

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.012

· 临床研究 ·

BRD 蛋白家族在肝细胞癌中的临床意义

王素媛, 王沐, 李云晖, 李梦轩, 侯晋(海军军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)

[摘要] **目的:**通过检索挖掘多个肿瘤公共数据库中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的相关数据,从转录本、蛋白质、基因突变、蛋白相互作用及相应的信号通路和功能富集等不同层面,揭示 BRD(bromodomain)蛋白家族与 HCC 的相关性,探索 BRD 蛋白家族作为 HCC 的肿瘤进展及预后判断的潜在生物标志物价值。**方法:**从 UALCAN 数据库中获取 BRD 蛋白家族所有成员在 HCC 患者组织样本中的 mRNA 表达数据和患者临床信息并进行相关性分析。从 TCGA 数据库中获取 BRD 蛋白家族 mRNA 表达水平与 HCC 患者预后的数据并进行相关性分析。从 The Human Protein Atlas 数据库中获取 BRD 蛋白家族在 HCC 组织和正常肝组织中的免疫组化结果并进行对比分析。使用 STRING 数据库获取 BRD 蛋白家族的相互作用蛋白网络,并利用 CYTOSCAPE 软件对获取的相互作用蛋白进行 KEGG 和 GO 分析。**结果:**BRD 家族 7 个成员均在 HCC 组织中高表达($P<0.01$),并且与 HCC 患者肿瘤分级和临床分期正相关($P<0.01$),同时 BRD8 和 BRD9 的低表达提示 HCC 患者预后较好($P<0.05$)。BRD 相互作用蛋白主要参与组蛋白乙酰化修饰,并高度富集于 HCC 相关的信号通路。TP53 基因突变 HCC 患者的 BRD1、BRD3、BRD4、BRD7、BRD8 和 BRD9 表达水平显著高于非突变患者($P<0.05$)。**结论:**BRD 蛋白家族分子能够作为 HCC 患者肿瘤分级、临床分期和预后判断的潜在靶标。

[关键词] BRD; 肝细胞癌; 肿瘤进展; 预后判断**[中图分类号]** R735.7; R730.4; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)05-0504-07

Clinical significance of BRD-containing protein members in hepatocellular carcinoma progression

WANG Suyuan, WANG Mu, LI Yunhui, LI Mengxuan, HOU Jin (Institute of Immunology, State Key Laboratory of Medical Immunology, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective:** To reveal the correlation between BRD (bromodomain)-containing protein family and hepatocellular carcinoma (HCC) from different perspectives such as transcripts, protein levels, gene mutations, protein interactions, corresponding signaling pathways and functional enrichment by searching and mining HCC-related data in multiple tumor public databases, and to explore the potential of BRDs as biological markers for tumor progression and prognosis prediction of HCC. **Methods:** The mRNA expression profile of all BRD-containing proteins and clinical information of HCC patients were obtained from UALCAN database, and their correlation was subsequently analyzed. The relationship between mRNA expression of BRDs and prognosis of HCC patients was analyzed by using TCGA database. The immunohistochemical results of BRDs in HCC tissues and normal liver tissues were obtained from The Human Protein Atlas, and the differential expression was compared. The STRING database was used to analyze the PPI (protein-protein interaction) network of BRDs, and the CYTOSCAPE software was used for the KEGG and GO analyses of the interacting molecules. **Results:** All the 7 BRD family members were highly expressed in HCC tissues ($P<0.01$) and were positively correlated with tumor grade and clinical stage in HCC patients ($P<0.05$); moreover, HCC patients with low BRD8 and BRD9 expression had better prognosis ($P<0.01$). In addition, BRD interacting proteins were mainly involved in histone acetylation modification and were highly enriched in HCC signaling pathways. The expressions of BRD1, BRD3, BRD4, BRD7, BRD8 and BRD9 in HCC patients with TP53 mutation were significantly higher than those in patients without TP53 mutation ($P<0.05$). **Conclusion:** The BRD-containing proteins might be used as potential biomarkers for tumor grade, clinical stage, and prognosis prediction of HCC patients.

[Key words] bromodomain; hepatocellular carcinoma; cancer progression; prognosis prediction

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(5): 504-510. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2021.05.012]

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目资助(No. 81871229)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81871229)**[作者简介]** 王素媛(1995-),女,硕士生,主要从事肝癌肿瘤生物学研究,E-mail: 15021581996@163.com**[通信作者]** 侯晋(HOU Jin, corresponding author),教授,博士生导师,主要从事肝脏炎症转化的基础研究,E-mail: houjin@immunol.org

肝癌是癌症相关死亡的第四大病因,其中肝细胞癌(HCC)是最主要的原发性肝癌^[1]。大部分HCC发生在有基础肝脏疾病的患者中,慢性肝病患者经历迁延不愈的肝炎、肝脏纤维化和异常肝细胞增生等过程。异常增生的肝细胞触发一系列遗传和表观遗传改变,最终形成HCC。在此过程中,TERT(Telomerase Reverse Transcriptase)、TP53(Tumor Protein P53)和CTNNB1(Catenin Beta 1)等基因的突变使肝细胞最终完成向HCC的转变^[2,3]。溴区结构域(BRD,bromodomain)是存在于转录调控蛋白中并能够与染色质结合的保守结构域,含有此结构域的蛋白称为BRD蛋白家族,其成员包括BRD1、BRD2、BRD3、BRD4、BRD7、BRD8和BRD9。BRD家族蛋白能够选择性地识别并结合乙酰化的赖氨酸残基,尤其是识别组蛋白的乙酰化进而增强基因转录,从而在基因表达调控中发挥重要作用^[4]。小分子抑制剂JQ1能够靶向抑制BRD2和BRD4的功能,进而阻断其识别功能并发挥抑制基因异常表达的作用,如JQ1能够抑制螺母中线癌细胞的生长等^[5]。此外,在其他肿瘤如肺腺癌、神经膜瘤和结直肠癌中,均发现BRD家族分子在肿瘤进展中的潜在功能^[6-8]。但是,目前BRD蛋白家族分子与HCC肿瘤进展和预后的相关性仍不清楚。本研究拟通过对多个肿瘤公共数据的挖掘并开展相应的生物信息学分析,探索BRD蛋白家族成员与HCC临床进展和预后的相关性,以揭示其在HCC中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 TCGA数据库的挖掘和分析

在TCGA数据库中(<https://www.proteinatlas.org>),检索所有7个BRD蛋白家族成员,选择Pathology分析中的Liver Cancer并分别获取7个BRD蛋白家族成员在HCC中的表达数据。TCGA数据库中共包含365个HCC患者的临床数据,在R软件中采用log-rank检验分析BRD分子表达和患者生存数据,绘制生存函数曲线(Kaplan-Meier),同时采用多因素Cox回归分析BRD蛋白表达水平、患者年龄、性别及肿瘤分级对患者生存的影响,绘制森林图, $P<0.05$ 为具有统计学意义。采用GraphPad软件计算BRD蛋白分子mRNA的FPKM(fragment per kilobase per million mapped fragments)与HCC患者临床分期和肿瘤分级之间的相关性,通过Spearman分析计算相关系数, $r>0.3$ 为具有正相关性, $P<0.05$ 为具有统计学意义。同时,使用R软件包pheatmap package绘制BRD蛋白分子HCC患者中的表达差异

热图。

1.2 The Human Protein Atlas 数据库中 BRD 蛋白表达数据的获取和分析

The Human Protein Atlas 数据库(<https://www.proteinatlas.org>)中检索所有7个BRD蛋白家族成员,选择Pathology分析中的Liver Cancer,分别获得上述蛋白在肝癌组织中表达的免疫组化图示结果,同时选择Tissue选项中的Liver,分别获得上述蛋白在正常肝组织中表达的免疫组化图示结果。

1.3 UALCAN 数据库中 TCGA 数据的获取和分析

在UALCAN数据库(<http://ualcan.path.uab.edu>)的TCGA分析中选择liver hepatocellular carcinoma分类并检索所有7个BRD蛋白家族成员,获取其在HCC患者肿瘤组织和癌旁肝组织中的表达差异,并进一步获取HCC患者TP53突变情况与BRD家族分子表达的相关性分析结果。以 t 检验进行比较, $P<0.05$ 为具有统计学意义。

1.4 GO 和 KEGG 功能富集分析

在STRING数据库构建所有7个BRD蛋白家族成员的相互作用蛋白PPI(protein-protein interaction)网络,并选取TOP 55蛋白构建并展示。使用CYTOSCAPE软件对该TOP 55相互作用蛋白进行KEGG和GO富集分析并绘制热图,KEGG分析可预测BRD相互作用蛋白的关联通路,GO分析能够预测BRD相互作用蛋白的分子功能。

2 结果

2.1 BRD 家族分子在 HCC 组织中表达增高

在BRD家族成员中,包括BRD1、BRD2、BRD3、BRD4、BRD7、BRD8和BRD9,通过UALCAN网站获取TCGA分析数据和The Human Protein Atlas数据库中的免疫组化检测结果,分析BRD蛋白家族分子在HCC和癌旁肝组织中mRNA和蛋白水平的表达数据。使用R软件包pheatmap package绘制BRD蛋白家族在HCC组织中的表达热图,分析结果显示,BRD蛋白家族成员中BRD2的表达量显著多于其它BRD分子(图1)。同时,TCGA数据分析显示,所有7个BRD家族分子的mRNA水平在HCC组织中的表达均显著高于癌旁肝组织(均 $P<0.01$)(图2)。

进一步分析了HCC中BRD家族分子的表达与患者临床分期和肿瘤分级的相关性。Spearman相关性分析显示,BRD家族成员中BRD7、BRD8和BRD9分子的mRNA表达水平与HCC患者临床分期呈正相关($r=0.307, r=0.371, r=0.403, P<0.01$)(图3)。此外,BRD4、BRD7、BRD8和BRD9分子的mRNA表达量与HCC患者肿瘤分级呈正相关($r=0.307, r=0.338,$

$r=0.403$, $r=0.430$, 均 $P<0.01$), (图4)。因此, BRD 家族分子尤其是 BRD7、BRD8 和 BRD9 与 HCC 患者的

肿瘤进展如临床分期和肿瘤分级等呈正相关。

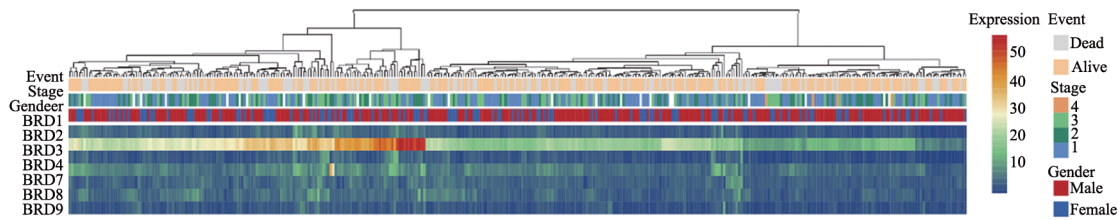


图1 BRD 家族分子在 HCC 组织中的表达

Fig.1 The expression of BRD-containing proteins in HCC tissues

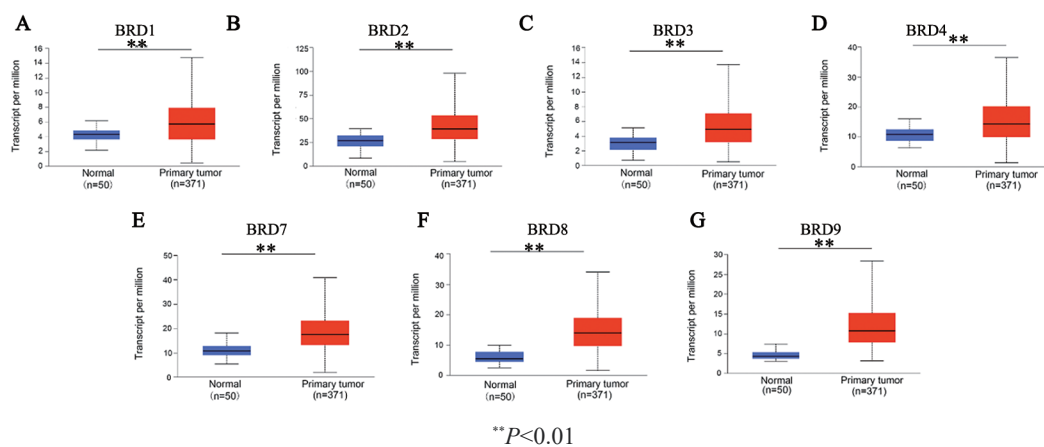


图2 BRD 家族分子在 HCC 组织和癌旁肝组织中的 mRNA 表达

Fig.2 mRNA expression of BRD-containing proteins in HCC tissues and adjacent normal liver tissues from TCGA database (UALCAN)

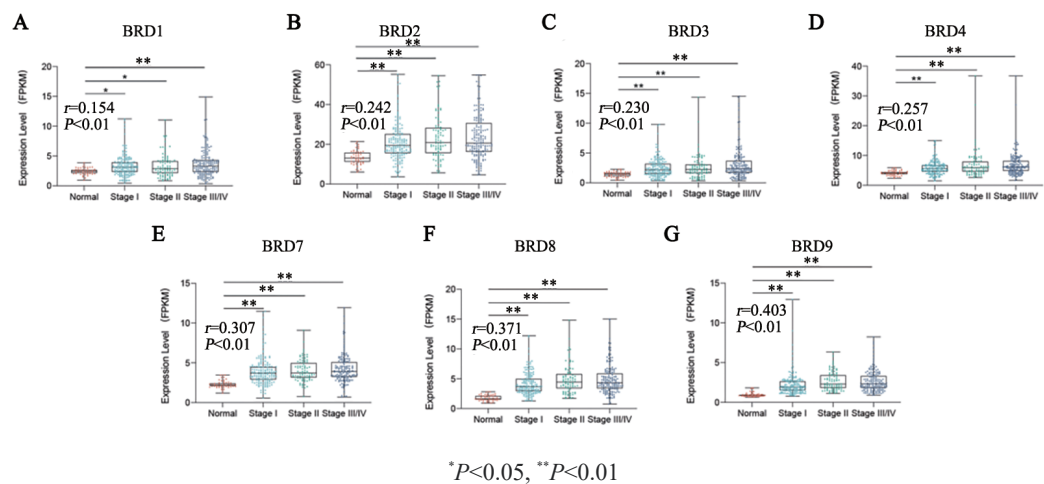


图3 BRD 家族分子 mRNA 表达水平与 HCC 分期的相关性分析

Fig.3 The correlation analysis of mRNA expression of BRD-containing proteins and HCC clinical stages

进一步在 The Human Protein Atlas 数据库中获取 BRD 家族分子在 HCC 及癌旁肝组织中的免疫组化检测图像, 并分析 BRD 家族分子在 HCC 中蛋白水平的表达改变。结果显示, 在蛋白水平上, BRD1、BRD3、BRD4、BRD8 和 BRD9 在癌旁肝组织中不表达, 而在

HCC 组织中呈低、中表达; BRD2 和 BRD7 在癌旁肝组织中低表达, 而在 HCC 组织中高表达(图5)。因此, 与 BRD 分子 mRNA 表达水平一致, BRD 家族成员的蛋白表达水平在 HCC 组织中同样发生了显著的表达升高。

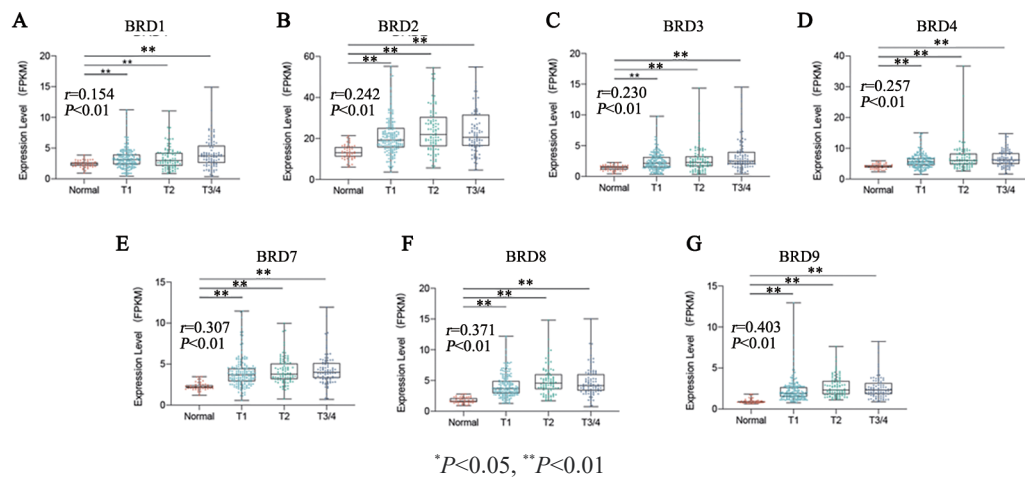


图4 BRD 家族分子 mRNA 表达与 HCC 肿瘤分级的相关性分析

Fig.4 The correlation analysis of mRNA expression of BRD-containing proteins and HCC tumor grade

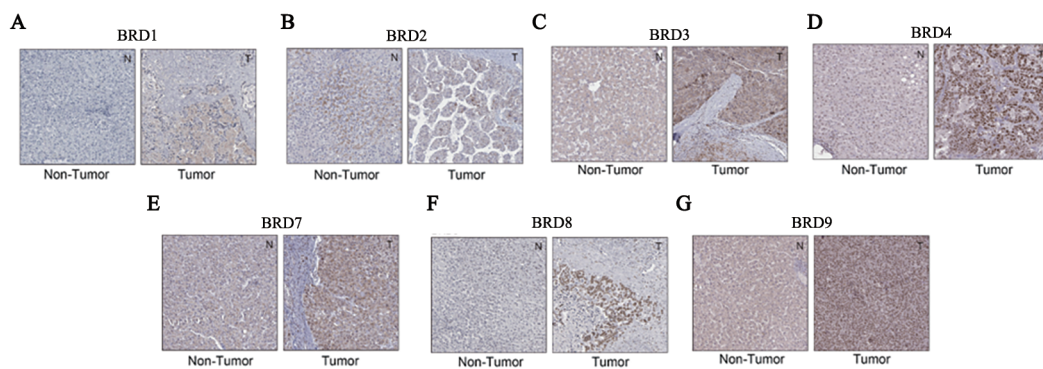


图5 BRD 家族分子在 HCC 组织和癌旁肝组织中的蛋白水平表达检测(The Human Protein Atlas)

Fig.5 Immunohistochemistry examination of BRD-containing protein level in HCC tissues and adjacent normal liver tissues (The Human Protein Atlas)

2.2 BRD 蛋白家族与 HCC 患者预后的相关性分析

为进一步分析 BRD 家族分子表达与 HCC 患者预后的相关性,从 TCGA 数据库中分别获取 BRD 蛋白家族成员在 HCC 中的转录组检测数据,并使用其表达中位数将 HCC 患者分为 BRD 分子高表达组和低表达组(图 6),分析了 BRD 分子高表达组和低表达组之间的生存差异。结果显示, HCC 组织中 BRD1、BRD3、BRD4、BRD7、BRD8 和 BRD9 的高表达与 HCC 患者较低的总体生存率密切相关 ($P<0.05$),即这些 BRD 家族分子的高表达提示 HCC 患者较差的预后(图 6)。也采用多因素 Cox 回归分析检测了 BRD 分子表达水平、患者年龄、性别以及肿瘤分级等因素与患者生存期的相关性,结果显示 HCC 组织中 BRD8 和 BRD9 分子的表达是 HCC 患者预后的独立判断因素 ($P<0.05$)(图 7)。综上, BRD 家族分子在 HCC 组织中表达增高,并与 HCC 患者较差的预后密切相关。

2.3 BRD 家族分子的相互作用蛋白网络的构建与分析

使用 STRING 数据库获取与 BRD 家族成员能够

发生潜在相互作用的蛋白分子,进一步选取 TOP 55 蛋白分子构建并展示 PPI 网络(图 8A),同时使用 CYTOSCAPE 软件对该 TOP 55 蛋白分子进行 KEGG 和 GO 分析,并绘制富集分析热图(图 8B)。GO 分析结果显示, BRD 家族成员潜在在相互作用蛋白的功能主要富集于组蛋白 H4 乙酰化、组蛋白乙酰基转移酶复合物以及 SWI/SNF 超家族复合物等,这也与 BRD 家族分子作为染色质结合蛋白参与调控基因表达的研究结果相一致^[5]。KEGG 分析结果显示, BRD 家族成员潜在在相互作用蛋白分子显著富集于 HCC 相关的分子信号通路中,也强烈提示 BRD 家族成员在 HCC 发生发展中可能发挥重要的潜在调控作用。

此外,由于 TP53 基因突变常见于包括 HCC 在内的多种肿瘤,并在肿瘤发生发展中发挥关键作用^[9],而 PPI 网络分析提示, BRD 家族成员能够与 TP53 发生潜在的相互作用(图 8A)。据此,进一步采用 UALCAN 分析 TCGA 数据库中 BRD 家族分子表达与 HCC 组织中 TP53 基因突变的关系。结果显示, TP53 基因突变的 HCC 组织中 BRD1、BRD3、BRD4、

BRD7、BRD8 和 BRD9 的表达显著高于 TP53 基因非突变的 HCC 组织(图 9)。由此, BRD 家族成员在

HCC 发生发展中的潜在功能可能与 TP53 的基因突变存在潜在关联。

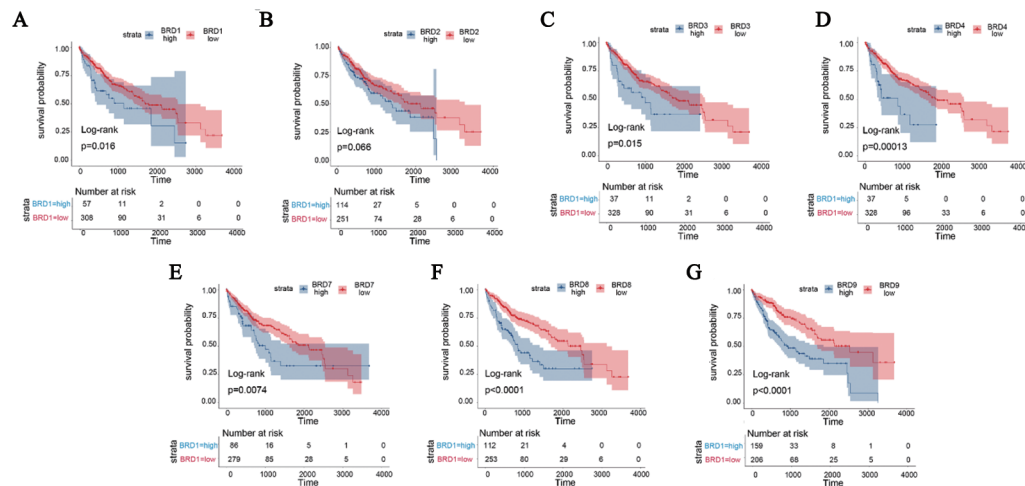


图 6 HCC 患者肿瘤组织中 BRD 家族分子表达与患者生存预后的相关性关系

Fig.6 Correlation analysis of BRD-containing protein level in HCC tissues and the survival of HCC patients

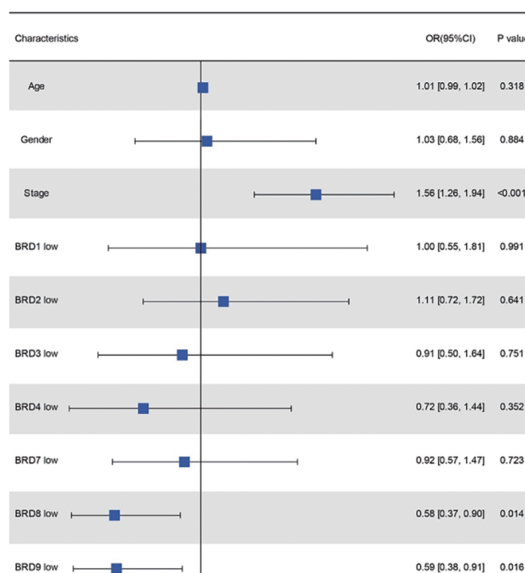


图 7 HCC 组织中 BRD 家族分子表达水平与患者预后的多因素 Cox 回归分析

Fig.7 Cox multivariate regression analysis of each BRD-containing protein level in the survival of HCC patients

3 讨论

HCC 是癌症相关死亡的主要原因之一, 改进筛查、诊断和治疗 HCC 的策略进而提高 HCC 患者的预后具有重要的临床意义^[10]。目前对于 HCC 患者预后的判断主要依赖于肿瘤特征及残余肝脏功能等指标^[11], 目前临床多采用巴塞罗那(BCLC)临床算法来预测 HCC 患者的预后, 然而, BCLC 中并没有纳入生物标志物来进行预后判断^[12]。BALAD 评分纳入了

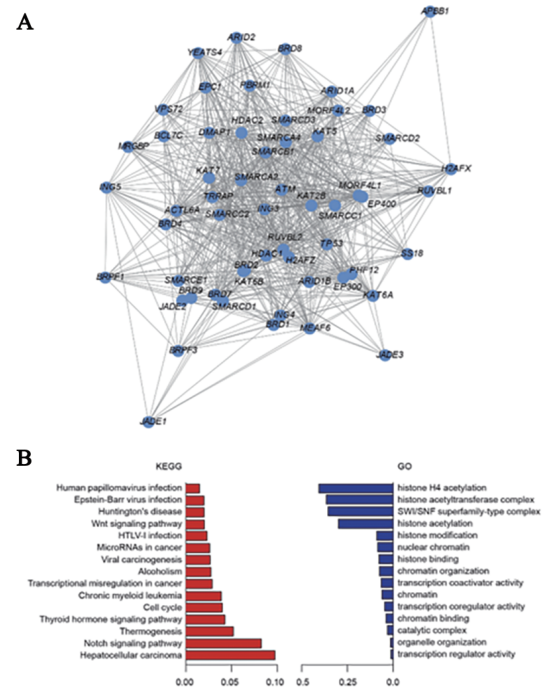


图 8 BRD 家族成员潜在相互作用蛋白的网络构建及功能富集分析

Fig.8 PPI network construction and functional enrichment analysis for the potential interacting proteins of BRD-containing protein members (STRING and CYTOSCAPE)

2 个生化指标(血清胆红素, 白蛋白)和 3 个生物学标志(甲胎蛋白, 甲胎蛋白-L3, 凝血酶原), 以联合预测 HCC 患者预后^[13-14]。然而研究^[15-17]发现 BALAD 评分敏感性以及准确性并不优于临床算法, 故该评分也未得到广泛使用。研究^[18]发现肝细胞生长因子

(hepatocyte growth factor, HGF)能够促进HCC的生长和转移,并能够作为预测HCC患者不良预后的生物学标志。然而一项临床研究^[19]发现抑制HGF信号后,抑制剂组和对照组HCC患者的预后无显著差异。因此,目前仍然需要探究更加特异的生物标志物来提高HCC患者预后判断的准确率。本文通过肝癌公

共数据库挖掘,发现HCC组织中BRD8和BRD9的表达增高,是患者预后较差的独立判断因素,从而为HCC患者的预后判断提出的新的潜在指标。但是,这些BRD家族分子在预后判断中的可信度和敏感度仍有待于在更大的HCC患者队列中进行进一步的检测和验证。

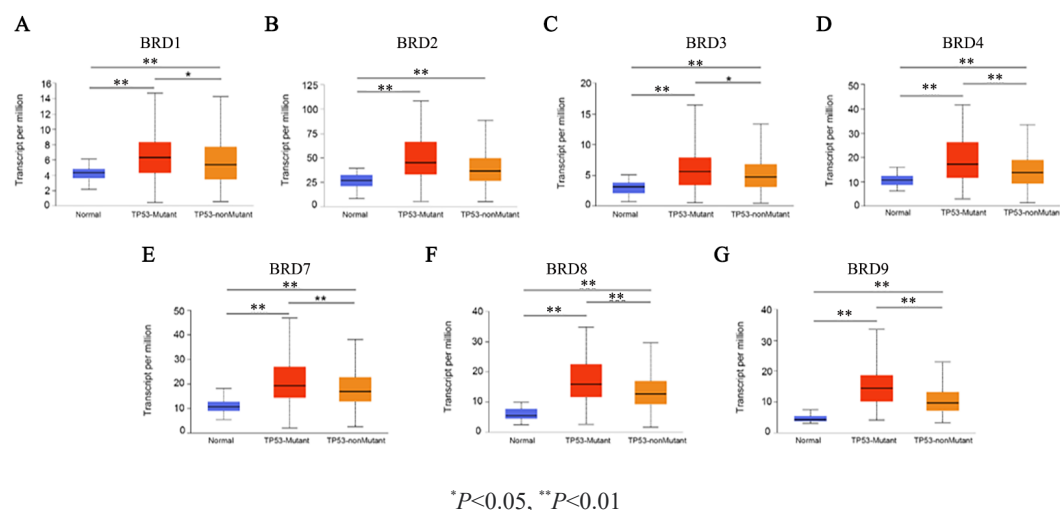


图9 TP53基因突变HCC组织中BRD家族成员的表达水平较非突变组显著增高

Fig.9 The mRNA expressions of BRD-containing proteins in HCC tissues with TP53 mutation were significantly higher than those in the tissues without TP53 mutation

BRD家族分子在维持细胞稳态中发挥重要作用^[5],研究发现其表达与神经系统疾病、炎症性疾病以及肿瘤等多种人类疾病相关^[20-22]。在白血病研究领域,体外实验显示BRD抑制剂GSK1210151A (I-BET151)对造血干细胞克隆形成能力仅有轻度抑制,但却能完全抑制白血病细胞的克隆形成能力,同时小鼠体内实验表明,实验动物无明显厌食、腹泻或明显血细胞计数降低等现象,在一定程度上证明了BRD抑制剂的安全性^[21]。在炎症性疾病研究领域,有研究显示BRD蛋白是多个关键促炎细胞因子表达的调控分子,BRD抑制剂能够显著减轻小鼠脊髓损伤后的急性脊髓炎^[22]。此外在神经生物学研究领域,有研究报道逐个敲除BRD2、BRD3、BRD4基因能够诱导小鼠神经元数量增加,抑制BRD能够增强神经干细胞和祖细胞向神经元定向分化的功能,提示BRD在脑损伤和神经退行性疾病治疗方面作为治疗靶标的潜力^[23]。然而,目前BRD家族分子在HCC发生发展以及预后中作用的研究仍然较少,因此,系统分析BRD家族分子与HCC的关系对其进一步的基础和临床研究具有重要意义。

本研究通过分析TCGA数据库和The Human Protein Atlas数据库的免疫组化检测结果,发现BRD家族成员在HCC组织中的表达显著高于癌旁组织,

并且BRD家族分子尤其是BRD7、BRD8和BRD9与HCC患者的肿瘤进展如临床分期和肿瘤分级等呈正相关,进一步分析BRD家族成员与HCC患者预后的相关性发现,HCC组织中BRD8和BRD9分子的表达是HCC患者预后的独立判断因素。接着利用STRING数据库获取与BRD家族成员能够发生潜在相互作用的蛋白分子,构建了BRD家族分子的相互作用蛋白网络,进一步的功能富集分析显示BRD家族分子的潜在相互作用蛋白主要富集于组蛋白H4乙酰化修饰功能,并且显著富集于HCC相关的通路。最后,进一步对TCGA数据分析发现,TP53基因突变的HCC组织中BRD1、BRD3、BRD4、BRD7、BRD8和BRD9的表达显著高于TP53基因非突变的HCC组织。总之,通过挖掘肿瘤公共数据库中HCC的相关数据发现,BRD蛋白家族与HCC患者的肿瘤分级和临床分期密切相关,并且能够作为HCC患者预后判断的潜在靶点,提示了BRD家族分子在HCC发生发展中可能发挥重要的功能。

[参考文献]

- [1] JEMAL A, WARD E M, JOHNSON C J, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2014, Featuring Survival[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109 (9). DOI: 10.1093/jnci/djx030.

- [2] TORRECILLA S, SIA D, HARRINGTON A N, et al. Trunk mutational events present minimal intra-and inter-tumoral heterogeneity in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, 67 (6): 1222-1231. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.013.
- [3] SCHULZE K, NAULT J C, VILLANUEVA A. Genetic profiling of hepatocellular carcinoma using next-generation sequencing[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(5): 1031-1042. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.035.
- [4] ZAWARE N, ZHOU M M. Bromodomain biology and drug discovery[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26 (10): 870-879. DOI: 10.1038/s41594-019-0309-8.
- [5] FUJISAWA T, FILIPPAKOPOULOS P. Functions of bromodomain-containing proteins and their roles in homeostasis and cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18 (4): 246-262. DOI: 10.1038/nrm.2016.143.
- [6] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH N. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 511 (7511): 543-550. DOI: 10.1038/nature13385.
- [7] LOURDUSAMY A, RAHMAN R, GRUNDY R G. Expression alterations define unique molecular characteristics of spinal ependymomas[J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (23): 19780-19791. DOI: 10.18632/oncotarget.3715.
- [8] OH H R, AN C H, YOO N J, et al. Somatic mutations of amino acid metabolism-related genes in gastric and colorectal cancers and their regional heterogeneity—a short report[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2014, 37 (6): 455-461. DOI: 10.1007/s13402-014-0209-1.
- [9] LEROY B, ANDERSON M, SOUSSI T. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade[J]. *Hum Mutat*, 2014, 35 (6): 672-688. DOI: 10.1002/humu.22552.
- [10] GLOBAL BURDEN OF DISEASE LIVER CANCER COLLABORATION, AKINYEMIJU T, ABERA S, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3 (12): 1683-1691. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3055.
- [11] D'AMICO G, PASTA L, MORABITO A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10): 1180-1193. DOI: 10.1111/apt.12721.
- [12] BRUIX J, REIG M, SHERMAN M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): 835-853. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.041.
- [13] TOYODA H, KUMADA T, OSAKI Y, et al. Staging hepatocellular carcinoma by a novel scoring system (BALAD score) based on serum markers[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, (12): 1528-1536. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.021.
- [14] TOYODA H, KUMADA T, KIRIYAMA S, et al. Prognostic significance of simultaneous measurement of three tumor markers in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, (1): 111-117. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00855-4.
- [15] TOYODA H, TADA T, JOHNSON PJ, et al. Validation of serological models for staging and prognostication of HCC in patients from a Japanese nationwide survey[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(10): 1112-1121. DOI: 10.1007/s00535-017-1321-6.
- [16] FOX R, BERHANE S, TENG M, et al. Biomarker-based prognosis in hepatocellular carcinoma: validation and extension of the BALAD model[J]. *Br J Cancer*. 2014, 110(8): 2090-2098. DOI: 10.1038/bjc.2014.130.
- [17] CHAN S L, MO F, JOHNSON P, LI L, et al. Applicability of BALAD score in prognostication of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(10): 1529-1535. DOI: 10.1111/jgh.13005.
- [18] GIORDANO S, COLUMBANO A. Met as a therapeutic target in HCC: facts and hopes[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(2): 442-52. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.009.
- [19] RIMASSA L, ASSENAT E, PECK-RADOSAVLJEVIC M, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (5): 682-693. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30146-3.
- [20] DAWSON M A, PRINJHA R K, DITTMANN A, et al. Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia[J]. *Nature*, 2011, 478(7370): 529-533. DOI: 10.1038/nature10509.
- [21] RUDMAN M D, CHOI J S, LEE H E, et al. Bromodomain and extraterminal domain-containing protein inhibition attenuates acute inflammation after spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2018, 309 181-192. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.08.005.
- [22] LI J, MA J, MENG G, et al. BET bromodomain inhibition promotes neurogenesis while inhibiting gliogenesis in neural progenitor cells[J]. *Stem Cell Res*, 2016, 17 (2): 212-221. DOI: 10.1016/j.scr.2016.07.006.

[收稿日期] 2020-10-14

[修回日期] 2021-04-10

[本文编辑] 韩丹