

本文引文格式: 骆泽民, 方建惠, 韦良宏, 等. IV期结直肠癌患者淋巴结转移相关基因的研究[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(3): 367-372.

【论著与临床报道】

## IV期结直肠癌患者淋巴结转移相关基因的研究

骆泽民<sup>1</sup>, 方建惠<sup>2</sup>, 韦良宏<sup>1</sup>, 陈海东<sup>1</sup>, 易廷庄<sup>3</sup>

(1. 广西钦州市第一人民医院消化内科, 广西 钦州 535000;

2. 广西钦州市第一人民医院肿瘤内科, 广西 钦州 535000;

3. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

**摘要:**目的 通过生物信息学方法探索影响IV期结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者淋巴结转移相关的核心基因, 为进一步对转移相关的潜在机制的探索提供线索。方法 本研究通过对 GEO 数据库进行检索, 选择 GSE63596 的表达谱芯片进行后续研究。采用 Agilent 微阵列技术对所有 15 例患者的 mRNA 谱进行分析。差异分析采用 LIMMA 包进行运算, 统计学过滤条件为:  $|\text{Log}_2\text{FC}| > 2$ ,  $P < 0.05$ 。采用加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)方法筛选出与 CRC 淋巴结转移相关的靶基因并构建预测模型。软件包 glmnet, 整合生存时间、生存状态和基因表达数据, 利用 LASSO 回归分析, 以获得最优模型。结果 通过对 GSE63596 的表达谱芯片差异分析, 提示有 501 个基因在淋巴结阳性的肿瘤中表达上调, 另外有 102 个基因表达下调。通过 R 语言软件中 cutreeDynamic 和 moduleEigengenes 函数绘制聚类图, 去除相似模块的影响, 共得到 15 个模块, 结果发现淋巴结阳性与 drakgrey 模块显著相关( $\text{cor} = 0.64$ ,  $P = 0.01$ ), 构建 PPI 网络后刷选出 8 个 Hub 基因。利用 LASSO 回归分析, 以获得最优模型。设置 Lambda 值为 0.0407, 构建的模型公式为  $\text{Riskscore} = (0.1454) * \text{DGAT1} + (-0.0684) * \text{GDPD3} + (0.1404) * \text{PDZK11P1} + (-0.1724) * \text{PLA2G10}$ 。结论 筛选出与 CRC 转移相关的 4 个基因, 可为 CRC 发生、转移和治疗的研究提供参考。

**关键词:** 结直肠肿瘤; 淋巴结转移; 生物信息学

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2022)03-0367-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.03.011

## Study on the genes related to lymph node metastasis in patients with stage IV colorectal cancer

Luo Zemin<sup>1</sup>, Fang Jianhui<sup>2</sup>, Wei Lianghong<sup>1</sup>, Chen Haidong<sup>1</sup>, Yi Tingzhuang<sup>3</sup>

(1. Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou 535000,

Guangxi, China; 2. Department of Oncology, The First People's Hospital of Qinzhou,

Qinzhou 535000, Guangxi, China; 3. The Affiliated Hospital of Youjiang

Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the core genes related to lymph node metastasis in patients with stage IV colorectal cancer (CRC) by bioinformatics methods, so as to provide clues for further exploration of potential mechanisms related to metastasis. **Methods** In this study, the chip of GSE63596 expression spectrum was selected for follow-up study by searching the database GEO. The mRNA spectra of all 15 patients were analyzed by the technique of Agilent microarray technique. LIMMA package was employed to operate for variance analysis. The conditions of statistical filter were as follows:  $|\text{Log}_2\text{FC}| > 2$ ,  $P < 0.05$ . Weighted gene co-expression

基金项目: 广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA297170)

第一作者简介: 骆泽民(1982-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 消化道早癌, E-mail: 175121250@qq.com

通讯作者简介: 易廷庄(1985-), 男, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 肿瘤基础和临床研究, E-mail: ytz20070101@

network analysis (WGCNA) was used to screen out the target genes associated with CRC lymph node metastasis and construct prediction models. The software package glmnet was adopted to integrate the survival time, survival status and gene expression data. And LASSO regression analysis was used to obtain the optimal model. **Results** The variance analysis of the chip of GSE63596 expression spectrum showed that 501 genes were up-regulated in positive lymph node tumors, and 102 genes were down-regulated. By using the cutree Dynamic and module Eigengenes functions in R language software, the cluster graph was drawn, in which after removing the influence of similar modules, a total of 15 modules were obtained. The results showed that the positivity of lymph nodes was significantly correlated with the drakgrey module ( $\text{cor}=0.64, P=0.01$ ). Eight Hub genes were selected after the construction of PPI network. LASSO regression analysis was used to obtain the optimal model. The Lambda value was set as 0.0407 and the model formula was  $\text{Riskscore}=(0.1454) * \text{DGAT1}+(-0.0684) * \text{GDPD3}+(0.1404) * \text{PDZK1IP1}+(-0.1724) * \text{PLA2G10}$ . **Conclusion** Four genes related to CRC metastasis are screened out. They can provide reference for the research on the occurrence, metastasis and treatment of CRC.

**Key words:** colorectal cancer; lymph node metastasis; bioinformatics

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化到最常见的恶性肿瘤之一,根据最新的流行病学调查的研究发现,每年在全球范围内的新发病例超过了 100 万例,更重要的是超过一半的患者确诊时已经到了晚期<sup>[1]</sup>。淋巴结转移是晚期 CRC 最常见的转移方式<sup>[2]</sup>,同样也是 CRC 患者预后的决定性因素之一<sup>[3]</sup>。具体说来,对于没有淋巴结转移的患者,术后的 5 年生存率甚至超过了 80%,而有淋巴结转移的患者即便没有远处转移的征象,术后的 5 年生存率下降到了约 55%<sup>[3-4]</sup>。然而,目前对晚期 CRC 的淋巴结转移的关键机制尚不明确,这制约了进一步对 CRC 淋巴结转移针对性的临床进展。为此,本研究通过生物信息学方法对可切除的远处转移性结直肠癌(Ⅳ期)淋巴结状态进行分析,并对原发病灶的基因表达谱进行运算,通过一系列的方法探索影响Ⅳ期 CRC 患者淋巴结转移相关的核心基因,为进一步对转移相关的潜在机制的探索提供线索。

## 1 方法

1.1 表达谱芯片下载及分析 本研究通过对 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)进行检索,检索关键词包括“colorectal cancer”,“CRC”,“lymph node”,“metastasis”等,最终选择 GSE63596 的表达谱芯片进行后续研究。GSE63596 数据集采用了 GPL17077 平台文件,纳入了 15 例可切除的Ⅳ期 CRC 患者,其中 7 例术后病检提示淋巴结阴性,8 例为淋巴结阳性。男性 10 例、女性 5 例;年龄范围在 45~80 岁之间。采用 Agilent 微阵列技术对所有 15 例患者的 mRNA 谱进行分析,差异分析采用 LIMMA 包进行运算,统计学过滤条件为: $|\text{Log2FC}|>2, P<0.05$ 。

1.2 淋巴结转移风险模型 本研究通过对术后淋巴结的状态以及原发病灶的表达谱数据进行分析,采用

加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)方法筛选出与 CRC 淋巴结转移相关的靶基因并构建预测模型。首先分别计算了每个基因的标准差(standard deviation, SD),剔除了 SD 最小的前 25% 的基因,去除了离群的基因和样本,随后通过主要连接关系和 Pearson 相关矩阵建立两个基因之间的相关矩阵。并通过对网络拓扑结构的分析,确定软阈值大小和相应的平均连通性。拓扑重叠矩阵(topological overlap matrix, TOM)用于度量一个基因的网络连通性,为了将表达谱相似的基因分类到基因模块中,根据基于 TOM 的差异测度进行平均连锁层次聚类。为了进一步分析模块,计算模块特征基因(MEs)的差异性,通过 Pearson 检验来评估 MEs 与淋巴结转移的相关性,以确定相关模块。选择与转移高度相关的模块作为淋巴结转移模块进一步进行分析。

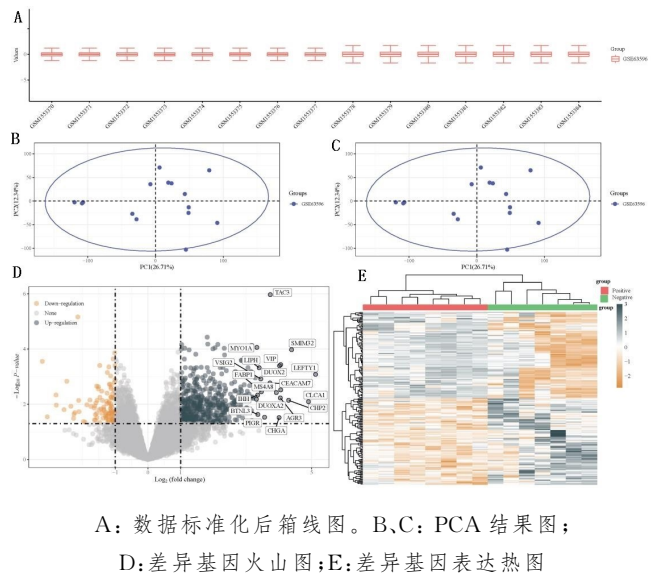
1.3 蛋白互作网络构建及 LASSO 回归分析 选择与淋巴结转移风险最高模块进行分析。利用 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)进行蛋白-蛋白的互作(PPI)分析,删除没有互作关系的蛋白。同时利用 R 软件的 LASSO 回归分析包筛选转移模块中基因。logrank 用于检验 KM 生存分析比较两组之间的生存差异,进行了 timeROC 分析以比较预测模型的准确性和风险评分。LASSO 回归算法进行特征选择,采用 10 倍交叉验证,以上分析采用 R 软件包 glmnet。对于 Kaplan-Meier 曲线, P 值和 95% 置信区间(CI)的危险比(HR)通过 logrank 检验和单变量 Cox 比例危险回归得出。

## 2 结果

2.1 差异基因分析 差异基因分析采用 R 软件 LIMMA 包进行筛选,基于 $|\text{Log2FC}|>2, P<0.05$ 。

为阈值筛选 GSE63596 数据集中淋巴结阳性与淋巴结阴性的原发性肿瘤的差异基因。根据相应平台注释信息,统计将探针 ID 转换为 gene symbol,如涉及多个探针对于同一个 gene symbol 时,取多个探针对应的平均值。分析之前采用 normalize.quantiles 函数进行数据标准化处理,以及主成分分析(principle component analysis, PCA)的预处理。针对数据预处理结果,通过箱线图进行评估数据标准化情况(见图 1A);数据批次效应情况通过对比批次去除前后可视化 PCA 图进行评估(见图 1B、图 1C)。差异分析的结果提示有 501 个基因在淋巴结阳性的肿瘤中表达上调,另外有 102 个基因表达下调。差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)的具体分布采用火山图(见图 1D)以及聚类分析的热图(见图 1E)进行可视化展现。

为探索淋巴结转移的相关分子机制和潜在的信号通路,将 DEGs 进行 GO 功能富集以及 KEGG 信号通路富集分析。结果提示在淋巴结阳性的肿瘤组织中 cAMP 信号通路被显著激活,而对白介素 1 的反应受



A: 数据标准化后箱线图。B、C: PCA 结果图; D: 差异基因火山图; E: 差异基因表达热图  
图 1 GSE63596 数据集的预处理以及差异基因分析

到了显著抑制(见图 2)。然而 DEGs 的富集分析虽然在一定程度上提示了淋巴结转移的相关机制,但是这其中存在很多不相关因素的干扰。因此,还需要进一步分析并筛选出淋巴结转移的核心功能分子。

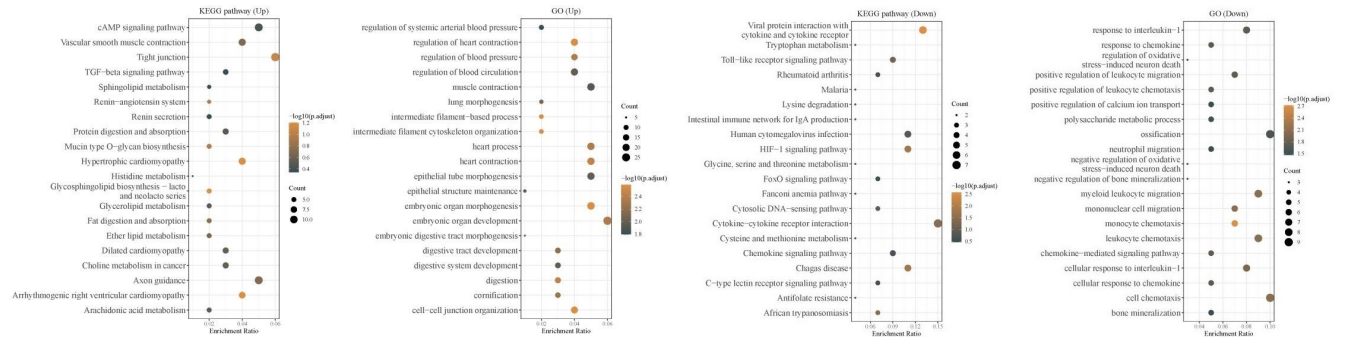


图 2 差异表达基因富集分析

2.2 基因模块与临床性状关联分析 本研究通过构建 WGCNA 模型对经过处理后的数据进行分析,确定了软阈值( $\beta$ ); $\beta$  值的一般范围在 1~20 之间时,本研究中  $\beta=20$  (见图 3A) 以及相应的平均连接度 = 0.12 (见图 3B)。

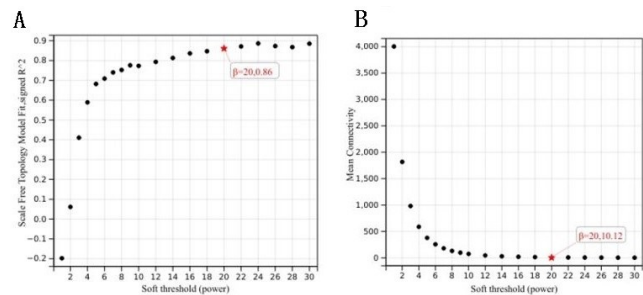


图 3 WGCNA 模型的软阈值( $\beta$ ) 以及平均连接度

通过 R 语言软件中 cutreeDynamic 和 moduleEigengenes 函数绘制聚类图,去除相似模块的影响,共得到 15 个模块(见图 4A),每种模块间的相关性(见图 4B)。需要分析的主要变量参数为淋巴结转移的状态,方块中分别显示了每个模块与其的相关性系数及其 P 值(见图 4C),结果发现淋巴结阳性与 drakgrey 模块显著相关( $cor=0.64, P < 0.01$ )。为了进一步分析模块,计算模块特征基因(MEs)的差异性,通过 Pearson 检验来评估 MEs 与淋巴结转移的相关性,以确定相关模块,结果也证实了 drakgrey 模块的基因与淋巴结转移的强相关性( $r=0.53, P < 0.01$ ),见表 1、图 5A。将 drakgrey 模块中的 DEGs 提取出来,构建 PPI 网络后刷选出 8 个 Hub 基因(见图 5B)。

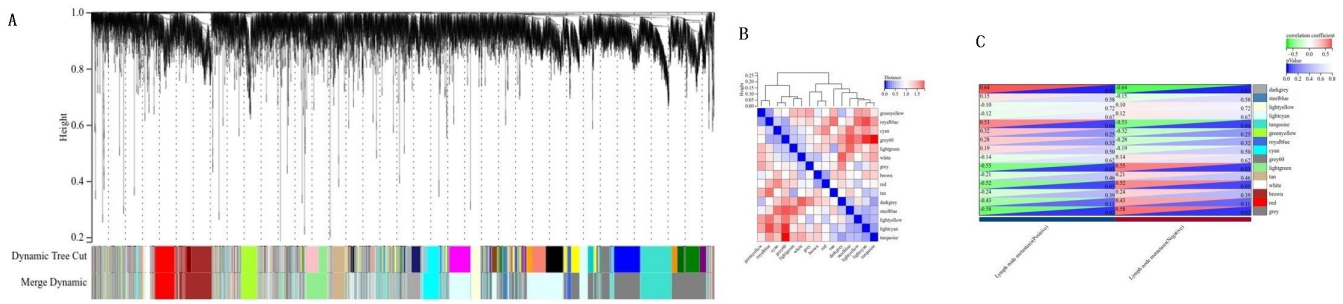


图 4 WGCNA 模型的核心模块筛选

表 1 drakgrey 模块与淋巴结转移的相关的基因

Gene	MM_R	MM_pvalue	GS_R	GS_pvalue	logFC	P. Value
AHCYL2	0.900110553	4.84E-06	0.674112847	0.005852344	1.911684126	0.002705763
AKR1B15	0.861645275	3.65E-05	0.6909267	0.004341642	2.560471294	0.001781106
AOC1	0.883723702	1.25E-05	0.716653308	0.002645051	2.68600088	0.00099272
CACFD1	0.84679896	6.82E-05	0.764048222	0.000912699	1.030656588	0.000701196
CAPN5	0.939167758	2.12E-07	0.660837343	0.007315777	1.88781891	0.003494504
CCL28	0.885478553	1.13E-05	0.728158829	0.002083407	2.255759914	0.000794651
CEACAM7	0.938101161	2.37E-07	0.690682892	0.004361069	3.728270113	0.001692817
CYP4F12	0.82041117	0.000179193	0.647374999	0.009079108	1.542107953	0.004763506
DENND2A	0.851750304	5.58E-05	0.669103533	0.006374502	1.100293585	0.003992311
DGAT1	0.85815074	4.26E-05	0.657428081	0.007734395	1.004312003	0.005221333
DOK4	0.883364031	1.27E-05	0.759855141	0.001012199	1.481709673	0.000471546
ETHE1	0.885764676	1.12E-05	0.675355623	0.005728185	0.894357859	0.004433227
FXYD3	0.802251733	0.000319841	0.642114054	0.009852142	2.260369138	0.004707825
GDPD3	0.833392338	0.000113748	0.806762898	0.000278515	2.052338256	8.97E-05
GPRIN2	0.927906239	6.22E-07	0.805562492	0.000289058	3.1746084	7.30E-05
HSD11B2	0.85717851	4.44E-05	0.662155371	0.007158798	2.366822101	0.003227445
LIPH	0.8513781	5.67E-05	0.744147517	0.00146593	3.398008981	0.000474774
LRATD1	0.887589217	1.01E-05	0.749275196	0.001302733	2.29003354	0.000464067
LRRC31	0.838020771	9.58E-05	0.679473916	0.005331548	2.190524688	0.002340089
MAGEE1	-0.824742979	0.000154603	-0.671954546	0.006073009	-0.614392071	0.008255649
MAGI3	0.902399655	4.19E-06	0.659381948	0.007492246	0.886306405	0.005723607
MAPK3	0.832910611	0.00011576	0.718465724	0.002549342	1.047872122	0.001730543
MS4A8	0.841494405	8.40E-05	0.650773035	0.008605603	3.923591167	0.003770935
MYO1A	0.8716744	2.30E-05	0.800078186	0.00034147	3.328531559	8.71E-05
MYO1D	0.866314534	2.96E-05	0.665120193	0.006815359	0.846653686	0.005534523
NRARP	0.82318401	0.000163111	0.726461663	0.002159619	1.520529874	0.001017191
OR2A4	0.874592906	1.99E-05	0.835265367	0.000106194	1.809792185	3.70E-05
PDZD3	0.900216457	4.81E-06	0.745375915	0.001425411	3.056367202	0.000469778
PDZK1IP1	0.886325811	1.08E-05	0.681374674	0.005155972	3.107002496	0.002106441
PI3	0.884416066	1.20E-05	0.676892802	0.005577503	2.836883837	0.002339924
PLA2G10	0.944788894	1.14E-07	0.732486329	0.001898811	3.151624604	0.000652125
PRR5L	0.8449277	7.35E-05	0.685697191	0.004773711	0.894657646	0.003759817
RAPGEFL1	0.90045055	4.74E-06	0.674811239	0.005782313	1.762879363	0.002745602
SDR16C5	0.840920389	8.59E-05	0.659466153	0.007481946	2.8624802	0.003294995
SH3GLB2	0.830746744	0.000125165	0.742510133	0.001521379	0.976833301	0.001202203
SLC37A3	0.838326093	9.47E-05	0.685033411	0.004830905	0.745552013	0.00494795
SLC44A2	0.888747025	9.47E-06	0.649623444	0.008763577	0.785457607	0.007560785
STYK1	0.882002481	1.37E-05	0.70631511	0.003247404	1.86913083	0.001410053
TMEM253	0.880243918	1.50E-05	0.738917856	0.001648958	1.855152321	0.000668772
TSPAN1	0.898186996	5.45E-06	0.657546878	0.007719499	3.038756479	0.003392868
VILL	0.881233763	1.42E-05	0.684651353	0.004864069	1.386063493	0.002558562
VIPR1	0.837924501	9.62E-05	0.685692888	0.00477408	2.337523838	0.002028518
VSIG2	0.880461336	1.48E-05	0.706190894	0.003255253	3.448932954	0.001209618

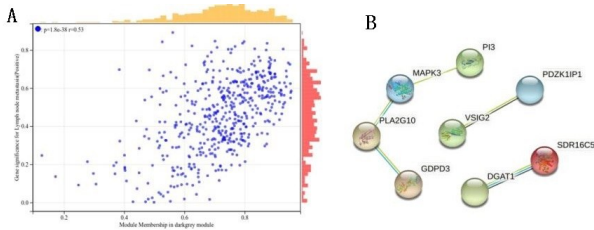


图 5 淋巴结转移的核心模块与核心基因

2.3 LASSO 回归分析 为确定上述方法筛选出的 Hub 基因对预后的影响,基于 TCGA 数据库,下载 IV 期结直肠癌的表达谱数据和临床相关数据作为验证级。在本研究中,使用 R 软件包 glmnet,整合生存时间、生存状态和基因表达数据,利用 LASSO 回归分析,以获得最优模型。本研究设置 Lambda 值为 0.0407,获得基因 4 个(DGAT1、GDPD3、PDZK1IP1、PLA2G10),见图 6,构建的模型公式为 Riskscore = (0.1454) \* DGAT1 + (-0.0684) \* GDPD3 + (0.1404) \* PDZK1IP1 + (-0.1724) \* PLA2G10。

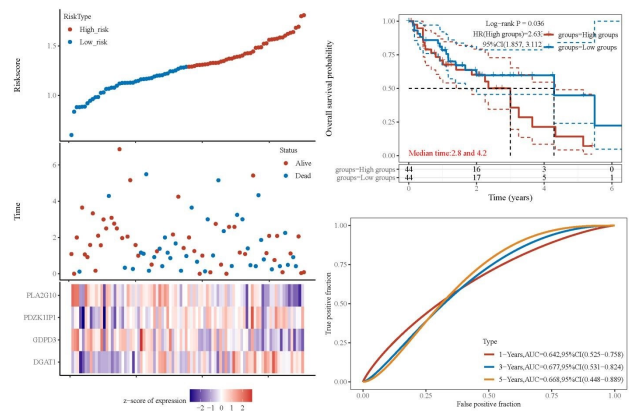


图 7 Riskscore 模型的预后预测价值

3 讨论

CRC 的淋巴转移的发生机制目前仍旧存在争议,随着高通量技术的发展以及生物信息方法的应用,使得人们对病因以及机制的研究有了新的方法。本研究通过 WGCNA 以及 LASSO 回归分析最终确定了 4 个与淋巴转移最为相关的 Hub 基因(DGAT1、GDPD3、PDZK1IP1、PLA2G10),并基于其表达水平构建了 Riskscore 评分的预测模型。

DGAT1 是一种表达于内质网的多膜蛋白。它可以通过将酰基辅酶 A 转化为甘油三酯来合成甘油三酯,甘油三酯在脂质合成中起着关键作用<sup>[5-6]</sup>。DGAT1 是 MBOAT 家族的成员,该家族的其他成员同样在脂质代谢、信号转导和激素治疗中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。有研究认为 DGAT1 参与肿瘤细胞中 IL-8 表达的负调控<sup>[8]</sup>。IL-8 可通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径介导的 EMT 促进肿瘤的迁移<sup>[9]</sup>。GDPD3 在维持 CML 干细胞静止和 TKI 抵抗中起重要作用<sup>[10-11]</sup>。另外,在肌层浸润性膀胱尿路上皮癌患者中,GDPD3 的表达水平还能与新辅助化疗的反应具有相关性<sup>[12]</sup>。但是尚未有足够证据表明,GDPD3 可以直接参与了肿瘤的转移过程。PDZK1IP1 是一种分子量比较小的蛋白(~17 kDa),在多种癌症中上调,虽然 PDZK1IP1 没有酶活性或转录活性,但它通过调节多种细胞信号通路发挥其所描述的作用。PDZK1IP1 过表达激活 Notch 通路,从而使该通路更为活跃<sup>[13-14]</sup>。此外,PDZK1IP1 的过表达可以通过增加活性氧(ROS)减少 NF $\kappa$ B 活化和细胞自噬<sup>[15]</sup>。ROS 活性的增加可以提高基因突变率和基因组的不稳定性<sup>[16-17]</sup>。有研究报道<sup>[18]</sup>,PLA2G10 的过度表达促进了 SK-LMS-1 细胞的生长和 G1/S 转换,反之,PLA2G10 的敲除减缓了细胞生长并导致 G1 期阻滞。而这种现象在 CRC 中同样被观察到,且被认为与炎症的发生密切相关<sup>[19-20]</sup>。

在本研究中,筛选取 4 个基因构建了转移相关的预后模型,并绘制风险曲线及热图,希望从基因角度对

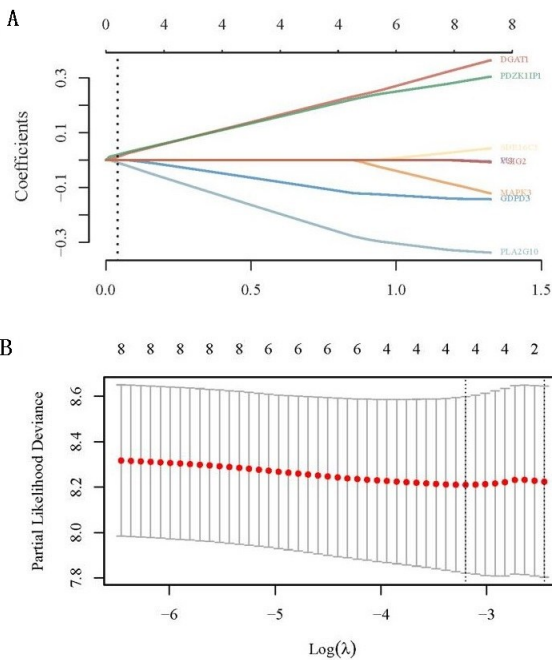


图 6 LASSO 回归分析筛选 Lambda 值以及构建 Riskscore 模型

基于 LASSO 回归分析的构建 Riskscore 模型评分,分为高风险组和低风险组,进一步使用“pheatmap”程序包绘制风险曲线图和生存状态图。可见参数基因在高风险组的预后明显短于低风险组(HR=2.63, 95% CI :1.857~3.1112, P=0.036)。ROC 分析用于模型的构建过程中对结果预测的性能的一个评估。本研究中的预后模型分别绘制了 1,3,5 年 OS 的 ROC 曲线,结果提示该模型具有较强的预后判断价值(见图 7)。

预测 CRC 患者的预后, 以期为 CRC 的发生、发展及转归的生物学过程研究提供依据。但不可否认的是, 本研究结果还需进一步在临床样本中获得更为可靠的验证, 以及通过体内/外实验验证上述基因的临床和生物学意义。

#### 参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, GODING SAUER A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(3): 145-164.
- [2] LUO P Y, YANG X L, HUANG S R, et al. Syntenin over-expression in human lung cancer tissue and serum is associated with poor prognosis [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 159.
- [3] HOFMANN H S, DOBLINGER C, SZÖKE T, et al. Influence of primary lymph node status of colorectal cancer on the development of pulmonary metastases and thoracic lymph node metastases [J]. *D Chirurg*, 2019, 90(5): 403-410.
- [4] FU M T, CHEN D X, LUO F Z, et al. Association of the tumour stroma percentage in the preoperative biopsies with lymph node metastasis in colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(3): 388-396.
- [5] CHRISTOFK H R, VANDER HEIDEN M G, HARRIS M H, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth [J]. *Nature*, 2008, 452(7184): 230-233.
- [6] GATENBY R A, GILLIES R J. Why do cancers have high aerobic glycolysis? [J]. *Nat Res Cancer*, 2004, 4(11): 891-899.
- [7] HOFMANN K. A superfamily of membrane-bound O-acyltransferases with implications for wnt signaling [J]. *Trends Biochem Sci*, 2000, 25(3): 111-112.
- [8] XIA L L, WANG Y, CAI S Y, et al. DGAT1 expression promotes ovarian cancer progression and is associated with poor prognosis [J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 6636791.
- [9] WEN J R, ZHAO Z W, HUANG L W, et al. IL-8 promotes cell migration through regulating EMT by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in ovarian cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1588-1598.
- [10] NAKA K, OCHIAI R, MATSUBARA E, et al. The lysophospholipase D enzyme Gd3 is required to maintain chronic myelogenous leukaemia stem cells [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4681.
- [11] NAKA K. New routes to eradicating chronic myelogenous leukemia stem cells by targeting metabolism [J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(5): 648-655.
- [12] BARAS A S, GANDHI N, MUNARI E, et al. Identification and validation of protein biomarkers of response to neoadjuvant platinum chemotherapy in muscle invasive urothelial carcinoma [J]. *PloS One*, 2015, 10(7): e0131245.
- [13] GARCIA-HEREDIA J M, LUCENA-CACACE A, VERDUGO-SIVIANES E M, et al. The cargo protein MAP17 (PDZK1IP1) regulates the cancer stem cell pool activating the notch pathway by abducting NUMB [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3871-3883.
- [14] WANG Z W, LI Y W, BANERJEE S, et al. Emerging role of Notch in stem cells and cancer [J]. *Cancer Lett*, 2009, 279(1): 8-12.
- [15] GUIJARRO M V, CASTRO M E, ROMERO L, et al. Large scale genetic screen identifies MAP17 as protein bypassing TNF-induced growth arrest [J]. *J Cell Biochem*, 2007, 101(1): 112-121.
- [16] CARNERO A. MAP17, a ROS-dependent oncogene [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 112.
- [17] CARNERO A. MAP17 and the double-edged sword of ROS [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(1): 44-52.
- [18] TAN G, ZHANG GY, XU J, et al. PLA2G10 facilitates the cell-cycle progression of soft tissue leiomyosarcoma cells at least by elevating cyclin E1/CDK2 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(2): 525-531.
- [19] LIESENFELD D B, GRAPOV D, FAHRMANN J F, et al. Metabolomics and transcriptomics identify pathway differences between visceral and subcutaneous adipose tissue in colorectal cancer patients; the ColoCare study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(2): 433-443.
- [20] 刘淦, 李晓敏, 王健君. CCDC66 在结直肠癌中的表达及与肿瘤微血管密度的关系 [J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(3): 270-274.

收稿日期: 2022-01-10; 修回日期: 2022-03-04