

本文引文格式:李锦松,李彬,李汉伟,等.基于TCGA数据分析KIF4A基因在恶性胸膜间皮瘤中的表达及预后意义[J].右江民族医学院学报,2023,45(6):868-873,885.

【论著与临床报道】

## 基于TCGA数据分析KIF4A基因在恶性胸膜间皮瘤中的表达及预后意义

李锦松<sup>1,2,3</sup>,李彬<sup>1,2,3</sup>,李汉伟<sup>4</sup>,刘如爱<sup>1,2</sup>,普元倩<sup>1,2</sup>,自加吉<sup>1,2</sup>,余敏<sup>5</sup>,熊伟<sup>1,2,3</sup>

1. 大理大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室,云南 大理 671000;
2. 云南省昆虫生物医药研发重点实验室,云南 大理 671000;
3. 云南省高校临床生物化学检验重点实验室,云南 大理 671000;
4. 云南省大理白族自治州第一人民医院,云南 大理 671000;
5. 云南大学生命科学学院生物化学与分子生物学实验室,云南 昆明 650091)

**摘要:**目的 探讨驱动蛋白超家族4A(KIF4A)基因在恶性胸膜间皮瘤(MPM)中的表达及其临床意义。方法 应用TCGA数据库下载MPM数据集分析KIF4A与MPM的临床病理相关性;运用GEIPA数据库分析KIF4A的表达量与MPM预后的相关性;利用TIMER 2.0数据库分析KIF4A免疫细胞浸润相关性和MPM免疫细胞存活曲线;使用R语言进行KIF4A基因富集分析。结果 KIF4A与MPM组织分型有关( $P < 0.05$ );KIF4A高表达与MPM患者预后不良有关( $P < 0.001$ ),且上皮型MPM患者的预后优于肉瘤型MPM患者( $P < 0.05$ );KIF4A基因表达与B淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、髓样树突状细胞浸润成正相关,并在DNA的复制、蛋白酶体、剪接体、mRNA监测等通路发挥作用。结论 KIF4A在MPM组织中高表达,是判断MPM预后的良好指标之一。  
**关键词:**恶性间皮瘤;驱动蛋白超家族4A;TCGA数据库;预后;生物信息学  
**中图分类号:**R730.262.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2023)06-0868-07  
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.06.005

### Expression and prognostic significance of KIF4A gene in malignant pleural mesothelioma: a TCGA database analysis

Li Jinsong<sup>1,2,3</sup>, Li Bin<sup>1,2,3</sup>, Li Hanwei<sup>4</sup>, Liu Ruai<sup>1,2</sup>,  
Pu Yuanqian<sup>1,2</sup>, Zi Jiaji<sup>1,2</sup>, Yu Min<sup>5</sup>, Xiong Wei<sup>1,2,3</sup>

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medicine, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China; 2. Yunnan Key Laboratory of Insect Biomedicine Research and Development, Dali 671000, Yunnan, China; 3. Yunnan Colleges and Universities of Key Laboratory of Clinical Biochemistry Examination, Dali 671000, Yunnan, China; 4. The First People's Hospital of Dali Bai Autonomous Prefecture, Dali 671000, Yunnan, China; 5. Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, School of Life Science, Yunnan University, Kunming 650091, Yunnan, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression and clinical significance of the KIF4A gene in malignant pleural mesothelioma (MPM). **Methods** We analyzed the correlation between KIF4A and MPM's clinicopathological data using the TCGA database. The GEIPA database helped in assessing the correlation between KIF4A expression and MPM prognosis. The TIMER 2.0 database aided in evaluating the association of KIF4A with immune cell infiltration and the survival curve of MPM immune cells. Additionally, KIF4A gene enrich-

**基金项目:**国家自然科学基金项目(82160516);云南省应用基础研究专项面上项目(202201AT070004);云南省地方本科高校基础研究联合专项面上项目(202101BA070001-226)

**第一作者简介:**李锦松(1999-),男,在读硕士研究生,研究方向:病理学与病理生理学,E-mail:3308493434@qq.com

**通讯作者简介:**熊伟(1982-),男,博士,教授,研究方向:细胞分子生物学,E-mail:xiongwei@dali.edu.cn

ment analysis was performed by R language. **Results** KIF4A was associated with MPM tissue typing ( $P < 0.05$ ). High expression of KIF4A was correlated with poor prognosis in MPM patients ( $P < 0.001$ ). Moreover, patients with epithelial-type MPM exhibited a better prognosis compared to those with sarcomatoid-type MPM ( $P < 0.05$ ). KIF4A gene expression positively correlated with the infiltration of B lymphocytes, mononuclear leukocytes, macrophages, and myeloid dendritic cells. Furthermore, it played a role in pathways related to DNA replication, proteasomes, spliceosomes, mRNA monitoring, among others. **Conclusion** KIF4A is highly expressed in MPM tissues, which is one of the favorable indicator to judge the prognosis of MPM.

**Key words:** malignant pleural mesothelioma; kinesin superfamily proteins 4A; TCGA database; prognosis; bioinformatics

恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma, MPM)是一种起源于胸膜、极具侵袭性的罕见恶性肿瘤,80%的病例与职业性或环境石棉暴露相关<sup>[1]</sup>。石棉是一组包含 6 种不同物化性质的石棉样矿物纤维,主要包括温石棉、青石棉和铁石棉。石棉的吸入可以使机体产生细胞因子和活性氧物质,引起局部炎症反应并最终导致肿瘤的发生<sup>[2]</sup>。由于 20 世纪石棉无节制的使用,自 1986 年首例与石棉相关的恶性间皮瘤在美国被报道以来,间皮瘤的发病率和死亡率一直在上升<sup>[3]</sup>。间皮瘤是所有癌症类型中生存率最差的癌种之一,5 年生存率 $<10\%$ ,中位生存时间 $<1$  年。由于间皮瘤有长达 40 年潜伏期,绝大多数间皮瘤患者确诊时已是晚期,且缺乏行之有效的治疗方案,因此迫切需要用于临床早期诊断间皮瘤的筛查方案<sup>[4]</sup>。

驱动蛋白超家族(kinesin superfamily proteins, KIFs)作为细胞内转运系统的一大组成部分,分为 14 个亚家族,其中驱动蛋白超家族 4(kinesin superfamily protein 4, KIF4)在哺乳动物中枢神经细胞中首次被发现<sup>[5]</sup>。通过原位杂交发现 KIF4 有两种亚型,分别为 KIF4A 和 KIF4B,其中 KIF4A 基因位于 10 号染色体长臂 3 区 1 带,含有 31 个外显子,编码含有 1 232 个氨基酸 140 kDa 大小的 KIF4A 蛋白。KIF4A 蛋白在 N-端头部有一个催化结构域,C-端是一个富含半胱氨酸基序的载体结合结构域,N-端和 C-端之间则是氨基酸卷曲结构。KIF4A 的染色体凝聚、DNA 修复和复制功能依赖于其亮氨酸拉链结构和半胱氨酸基序,其维持了基因的稳定性;KIF4A 可通过依赖 ATP 的水解作用沿着微管转运细胞器、蛋白质复合体和 mRNA 到特定位置;除此之外,KIF4A 还参与染色体聚合和解聚、纺锤体组装进而调控细胞有丝分裂和减数分裂<sup>[6]</sup>。为了探究 KIF4A 基因表达水平与 MPM 发生发展的相关性,本研究基于 TCGA 数据库进行 KIF4A 基因表达水平与 MPM 临床病理参数和预后相关性的分析以及在 MPM 中 KIF4A 基因与免疫细胞浸润和生存曲线的分析,还通过基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GESA)探讨了 KIF4A 基因相关通路,对于深入了解 KIF4A 基因在 MPM 中

的作用和机制具有重要意义<sup>[7]</sup>。

## 1 资料与方法

1.1 在 TCGA 数据库中下载 MPM 数据集 在 R4.2.3 软件中使用 `cgdsr` 函数包从 TCGA(<https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>)数据库下载 MPM 数据集,包括 KIF4A 基因 mRNA 表达量数据(meso\_tcga\_pan\_can\_atlas\_2018\_rna\_seq\_v2\_mrna)和其患者对应的病理资料(meso\_tcga),通过 TCGA 病例 ID 将对应的两组数据进行合并。将转录组测序数据转换为 TPM(transcripts per million mapped reads)格式,进行  $\log_2$  转化数据用于后续分析。

1.2 KIF4 基因 mRNA 表达量与 MPM 患者临床病理特征相关性分析 通过对 TCGA 数据库中的 87 例 MPM 样本的 mRNA 二代测序结果进行分析,MPM 组织样本中 KIF4A 基因的表达式为 11.53 ~ 1485.38,中位数为 305.81,以基因表达式中位数为临界值,高于临界值的 MPM 样本,定义为 KIF4A 高表达,反之则定义为 KIF4A 低表达。在 MPM 数据集中,共含有 43 例 KIF4A 基因高表达,44 例 KIF4A 基因低表达。在 R4.2.3 软件 `epicalc` 函数包分析 KIF4A 基因表达量与临床病理特征之间的相关性。

1.3 KIF4A 基因在 MPM 中的临床病理参数可视化 进入 UALCAN 官网(<https://ualcan.path.uab.edu/index.html>),选择 TCGA 模块,输入 KIF4A 基因,选择 Mesothelioma TCGA 数据集,并选择 expression 进行 explore,得到 KIF4A 基因表达水平与不同 MPM 临床分组关系的箱型图。

1.4 KIF4A 基因表达水平与 MPM 患者预后相关性分析 在 GEIPA 官网(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)内点击 survival analysis,在 gene 栏输入 KIF4A,method 选择总生存率(overall survival, OS)或无疾病进展生存率(disease free survival, DFS),保持 95%置信区间(95% confidence interval, 95% CI),最后选择 MESO 数据库,点击 plot 作图。

1.5 KIF4A 基因与 MPM 免疫浸润相关性分析 通过 TIMER 官网(<http://timer.cistrome.org/>),访问

TIMER 2.0 数据库;分别利用 immune association 中的 gene 和 outcome 功能,设置 gene expression 为 KIF4A,勾选纯度调整,肿瘤类型为 MESO,筛选有统计学意义的免疫细胞类型并输出为可视化图表保存。

1.6 基因集富集分析 把 TCGA 数据库 MPM 样本按照 KIF4A 基因 mRNA 表达量的中位数分为高表达组和低表达组,并对两个分组差异分析,根据处理后基因的 logFC 值从大到小排序,序列上部是上调的差异基因,序列下部是下调的差异基因,进行 GSEA 分析。计算基因集的富集分数(enrichment score, ES),对基因集的 ES 值显著性检验,估计 ES 的显著性。最后进行多重假设检验,根据基因集的大小对 ES 标准化得到标准化后富集分数(normalized enrichment score, NES),随后用 NES 计算假阳性率,从而得到显著富集的基因集。

1.7 统计学方法 使用 Kaplan-Meier 模型和 Log-rank 检验进行生存分析。从 TCGA 数据库下载 MPM 患者的临床病理数据集,并对 MPM 患者的临床病理资料预处理。运用  $\chi^2$  检验及 Fisher 精确概率法分析 MPM 患者临床病理参数。建立 COX 回归模型对 MPM 患者临床病理参数进行单因素和多因素分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MPM 患者 KIF4A 基因 mRNA 表达水平与临床病理参数的相关性 TCGA 数据库中 MPM 数据集的分析结果表明,KIF4A 基因 mRNA 表达水平与 MPM 患者年龄、性别、肿瘤分期等无关( $P > 0.05$ ),而与 MPM 患者肿瘤类型有关( $P < 0.05$ )。见表 1。

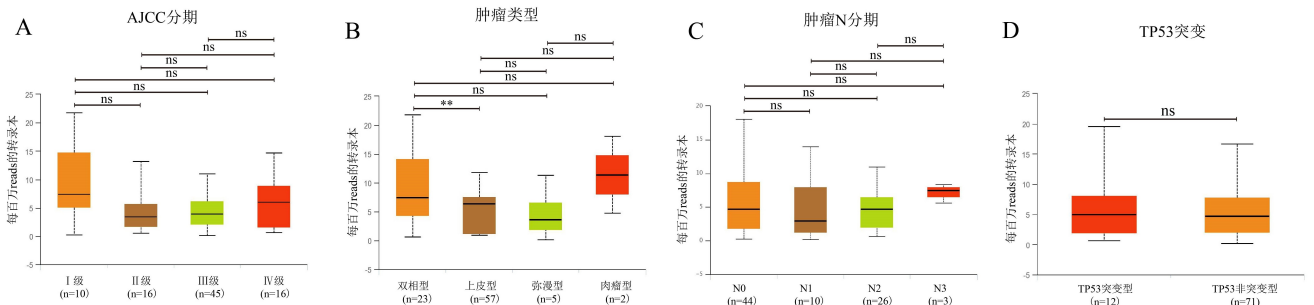
2.2 KIF4A 基因在 MPM 中的表达模式 UAL-CAN 数据库分析结果表明,KIF4A 基因表达量与 MPM 的肿瘤分期、淋巴结转移状态、TP53 基因突变状态等无关;而 KIF4A 基因表达量与 MPM 的组织学

表 1 MPM 患者 KIF4A 基因 mRNA 表达水平与临床病理参数的关系

临床病理参数	n	KIF4A 低表达	KIF4A 高表达	$\chi^2$	P
年龄/岁				0.340	0.562
≥60	54	26(48.15)	28(51.85)		
<60	33	18(54.55)	15(45.45)		
性别				0.370	0.546
女	16	7(43.75)	9(56.25)		
男	71	37(52.11)	34(47.89)		
AJCC 分期				3.040	0.386
I 期	10	3(30.00)	7(70.00)		
II 期	16	10(62.50)	6(37.50)		
III 期	45	24(53.33)	21(46.67)		
IV 期	16	7(43.75)	9(56.25)		
T 分期				1.860	0.761
T1	14	6(42.86)	8(57.14)		
T2	26	16(61.54)	10(38.46)		
T3	32	15(46.88)	17(53.13)		
T4	13	6(46.15)	7(53.85)		
TX	2	1(50.00)	1(50.00)		
N 分期				5.740	0.219
N0	44	22(50.00)	22(50.00)		
N1	10	7(70.00)	3(30.00)		
N2	26	14(53.85)	12(46.15)		
N3	3	0(0.00)	3(100.00)		
NX	4	1(25.00)	3(75.00)		
M 分期				0.810	0.669
M0	57	27(47.37)	30(52.63)		
M1	3	2(66.67)	1(33.33)		
MX	27	15(55.55)	12(44.44)		
肿瘤类型				4.290	0.048
双相型	23	7(30.43)	16(69.56)		
上皮型	62	36(58.06)	26(41.94)		
肉瘤型	2	1(50.00)	1(50.00)		

注:表内计数资料数据用[ n(%) ]表示。

分型有关,其中 KIF4A 基因表达量在上皮型 MPM 中的表达量低于双相型 MPM 中的表达量( $P = 0.006$ )。见图 1。

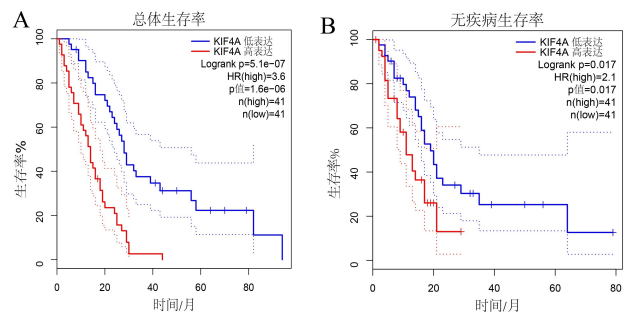


注:A. KIF4A 基因在不同间皮瘤分期中的表达情况;B. KIF4A 基因在不同间皮瘤亚型中的表达情况; C. KIF4A 基因在不同间皮瘤淋巴结转移状态的表达情况;D. KIF4A 基因在不同间皮瘤 TP53 突变状态的表达情况;\*  $P < 0.01$ , ns: no significance.

图 1 KIF4A 基因在 MPM 组织中的表达情况

2.3 KIF4A 高表达与患者预后不良有关 总体生存率(OS)分析结果显示,与 KIF4A 低表达组相比,KIF4A 高表达患者生存率随着时间延长呈现下降显著(Log-rank  $P < 0.001$ )。无疾病进展生存率(DFS)分析结果显示,与 KIF4A 低表达组相比,KIF4A 高表达组生存率也随着时间延长而下降(Log-rank  $P < 0.05$ )。由此可知,KIF4A 基因高表达提示 MPM 患者预后不良。见图 2。

2.4 影响 MPM 患者预后的单因素和多因素分析 对 87 例 MPM 患者构建 COX 临床病理参数回归模型。单因素分析结果显示,KIF4A 基因表达量、肿瘤类型与 MPM 患者预后有关( $P < 0.05$ );将 KIF4A 基因表达量和肿瘤类型纳入多因素回归分析发现:KIF4A 基因表达水平与肿瘤类型均是影响 MPM 患



注:A. KIF4A 表达量与 MPM 总体生存率的关系; B. KIF4A 表达量与 MPM 无疾病生存率的关系。  
图 2 KIF4A 基因表达量对 MPM 患者预后的影响

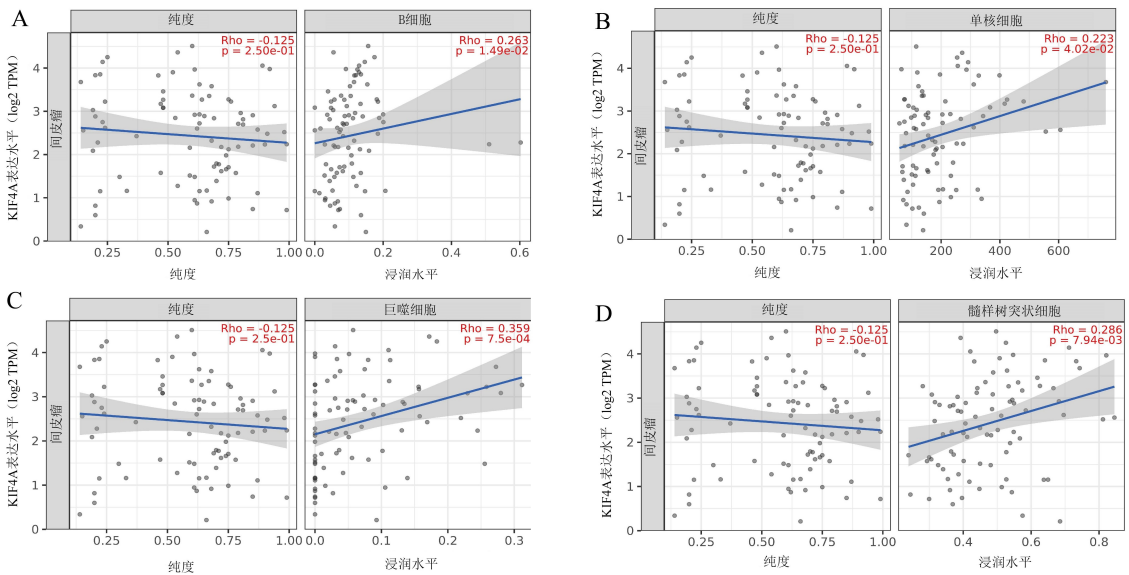
者预后的独立因素( $P < 0.05$ ),与肉瘤型 MPM 患者相比,上皮样型的 MPM 患者预后较好( $HR < 1.0$ )。见表 2。

表 2 影响 MPM 患者预后的临床病理参数单因素和多因素分析

临床病理参数	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄( $\geq 60$ 岁 vs. $< 60$ 岁)	1.32(0.81~2.17)	0.263	0.95(0.52~1.71)	0.853
性别(女性 vs. 男性)	0.89(0.49~1.60)	0.691	0.80(0.38~1.66)	0.548
AJCC 分期(vs. I 级)				
II 级	0.63(0.26~1.51)	0.300	0.49(0.08~3.20)	0.459
III 级	0.76(0.36~1.59)	0.461	0.49(0.08~3.02)	0.445
IV 级	0.71(0.30~1.67)	0.428	5.39(0.21~139.48)	0.310
T 分期(vs. T1)				
T2	0.98(0.47~2.03)	0.949	1.84(0.36~9.47)	0.465
T3	1.05(0.52~2.15)	0.883	1.58(0.33~7.65)	0.570
T4	0.77(0.33~1.83)	0.556	0.10(0.00~2.06)	0.135
TX	2.09(0.45~9.65)	0.345	6.05(0.72~50.57)	0.097
N 分期(vs. N0)				
N1	0.93(0.45~1.92)	0.837	1.4(0.48~4.07)	0.536
N2	0.81(0.46~1.41)	0.459	0.76(0.35~1.68)	0.500
N3	1.78(0.54~5.83)	0.340	0.49(0.08~2.98)	0.435
NX	1.83(0.56~6.00)	0.316	1.20(0.22~6.54)	0.829
M 分期(vs. M0)				
M1	1.94(0.46~8.14)	0.364	0.65(0.03~14.47)	0.783
MX	0.68(0.40~1.15)	0.148	0.72(0.38~1.36)	0.311
肿瘤类型(vs. 混合型)				
上皮型	0.50(0.30~0.85)	0.010	0.40(0.20~0.78)	0.007
肉瘤型	3.42(0.44~26.68)	0.240	1.67(0.19~14.53)	0.644
KIF4A 表达量(高表达 vs. 低表达)	3.55(2.13~5.91)	$< 0.001$	3.51(1.95~6.31)	$< 0.001$

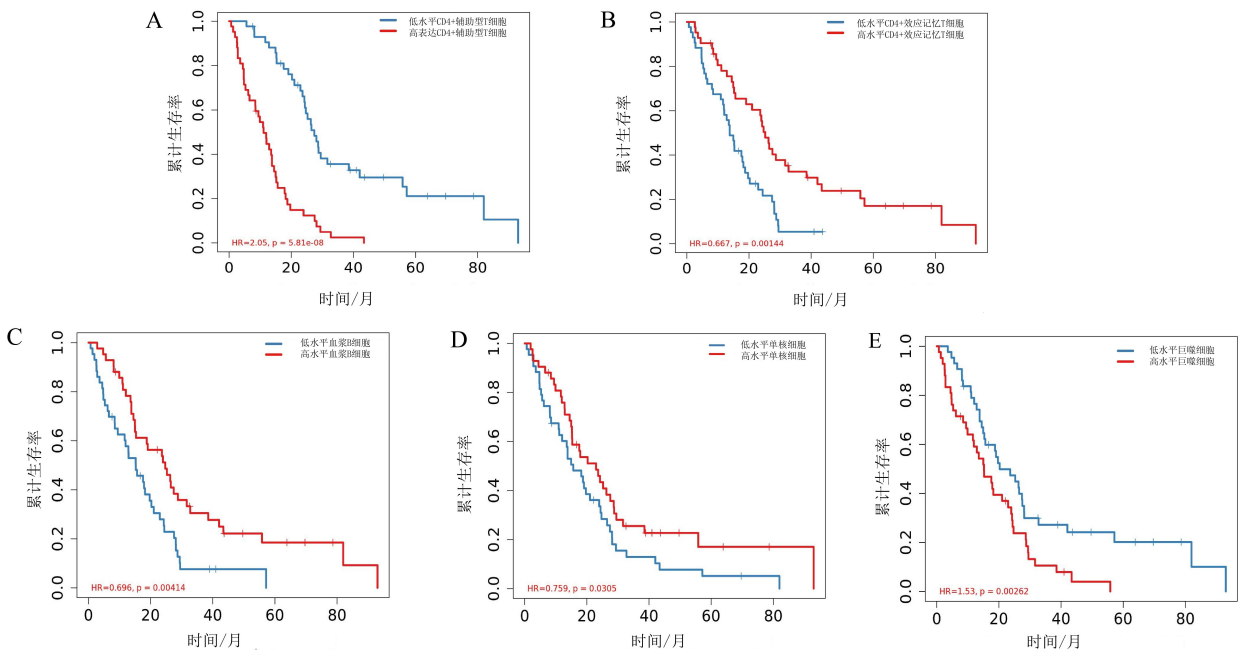
2.5 免疫细胞浸润分析和免疫细胞生存分析 在 TIMER 2.0 数据库中对 87 例 MPM 样本进行 KIF4A 基因表达量与免疫细胞浸润相关性分析和免疫细胞生存分析。分析结果表明,B 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、髓样树突状细胞与 MPM 样本中的 KIF4A 基因

表达量呈正相关。见图 3。而 CD4+辅助型 T 细胞、CD4+效应记忆 T 细胞、血浆 B 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞对 MPM 患者生存时间具有显著影响。见图 4。



注:A. B 淋巴细胞;B. 单核细胞;C. 巨噬细胞;D. 髓样树突状细胞。

图 3 KIF4A 基因的表达与 MPM 患者免疫细胞浸润的相关性



注:A. CD4+ 辅助型 T 细胞;B. CD4+ 效应记忆 T 细胞;C. 血浆 B 细胞;D. 单核细胞;E. 巨噬细胞。

图 4 MPM 患者免疫浸润细胞与 MPM 患者预后的关系分析

2.6 基因集富集分析 为探究预后模型中基因的潜在生物学功能,进一步使用 GSEA 分析来探索预后模型中基因表达相关的富集通路。依据 KIF4A 基因在 TCGA 数据集 MPM 患者中表达量的中位值将样本划分为高表达组和低表达组,使用 R 软件进行富集分析。结果发现, KIF4A 高表达组显著富集于细胞周期、DNA 的复制、蛋白酶体、同源重组、真核生物核糖体生物合成、剪接体、mRNA 监测途径,核质转运、范可尼贫血通路等通路,提示 KIF4A 基因的高表达在恶性胸膜间皮瘤中可能起的生物学功能。见图 5。

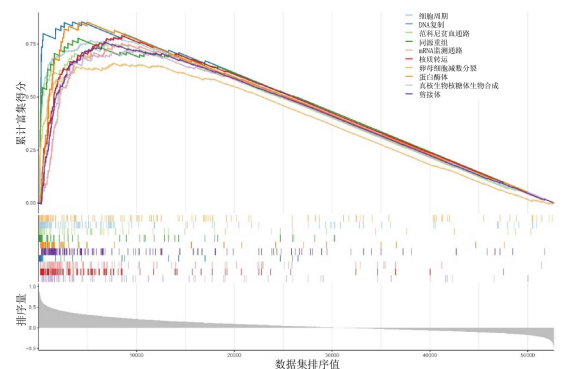


图 5 MPM 患者中 KIF4A 基因富集结果

### 3 讨论

MPM 是一种罕见但具有侵袭性的癌症,主要影响受石棉职业暴露的老年人。由于发展中国家癌症登记处覆盖不全,MPM 的全球发病率和死亡率尚未可知<sup>[8]</sup>。暴露于石棉纤维的胸膜间皮细胞容易诱导氧自由基的产生,导致慢性炎症的发展,并在活化巨噬细胞的影响下存活增殖,积累基因突变,最终发生恶性变<sup>[9]</sup>。虽然 MPM 是一种主要由职业或环境暴露石棉引起的癌症,但是仅有 5% 的石棉暴露者会发生 MPM。因此,除了石棉暴露这一因素,MPM 还与 9(9p21)、3(3p21)、22q 等染色体重排有关,由此导致一些肿瘤抑制基因如 CDKN2A、CDKN2B 和 NF2 基因突变失活<sup>[10]</sup>。另外,BRCA 相关蛋白 1(BAP1)基因的种系杂合突变,给予 MPM 更高的易感性<sup>[2]</sup>。MPM 对于传统的手术切除和放射性治疗反应有限,预后极差,是一种致死性疾病。在晚期不可切除治疗中,培美曲塞和顺铂联合治疗仍是当前唯一许可的一线化疗方案<sup>[11]</sup>。因此,迫切需要针对 MPM 的早期诊断和晚期治疗靶点。

KIF4A 作为 KIF 家族蛋白重要一员,在以微管为中心的转运系统中发挥细胞存活、运动、分裂、维持细胞形态等生物学功能。KIF4A 在许多癌症中异常表达,在肝细胞癌<sup>[12]</sup>、肺癌<sup>[13]</sup>等癌症患者中表达上调;而在胃癌中,KIF4A 低表达与肿瘤细胞的不良分化具有显著关系,过表达的 KIF4A 可抑制体外细胞生长和体内肿瘤形成<sup>[14]</sup>。由此说明,KIF4A 对于不同类型的肿瘤有着截然不同的作用机制。KIF4A 可转录抑制 Rac1/Cdc42,诱导细胞骨架的重构从而驱动胶质瘤细胞生长<sup>[15]</sup>。KIF4A 在细胞有丝分裂和减数分裂过程中,可诱导细胞非整倍体的出现,进而导致染色体重组或遗传物质异常表达,可导致肿瘤的发生发展<sup>[16]</sup>。KIF4A 还参与肿瘤细胞中的信号通路,其可活化 Hedgehog 信号通路,抑制结直肠癌细胞的自噬<sup>[17]</sup>;在食管鳞状细胞癌中,KIF4A 通过影响 Hippo 信号通路的磷酸化水平,增强食管鳞状细胞癌的增殖和迁移<sup>[18]</sup>。除此之外,KIF4A 还参与 DNA 损伤修复、免疫细胞活化、病毒蛋白细胞内交联等肿瘤发生相关活动<sup>[12]</sup>。研究表明,KIF4A 在肺癌<sup>[19]</sup>、食管鳞状细胞癌<sup>[20]</sup>、胆管癌<sup>[21]</sup>、前列腺癌<sup>[22]</sup>、宫颈癌<sup>[23]</sup>等多种肿瘤中可作为疾病预测、预后和治疗的靶点。然而,KIF4A 在 MPM 中却少有报道,本文基于 TCGA 数据库分析 KIF4A 基因在 MPM 的表达并作临床病理参数分析和 COX 单因素和多因素分析,结果提示,KIF4A 是影响 MPM 预后的危险因素,而且影响 MPM 的组织分型。由此进一步作了 KIF4A 在 MPM 中的免疫细胞浸润和免疫细胞生存分析,发现 CD4+ 辅助型 T 细

胞、CD4+ 效应记忆 T 细胞、血浆 B 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞浸润水平影响 MPM 患者的生存状态;此外,通过对 KIF4A 基因富集分析得出,KIF4A 基因参与 DNA 的复制、同源重组、蛋白酶体、细胞周期、真核生物核糖体生物合成、剪接体、mRNA 监测途径、核质转运等通路的生物学功能。HOU G J 等<sup>[24]</sup>在肝癌组织中的 GSEA 分析结果也同样表明,KIF4A 与细胞周期、DNA 复制、同源重组通路有关,这与本研究结果一致。另外,p53 信号通路在肝癌组织中的 KIF4A 高表达组显著富集<sup>[24]</sup>。以上结果提示,KIF4A 在 MPM 中具有潜在的应用价值,其有望作为诊断、治疗或预后靶点改善 MPM 患者的生存时间和生存状况。

#### 参考文献:

- [1] BARBIERI P G, SOMIGLIANA A, CHEN Y, et al. Lung asbestos fibre burden and pleural mesothelioma in women with non-occupational exposure [J]. *Ann Work Expo Health*, 2020, 64(3): 297-310.
- [2] BETTI M, ASPESI A, FERRANTE D, et al. Sensitivity to asbestos is increased in patients with mesothelioma and pathogenic germline variants in BAP1 or other DNA repair genes [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018, 57(11): 573-583.
- [3] WILK E, KRÓWCZYŃSKA M. Malignant mesothelioma and asbestos exposure in Europe: evidence of spatial clustering [J]. *Geospat Health*, 2021, 16(1): doi:10.4081/gh.2021.951.
- [4] CARBONE M, ADUSUMILLI P S, J R ALEXANDER H R, et al. Mesothelioma: scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5): 402-429.
- [5] AIZAWA H, SEKINE Y, TAKEMURA R, et al. Kinesin family in murine central nervous system [J]. *J Cell Biol*, 1992, 119(5): 1287-1296.
- [6] SHENG L, HAO S L, YANG W X, et al. The multiple functions of kinesin-4 family motor protein KIF4 and its clinical potential [J]. *Gene*, 2018, 678: 90-99.
- [7] 王珊, 欧明煜, 符蓉, 等. 基于 TCGA 数据库探索舌癌干细胞关键基因的表达及其意义 [J]. *右江民族医学院学报*, 2023, 45(1): 92-98.
- [8] BRAY F, FERLAY J, LAVERSANNE M, et al. Cancer incidence in five continents: inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(9): 2060-2071.
- [9] CARBONE M, YANG H N. Mesothelioma: recent highlights [J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(11): 238.
- [10] HILTBRUNNER S, MANNARINO L, KIRSCHNER M B, et al. Tumor immune microenvironment and genetic alterations in mesothelioma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 660039.

(下转第 885 页)

- dystrophy; longitudinal observations[J]. *Muscle Nerve*, 2010, 42(6):966-974.
- [18] MCDONALD C M, HENRICSON E K, ABRESCH R T, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 48(3):357-368.
- [19] LOTT D J, TAIVASSALO T, SENESAC C R, et al. Walking activity in a large cohort of boys with Duchenne muscular dystrophy[J]. *Muscle Nerve*, 2021, 63(2):192-198.
- [20] RODRÍGUEZ-CRUZ M, ALMEIDA-BECERRIL T, ATILANO-MIGUEL S, et al. Natural history of serum enzyme levels in duchenne muscular dystrophy and implications for clinical practice[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2020, 99(12):1121-1128.
- [21] ZHU Y L, ZHANG H L, SUN Y M, et al. Serum enzyme profiles differentiate five types of muscular dystrophy [J]. *Dis Markers*, 2015, 2015:543282.
- [22] MENDELL J R, SHILLING C, LESLIE N D, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(3):304-313.

收稿日期:2023-07-29;修回日期:2023-09-07

(上接第 873 页)

- [11] STINCHCOMBE T E. Flashback foreword: pemetrexed and cisplatin in mesothelioma[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(12):2123-2124.
- [12] ZHU C L, CHENG D Z, LIU F, et al. Hepatitis B virus upregulates the expression of kinesin family member 4A [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3):3503-3507.
- [13] ZHANG L, HUANG Q, LOU J T, et al. A novel PHD-finger protein 14/KIF4A complex overexpressed in lung cancer is involved in cell mitosis regulation and tumorigenesis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12):19684-19698.
- [14] GAO J, SAI N N, WANG C Q, et al. Overexpression of chromokinesin KIF4 inhibits proliferation of human gastric carcinoma cells both in vitro and in vivo[J]. *Tumour Biol*, 2011, 32(1):53-61.
- [15] ZHANG H, MENG S, CHU K, et al. KIF4A drives gliomas growth by transcriptional repression of Rac1/Cdc42 to induce cytoskeletal remodeling in glioma cells [J]. *J Cancer*, 2022, 13(15):3640-3651.
- [16] POSER E, CAOUS R, GRUNEBERG U, et al. Aurora promotes chromosome congression by activating the condensin-dependent pool of KIF4A [J]. *J Cell Biol*, 2019, 219(2):e201905194.
- [17] FU Y X, LI F, SUN X, et al. KIF4 enforces the progression of colorectal cancer by inhibiting the autophagy via activating the Hedgehog signaling pathway [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 731:109423.
- [18] SUN X Z, CHEN P X, CHEN X, et al. KIF4A enhanced cell proliferation and migration via Hippo signaling and predicted a poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(4):512-524.
- [19] SINGHARAJKOMRON N, YODSURANG V, SEEPHAN S, et al. Evaluating the expression and prognostic value of genes encoding microtubule-associated proteins in lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23):14724.
- [20] WANG L W, LIU G, BOLOR-ERDENE E, et al. Identification of KIF4A as a prognostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Aging*, 2021, 13(21):24050-24070.
- [21] ZHANG D Y, MA S S, SUN W L, et al. KIF4A as a novel prognostic biomarker in cholangiocarcinoma [J]. *Medicine*, 2021, 100(21):e26130.
- [22] CHEN J H, LI M Z, FANG S M, et al. KIF4A: A potential biomarker for prediction and prognostic of prostate cancer[J]. *Clin Invest Med*, 2020, 43(3):E49-59.
- [23] WU J, LI L, ZHONG H, et al. Bioinformatic and experimental analyses reveal that KIF4A is a biomarker of therapeutic sensitivity and predicts prognosis in cervical cancer patients [J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(6):1273-1284.
- [24] HOU G J, DONG C P, DONG Z H, et al. Upregulate KIF4A enhances proliferation, invasion of hepatocellular carcinoma and indicates poor prognosis across human cancer types[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4148.

收稿日期:2023-08-29;修回日期:2023-09-05