

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.02.005

· 基础研究 ·

基于生物信息学分析的食管鳞状细胞癌关键枢纽基因的筛选及验证

郭艳丽, 梁晓亮, 邝钢, 吴璇, 康小亮, 董稚明, 沈素朋, 梁佳, 郭炜(河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理学研究室, 河北 石家庄 050011)

[摘要] **目的:** 采用多种生物信息学分析工具, 筛选与食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)发生发展相关的枢纽基因(Hub gene), 并分析其生物学功能。**方法:** 选取 GEO 食管鳞状细胞癌芯片数据 GSE100942 为研究对象, 采用 GEO2R 软件对数据进行处理和分析, 筛选差异表达基因, 并通过生物信息学工具 DAVID、String、Cytoscape 构建差异表达基因的蛋白互作网络并筛选 Hub 基因; 应用 GO 及 KEGG 进行生物功能富集分析; 同时通过网络工具 MiRDB 寻找可能调控 Hub 基因的 miRNA, 并构建 Hub 基因-miRNA 调控网络; 利用 GEPIA 在线分析工具对筛选基因的表达和患者生存情况进行验证。**结果:** 分析 GSE100942 芯片数据共筛选出 1229 个表达差异达 2 倍以上及 223 个表达差异达 4 倍以上的差异基因, 以及在食管癌组织中表达均上调的 20 个 Hub 基因; 功能富集分析显示这些差异基因主要富集到了癌症相关通路, 并主要参与了细胞分裂及有丝核分裂等生物学过程; 从 Hub 基因进一步鉴定了 DLGAP5、BUB1B、TPX2、TTK、CDC20、CCNB2、AURKA、DEPDC1 为食管鳞状细胞癌相关的 8 个关键 Hub 基因, 他们参与了细胞增殖、细胞周期、信号通路等重要生物学过程。通过构建的 miRNA 调控网络分析, 鉴定了 CEP55、ECT2、NEK2、DEPDC1 及 NUSAP1 等 5 个 Hub 基因受该网络高度调控。**结论:** 基因芯片结合生物信息学方法能够有效分析与食管鳞状细胞癌发生发展相关的差异表达基因, 筛选出的 20 个 Hub 基因和其中的 8 个关键基因可为进一步研究食管鳞状细胞癌发病的分子机制及分子标志物的筛选提供理论指导。

[关键词] 食管鳞状细胞癌; 生物信息学分析; 枢纽基因; GSE100942

[中图分类号] R730.5; R734 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)02-0166-07

Screening and verification of key Hub genes in esophageal squamous cell carcinoma based on bioinformatics analysis

GUO Yanli, LIANG Xiaoliang, KUANG Gang, WU Xuan, KANG Xiaoliang, DONG Zhiming, SHEN Supeng, LIANG Jia, GUO Wei (Pathology Laboratory of Hebei Cancer Institute, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050011, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To screen the Hub genes associated with the occurrence and development of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and to analyze their biological functions by using various bioinformatics analysis tools. **Methods:** ESCC chip profile GSE100942 from GEO database was used as study subject; GEO2R tool was used to analyze the data and to screen the differentially expressed genes (DEGs), and the bioinformatics tools (DAVID, String, Cytoscape) were further used to construct protein-protein interaction (PPI) network and identify the key Hub genes. GO and KEGG were used for the biological function enrichment analysis. In the meanwhile, MiRDB was applied to identify the miRNAs that might regulate Hub genes and to construct Hub gene-miRNA network. Importantly, the expression of DEGs and the patient survival were verified by the GEPIA analysis tool. **Results:** By analyzing GSE100942 database, a total of 1229 DEGs with difference of 2 times and 223 DEGs with difference of 4 times were screened out. In addition, 20 Hub genes, which were all up-regulated in ESCC tissues, were also identified. The functional enrichment analysis showed that these DEGs were mainly enriched in cancer related pathways and involved in cell division and mitotic nuclear division. Among those 20 Hub genes, DLGAP5, BUB1B, TPX2, TTK, CDC20, CCNB2, AURKA and DEPDC1 were identified as 8 key Hub genes that related with ESCC, and involved in many important biological processes, such as cell proliferation, cell cycle and signal pathway. Five Hub genes, CEP55, ECT2, NEK2, DEPDC1 and NUSAP1, were identified to be highly regulated by the miRNA regulatory network. **Conclusion:** Microarray combined with bioinformatics can effectively analyze the DEGs associated with the occurrence and develop-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81472335); 河北省医学科学研究重点课题计划项目(No. 20170698)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81071846), and the Key Project of Medical Science Research in Hebei Province(No. 20170698)

[作者简介] 郭艳丽(1980-), 女, 博士, 副主任医师, 主要从事肿瘤病因学研究, E-mail: yanli800224@163.com

[通信作者] 郭炜(GUO Wei, corresponding author), 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤病因学研究, E-mail: guowei7303@163.com

ment of ESCC. The identification of the 20 Hub genes and the 8 key Hub genes can provide theoretical guidance for further research on the molecular mechanism and molecular marker screening of ESCC.

[Key words] esophageal squamous cell carcinoma; bioinformatics analysis; Hub genes; GSE100942

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(2): 166-172. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.02.005]

食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是我国的高发肿瘤,其发病率和病死率一直居高不下。筛查与食管癌发生相关的异常基因表达谱,构建异常基因相互作用网络,并进一步寻找该网络中连接度较高的枢纽基因,对于明确食管鳞癌发病原因、寻找早期预警标志物及治疗靶标均具有重要意义。本研究以 GEO 数据库(Gene Express Omnibus, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)中食管鳞癌基因表达谱芯片数据 GSE100942 为分析材料,筛选食管鳞癌及癌旁非肿瘤组织的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),并对差异基因进行聚类分析及功能富集分析,并进一步构建蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络及 miRNA 调控网络,筛选出与食管鳞癌发生密切相关的关键 Hub 基因,旨在进一步识别鉴定食管鳞癌发生发展中的靶基因,为食管鳞癌发病分子机制的明确及分子标志物的筛选提供理论指导。

1 材料与方法

1.1 研究工具和对象

隶属于美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)的基因表达数据库 GEO,是当今全球最大、最全面的公共数据资源平台^[1]。本研究选取 GEO 数据库中 GSE100942 基因表达谱芯片数据为研究对象,该芯片为 Affymetrix 人基因组 U133 2.0 芯片 [HG-U133_Plus_2](安捷伦 GPL570 平台)。GSE100942 数据集共包括 4 对食管鳞癌组织及其对应的癌旁非肿瘤组织(#301, #327, #351, #363)。

1.2 差异基因分析

应用在线分析工具 GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)对食管鳞癌及对应的癌旁组织进行 DEGs 分析。GEO2R^[2]是一个基于 R 语言程序的数据集分析工具,能够对相同实验条件下的两组样品进行对比,筛选 DEGs。基因表达的差异用差异倍数(fold change, FC)表示。本研究设定的筛选标准分别为 $P < 0.05$, $|\log FC| \geq 1$ (筛选表达差异大于等于 2 倍的 DEGs);或 $P < 0.05$, $|\log FC| \geq 2$ (筛选表达差异大于等于 4 倍的 DEGs)。

1.3 PPI 网络构建

利用在线数据分析软件 STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes)来分析蛋白质相

互作用对,并构建 PPI 网络。将最低相互作用分值选择为高可信度,即选择可信度得分 > 0.7 的相互作用进行研究。利用 Cytoscape 软件对网络数据进行可视化分析,选择连通度分值 > 2 的节点进行进一步分析。

1.4 以 MCODE 方法分析筛查食管鳞癌的 Hub 基因

MCODE 分析(molecular complex detection)是检测 PPI 网络中紧密连接区域的一种方法。本研究使用 MCODE 分析从构建的 PPI 网络中选取最重要的模块进行进一步分析。

1.5 差异基因的功能富集

将 DEGs 数据导入 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>)在线网络生物信息学分析网站,利用 GO 分析(gene ontology analysis)和 KEGG(kyoto encyclopedia of genes and genomes)对 DEGs 进行功能富集^[3-4],分析这些基因主要参与的生物学过程以及主要涉及的肿瘤相关通路,以错误发现率(false discovery rate, FDR) < 0.05 作为入选标准。

1.6 Hub 基因的表达验证及患者生存分析

GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>)是一种包含了来源于 TCGA 及 GTEx 数据库中的 9736 个肿瘤组织及 8587 个正常组织数据的在线分析网站。本研究应用 GEPIA 数据分析工具对筛选得到的 Hub 基因进行表达水平的验证及患者生存分析。

1.7 Hub 基因的 miRNA 调控网络的构建

从 MiRDB (<http://mirdb.org>)数据库下载可能调控 Hub 基因的 miRNA,并将 miRNA 与靶基因的作用评分低于 80 分的进行删除。利用 Cytoscape 软件构建 Hub 基因-miRNA 调控网络。

1.8 统计学处理

应用上述方法中介绍的各种数据分析软件,对所筛查的各种信息数据进行统计分析。

2 结果

2.1 食管鳞癌及癌旁组织中差异表达基因的筛查

GEO2R 分析结果显示共筛查出 1229 个差异倍数达 2 倍以上的显著 DEGs,包括 408 个上调基因及 820 个下调基因;其中有 223 个基因表达差异倍数达 4 倍以上,为巨大 DEGs,包括 65 个上调基因及 158 个下调基因。

2.2 PPI 网络构建及 Hub 基因的筛选鉴定

将筛选获得的 223 个巨大差异基因输入 STRING 网站,构建 PPI 网络(图 1),并进一步应用 Cytoscape

软件中的MCODE分析对PPI网络中连接最为紧密的基因进行分组,形成多个模块。结果显示共有6个有意义的模块从PPI网络中被划分了出来(表1),前3个模块评分较高(图2)。其中评分最高的模块1中共包含了ECT2、KIF2C、NEK2、TTK等20个基因,共

形成了190种相互作用关系,具有较高连接度,为Hub基因。GSE100942芯片数据分析结果(表2)显示,这20个Hub基因在食管癌组织中均表达上调。除这6个模块外,其他基因间的相互作用比较分散。

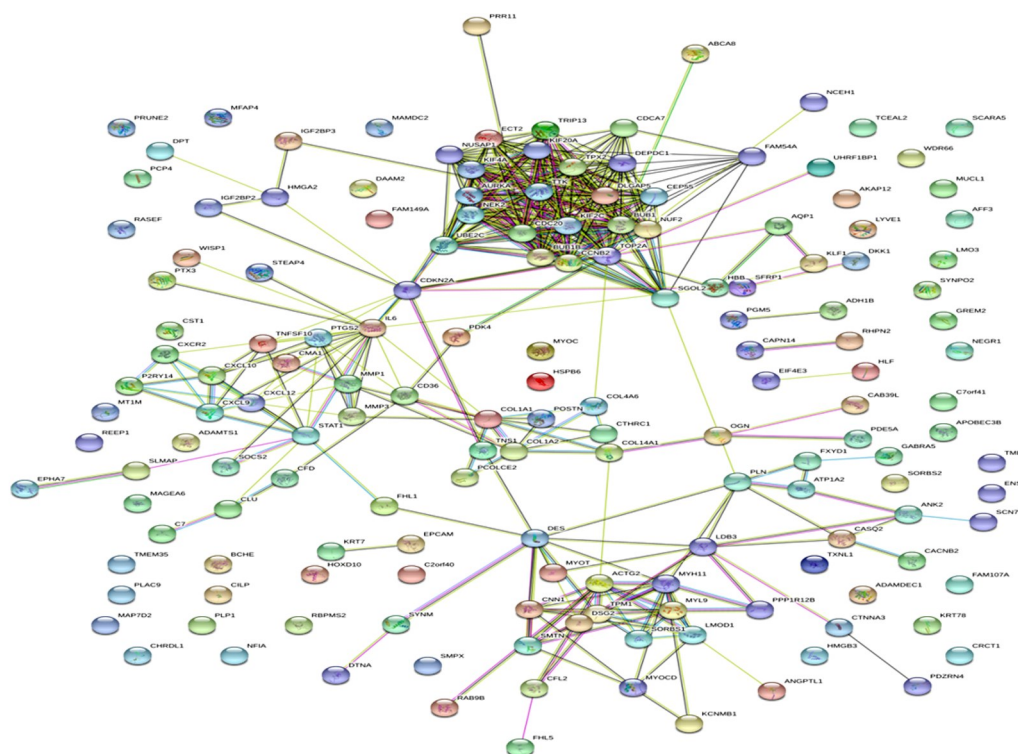


图1 表达差异巨大的223个DEGs所构建的PPI网络

Fig. 1 The PPI network was constructed by 223 DEGs with huge difference

表1 223个DEGs构成的PPI网络中连接度较高的6个模块及其包含的基因

Tab.1 The six modules with high connection degree and their genes from the PPI network composed of 223 DEGs

Cluster	Score (Density*#Nodes)	Nodes	Edge	Node ID
1	20	20	190	ECT2, KIF2C, NEK2, TTK, NUSAP1, NUF2, TRIP13, UBE2C, KIF4A, KIF20A, CCNB2, CDC20, BUB1B, BUB1, CEP55, AURKA, TOP2A, TPX2, DEPDC1, DLGAP5
2	7.25	9	29	CNN1, ACTG2, MYH11, SMTN, DES, TPM1, LMOD1, SORBS1, MYL9
3	3.714	8	13	MMP3, CXCL10, TNFSF10, P2RY14, IL6, STAT1, MMP1, CXCR2
4	3	3	3	COL4A6, COL1A2, COL14A1
5	3	3	3	CDKN2A, HMGA2, IGF2BP2
6	3	3	3	KLF1, HBB, AQP1

2.3 差异基因的功能富集

利用DAVID对筛选的DEGs进行功能富集分析,GO功能注释结果(表3)显示,这些差异基因主要参与的生物学过程(biological processes, BP)为细胞分裂及有丝核分裂等;主要参与的细胞组成(cell composition, CC)为细胞外基质、肌动蛋白细胞骨架等;主要参与的分子功能(molecular function, MF)则

为蛋白的结合及肌动蛋白结合等。

KEGG通路分析显示,有41个差异基因富集到了癌症相关通路,24个基因富集到cGMP-PKG信号通路,19个基因富集到了细胞周期相关通路(表4)。

进一步利用GO分析结果,观察这20个Hub基因参与的主要生物学功能,发现有8个基因与食管癌发生的生物学过程密切相关,为食管癌的关键Hub基

因。其中的DLGAP5、BUB1B、TPX2基因主要参与了细胞增殖的过程,TTK、CDC20基因主要参与了细胞增殖的相关调控过程,CCNB2、AURKA基因主要

参与了细胞周期的调节,而DEPDC1基因主要参与了信号转导,尤其是Wnt信号通路的正向调节过程。

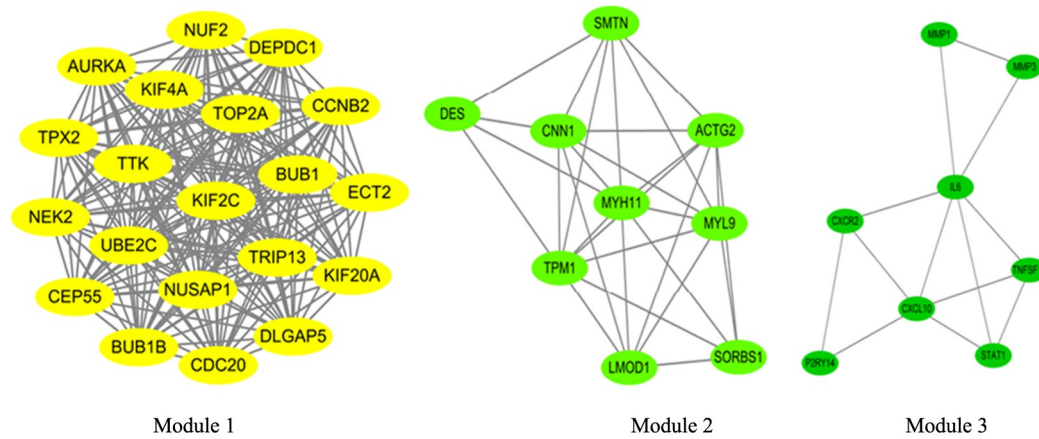


图2 223个DEGs对应的蛋白质相互作用紧密连接度最高的3个模块

Fig. 2 The three modules with the highest connection degree from the PPI network of 223 DEGs

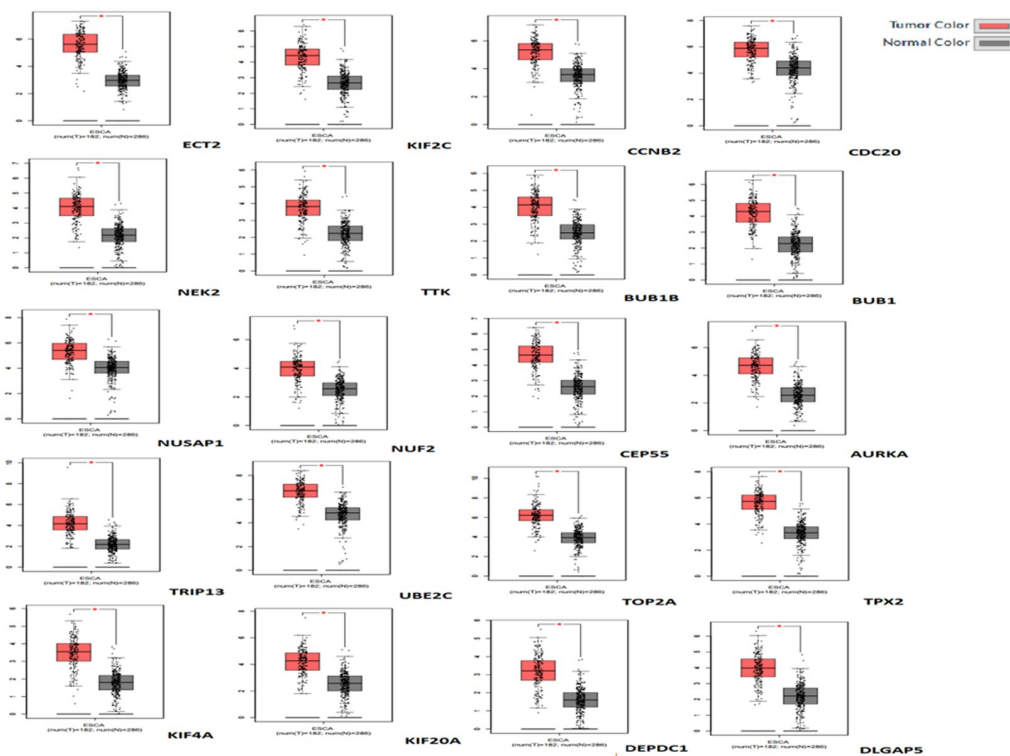


图3 GEPIA 工具验证分析显示 20 个Hub 基因在食管癌组织中表达均上调

Fig. 3 The 20 Hub genes were up-regulated in esophageal cancer tissues verified by GEPIA

2.4 差异表达基因的验证

应用TCGA及GTEx数据分析在线分析工具GEPIA对模块1中的20个Hub基因在食管癌中的表达情况进行验证,并进行生存分析。结果(表2,图3)显示:食管癌组织中,这20个Hub基因的表达均明显高于癌旁正常黏膜组织,且与GSE100942基因芯片分

析结果一致。生存分析显示:多数Hub基因高表达的患者表现出了较差的生存期,但差别无统计学意义(数据未列出)。

2.5 Hub基因相关的miRNA调控网络

由MCODE分析模块1中的20个Hub基因构建的miRNA的调控网络,共涉及142个miRNA及134

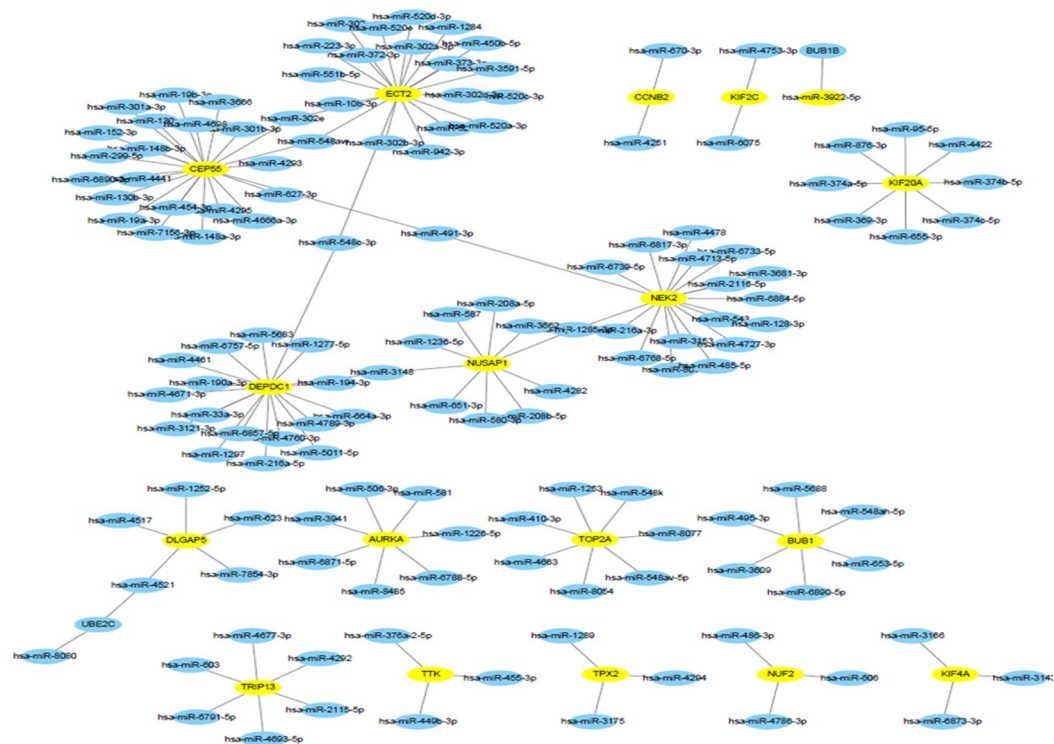
种相互作用关系(图4)。在这个网络中,由于CEP55 (连接度=21)、ECT2 (连接度=19)、NEK2(连接度=17)、DEPDC1(连接度=16)和NUSAP1(连接度=10)等5个基因具有较高的连接度,受miRNA网络高度调

控。此外, miR-627-3p, miR-491-3p, miR-546-3p, miR-1285 and miR-4521等miRNA调控着多个Hub基因的表达。

表2 20个Hub基因涉及的生物学功能及其在ESCC组织中表达的验证

Tab.2 The biological functions of 20 Hub genes and the verification of their expression in ESCC tissues

Gene.symbol	Expression in GSE100942			Expression in TCGA and GTEX		Gene ontology analysis (Biological processes)
	UP OR DOWN	Fold Change	P	UP OR DOWN	P	
ECT2	UP	4.10	0.023	UP	<0.05	Positive regulation of cytokinesis
KIF2C	UP	4.24	0.015	UP	<0.05	Regulation of cardiac muscle cell contraction
NEK2	UP	4.94	0.004	UP	<0.05	Mitotic nuclear division
TTK	UP	4.56	0.006	UP	<0.05	Positive regulation of cell proliferation
NUSAP1	UP	4.28	0.004	UP	<0.05	Mitotic cytokinesis
NUF2	UP	4.10	0.005	UP	<0.05	Sister chromatid cohesion
TRIP13	UP	4.28	0.012	UP	<0.05	Transcription from RNA polymerase II promoter
UBE2C	UP	4.04	0.006	UP	<0.05	Positive regulation of ubiquitin protein ligase activity
KIF4A	UP	4.70	0.004	UP	<0.05	Mitotic cytokinesis
KIF20A	UP	4.72	0.006	UP	<0.05	Mitotic cytokinesis
CCNB2	UP	4.00	0.015	UP	<0.05	Regulation of cell cycle
CDC20	UP	5.10	0.012	UP	<0.05	Positive regulation of cell proliferation
BUB1B	UP	4.54	0.011	UP	<0.05	Cell proliferation
BUB1	UP	4.12	0.022	UP	<0.05	Regulation of chromosome segregation
CEP55	UP	4.20	0.026	UP	<0.05	Mitotic cytokinesis
AURKA	UP	4.54	0.006391	UP	<0.05	Cell cycle
TOP2A	UP	5.30	0.010458	UP	<0.05	Mitotic cytokinesis
TPX2	UP	4.10	0.006468	UP	<0.05	Cell proliferation
DEPDC1	UP	4.10	0.011452	UP	<0.05	Cell migration/signal transduction
DLGAP5	UP	4.74	0.01507	UP	<0.05	Cell proliferation



The line represents a relationship between miRNA and target gene. Yellow node stands for Hub gene. Blue node stands for miRNA.

图4 从DEGs筛选出的20个Hub基因的miRNA调控网络

Fig. 4 The miRNA regulating network of 20 Hub genes screened from DEGs

3 讨论

随着科学技术的发展,高通量测序技术及基因芯片技术日趋成熟。肿瘤研究是表达谱基因芯片在疾病研究中应用最多的领域。基因表达谱芯片为分析肿瘤与正常组织之间的差异基因,寻找新型肿瘤标志物提供了强有力的工具,对于肿瘤分类与分型的基因标记物以及药物治疗潜在靶点的筛查具有重要的意义。

本研究利用 GEO 数据库中基因表达谱芯片 GSE100942 数据为分析材料,共筛选出 223 个在癌及癌旁组织中表达差异巨大的基因。并对筛选出的差异基因进行 GO 及 KEGG 富集分析。结果显示,这些差异表达基因主要参与了细胞分裂及有丝核分裂等生物学过程。肿瘤的生长在一定程度上取决于有丝分裂事件的增加。同时,这些基因还主要参与了细胞外基质、肌动蛋白细胞骨架等细胞组成;以及蛋白的结合及肌动蛋白结合等分子功能。这些是调节细胞增殖、迁移及侵袭的基础生物学条件,其异常是导致肿瘤形成的基本特征。KEGG 通路富集发现有 41 个差异基因富集到了癌症相关通路,其中包括了 CDH1、PTEN、MMP1 等肿瘤相关的明星因子,均已被证实发生在肿瘤的发生发展中扮演着重要的角色。

应用 Cytoscape 软件中的 MCODE 分析对差异基因构成的 PPI 网络中连接最为紧密且位于重要节点位置的基因进行分组,筛选出连接度最高的 ECT2、KIF2C、NEK2、TTK 等 20 个 Hub 基因,这 20 个基因形成 190 种相互作用关系将其紧密联系在一起,构成一个相对独立的网络,并可能通过拮抗或协同作用起到相似的生物学功能。进一步通过 GO 分析发现其中与肿瘤发生的生物学过程密切相关的 8 个关键 Hub 基因,包括与细胞增殖相关的 DLGAP5、BUB1B、TPX2 基因;与细胞增殖调控相关的 TTK、CDC20 基因;与细胞周期相关的 CCNB2、AURKA 基因;与细胞迁移及信号转导密切相关的 DEPDC1 基因。细胞增殖异常及细胞周期调控异常是肿瘤发生发展过程中的重要环节。肿瘤的生长在一定程度上取决于有丝分裂事件的增加。有丝分裂过程中的关键步骤是主轴装置的调节组装和姐妹染色单体的分离。DLGAP5 在染色单体的正确分离中起重要作用,而它的激活和被招募到纺锤体则是由 TPX2 调节的。SHI 等^[5]通过大规模数据的生物信息学分析发现 DLGAP5 在人类肺癌中是具有潜在价值的诊断和预后生物标志物。SCHNEIDER 等^[6]的研究也发现 DLGAP5 的高表达与肺癌患者的较差预后相关。同时,DLGAP5 及 BUB1B 表达的联合检测可预测肾上腺皮

质肿瘤的预后不良^[7]。TTK 基因编码特异性蛋白激酶,具有磷酸化酪氨酸,丝氨酸和苏氨酸的能力。研究已表明该基因是一种关键的有丝分裂检查点蛋白,用于在有丝分裂期间准确分离染色体,当该蛋白质不能降解并产生过量的中心体导致异常的有丝分裂纺锤体时,可能引起肿瘤的发生^[8]。TTK 基因在多种肿瘤中表达异常,并且与早期复发及预后差相关^[8,10]。CDC20 同样在染色体分离和有丝分裂中具有重要功能,是纺锤体组装检查点(SAC)的靶标,研究指出该基因有望成为治疗人类恶性肿瘤的潜在靶标^[11]。CCNB2 是细胞周期蛋白家族的成员^[12],AURKA 基因是细胞周期调节的激酶^[13],在细胞周期调控中扮演者重要的作用。DEPDC1 是一种新发现的癌相关和细胞周期相关基因,目前已被证明是一种新的膀胱癌治疗靶点^[14]。DEPDC1 在肝细胞癌^[15]和前列腺癌^[16]中过表达,敲除 DEPDC1 基因可抑制肿瘤细胞的生长并诱导凋亡。而与这 8 个关键 Hub 基因紧密相连的其他 12 个 Hub 基因可能起某种链接或辅助作用,共同参与相同的生物学过程,影响肿瘤进程。此外,miR-627-3p、miR-491-3p、miR-546-3p、miR-1285 及 miR-4521 调控着该网络中多个 Hub 基因的表达,间接影响了整个网络状态,也可能成为基因治疗的潜在靶点。

综上,通过 GSE100942 基因芯片筛查出的 DLGAP5、BUB1B、TPX2、TTK、CDC20、CCNB2、AURKA、DEPDC1 等 8 个基因在多种肿瘤中表达异常,并已明确在某些特定肿瘤的发生发展中扮演着重要的角色。这 8 个基因位于食管鳞癌 DEGs 构成的表达谱网络中的关键节点位置,可作为食管鳞癌发生过程中的关键 Hub 基因,为进一步研究食管鳞癌发生发展的分子机制及分子标志物的筛选提供指导。

[参考文献]

- [1] BARRETT T, TROUP D B, WILHITE S E, et al. NCBI GEO: mining tens of millions of expression profiles--database and tools update[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(Database issue): D760-D765[2018-12-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1669752>. DOI:10.1093/nar/gk1887.
- [2] BARRETT T, WILHITE S E, LEDOUX P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets-update[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41 (Database issue): D991-D995[2018-12-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3531084>. DOI: 10.1093/nar/gks1193.
- [3] ASHBURNER M, BALL C A, BLAKE J A, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. the gene ontology consortium[J]. *Nat Genet*, 2000, 25(1): 25-29. DOI:10.1038/75556.
- [4] KANEHISA M. The KEGG database[J]. *Novartis Found Symp*, 2002, 247: 91-101.

- [5] SHI Y X, YIN J Y, SHEN Y, et al. Genome-scale analysis identifies NEK2, DLGAP5 and ECT2 as promising diagnostic and prognostic biomarkers in human lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 14; 7(1): 8072. DOI:10.1038/s41598-017-08615-5.
- [6] SCHNEIDER M A, CHRISTOPOULOS P, MULEY T, et al. AURKA, DLGAP5, TPX2, KIF11 and CKAP5: Five specific mitosis-associated genes correlate with poor prognosis for non-small cell lung cancer patients[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 365-372. DOI:10.3892/ijo.2017.3834.
- [7] FRAGOSO M C, ALMEIDA M Q, MAZZUCO T L, et al. Combined expression of BUB1B, DLGAP5, and PINK1 as predictors of poor outcome in adrenocortical tumors: validation in a Brazilian cohort of adult and pediatric patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(1):61-67. DOI:10.1530/EJE-11-0806.
- [8] XIE Y, LIN J Z, WANG A Q, et al. Threonine and tyrosine kinase may serve as a prognostic biomarker for gallbladder cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 21, 23(31): 5787-5797. DOI:10.3748/wjg.v23.i31.5787.
- [9] LIU X, LIAO W, YUAN Q, et al. TTK activates Akt and promotes proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncotarget*. 2015, 6(33): 34309 – 34320. DOI: 10.18632/oncotarget.5295.
- [10] MIAO R, WU Y, ZHANG H, et al. Utility of the dual-specificity protein kinase TTK as a therapeutic target for intrahepatic spread of liver cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 13(6): 33121. DOI: 10.1038/srep33121.
- [11] KAPANIDOU M, CURTIS N L, BOLANOS-GARCIA V M. Cdc20: at the crossroads between chromosome segregation and mitotic exit[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(3): 193-205. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.12.001.
- [12] LEI C Y, WANG W, ZHU Y T, et al. The decrease of cyclin B2 expression inhibits invasion and metastasis of bladder cancer[J]. *Urol Oncol*, 2016, 34(5): 237. DOI:10.1016/j.urolonc.2015.11.011.
- [13] WANG B, HSU C J, CHOU C H, et al. Variations in the AURKA gene: biomarkers for the development and progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(2): 170-175. DOI: 10.7150/ijms.22513.
- [14] KANEHIRA M, HARADA Y, TAKATA R, et al. Involvement of up-regulation of DEPDC1 (DEP domain containing 1) in bladder carcinogenesis[J]. *Oncogene*, 2007, 26(44): 6448-6455. DOI:10.1038/sj.onc.1210466.
- [15] YUAN S G, LIAO W J, YANG J J, et al. DEP domain containing 1 is a novel diagnostic marker and prognostic predictor for hepatocellular carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(24): 10917-10922.
- [16] RAMALH O-CARVALHO J, MARTINS J B, CEKAITE L, et al. Epigenetic disruption of miR-130a promotes prostate cancer by targeting SEC23B and DEPDC1[J]. *Cancer Lett*, 2017, 385: 150-159. DOI:10.1016/j.canlet.2016.10.028.

[收稿日期] 2018-11-14

[修回日期] 2019-01-08

[本文编辑] 韩丹