

本文引文格式:刘巧珍,韦连登,刘琳,等. *FDFT1* 基因的泛癌表达分析、与癌症预后的关联性分析及其对几种肿瘤细胞增殖的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(4): 563-569.

【论著与临床报道】

FDFT1 基因的泛癌表达分析、与癌症预后的关联性 分析及其对几种肿瘤细胞增殖的影响

刘巧珍¹, 韦连登², 刘琳¹, 田旭云¹, 邹莫婷¹, 杨维玲¹, 姜艳², 曾怡^{2,3,4}

(1. 右江民族医学院基础医学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院基础医学院病原微生物学与免疫学教研室, 广西 百色 533000;

3. 广西高校肿瘤免疫与感染性疾病基础研究与转化重点实验室, 广西 百色 533000;

4. 右江民族医学院肿瘤免疫病理学重点实验室, 广西 百色 533000)

摘要:目的 探究 *FDFT1* (farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1) 基因在不同肿瘤中的表达差异及其对肿瘤预后与肿瘤微环境的影响, 及 *FDFT1* 过表达对几种肿瘤细胞增殖的影响。方法 利用 TCGA 联合 GTEx 数据库分析 *FDFT1* mRNA 在不同肿瘤组织与正常组织之间的表达差异; 绘制 K-M 生存曲线, 评估 *FDFT1* 基因表达与癌症预后的关系; 利用细胞增殖实验探索 *FDFT1* 过表达对几种肿瘤细胞增殖的影响。结果 与正常组织相比, 在肾上腺皮质癌 (adrenocortical carcinoma, ACC) 等 16 种肿瘤组织中 *FDFT1* mRNA 表达显著上调; 在肾透明细胞癌 (kidney renal cell carcinoma, KIRC) 等 8 种肿瘤组织中 *FDFT1* mRNA 表达下调。癌症预后相关性分析显示, *FDFT1* 的高表达在 ACC、胰腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD)、口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 及肝癌 (liver hepatocellular carcinoma, LIHC) 中有较差的预后意义; 而在 KIRC 中 *FDFT1* 的高表达与较好的预后有关。免疫浸润分析结果显示, 与 *FDFT1* 基因低表达组相比, 高表达组的 ACC、OSCC、KIRC 组织中活化的树突状细胞 (activated dendritic cell, aDC) 浸润评分较低; 而在 PAAD 癌组织中, aDC 浸润评分差异无统计学意义。细胞增殖实验结果显示 *FDFT1* 过表达促进人胰腺癌细胞 (PANC-1) 等细胞的增殖。结论 *FDFT1* 基因在 ACC 等 16 种肿瘤组织中 mRNA 表达上调, 在 KIRC 等 8 种肿瘤组织中表达下调。*FDFT1* 高表达在 PAAD、OSCC 和 LIHC 中与较差的预后有关, 在 KIRC 中与较好的预后有关。*FDFT1* 过表达慢病毒促进 PANC-1 等细胞的增殖。

关键词: *FDFT1*; 泛癌; 表达分析; 细胞增殖

中图分类号: R739.5

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2023)04-0563-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2023.04.004

The analysis of pan-cancer *FDFT1* gene expression with cancer prognosis, and its impact on the proliferation of various tumor cells

Liu Qiaozhen¹, Wei Liandeng², Liu Lin¹, Tian Xuyun¹, Zou Yuting¹,

Yang Weiling¹, Jiang Yan², Zeng Yi^{2,3,4}

(1. School of Basic Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000,

Guangxi, China; 2. Department of Pathogenic Microbiology and Immunology, School of

Basic Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi,

China; 3. Guangxi Colleges and Universities Key Laboratory of Basic Research and

Transformation of Tumor Immunity and Infectious Diseases, Baise 533000, Guangxi,

China; 4. Key Laboratory of Tumor Immunopathology, Youjiang Medical

University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

基金项目: 广西自然科学基金项目 (2020JJA140572); 百色市科学研究与技术开发计划项目 (百科 20212346)

第一作者简介: 刘巧珍 (1996-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 病毒免疫, E-mail: 599711462@qq.com

通讯作者简介: 曾怡 (1974-), 女, 博士, 教授, 博士、硕士研究生导师, 研究方向: 病毒免疫, E-mail: zengyirr@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the differential expression of farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1 (*FDFT1*) gene in different tumors and its impact on the tumor prognosis and microenvironment. Furthermore, to examine the effect of *FDFT1* overexpression on the proliferation of various tumor cells. **Methods** This study analyzed the differential expression of *FDFT1* mRNA in different tumor tissues and normal tissues using TCGA combined with GTEX databases. Kaplan-Meier (K-M) survival curves was plotted to evaluate the association between *FDFT1* gene expression and cancer prognosis. Cell proliferation assays were conducted to explore the impact of *FDFT1* overexpression on the proliferation of various tumor cells. **Results** Compared to normal tissues, the *FDFT1* mRNA expression was significantly upregulated in 16 types of tumor tissues, including adrenocortical carcinoma (ACC), the *FDFT1* mRNA expression was downregulated in 8 types of tumor tissues, including kidney renal cell carcinoma (KIRC). Correlation analysis of cancer prognosis revealed that high expression of *FDFT1* had a poor prognosis in ACC, PAAD, oral squamous cell carcinoma (OSCC) and liver hepatocellular carcinoma (LIHC). In contrast, high expression of *FDFT1* was associated with better prognosis in KIRC. Immune infiltration analysis showed that, the activated dendritic cell (aDC) infiltration scores were lower in ACC, OSCC and KIRC tissues with high-expression compared to the low-expression group of *FDFT1* gene. However, there was no statistically difference in aDC infiltration scores in PAAD tissues. The results of the cell proliferation assay showed that *FDFT1* overexpression promoted the proliferation of cells including human pancreatic cancer (PANC-1) cells. **Conclusion** The *FDFT1* gene was up-regulated in mRNA expression of 16 tumor tissues including ACC, and it was down-regulated in 8 tumor tissues including KIRC. High expression of *FDFT1* was associated with poor prognosis in PAAD, OSCC and LIHC, while high expression of *FDFT1* was associated with better prognosis in KIRC. *FDFT1* overexpression lentivirus promotes the proliferation of cells including PANC-1 cells.

Key words: *FDFT1*; pan-cancer; expression analysis; cell proliferation

FDFT1 (farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1) 基因编码的角鲨烯合成酶 (squalene synthase, SQS) 可使代谢产物法尼基焦磷酸酯 (farnesyl pyrophosphate esters, FPP) 转化为角鲨烯, 在胆固醇合成的过程中发挥着重要作用; 无论是从甾醇或非甾醇途径, 其基因产物在甲戊酸合成的过程中都发挥着重要作用。甲戊酸途径中的多种化合物可有效促进肿瘤的发生和发展^[1-5]。SAITO Y 等^[6] 报道称 *FDFT1* 基因通过 AZ-TEAD2 通路可促进肝癌细胞增殖和生长; 在前列腺癌细胞系中, 抑制 *FDFT1* 基因表达可有效抑制细胞增殖^[7]; LU J J 等^[8] 研究表明, 人参皂甙 20(S)-Rg3 可上调 *FDFT1* 基因的表达来降低卵巢癌细胞的增殖和侵袭能力。可见 *FDFT1* 基因与多种肿瘤的发生发展密切相关。癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 收录了临床病理学注释数据及 33 种不同癌症的临床数据^[9-10]; 泛癌分析旨在利用生物信息学工具, 横向分析靶基因与不同肿瘤的作用特征^[13-14], 如: 总生存数 (OS)、疾病特异性生存率 (DSS) 和无进展生存间期 (PFI) 等。综合考虑 *FDFT1*、胆固醇、肿瘤的密切关系, 且目前少见有关 *FDFT1* 的泛癌分析。本研究通过挖掘癌症基因组图谱, 探究 *FDFT1* 在不同肿瘤中的表达差异及其对肿瘤预后与肿瘤微环境的影响, 并探索 *FDFT1* 基因表达对不

同癌细胞增殖的影响。有助于理解 *FDFT1* 基因与肿瘤的关系, 为寻找胆固醇代谢中潜在的肿瘤治疗靶点提供依据。

1 材料和方法

1.1 TCGA 联合 GTEX 数据库进行 *FDFT1* 表达的泛癌分析 TCGA 数据库收录基因在不同肿瘤组织中的测序数据, GTEX (Genotype-tissue expression) 数据库收录样本基因在不同组织中的差异表达情况。数据来源于 UCSC XENA 网站 (<https://xenabrowser.net/datapages/>), 数据为经 Toil 流程^[9] 统一处理的 TCGA 和 GTEX 的 TPM (transcripts per million reads) 格式的 RNAseq 数据。TPM 格式的 RNAseq 数据进行 log₂ 转化后进行组间表达分析比较。

1.2 *FDFT1* 基因表达对肿瘤的预后价值 利用从 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov>) 下载并整理的 RNAseq 数据并提取 TPM 格式的数据以及临床数据, 选择泛癌分析中 *FDFT1* 表达存在统计学差异的肿瘤临床数据, 利用 R (4.2.1) 语言包 survival [3.3.1]、survminer、ggplot2 [3.3.6], 使用 survival 包进行比例风险假设检验, 自变量满足等比例风险假设 ($P > 0.05$) 前提下, 统计方法采用 Cox 回归, 结果用 survminer 包以及 ggplot2 包进行可视化。如果选用了最佳分组方法 (best), 则对应使用 survminer 包

中 `surv_cutpoint` 函数进行最佳分组 cut-off 筛选。以绘制 K-M 生存曲线,比较 *FDFT1* 表达高低组之间的预后情况。本研究中仅展示 Cox 回归分析 $P < 0.05$ 的 K-M 曲线。

1.3 免疫浸润分析 根据 1.2 预后分析有意义的结果,从 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov>) 分别下载并整理 TCGA 中肾上腺皮质癌 (adrenocortical carcinoma, ACC)、胰腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD)、口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC)、肾透明细胞癌 (kidney renal cell carcinoma, KIRC) 项目 STAR 流程 RNAseq 数据,提取 TPM 格式的数据以及临床数据,基于 R 包-GSVA[1.46.0]^[15] 中提供的 ssGSEA 算法,利用 Immunity 文章^[16] 提供 24 种免疫细胞的 markers 来计算对应云端数据的免疫浸润情况,具体 24 种免疫细胞可查看对应参考文献。剔除非癌部位样本、去除正常及去除无临床信息样本。对主变量进行分组后,根据数据格式特征情况选择合适的统计方法进行统计 (stats 包以及 car 包) (如果不满足统计要求将不会进行统计分析),用 ggplot2 包对数据进行可视化。基于公共数据分析分子 (中位数) 高低表达组之间免疫浸润结果的差别,OSCC 与 KIRC 统计方法为 Mann-Whitney U 检验 (Wilcoxon rank sum test); ACC 和 PAAD 统计方法采用 T 检验 (T test)。

1.4 细胞培养 人舌鳞状细胞癌细胞 (CAL-27)、人胰腺癌细胞 (PANC-1)、人肝癌细胞 (HepG-2) 和人肝癌细胞 (SMMC-7721),镜下观察其培养特性为上皮样贴壁生长。其中 CAL-27、HepG-2 和 PANC-1 细胞需使用含 10% FBS、1% 青霉素-链霉素抗体的 DMEM 完全培养基培养, SMMC-7721 细胞的培养需使用含 10% FBS、1% 青霉素-链霉素抗体的 RPMI 1640 完全培养基培养,细胞放置在含 5% CO₂ 的 37 °C 细胞培养箱中培养。以上细胞目前保存于本实验室。

1.5 细胞增殖实验 将 100 μ L 不同肿瘤细胞以 4×10^3 cells/mL 的密度分别接种于 96 孔板中,分组为: ① As 组: 实验孔 (含有细胞的培养基、CCK-8、*FDFT1* 过表达慢病毒); ② Ac 组: 对照孔 (含有细胞的培养基、CCK-8、*FDFT1* 对照组慢病毒); ③ Ab 组: 空白孔 (不含细胞和待测物质的培养基、CCK-8)。37 °C、5% CO₂ 的条件下预培养 16~18 h。更换为基础培养基培养,加入适量聚凝胺,使其终浓度为 8 μ g/mL,预培养 30 min; 分别加入 40 μ L *FDFT1* 过表达慢病毒及其对照组慢病毒; 培养 6~8 h 后,更换为完全培养基培养; 继续培养适当时间 (12 h、24 h、36 h、48 h、60 h 和 72 h), 加入 10 μ L CCK-8 溶液; 酶标仪测定 450 nm 处吸光度值。结果计算: As 组实际吸光度值 = As

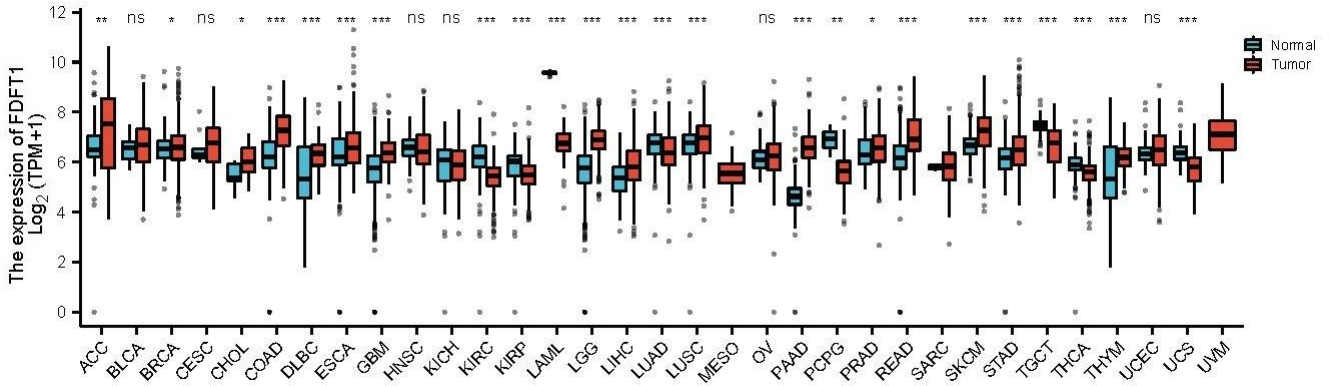
组 OD 值 - Ab 组 OD 值, Ac 组实际吸光度值 = Ac 组 OD 值 - Ab 组 OD 值。

1.6 统计学方法 泛癌基因表达差异分析应用 Mann-Whitney U 检验进行组间差异分析, 统计分析的可视化利用 R (3.6.3 版本) ggplot2 [3.3.3 版本] R 包实现。CCK8 增殖实验结果采用统计学分析软件 GraphPad Prism 9.0 进行统计学分析。实验组与对照组的组间差异使用 *t* 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

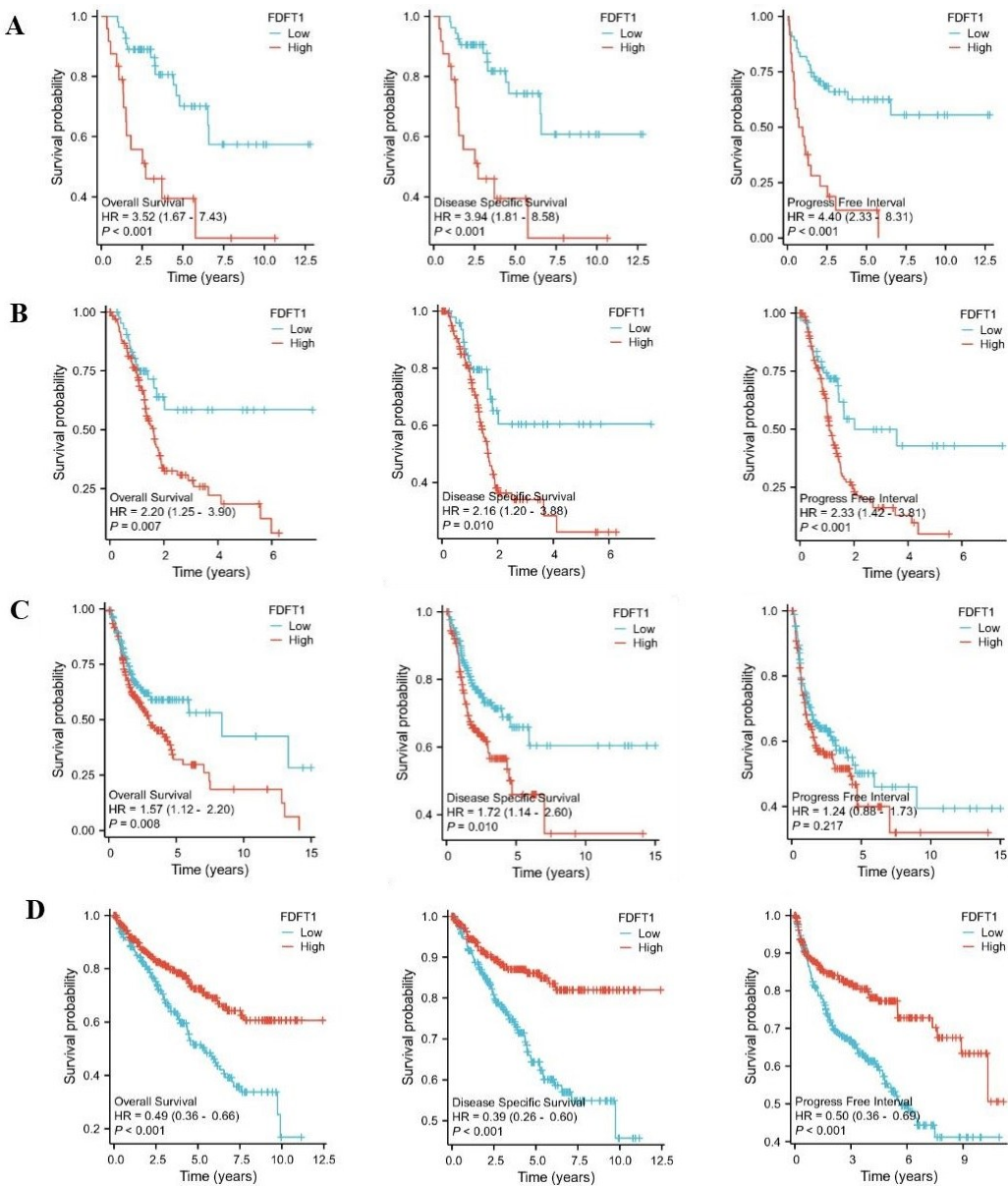
2.1 *FDFT1* 的 mRNA 在泛癌中存在差异表达 TCGA 联合 GTEx 数据库进行 RNA-Seq 数据分析, 结果显示, *FDFT1* 的 mRNA 在 ACC、乳腺浸润癌 (breast invasive carcinoma, BRCA)、胆管细胞癌 (cholangiocellular carcinoma, CHOL)、结肠癌 (colon cancer, COAD)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (lymphoid neoplasm diffuse large B-cell lymphoma, DLBC)、多形成性胶质细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM)、脑低级别胶质瘤 (brain lower-grade glioma, LGG)、食管癌 (esophageal carcinoma, ESCA)、肝细胞癌 (liver hepatocellular carcinoma, LIHC)、肺鳞癌 (lung squamous cell carcinoma, LUSC)、PAAD、前列腺癌 (prostate adenocarcinoma, PRAD)、直肠癌 (rectum adenocarcinoma, READ)、皮肤黑色素瘤 (skin cutaneous melanoma, SKCM)、胃癌 (stomach adenocarcinoma, STAD)、胸腺癌 (thymoma, THYM) 中表达显著上调, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); KIRC、肾乳头状细胞癌 (kidney papillary renal clear cell carcinoma, KIRP)、急性髓细胞样白血病 (acute myeloid leukemia, LAML)、肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD)、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 (pheochromocytoma and paraganglioma, PCPG)、睾丸癌 (testicular germ cell tumors, TGCT)、甲状腺癌 (thyroid carcinoma, THCA)、子宫肉瘤 (uterine carcinosarcoma, UCS) 中表达下调, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。

2.2 *FDFT1* 基因表达对肿瘤的预后价值 为进一步评估 *FDFT1* 基因表达与癌症预后的关系, 利用从 TCGA 数据库下载的 RNAseq 数据及临床数据绘制 K-M 生存曲线。结果显示, 在 ACC、PAAD 中 *FDFT1* 的高表达与较差的总生存数 (overall survival, OS)、疾病特异性生存率 (disease specific survival, DSS) 和无进展生存间期 (progress free interval, PFI) 有关 (见图 2A、图 2B); 在 OSCC 中 *FDFT1* 的高表达与较差的 OS、DSS 预后有关 (见图 2C); 在 KIRC 中 *FDFT1* 的高表达与较好的 OS、DSS、PFI 预后有关 (见图 2D)。



注：与 Normal 组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ，ns 代表 $P > 0.05$ 。

图 1 TCGA 联合 GTEx 数据库分析不同肿瘤组织与癌旁组织中 *FDFT1* mRNA 表达差异

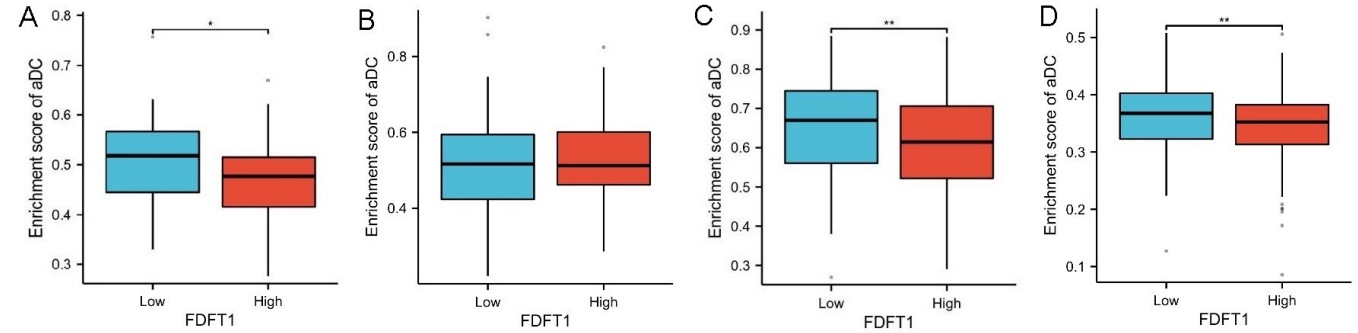


注：A. ACC 的生存曲线；B. PAAD 的生存曲线；C. OSCC 的生存曲线；D. KIRC 的生存曲线。

图 2 利用生存曲线评估 *FDFT1* 基因对 ACC、PAAD、OSCC 和 KIRC 的预后价值

2.3 免疫浸润分析结果 对 ACC、PAAD、OSCC、KIRC 4 种癌组织分别按 *FDFT1* 基因表达高低分组进行免疫浸润分析,结果显示,高表达 *FDFT1* 基因的 ACC、OSCC、KIRC 组织中,活化的树突状细胞(activated dendritic cell, aDC)浸润评分低于 *FDFT1* 基因低表达组(见图 3A、3C、3D),差异有统计学意义($P < 0.05$)。 *FDFT1* 基因高表达的 PAAD 癌组织与低表达组比,aDC 浸润评分差异无统计学意义(见图 3B)。

慢病毒对 PANC-1 和 CAL-27 的细胞增殖情况表现为促进作用;如图 4C 和图 4D 所示,与 NC 组相比,*FDFT1* 过表达慢病毒对 SMMC-7721 和 HepG-2 细胞同样表现为促进癌细胞增殖的作用。

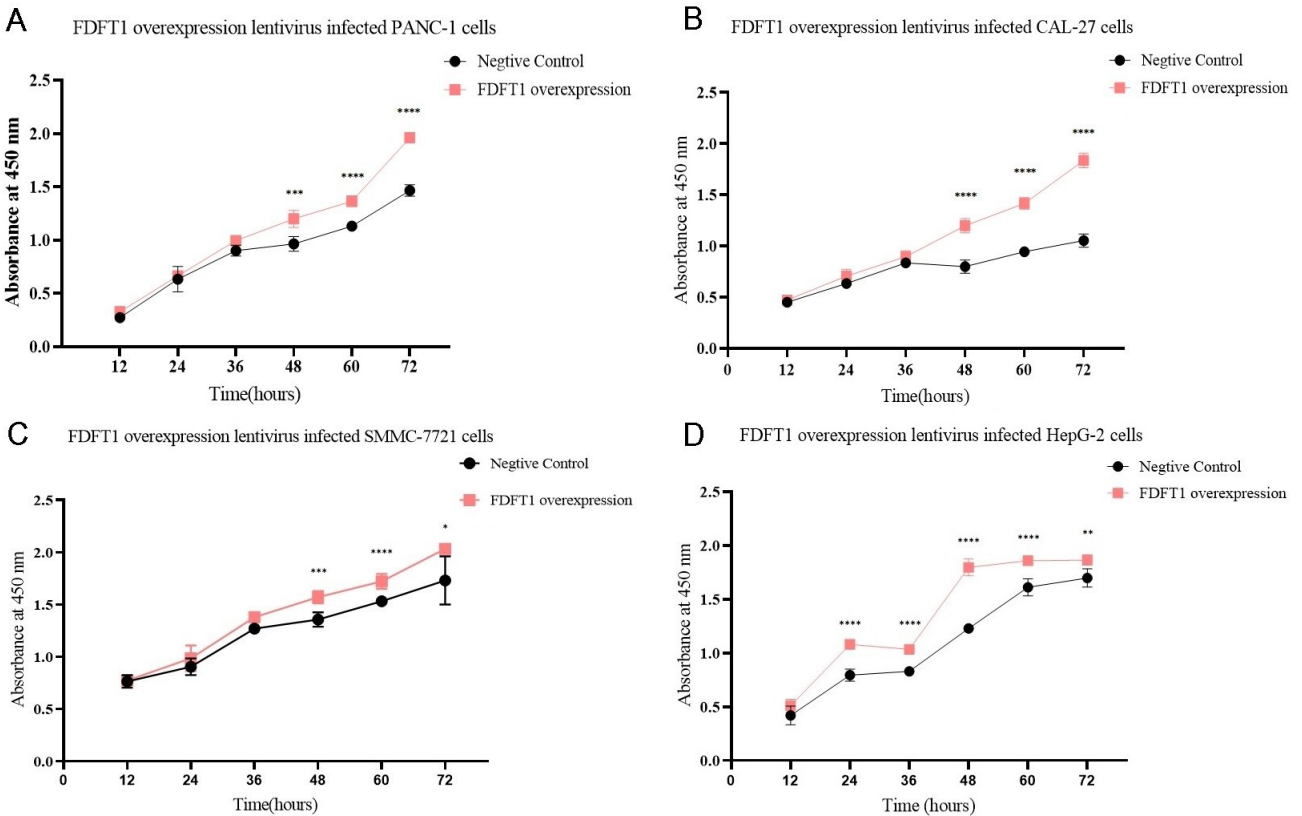


注:A. ACC;B. PAAD;C. OSCC;D. KIRC。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 3 *FDFT1* 表达相关免疫浸润分析

2.4 *FDFT1* 过表达促进 CAL-27、PANC-1、SMMC-7721 和 HepG-2 细胞的增殖 *FDFT1* 过表达慢病毒感染不同癌症细胞,分别于 12 h、24 h、36 h、48 h、60 h 和 72 h 采用 CCK8 法检测细胞的增殖情况。如图 4A 和图 4B 中的结果所示,与 NC 组相比,*FDFT1* 过表达

慢病毒对 PANC-1 和 CAL-27 的细胞增殖情况表现为促进作用;如图 4C 和图 4D 所示,与 NC 组相比,*FDFT1* 过表达慢病毒对 SMMC-7721 和 HepG-2 细胞同样表现为促进癌细胞增殖的作用。



注:与同时点 NC 组相比,* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ 。

图 4 *FDFT1* 过表达促进 PANC-1、CAL-27、SMMC-7721 和 HepG-2 细胞的增殖

3 讨论

本研究中的泛癌基因差异表达分析结果显示在 ACC 等 16 种癌组织中 *FDFT1* 基因表达上调,在 KIRC 等 8 种癌组织种 *FDFT1* 基因表达下调,与近年来相关报道显示 *FDFT1* 基因与多种癌症相关的结果相符^[7,17-24]。众多研究表明肿瘤微环境在肿瘤的发生发展中起重要作用^[25-29],其中,肿瘤免疫浸润细胞和肿瘤的预后有关,进一步对 *FDFT1* 表达上调的癌症进行的预后分析,结果显示 *FDFT1* 的高表达与 ACC、PAAD、OSCC、KIRC 较差的预后有关,比较这 4 种癌组织 *FDFT1* 高表达组与低表达组之间 aDC 浸润评分,在 ACC、OSCC、KIRC 3 种癌组织中,*FDFT1* 高表达组 aDC 浸润评分较低,提示 *FDFT1* 高表达可能下调肿瘤微环境中活化 DC 的数量(活化 DC 发挥抗原提呈功能),其数量减少易导致肿瘤细胞抗原无法正确提呈给 T 细胞,导致细胞免疫不答应,从而促进肿瘤免疫逃逸。因此,*FDFT1* 基因可能通过调节肿瘤微环境中免疫细胞的数量或功能,参与肿瘤免疫逃逸作用。

本研究细胞增殖实验的结果显示过表达 *FDFT1* 基因可促进癌细胞(PANC-1、CAL-27、SMMC-7721 和 HepG-2)的增殖,从临床的角度来看,TCGA 数据集显示 *FDFT1* 的高表达与较差的 ACC、PAAD 的 OS、DSS 和 PFI 预后有关;在 OSCC 中与较差的 OS、DSS 预后有关;细胞增殖实验的结果显示 *FDFT1* 基因高表达促进癌细胞增殖,提示 *FDFT1* 基因高表达可能促进癌细胞增殖导致肿瘤进一步发展,从而与较差的疾病预后有关,实验结果与生存分析结果相符。

FDFT1 基因与结直肠癌的关系被广泛关注,有研究报道了该基因与结肠腺癌的不良预后相关^[30];罗娜等^[31]研究在小鼠结肠癌细胞系 MC-38 细胞中敲低 *FDFT1* 基因,肿瘤细胞迁移和凋亡无明显差异,但对细胞的生长能力具有显著影响,本研究的泛癌基因表达差异分析结果与此结论相符;此外,*FDFT1* 与前列腺癌的关系也被多次报道^[32-34]。对比其他肿瘤与 *FDFT1* 基因的相关报道,*FDFT1* 基因与肝癌的研究较少^[18-20,22],但在蔡东^[35]的研究中证实了 *FDFT1* 基因通过 PI3K/AKT 信号轴影响肝癌细胞的增殖和迁移。*FDFT1* 基因逐渐成为肿瘤发生发展研究中易受关注的基因。进一步在胰腺癌细胞 PANC-1 和口腔癌细胞系 CAL-27 中高表达 *FDFT1* 基因,发现 *FDFT1* 基因可促进 PANC-1 和 CAL-27 细胞增殖。表明 *FDFT1* 基因的表达可能在胰腺癌、口腔癌的发生发展中起一定影响作用。

综上所述,*FDFT1* 基因在 PAAD、KIRC 等 16 种肿瘤组织中 mRNA 表达上调,在 KIRC、PRCC 等 8 种肿瘤组织中表达下调。*FDFT1* 高表达在 PAAD、OS-

CC 和 LIHC 中与较差的预后有关,在 KIRC 中与较好的预后有关。高表达 *FDFT1* 基因的肿瘤微环境中活化 DC 的数量少于低表达组。*FDFT1* 过表达慢病毒促进 PANC-1 等 4 种肿瘤细胞的增殖。

参考文献:

- [1] LIKUS W, SIEMIANOWICZ K, BIENK K, et al. Could drugs inhibiting the mevalonate pathway also target cancer stem cells? [J]. Drug Resist Update, 2016, 25(1): 13-25.
- [2] TANSEY T R, SHECHTER I. Structure and regulation of mammalian squalene synthase[J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1529(1-3): 49-62.
- [3] DO R, KISS R S, GAUDET D, et al. Squalene synthase: a critical enzyme in the cholesterol biosynthesis pathway [J]. Clin Genet, 2009, 75(1): 19-29.
- [4] TANSEY T R, SHECHTER I. Squalene synthase: structure and regulation [J]. PROG NUCLEIC ACID RE, 2001, 65(1): 157-195.
- [5] DEHGHANI M, SAMANI Z, ABIDI H, et al. Relationship of SNP rs2645429 in farnesyl-diphosphate farnesyl-transferase 1 gene promoter with susceptibility to lung cancer[J]. Int J Genomics, 2018, 2018: 4863757.
- [6] SAITO Y, YIN D Z, KUBOTA N, et al. A therapeutically targetable TAZ-TEAD2 pathway drives the growth of hepatocellular carcinoma via ANLN and KIF₂₃ [J]. Gastroenterology, 2023, 164(7): 1279-1292.
- [7] TÜZMEN Ş, HOSTETTER G, WATANABE A, et al. Characterization of farnesyl diphosphate farnesyl transferase 1 (*FDFT1*) expression in cancer[J]. Per Med, 2019, 16(1): 51-65.
- [8] LU J J, ZHOU Y Y, ZHENG X, et al. 20(S)-Rg3 upregulates *FDFT1* via reducing miR-4425 to inhibit ovarian cancer progression[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 693(1): 108569.
- [9] LIU J F, LICHTENBERG T, HOADLEY K A, et al. An integrated TCGA pan-cancer clinical data resource to drive high-quality survival outcome analytics[J]. Cell, 2018, 173(2): 400-416, e11.
- [10] SONG J, TANG Y Y, LUO X Y, et al. Pan-cancer analysis reveals the signature of tmc family of genes as a promising biomarker for prognosis and immunotherapeutic response[J]. Front Immunol, 2021, 12: 715508.
- [11] 束小峰, 周艳丽. CEMIP 基因在人恶性肿瘤中表达的泛癌分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2023, 15(1): 47-54.
- [12] 赖正灏, 梁国润, 罗曼莉. m5C 修饰调节因子在泛癌中的作用和潜在抑制剂分析[J]. 岭南现代临床外科, 2023, 23(1): 64-70.
- [13] 赵黎影, 袁爱美, 张荣萍, 等. 果糖和甘露糖代谢在泛癌中的综合多组学分析[J]. 中国社区医师, 2023, 39(5):

- 10-12,15,169.
- [14] 张德洪,郑明珠,李家秋,等. 基于 MSR1 mRNA 和蛋白在泛癌组织中表达的生物学信息学分析及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版),2023,49(2):425-439.
- [15] HÄNZELMANN S, CASTELO R, GUINNEY J. GSVA: gene set variation analysis for microarray and RNA-seq data[J]. BMC Bioinform,2013,14:7.
- [16] BINDEA G, MLECNIK B, TOSOLINI M, et al. Spatio-temporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer[J]. Immunity, 2013,39(4):782-795.
- [17] PARK J M, MAU C Z, CHEN Y C, et al. A case-control study in Taiwanese cohort and meta-analysis of serum ferritin in pancreatic cancer[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 21242.
- [18] CHATTOPADHYAY T, GUPTA P, NAYAK R, et al. Genome-wide profiling of dysregulated piRNAs and their target genes implicated in oncogenicity of tongue squamous cell carcinoma[J]. Gene,2023,849:146919.
- [19] SUBRAMANIAN C, COHEN M S. Identification of novel lipid metabolic biomarkers associated with poor adrenocortical carcinoma prognosis using integrated bioinformatics[J]. Surgery,2022,171(1):119-129.
- [20] GU X, ZHU Q S, TIAN G Y, et al. KIF11 manipulates SREBP2-dependent mevalonate cross talk to promote tumor progression in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancer Med,2022,11(17):3282-3295.
- [21] LIMA-VALASSI H P, LERARIO A M, MONTENEGRO L R, et al. Role of the mevalonate pathway in adrenocortical tumorigenesis[J]. Horm Metab Res,2021,53(2):124-131.
- [22] ZHAO F Y, HUANG Y N, ZHANG Y H, et al. SQLE inhibition suppresses the development of pancreatic ductal adenocarcinoma and enhances its sensitivity to chemotherapeutic agents in vitro[J]. Mol Biol Rep,2022,49(7):6613-6621.
- [23] YANG Y F, JAN Y H, LIU Y P, et al. Squalene synthase induces tumor necrosis factor receptor 1 enrichment in lipid rafts to promote lung cancer metastasis[J]. Am J Respir Crit Care Med,2014,190(6):675-687.
- [24] BRUSSELMANS K, TIMMERMANS L, VAN DE SANDE T, et al. Squalene synthase, a determinant of Raft-associated cholesterol and modulator of cancer cell proliferation[J]. J Biol Chem,2007,282(26):18777-18785.
- [25] DESLAND F A, HORMIGO A. The CNS and the brain tumor microenvironment; implications for glioblastoma immunotherapy[J]. Int J Mol Sci,2020,21(19):7358.
- [26] HO W J, JAFFEE E M, ZHENG L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer-clinical challenges and opportunities[J]. Nat Rev Clin Oncol,2020,17(9):527-540.
- [27] LIN A Q, ZHANG J, LUO P. Crosstalk between the MSI status and tumor microenvironment in colorectal cancer[J]. Front Immunol,2020,11:2039.
- [28] PAN Y, YU Y, WANG X, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity[J]. Front Immunol, 2020, 11:583084.
- [29] CHEN X, CUBILLOS-RUIZ J R. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment [J]. Nat Rev Cancer,2021,21(2):71-88.
- [30] JIANG H H, TANG E J, CHEN Y, et al. Squalene synthase predicts poor prognosis in stage I ~ III colon adenocarcinoma and synergizes squalene epoxidase to promote tumor progression[J]. Cancer Sci, 2022, 113(3): 971-985.
- [31] 罗娜,张大鹏,缪洪明,等. *FDFT1* 依赖肿瘤免疫微环境促进结肠癌细胞的生长[J]. 第三军医大学学报,2021,43(24):2648-2655.
- [32] MUNKLEY J, MAIA T M, IBARLUZEA N, et al. Androgen-dependent alternative mRNA isoform expression in prostate cancer cells [J]. F1000Research, 2018, 7: 1189.
- [33] MATSUI H, FUKUMA Y, HAMANO T, et al. 751 a novel candidate gene of susceptibility to prostate cancer, farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1 (*FDFT1*) gene; association between the variants of the *FDT1* gene and the prostate cancer risk, and the evaluation of the *FDFT1* protein function to the prostate cancer cells[J]. Eur Urol Suppl,2010,9(2):242-243.
- [34] 杨霖. 角鲨烯合酶水平在雷公藤红素抑制前列腺癌细胞恶性表型中的作用研究[D]. 银川:宁夏医科大学,2021.
- [35] 蔡东. *FDFT1* 在肝癌细胞增殖、转移中的作用及机制探究[D]. 重庆:重庆医科大学,2022.

收稿日期:2023-03-01;修回日期:2023-04-05