

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 5 月 8 日 第 30 卷 第 9 期 (Volume 30 Number 9)



9 / 2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



文献综述

- 381 肝素类药物防治肝硬化静脉血栓栓塞的研究进展
李喆, 许文涛, 许向波, 祁兴顺
- 387 儿童肝囊型包虫病诊治进展
孟凯, 周鸿乾, 安秀青, 王苗苗, 蔡剑平, 刘光辉, 阿吉德, 杨金煜

基础研究

- 393 Circ_0044516靶向调控miR-516a-5p对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响
方惠, 李莹, 桑怡
- 402 细胞色素P450家族成员CYP2E1, CYP3A4和CYP1A2表达与HCC发生有关并可作为HCC诊断和预后的分子标志物
唐辉, 汪笑秋
- 411 基于生物信息学分析*STMN1*基因在肝细胞癌中预后及免疫浸润的临床意义
崔玉, 运涛, 赵国刚

病例报告

- 420 口腔恶性黑色素瘤伴胃转移出血1例报道
许一帆, 金善恩

消 息

- 401 《世界华人消化杂志》栏目设置
419 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯

封面故事

高泽立, 医学博士, 主任医师, 上海医大医院消化科, 上海交通大学医学院硕士研究生导师, 从事消化内科临床及教学工作30余年, 擅长慢性胃炎、胃食道反流病及早期胃癌的诊治, 对脂肪肝、慢性肝炎、肝硬化的诊治积累了丰富的经验, 先后承担上海市科委、教委课题, 2017年参与完成科技部国家支撑计划, 近5年在国内外杂志发表相关论著10篇, 其中4篇为SCI收录。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-05-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 30 Number 9 May 8, 2022

REVIEW

- 381 Heparins for prevention and treatment of venous thromboembolism in cirrhosis: Research advances

Li Z, Xu WT, Xu XB, Qi XS

- 387 Progress in diagnosis and treatment of hepatic cystic echinococcosis in children

Meng K, Zhou HQ, An XQ, Wang MM, Cai JP, Liu GH, A JD, Yang JY

BASIC RESEARCH

- 393 Circ_0044516 inhibits cell proliferation and migration and induces apoptosis in gastric cancer cells by targeting miR-516a-5p

Fang H, Li Y, Sang Y

- 402 Cytochrome P450 family members CYP2E1, CYP3A4, and CYP1A2 are related to prognosis of HCC and can be used as molecular markers for its diagnosis

Tang H, Wang XQ

- 411 Bioinformatics analysis of clinical significance of *STMN1* gene in prognosis and immune infiltration in hepatocellular carcinoma

Cui Y, Yun T, Zhao GG

CASE REPORT

- 420 Oral malignant melanoma with gastric metastasis and hemorrhage: A case report

Xu YF, Jin SE

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 9 May 8, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Ze-Li Gao, MD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Medical Hospital, No. 39 Nijiajiao Road, Qingpu District, Shanghai 201702, China. gzeli@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 8, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

细胞色素P450家族成员CYP2E1, CYP3A4和CYP1A2表达与HCC发生有关并可作为HCC诊断和预后的分子标志物

唐辉, 汪笑秋

唐辉, 浙江中医药大学 浙江省丽水市 323000

唐辉, 丽水市人民医院介入科 浙江省丽水市 323000

汪笑秋, 丽水市人民医院肿瘤科 浙江省丽水市 323000

唐辉, 主治医师, 主要从事肿瘤及外周血管综合介入方向临床研究.

作者贡献分布: 此课题由汪笑秋设计; 研究过程、数据分析、本论文写作由唐辉、汪笑秋完成.

通讯作者: 汪笑秋, 副主任医师, 323000, 丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院. 61600313@qq.com

收稿日期: 2022-02-28

修回日期: 2022-03-21

接受日期: 2022-04-19

在线出版日期: 2022-05-08

Cytochrome P450 family members CYP2E1, CYP3A4, and CYP1A2 are related to prognosis of HCC and can be used as molecular markers for its diagnosis

Hui Tang, Xiao-Qiu Wang

Hui Tang, Zhejiang University of Chinese Medicine, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Hui Tang, Department of Interventional Surgery, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Xiao-Qiu Wang, Department of Oncology, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Qiu Wang, Deputy Chief Physician, Department of Oncology, Lishui People's Hospital. No. 15 Dazhong Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. 61600313@qq.com

Received: 2022-02-28

Revised: 2022-03-21

Accepted: 2022-04-19

Published online: 2022-05-08

Abstract BACKGROUND

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor of the digestive system, and its exact pathogenesis is unclear. Most studies believe that dysregulation of the spatiotemporal expression of multiple genes is closely related to the occurrence of HCC.

AIM

To identify the differentially expressed genes in HCC, analyze their value as molecular markers for the diagnosis of HCC, and explore the relationship between differentially expressed key genes and prognosis of HCC patients.

METHODS

The differentially expressed gene profiles in HCC patients and non-HCC liver tissues were selected from GEO database, and the differentially expressed genes were screened. The selected differential genes were clustered, and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) and protein-protein interaction (PPI) analyses were performed. At the same time, hub genes were identified from the differentially expressed genes. According to the identified HUB gene expression, the HCC patients were divided into high and low expression groups, and the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were compared between the two groups. Hub genes were then evaluated for their value in HCC diagnosis.

RESULTS

In GSE62232, GSE67764, GSE89377, and GSE112790 data sets, differentially expressed genes in HCC and normal

liver tissues were 370, 1386, 76, and 418, respectively, and a total of 37 common differentially expressed genes were found in the four data sets. These 37 differentially expressed genes are mainly enriched in recognition of apoptotic cells, transition metal ion binding, and chemical carcinogenesis. The clustering heat map of seven differentially expressed genes showed obvious clustering between tumor tissues and normal tissues. PPI topological network was plotted for the 37 differentially expressed genes, and there were 42 protein nodes and 145 action relationships in the network, with an average action degree of 6.9 and regional clustering index of 0.586, indicating significant enrichment ($P < 0.05$). CYP3A4 and CYP1A2 were the first three hub genes among the 37 differential genes. The areas under the ROC curves for HCC diagnosis based on CYP2E1, CYP3A4, and CYP1A2 alone were 0.83 (95% confidence interval [CI]: 0.74-0.93), 0.93 (95% CI: 0.88-0.97), and 0.96 (95% CI: 0.924-0.98), respectively. OS (hazard ratio [HR] = 0.57, 95% CI: 0.39-0.84; HR = 0.57, 95% CI: 0.40-0.81) and PFS (HR = 0.63, 95% CI: 0.46-0.88; HR = 0.61, 95% CI: 0.45-0.83) in the high CYP2E1 and CYP3A4 expression groups were significantly higher than those in their respective low expression groups ($P < 0.05$), while there was no statistical difference in OS or PFS in the CYP1A2 high and low expression groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

CYP2E1, CYP3A4, and CYP1A2 may be associated with the occurrence of HCC and can be applied as molecular markers for the prognosis and diagnosis of HCC.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Differentially expressed genes; Prognosis; Diagnosis; Biological information

Citation: Tang H, Wang XQ. Cytochrome P450 family members CYP2E1, CYP3A4, and CYP1A2 are related to prognosis of HCC and can be used as molecular markers for its diagnosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(9): 402-410

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/402.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i9.402>

摘要

背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是较为常见的消化系统恶性肿瘤,其确切发病机制不清。大多数研究认为多基因的时空表达失调与HCC的发生密切相关。

目的

探讨HCC差异表达基因及其作为分子标志物诊断HCC价值,同时分析差异表达关键基因与HCC患者预后关系。

方法

基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)中选取HCC与非HCC肝组织中差异表达基因谱数据,并对差异表达基因进行筛选。对筛选出的差异基因进行聚类,并进行基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)和蛋白相互作用网络(protein-protein interaction, PPI)分析;同时对差异表达基因进行关键基因(hub)鉴定。根据鉴定的hub基因表达情况分为高低表达组,比较高低表达组HCC患者总生存率(overall survival, OS)和无疾病进展生存(progression free survival, PFS)有无差异。采用hub基因为诊断依据评估hub诊断HCC的价值。

结果

GSE62232、GSE67764、GSE89377和GSE112790数据中HCC和正常肝组织中差异表达基因分别为370、1386、76和418个,四个数据集中共差异表达的基因为37个。37个差异表达基因主要富集于凋亡细胞的识别、过渡金属离子结合,KEGG信号通路富集于化学致癌作用等。37个差异基因表达水平绘制聚类热图,肿瘤组织与正常组织间聚类明显;37基因PPI拓扑网络中有42个蛋白节点,145个作用关系,平均作用度为6.9,区域聚类指数为0.586,富集显著($P < 0.05$),CYP2E1, CYP3A4和CYP1A2为37个差异基因中的前三个hub基因;以CYP2E1, CYP3A4和CYP1A2为参考诊断HCC的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积分别为0.83(95%CI: 0.74-0.93), 0.93(95%CI: 0.88-0.97)和0.96(95%CI: 0.924-0.98); CYP2E1高表达组OS(HR = 0.57, 95%CI: 0.39-0.84), PFS(HR = 0.63, 95%CI: 0.46-0.88)和CYP3A4高表达组OS(0.57, 95%CI: 0.40-0.81), PFS(0.61, 95%CI: 0.45-0.83)均显著高于低表达组,且有统计学差异($P < 0.05$),而CYP1A2高低表达组HCC患者OS和PFS无统计学差异($P > 0.05$)。

结论

CYP2E1, CYP3A4和CYP1A2可能与HCC的发生有关,并可作为HCC诊断和预后的分子标志物。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; 差异表达基因; 预后; 诊断; 生物信息

核心提要: 细胞色素P450家族成员CYP2E1, CYP3A4和CYP1A2在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者癌组织中呈现明显的差异表达并与HCC发生有关,有望成为HCC诊断和预后的分子标志物。

文献来源: 唐辉, 汪笑秋. 细胞色素P450家族成员CYP2E1, CYP3A4和CYP1A2表达与HCC发生有关并可作为HCC诊断和预后的分子标志物。

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)较为常见的消化系统恶性肿瘤。流行病学数据预计, 2021年全球范围内HCC每年新发病例为905677例, 因HCC死亡病例为830180例^[1]。目前大多数研究认为HCC的发生主要与乙肝肝硬化有关, HBV感染后造成肝细胞的持续损伤、修复、再损伤循环, 从而造成肝硬化, 继而发生癌变, 但其确切发病机制不清^[2,3]。大多数研究认为多基因的时空表达失调与HCC的发生密切相关^[4,5], 但涉及HCC有关的时空表达失调的基因众多, 不同的差异表达基因在HCC发生发展及侵袭转移等生物学过程中可能发挥不同的作用。现有的HCC发生及生物学行为相关基因有Tp53, Bcl-2, Bad-p, Bax^[6], HULC和H19等^[7]。上述基因大多被相关文献报道, 而HCC差异表达基因集及其相关的生物学功能、与预后的关系和诊断价值鲜有报道。

1 材料和方法

1.1 材料 研究采用生物信息数据库分析, 首先在基因综合表达数据库[(gene expression omnibus, GEO)中筛选HCC与正常肝组织基因表达数据, 然后对数据集中的差异表达基因进行筛选, 对筛选出的差异基因进行基因本体论(gene ontology, GO), 基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)、蛋白相互作用网络(protein-protein interaction, PPI)和聚类分析。对差异基因进行关键基因(hub基因)鉴定。Kaplan-Meier数据库对比关键基因高低表达与HCC患者预后关系。同时, 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)以hub基因为参考, 诊断HCC的价值, 图1。

研究选取(GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)、(KEGG, <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>)、蛋白相互作用拓扑网络数据库(String, <http://string-db.org/cgi/input.pl>)、肿瘤生存分析数据库(Kaplan-Meier, <http://kmplot.com/analysis/index.php?p=service>), 作为本次研究的主要数据来源。

1.2 方法 GEO数据库中检索HCC基因表达数据集, 检索词为“Hepatocellular carcinoma (HCC)/liver cancer”, 种属为“human”。进一步对检索到的结果进行筛选, 选取GSE62232^[8]、GSE67764^[9]、GSE89377^[10]和GSE112790^[11]四个数据集进行分析。根据数据集中HCC与正常肝组织中基因表达谱情况进行筛选, 筛选条件为HCC组和正常组中上调或下调超过2个拷贝的基因, 且 $P < 0.05$; 分

表 1 纳入分析的4个数据基本特征

数据集	提交者	地区	种属	标本		
				HCC	正常	合计
GSE62232	Schulze ^[8]	法国	人类	81	10	91
GSE67764	Yang ^[9]	中国	人类	6	3	9
GSE89377	Shen ^[10]	韩国	人类	40	13	53
GSE112790	Shimada ^[11]	日本	人类	183	15	198

HCC: 肝细胞癌。

别对GSE62232、GSE67764、GSE89377和GSE112790数据集中的差异基因进行重叠分析, 选取公差异表达基因, 并绘制Venn图。在STRING数据库中对筛选出的共差异表达基因进行蛋白相互作用拓扑网络构建, 构建条件为: 数据来源Textmining, co-expression, gene function和co-occurrence; 相互作用关系系数 ≥ 0.4 ; 相互作用蛋白不高于20个。在KEGG数据库中对筛选出的差异表达基因相关信号通路进行分析富集。物种选择“human”; 通路包含: 代谢、遗传信息、环境信息、细胞过程、人类疾病和药物开发等。采用Cytoscapev3.7.2软件对拓扑网络中的hub基因进行筛选关键hub基因, 筛选依据为node-score。在GSE112790数据中, 根据HCC与正常肝组织37个差异基因表达水平绘制聚类热图, 条件为: 行距离: 欧氏距离; 列距离: 欧氏距离。

统计学处理 相关统计分析采用R软件进行, 计量资料应用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 肿瘤组织与正常组织比较采用 t 检验; 计数采用率表示, 应用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC差异表达基因筛选 选取了GSE62232、GSE67764、GSE89377和GSE112790数据为研究对象, 四个数据集基本特征见表1。HCC和正常肝组织中差异表达基因分别为370、1386、76和418(图2), 四个数据集中共差异表达的基因为37个(图3)。

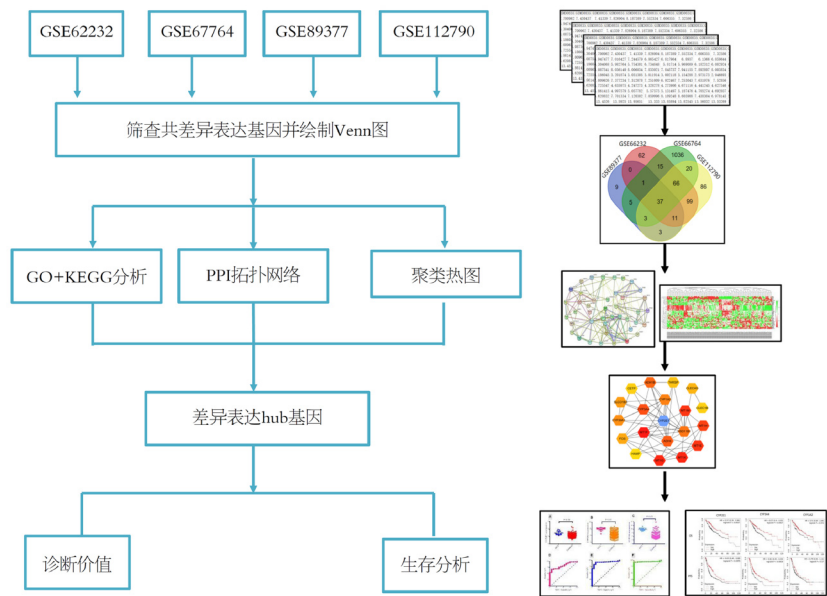
2.2 差异表达基因GO及KEGG分析 筛选出的37个差异表达基因生物学过程主要富集于代谢过程、凋亡细胞的识别和细胞金属离子的反应; 细胞定位于转录因子ap-1复合体和高密度脂蛋白粒子; 生物学过程主要为过渡金属离子结合、芳香化酶活性和雌激素2-hydroxylase活性等, 见表2。KEGG信号通路富集于细胞色素P450对外来生物的代谢、化学致癌作用和药物代谢-细胞色素P450等, 见表3。

2.3 差异表达基因聚类分析 根据HCC与正常肝组织37个差异基因表达水平绘制聚类热图, 肿瘤组织与正常组织间聚类明显, 见图4。

表 2 差异表达基因GO富集

GO	基因数	背景基因	强度	P value
生物学过程				
铜离子解毒	6	14	2.3	7.37E-09
极低密度脂蛋白颗粒重塑	3	9	2.19	0.00087
脂质羟基化	2	7	2.12	0.0388
生物碱代谢过程	2	7	2.12	0.0388
凋亡细胞的识别	2	7	2.12	0.0388
细胞对铜离子的反应	7	27	2.08	3.68E-09
细胞对锌离子的反应	6	23	2.08	4.45E-08
对促红细胞生成素的反应	2	8	2.07	0.0436
细胞对镉离子的反应	8	37	2	7.77E-10
细胞成分				
转录因子ap-1复合物	3	4	2.54	0.00078
高密度脂蛋白颗粒	4	29	1.81	0.00087
分子功能				
过渡金属离子结合	13	1076	0.75	0.0013
类固醇羟化酶活性	4	36	1.71	0.0041
类固醇结合	5	104	1.35	0.0061
芳香化酶活性	3	24	1.77	0.0337
锌离子结合	9	811	0.71	0.0425
阳离子结合	21	4242	0.36	0.0425
雌激素2-羟化酶活性	2	5	2.27	0.0425

GO: 基因本体论.



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i9.402 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 研究流程图. GO: 基因本体论; KEGG: 基因组百科全书; PPI: 蛋白相互作用网络.

2.4 PPI拓扑网络及hub基因 37个HCC与正常肝组织差异表达基因绘制PPI拓扑网络, 网络中有42个蛋白节点, 145个作用关系, 平均作用度为6.9, 区域聚类指数为0.586, 富集显著($P<0.05$), 见图5. Cytoscapev3.7.2软件对拓扑网络中的hub基因进行筛选, *CYP2E1*, *CYP3A4*和

*CYP1A2*为37个差异基因中的前三个hub基因, 见图6.

2.5 Hub基因诊断HCC价值 三个hub基因*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*在HCC组织中的表达水平明显高于正常对照组织($P<0.05$), 见图6. 以*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*为参考诊断HCC的ROC曲线下面积分别

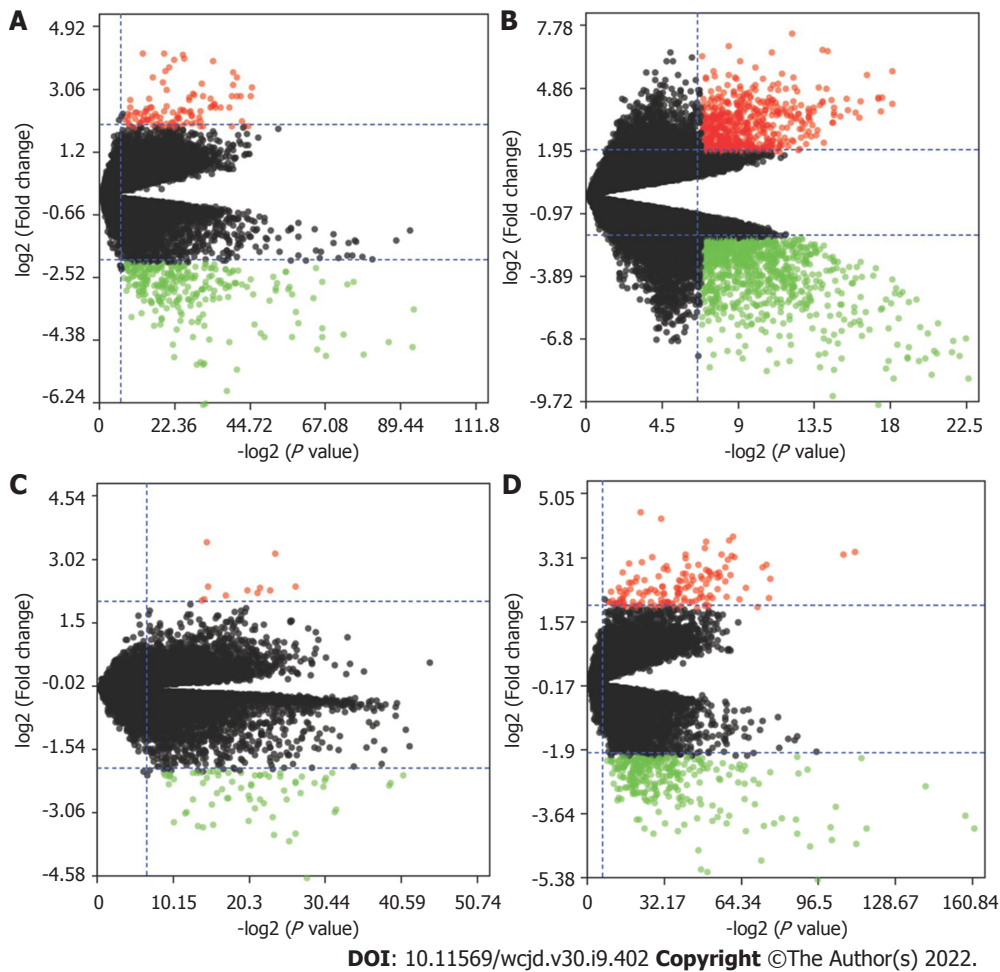


图 2 HCC差异表达基因筛选火山图. A: GSE62232数据集; B: GSE67764数据集; C: GSE89377数据集; D: GSE112790数据. HCC: 肝细胞癌.

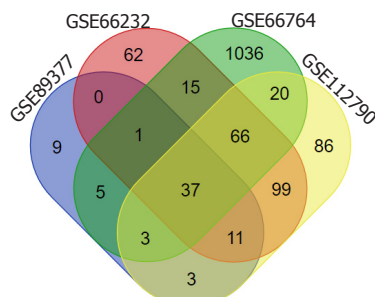


图 3 四个数据集中共差异表达基因的Venn图.

为0.83(95%CI: 0.74-0.93), 0.93(95%CI: 0.88-0.97)和0.96(95%CI: 0.924-0.98), 见图7.

2.6 Hub基因与HCC预后分析 *CYP2E1*高表达组总生存率(overall survival, OS)(HR = 0.57, 95%CI: 0.39-0.84), 无疾病进展生存(progression free survival, PFS)(HR = 0.63, 95%CI: 0.46-0.88)和*CYP3A4*高表达组OS(0.57, 95%CI: 0.40-0.81), PFS(0.61, 95%CI: 0.45-0.83)均显著高于低表达组且有统计学差异($P < 0.05$), 而*CYP1A2*高低表达组HCC患者OS和PFS无统计差异($P > 0.05$), 见图8.

3 讨论

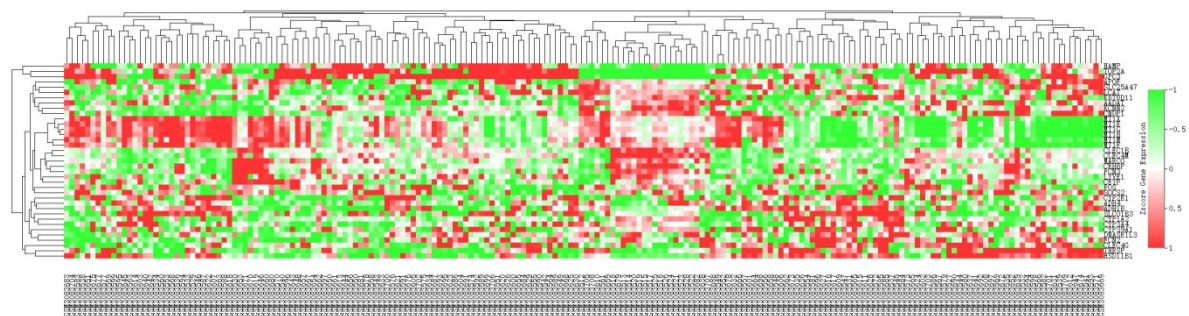
HCC是临床上较为常见的实体恶性肿瘤, 在常见的癌症中排名第六, 癌症相关死亡原因排名第四^[12]乙肝病毒感染(hepatitis B virus, HBV)导致的肝硬化是HCC的最常见原因^[13,14] 我国是HBV感染大国, HBV感染人数众多, 因而HCC的发生率也较高. HCC的预后极差, 5年生存率低于30%, 同时也缺乏有效的早期诊断方法^[15] 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是HCC早期诊断和术后监测复发的重要血清标志物, 但其可受到其他因素如妊娠、急慢性肝损伤等的影响而降低其诊断的敏感性和特异性^[16] 同时, AFP明显升高后, HCC已形成和发展为非早期, 其作为早期预警或高危人群检测的指标效果并不理想.

近年来随着分子生物和高通量测序、芯片技术的发展, HCC发生、发展、侵袭转移、预后和诊断等分子标志物成为了研究热点. 对HCC患者和正常人群进行高通量差异表达基因的筛选, 并对筛选的结果进一步分析, 有望鉴定出HCC特异表达基因谱, 为HCC的诊断、预后、靶向药物研发提供新的靶点和思路. 为了筛选HCC和健康人体肝脏组织之间的差异表达基因(different

表 3 差异表达基因KEGG功能富集

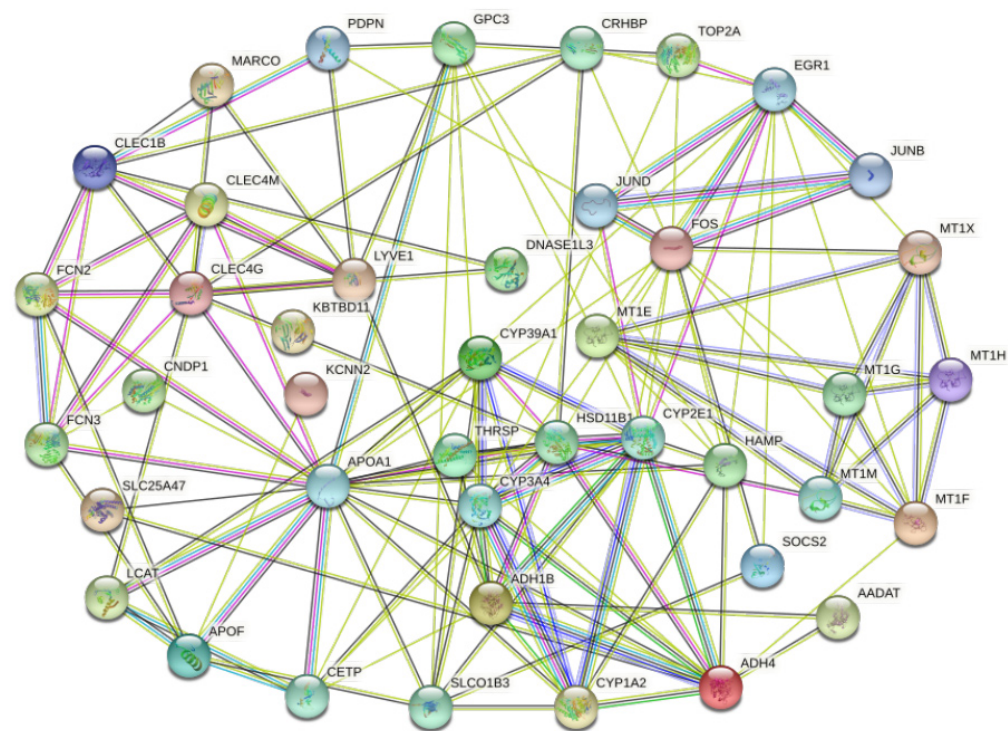
KEGG富集	基因数	背景基因	强度	P value
细胞色素P450对外源性物质的代谢	6	69	1.61	5.45E-06
化学致癌	6	75	1.57	5.45E-06
矿物吸收	5	58	1.6	3.42E-05
药物代谢-细胞色素P450	5	64	1.56	4.06E-05
类固醇激素生物合成	4	59	1.5	0.0009
视黄醇代谢	4	64	1.46	0.001
亚油酸	3	29	1.68	0.0028
胆固醇代谢	3	48	1.46	0.0101

KEGG: 基因组百科全书.



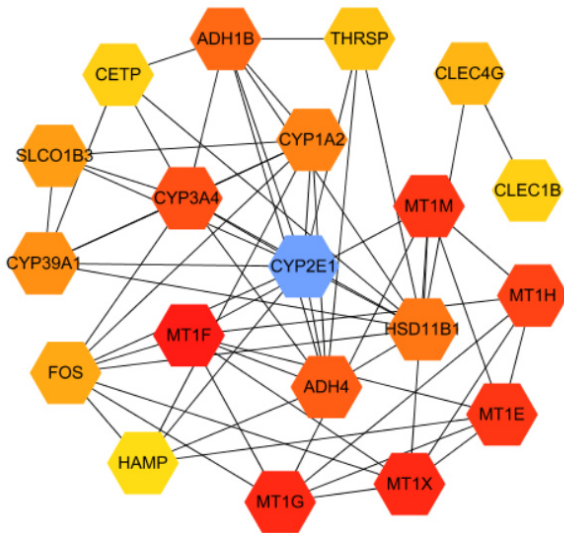
DOI: 10.11569/wjcd.v30.i9.402 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4 GSE112790数据集中差异表达的37个基因聚类热图.



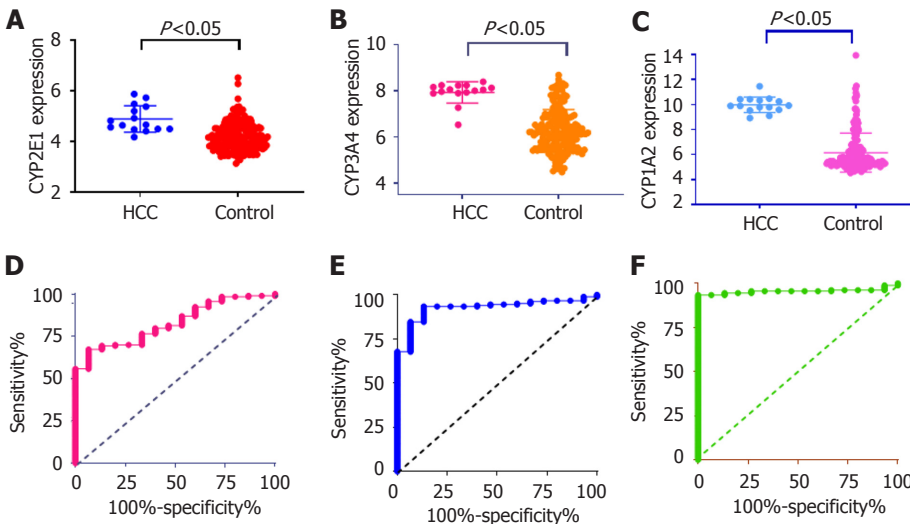
DOI: 10.11569/wjcd.v30.i9.402 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 5 37个差异表达基因PPI拓扑网络图. PPI: 蛋白相互作用网络.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i9.402 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 6 37个差异表达基因中hub基因拓扑网络图.



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i9.402 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 7 三个hub基因差别表达及ROC曲线图. A: *CYP2E1*差异表达散点图; B: *CYP3A4*差异表达散点图; C: *CYP1A2*差异表达散点图; D: *CYP2E1*诊断HCC的ROC曲线; E: *CYP3A4*诊断HCC的ROC曲线; F: *CYP1A2*诊断HCC的ROC曲线. HCC: 肝细胞癌; ROC: 受试者工作特征曲线.

expressed genes, DEGs), 我们从GEO数据库中下载了4个基因表达谱, 以获得HCC组织和正常组织样本之间的DEGs. 通过GO注释和KEGG信号通路富集, 对所选的DEGs进行潜在功能分析. 同时, 对差异表达基因进行了聚类分析, 并利用Cytoscape软件构建蛋白-蛋白相互作用拓扑网络核心基因, 寻找与HCC相关的枢纽基因. 使用在线数据库Kaplan-Meier plotter对这些关键hub基因进行生存分析, 评估其高低表达与HCC患者预后关系. 研究结果共纳入了4个数据集GSE62232、GSE67764、GSE89377和GSE112790中HCC和正常肝组织中差异表达基因分别为370、1386、76和418, 四个数据集中共差异表达的基因为37个. 37个差异表达基因主要富集于

凋亡细胞的识别、过渡金属离子结合, KEGG信号通路富集于化学致癌作用等. *CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*为37个差异基因中的前三的hub基因; 分别以*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*为参考诊断HCC的ROC曲线下面积分别为0.83, 0.93和0.96, 其诊断效能均较高; *CYP2E1*、*CYP3A4*高表达组OS和PFS均显著高于低表达组且有统计学差异($P < 0.05$), 而*CYP1A2*高低表达组HCC患者OS和PFS无统计差异.

CYP2E1, *CYP3A4*和*CYP1A2*均为细胞色素P450 (cytochrome P450)家族成员. 既往有文献报道*CYP2E1*表达与胃癌、膀胱癌等预后有关^[2,17], 而*CYP2E1*表达与HCC相关性鲜有报道. 细胞色素P450酶负责药物、外源

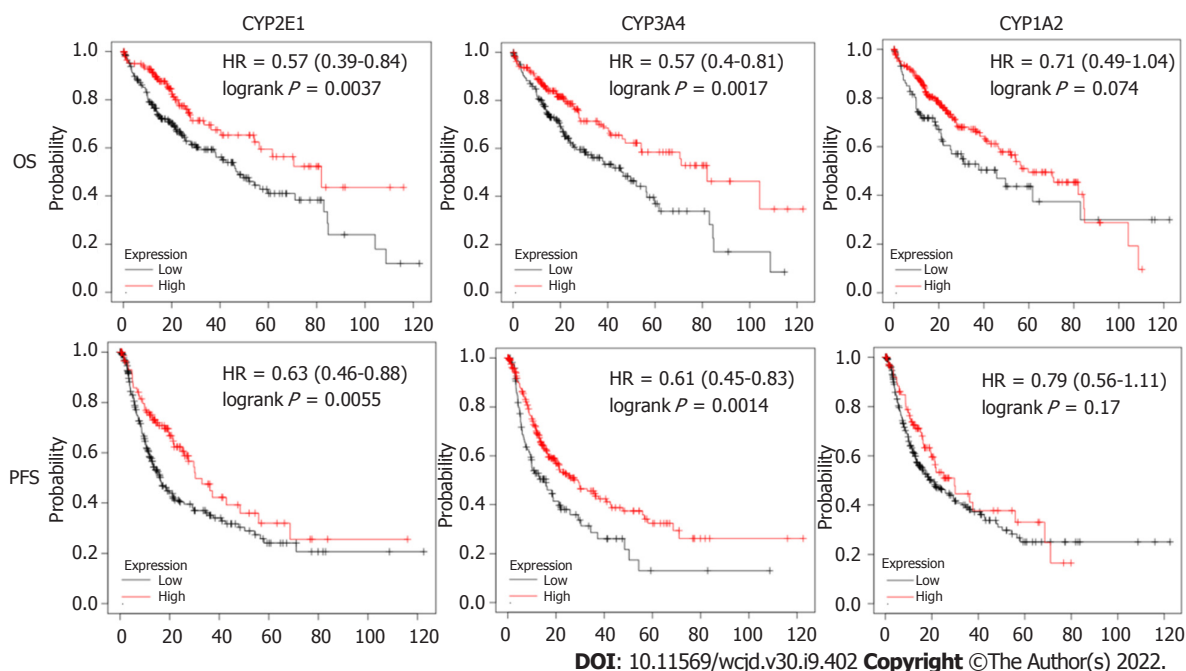


图 8 三个hub基因差别与HCC预后关系的生存曲线. HCC: 肝细胞癌; OS: 总生存率; PFS: 无疾病进展生存.

物质和内源性物质的生物转化. 这种酶活性可以由内在和外在因素调节, 从而改变机体对药物或某些毒性物质的反应. 从巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞释放的促炎性细胞因子, 如白细胞介素-1(interleukin 1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等能够在导致细胞色素P450酶抑制或活化的. 上述细胞也存在于肿瘤微环境中, 参与癌症的发展. 在本研究中我们发现CYP2E1高表达者OS和PFS优于低表达者, 因而提示CYP2E1可能为HCC生存的优势基因, 可作为HCC术后预后较好的标记物. 同时CYP2E1也可作为HCC诊断的分子标记物, 其诊断HCC的ROC曲线下面积高达0.83. CYP3A4与肿瘤的生物功能及预后亦有报道, 但和HCC的关系报道不多. 我们的研究也提示CYP3A4高表达与HCC预后较好有关.

然而本文存在一定的局限性, 首先研究结论主要基于生物信息数据库分析, 其结果和结论的可靠性需要进一步相关临床和基础试验进行证实. 其次, 欧美和日本HCC患者多有HCV感染背景, 而中国HCC患者多为HBV感染背景, 单纯HBV背景或HCV背景的HCC患者数据对研究中所获结果是否存在不同有待补充相关临床研究数据证实.

4 结论

综上, CYP2E1, CYP3A4和CYP1A2可能与HCC发病有关, 并可作为HCC诊断和预后的分子标志物.

文章亮点

实验背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是较为常见的消化系统恶性肿瘤, 预后差, 5年生存率低. 然而, 虽然HCC的发生与乙肝病毒感染有关, 但确切发病机制目前仍不十分清楚. 近年来已有研究提示HCC的发生与多基因的时空表达失调密切相关.

实验动机

采用生物信息数据深度挖掘方法探寻HCC差异表达基因及其作为分子标志物诊断肝癌的临床价值, 同时进一步探讨差异表达关键基因与HCC患者预后关系, 评估差异表达基因作为HCC预后分子标志物的可行性.

实验目标

探讨HCC差异表达基因及其与患者预后关系, 同时分析差异表达基因作为HCC诊断分子标志物的价值.

实验方法

首先采用生物信息分析技术在基因综合表达数据库(gene expression omnibus, GEO)中选取HCC与非HCC肝组织中差异表达基因谱数据. 对筛选出的差异基因进行聚类, 基因注释及蛋白网络分析, 并鉴定差异表达基因进行关键基因(hub). 根据hub基因表达分为高低表达组, 比较高低表达组HCC患者总生存率(overall survival, OS)和无疾病进展生存(progression free survival, PFS)有无差

异并评估hub诊断HCC的敏感性和特异性。

实验结果

HCC在四个数据集中共差异表达的基因为37个。37个差异表达基因主要富集于凋亡细胞的识别、过渡金属离子结合, KEGG信号通路富集于化学致癌作用等。*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*为37个差异基因中的前三个hub基因; *CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*为参考诊断HCC的AUC分别为0.83(95%CI: 0.74-0.93), 0.93(95%CI: 0.88-0.97)和0.96(95%CI: 0.924-0.98); *CYP2E1*高表达组OS(HR = 0.57, 95%CI: 0.39-0.84), PFS(HR = 0.63, 95%CI: 0.46-0.88)和*CYP3A4*高表达组OS(0.57, 95%CI: 0.40-0.81), PFS(0.61, 95%CI: 0.45-0.83)均显著高于低表达组, 且有统计学差异($P < 0.05$)。

实验结论

细胞色素P450家族成员*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*差异表达与HCC发生有关, 有望成为HCC诊断和预后的分子标志物。

展望前景

本研究通过生物信息数据挖掘技术发现细胞色素P450家族成员*CYP2E1*, *CYP3A4*和*CYP1A2*差异表达与HCC发生有关, 并可作为HCC诊断和预后的潜在生物学标记物。然而, 研究结果和结论主要基于相关的数据库生物信息学分析, 缺乏组织标本和细胞学验证结果。后续应补充临床组织标本和相关细胞学试验, 对研究结果和结论进行进一步的验证。

5 参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249 [PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660]
- Yin X, Xiong W, Wang Y, Tang W, Xi W, Qian S, Guo Y. Association of CYP2E1 gene polymorphisms with bladder cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11910 [PMID: 30278485 DOI: 10.1097/MD.00000000000011910]
- Liu Y, Guo LW, Xu HF, Kang RH, Zheng LY, Zhang LY, Chen Q, Sun XB, Zhang SK, Qiao YL. Risk of Liver Cirrhosis in HBV/HCV-Infected Individuals with First-Degree Relatives Who Have Liver Cancer: Development and Validation of a Simple Model. *Cancer Prev Res (Phila)* 2022; 15: 111-120 [PMID: 34675066 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0220]
- Li Y, Xiao F, Li W, Hu P, Xu R, Li J, Li G, Zhu C. Overexpression of Opa interacting protein 5 increases the progression of liver cancer via BMP2/JUN/CHEK1/RAC1 dysregulation. *Oncol Rep* 2019;

- 41: 2075-2088 [PMID: 30816485 DOI: 10.3892/or.2019.7006]
- Liu T, Yang H, Fan W, Tu J, Li TWH, Wang J, Shen H, Yang J, Xiong T, Steggerda J, Liu Z, Nouredin M, Maldonado SS, Annamalai A, Seki E, Mato JM, Lu SC. Mechanisms of MAFG Dysregulation in Cholestatic Liver Injury and Development of Liver Cancer. *Gastroenterology* 2018; 155: 557-571.e14 [PMID: 29733835 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.032]
- Chang CS, Huang SM, Lin HH, Wu CC, Wang CJ. Different expression of apoptotic proteins between HBV-infected and non-HBV-infected hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 2061-2068 [PMID: 18251160 DOI: 10.1016/s0033-8389(05)70186-x]
- Yang Z, Lu Y, Xu Q, Tang B, Park CK, Chen X. HULC and H19 Played Different Roles in Overall and Disease-Free Survival from Hepatocellular Carcinoma after Curative Hepatectomy: A Preliminary Analysis from Gene Expression Omnibus. *Dis Markers* 2015; 2015: 191029 [PMID: 26136615 DOI: 10.1155/2015/191029]
- Schulze K, Imbeaud S, Letouze E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, Meiller C, Shinde J, Soysouvanh F, Calatayud AL, Pinyol R, Pelletier L, Balabaud C, Laurent A, Blanc JF, Mazzaferro V, Calvo F, Villanueva A, Nault JC, Bioulac-Sage P, Stratton MR, Llovet JM, Zucman-Rossi J. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 2015; 47: 505-511 [PMID: 25822088 DOI: 10.1038/ng.3252]
- Yang Y, Guo Y, Tan S, Ke B, Tao J, Liu H, Jiang J, Chen J, Chen G, Wu B. β -Arrestin1 enhances hepatocellular carcinogenesis through inflammation-mediated Akt signalling. *Nat Commun* 2015; 6: 7369 [PMID: 26077142 DOI: 10.1038/ncomms8369]
- Shen Q, Eun JW, Lee K, Kim HS, Yang HD, Kim SY, Lee EK, Kim T, Kang K, Kim S, Min DH, Oh SN, Lee YJ, Moon H, Ro SW, Park WS, Lee JY, Nam SW. Barrier to autointegration factor 1, procollagen-lysin, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 3, and splicing factor 3b subunit 4 as early-stage cancer decision markers and drivers of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 1360-1377 [PMID: 2959470 DOI: 10.1002/hep.29606]
- Shimada S, Mogushi K, Akiyama Y, Furuyama T, Watanabe S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Tanabe M, Wands JR, Tanaka S. Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine* 2019; 40: 457-470 [PMID: 30598371 DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.058]
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 何倩玉, 李俊峰, 毛小荣. 慢性HBV感染相关性肝癌发生的突变基因研究. *肝脏* 2021; 26: 811-814 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2021.07.027]
- 贾红宇, 刘克洲. 慢性HBV感染免疫耐受期抗病毒治疗有益于预防肝硬化和肝癌的发生. *临床肝胆病杂志* 2021; 37: 1024-1025 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.05.007]
- Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 271-285 [PMID: 10518307 DOI: 10.1055/s-2007-1007117]
- Tzartzeva K, Singal AG. Testing for AFP in combination with ultrasound improves early liver cancer detection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 947-949 [PMID: 30118333 DOI: 10.1080/17474124.2018.1512855]
- Wang RY, Chen XW, Zhang WW, Jiang F, Liu MQ, Shen XB. CYP2E1 changes the biological function of gastric cancer cells via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Mol Med Rep* 2020; 21: 842-850 [PMID: 31974627 DOI: 10.3892/mmr.2019.10890]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

