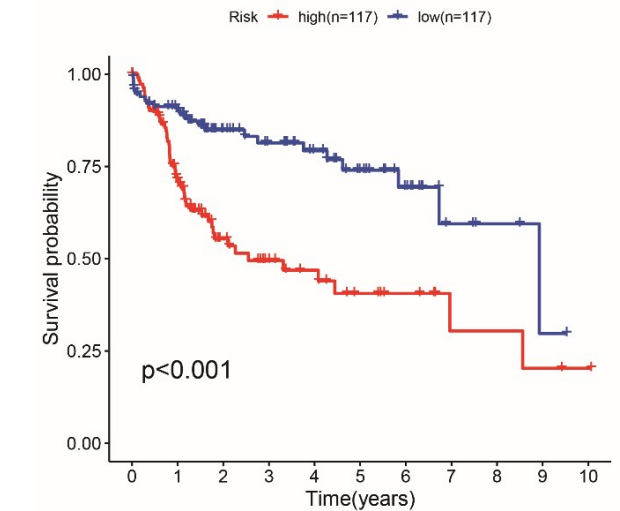
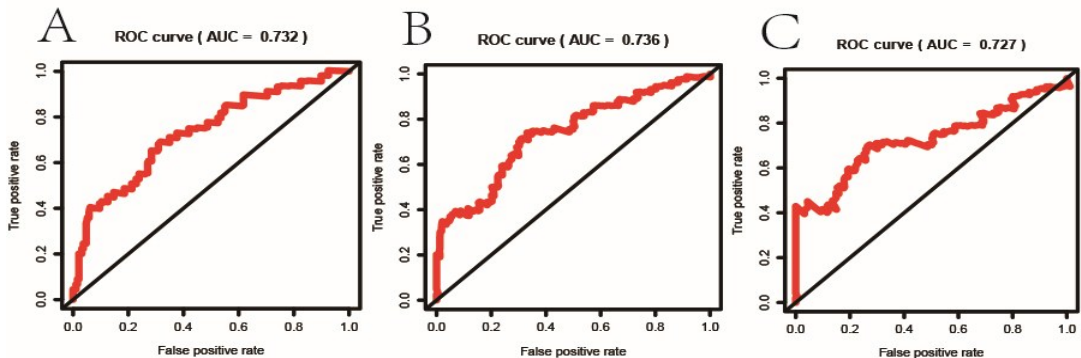


图 4 高风险组与低风险组生存时间比较



注: A:1 年; B:3 年; C:5 年。

图 5 ROC 曲线

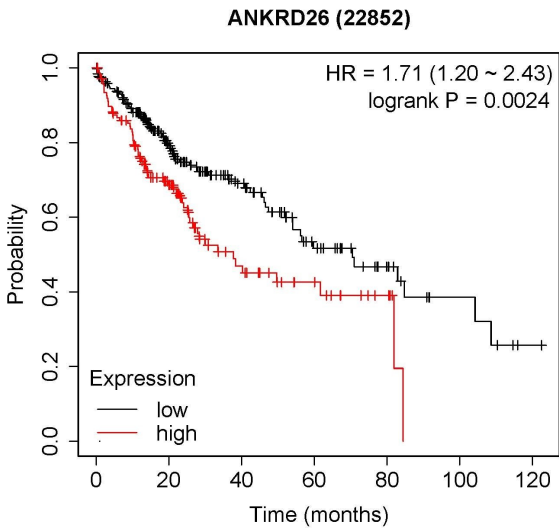


图 6 ANKRD26 表达量与患者总体生存率生存曲线

2.7 ANKRD26 在肝癌组织中蛋白层面的表达情况
对 HPA 数据库中收集的免疫组织化学图片进行分析。结果显示 ANKRD26 在肝细胞癌组织中的染色强度为中等,定位于细胞质或细胞膜上,而其在正常肝组织中染色强度表现较弱,见图 7。

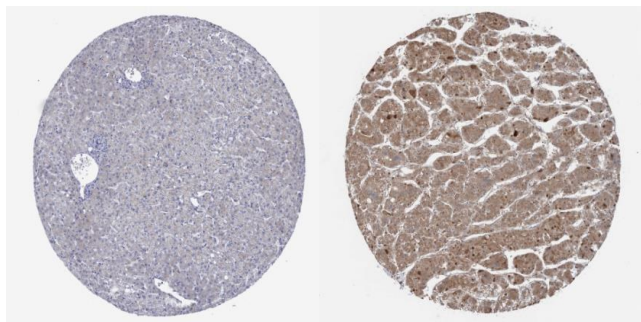


图 7 ANKRD26 蛋白在肝癌中的表达情况

2.8 ANKRD26 蛋白在肝癌组织中的分布情况
免疫荧光图片中经选择“Anti-body”、“ER”、“Nucleus”选项,显示 ANKRD26 主要分布于细胞质中,见图 8。

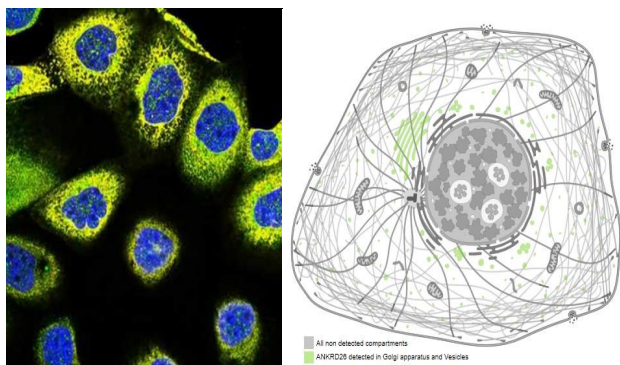


图 8 ANKRD26 蛋白主要分布于胞质

2.9 与 ANKRD26 相互作用的蛋白 相互作用的有: UBAP1、MASTL、GAS7、ETV6、SRP72、SBDS、SMC1B、SMC2、SMC4、SMC3。功能上主要有参与人体造血相关的有 MASTL、GAS7、ETV6、SBDS,与染色质结构维持有关的蛋白 SMC1B、SMC2、SMC4、SMC3,参与信号转导的 SRP72 以及参与蛋白质降解的 UBAP1,见图 9。

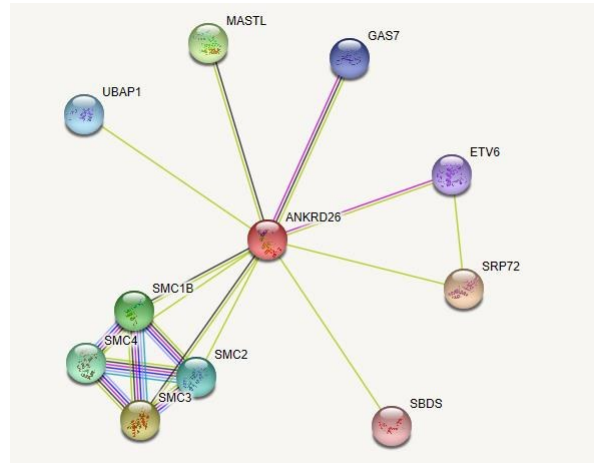
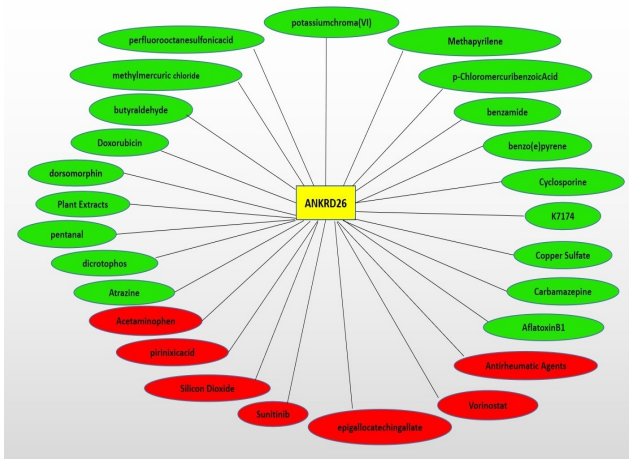


图 9 与 ANKRD26 相互作用的蛋白 PPI 图

2.10 与 ANKRD26 有相互作用的化学物质 删除重复的化学物质,共有 26 种化学物质与 ANKRD26 有相互作用,有抑制 ANKRD26 表达作用的为 benzamide、Aflatoxin B1、Atrazine、benzo (e) pyrene、butyraldehyde、Carbamazepine、Copper Sulfate、Cyclosporine、dicotophos、dorsomorphin、Doxorubicin、K7174、Methapyrilene、methylmercuric chloride、p-Chloromercuribenzoic Acid、pentanal、perfluorooctane sulfonic acid、Plant Extracts、potassium chromate(VI),有促进 ANKRD26 表达作用的为 Acetaminophen、Anti-rheumatic Agents、epigallocatechin gallate、pirinixic acid、Silicon Dioxide、Sunitinib、Vorinostat,见图 10。

3 讨论

随着基因组学的快速发展,可以根据有效、特异性高且敏感的分子生物学标志物将患者区分为不同类型,再根据不同的类型可以给予患者精准治疗,提高了患者的生存率,因此,寻找特异性、敏感性的生物学标志物一直是研究的热点^[8-9]。利用 AFP 或 APFmRNA 检测有可能预测肝癌的浸润和转移,但对于 AFP 阴性者,目前尚无可靠敏感的预测指标。因此,积极寻找高敏感且与预后临床指标密切相关的生物学标志物可能为 AFP 阴性者提供有效地预测。ANKRD26 基因最初被鉴定为灵长类动物特定的祖先 ANKRD30A 和 POTE 基因家族,它映射到 10p12.1 染色体,编码



注:绿色为抑制,红色为促进。

图 10 与 ANKRD26 相互作用的化学物质

192 kDa 的蛋白质,该蛋白质位于质膜的内部附近^[10]。ANKRD26 蛋白包含两个保守结构域:锚蛋白重复序列(位于 74-199 位氨基酸)和螺旋区,已知这两个域介导蛋白质-蛋白质相互作用,表明其可能起衔接蛋白的作用^[11]。目前,ANKRD26 相关研究仍局限在血液相关及脂肪代谢相关的疾病为主^[12]。目前对于其在肝癌中的研究则罕见报道。

本研究中基于 Cox 回归模型进行独立的单因素与多因素分析均显示,ANKRD26 是独立的预后因子,提示 ANKRD26 表达量的检测可作为肝癌患者预后的重要指标。而且结合临床上的淋巴结转移情况进行分组后,显示 ANKRD26 高表达和发生淋巴结转移的肝癌患者可能预后较差。而且利用 KaplanMeier-plotter 数据库的生存曲线亦验证了 ANKRD26 高表达是肝癌患者总生存期更短。ANKRD26 的表达在年龄上具有差异,提示对于 > 60 岁的患者更应检测 ANKRD26 的表达;而且,分级中 Stage I 和 III、Stage II 和 III 亦有差异,提示 ANKRD26 的表达可作为临床分组的参考指标。

通过 HPA 等数据库挖掘,发现 ANKRD26 在肝癌组织中表达量显著升高,提示其可能是促癌基因,若能开发出抑制 ANKRD26 表达的药物,对肝癌的治疗可能有新的改观。

与 ANKRD26 相互作用蛋白主要是造血、信号转导与蛋白降解相关的蛋白。所以 ANKRD26 可能参与了造血系统相关疾病的发生,因而目前大多数研究集中在这一方面。但其参与蛋白降解以及细胞信号转导等生物过程,目前报道较少,因此研究其中具体机制可能有助于理解其在肿瘤中的分子机制,为在肝癌的研究提供了新的方向。

本研究结果显示,ANKRD26 蛋白主要定位于胞质中,且在肝细胞癌组织的染色强度与正常肝组织染色强度有着明显的差异。依据 364 例患者生存分析结果,显示 ANKRD26 表达量与肝细胞癌患者总体生存时间具有明显的相关性,提示后续可进一步研究与开发,根据 ANKRD26 表达量的水平来判断肝癌患者的预后。

我们探索 ANKRD26 和现有化学物质之间相互作用的潜在信息后,发现多种化学物质可能会影响其表达水平。其中起到促进 ANKRD26 表达的有 7 种,肝癌细胞癌的患者应避免接触或应用这 7 种化学物质/药物。而起到抑制 ANKRD26 表达作用的有 19 种,其中苯并芘、黄曲霉素 B1 等是我们已经认识到的引起肿瘤的危险因素,因此在开发药物时,不能只考虑到对 ANKRD26 的抑制作用,更需要从长远的角度来衡量患者的受益情况。所以更需要注意的是,有待进一步的实验来支持具有 ANKRD26 过度表达的肝癌患者能否受益于 ANKRD26 的被抑制;而且具体的药物机制和毒理,仍需大量的生物学实验来验证。综上所述,ANKRD26 在肝癌组织中高表达,且与患者的生存有一定的关系,因此,进一步深入研究可能为患者预后评估提供新的检测指标。但和 AFP 表达有无相关性及其在生物学功能的研究还有待于从临床标本、细胞水平、动物水平等方面进一步研究。同时,阐明 ANKRD26 蛋白在肝癌的发生中的分子作用机制,也会为临床的诊疗提供新的思路和新的分子生物学标志。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-386.
- [2] Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma [J]. Gastroenterology, 2019, 156(2): 477-491.
- [3] Pippucci T, Savoia A, Perrotta S, et al. Mutations in the 5' UTR of ANKRD26, the ankirin repeat domain 26 gene, cause an autosomal-dominant form of inherited thrombocytopenia, THC2 [J]. Am J Hum Genet, 2011, 88(1): 115-120.
- [4] Al Daama SA, Housawi YH, Dridi W, et al. A missense mutation in ANKRD26 segregates with thrombocytopenia [J]. Blood, 2013, 122(3): 461-462.

(下转第 616 页)

- [9] Meller S, Meyer HA, Bethan B, et al. Integration of tissue metabolomics, transcriptomics and immunohistochemistry reveals ERG- and gleason score-specific metabolomic alterations in prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1421-1438.
- [10] 刘灿, 李想, 王雷, 等. 2005—2014 年中国前列腺癌流行特征[J]. *中华疾病控制杂志*, 2021, 25(7): 806-811.
- [11] 丁雅妮, 刘晴, 张庆军. 1992—2017 年中国男性前列腺癌的死亡率趋势: APC 模型分析[J]. *公共卫生与预防医学*, 2020, 31(1): 25-28.
- [12] 叶定伟, 朱耀. 中国前列腺癌患者基因检测专家共识 (2019 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(7): 553-560.
- [13] Folkman J, Cotran R. Relation of vascular proliferation to tumor growth[J]. *Int Rev Exp Pathol*, 1976, 16: 207-248.
- [14] Chen M, Zhang J, Sampieri K, et al. An aberrant SREBP-dependent lipogenic program promotes metastatic prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(2): 206-218.
- [15] 刘金武, 张慧, 马宁宁, 等. Hippo 信号通路及相关疾病的研究进展[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2020, 46(1): 58-62.
- [16] Varelas X. The Hippo pathway effectors TAZ and YAP in development, homeostasis and disease[J]. *Development*, 2014, 141(8): 1614-1626.
- [17] Qureshi SA, Bashir MU, Yaqinudding A. Utility of DNA methylation markers for diagnosing cancer[J]. *Int J Surg*, 2010, 8(3): 194-198.
- [18] Bagnato A, Loizidou M, Pflug BR, et al. Role of the endothelin axis and its antagonists in the treatment of cancer[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163(2): 220-233.
- [19] 李志标, 唐福才, 卢泽潮, 等. 基于大数据的前列腺癌生物信息学分析[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2019, 40(6): 857-865.

收稿日期: 2021-09-01; 修回日期: 2021-09-12

(上接第 610 页)

- [5] Marquez R, Hantel A, Lorenz R, et al. A new family with a germline ANKRD26 mutation and predisposition to myeloid malignancies[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(12): 2945-2946.
- [6] Pippucci T, Savoia A, Perrotta S, et al. Mutations in the 5' UTR of ANKRD26, the ankirin repeat domain 26 gene, cause an autosomal-dominant form of inherited thrombocytopenia, THC2[J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 88(1): 115-120.
- [8] Ge ZH, Helmijr JCA, Jansen MPH, et al. Detection of oncogenic mutations in paired circulating tumor DNA and circulating tumor cells in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(7): 101073.
- [9] 余结根, 李荣, 查晓娟, 等. 血清胃泌素及胃蛋白酶原在芜湖地区部分健康体检人群中的表达及意义[J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(3): 308-311.
- [10] Bera TK, Liu XF, Yamada M, et al. A model for obesity and gigantism due to disruption of the ANKRD26 gene[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(1): 270-275.
- [11] Hahn Y, Bera TK, Pastan IH, et al. Duplication and extensive remodeling shaped POTE family genes encoding proteins containing ankyrin repeat and coiled coil domains[J]. *Gene*, 2006, 366(2): 238-245.
- [12] Lei Y, Henderson BR, Emmanuel C, et al. Inhibition of ANKRD1 sensitizes human ovarian cancer cells to endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis[J]. *Oncogene*, 2015, 34(4): 485-495.

收稿日期: 2021-04-26; 修回日期: 2021-05-23