

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.015

· 临床研究 ·

ONECUT2 基因在人胃癌中的表达及其临床意义

丁鹏, 闫洁, 秦艳茹(郑州大学第一附属医院 肿瘤科, 河南 郑州 450000)

[摘要] **目的:** 探讨 ONECUT2 (one cut homeobox 2, OC-2) 基因在人胃癌组织中的表达水平及其临床意义。**方法:** 基于生物信息学技术全面检索 Oncomine、GEPIA、CCLE、EBI 数据库, 分析 OC-2 在胃癌和其他种类肿瘤中的表达水平, 用 Kmpot 数据库验证其表达水平与胃癌患者预后的关系, 用 STRING 数据库构建蛋白互作网络 (protein protein interaction network, PPI network), 分析与胃癌相关的 OC-2 共表达基因。**结果:** 在 OC-2 差异表达的不同种类肿瘤中, 其表达水平一般上调。在胃癌组织和细胞中 OC-2 表达水平均显著升高 (均 $P < 0.05$), 且可能与组织分型和肿瘤分期无关 (均 $P > 0.05$)。OC-2 表达水平与胃癌患者的预后有关, OC-2 低表达组胃癌患者的中位总生存期和中位无病生存期均显著高于高表达组 (40.0 vs 26.5 个月, 26.2 vs 16.1 个月; 均 $P < 0.01$)。筛查获得了 15 个 OC-2 的共表达基因; 构建的 PPI 网络预测了 30 个功能蛋白与 OC-2 蛋白相互作用, 其中有 11 个蛋白基因也与胃癌的发生发展有关, Pearson 相关分析后得出 4 个与 OC-2 密切正相关的蛋白基因: PDX1 ($R=0.49$)、CREB1 ($R=0.31$)、MAPK1 ($R=0.26$)、CTSS ($R=0.25$)。**结论:** OC-2 在胃癌发生发展及侵袭转移过程中可能起重要的作用, 有望成为胃癌诊治和判断预后的重要指标和新的筛查靶点。

[关键词] ONECUT; 胃癌; 生物信息学; 数据库; 预后

[中图分类号] R735.2; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)04-0433-07

Expression and clinical significance of ONECUT2 gene in human gastric cancer

DING Peng, YAN Jie, QIN Yanru (Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of one cut homeobox 2, OC-2 (ONECUT2) gene in human gastric cancer and its clinical significance. **Methods:** Based on bioinformatics technology, Oncomine, GEPIA, CCLE and EBI databases were searched to analyze the expression level of OC-2 in gastric cancer (GC) and other tumors. Kmpot database was used to verify the correlation between OC-2 expression and the prognosis of gastric cancer patients. STRING database was used to construct protein-protein interaction network (PPI network), and the co-expressed genes of OC-2 related with gastric cancer were also analyzed. **Results:** The expression of OC-2 was generally up-regulated in different kinds of tumors with differential OC-2 expression. The expression level of OC-2 increased significantly in gastric cancer tissues and cells (all $P < 0.05$) and might be irrelevant with tissue type and tumor stage (all $P > 0.05$). The expression level of OC-2 was correlated with prognosis of gastric cancer patients. The median overall survival (40.0 vs 26.5 months) and median disease-free survival (26.2 vs 16.1 months) of gastric cancer patients with low OC-2 expression was significantly longer than those patients with high expression (both $P < 0.01$). Fifteen co-expressed genes of OC-2 were obtained; the PPI network predicted 30 functional proteins interacting with OC-2, among which 11 proteins were also related to the occurrence and development of gastric cancer. After Pearson correlation analysis, 4 proteins that closely and positively related to OC-2 were identified: PDX1 ($R=0.49$), CREB1 ($R=0.31$), MAPK1 ($R=0.26$) and CTSS ($R=0.25$). **Conclusion:** OC-2 may play an important role in the occurrence and development, as well as invasion and metastasis of gastric cancer, which is expected to become a new target for the diagnosis and treatment of gastric cancer, and also an important indicator for the prognosis prediction of gastric cancer patients.

[Key words] ONECUT; gastric cancer (GC); bioinformatics; database; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(4): 433-439. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.04.015]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No.81872264)。Projects supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81872264)

[作者简介] 丁鹏 (1994-), 男, 硕士生, 主要从事消化道肿瘤的研究, E-mail: 496909990@qq.com

[通信作者] 秦艳茹 (QIN Yanru, corresponding author), 博士, 主任医师、教授, 博士生导师, 主要从事消化道肿瘤诊断和治疗研究, E-mail: yanruqin@163.com

胃癌是世界上第6位常见恶性肿瘤,病死率位居第2位(仅次于肺癌)^[1]。随着手术、化疗、靶向及免疫治疗的普及,胃癌患者生存期虽然有所延长,但防控态势依旧严峻。因此,寻找新的胃癌标志物和潜在治疗靶点,研究其在胃癌发病过程中的分子机制对于胃癌防控具有重要意义。ONECUT2(one cut homeobox 2, OC-2)是一种蛋白编码基因,位于人类基因组第18号染色体,归属ONECUT转录因子家族,其结构特征与肝细胞核因子6(hepatocyte nuclear factor-6, HNF-6; 又称 OC-1)相同,氨基酸序列与HNF-6相似度较高^[2-3]。OC-2转录因子不仅参与哺乳动物的胚胎发育和器官形成,还调控多种肿瘤的发生发展,如在肝癌^[4]、结直肠癌^[5]、前列腺癌^[6-7]、卵巢癌^[8]和乳腺癌^[9]等多种肿瘤中高表达,且与患者不良预后密切相关,但在胃癌中的表达及其临床意义尚不清楚。本研究采用生物信息学方法分析OC-2在人胃癌组织和正常胃黏膜组织中的表达水平,分析其表达与胃癌预后的关系,初步探究OC-2在胃癌发生发展和侵袭转移中的作用及其机制。

1 资料与方法

1.1 OC-2在多种类型肿瘤中的表达水平及相关基因

使用 Oncomine 数据库(<https://www.oncomine.org/>)^[10]分析OC-2在多种类型肿瘤研究中的表达水平并得到与OC-2具有相关性的表达相关基因。筛选条件:(1)Gene: ONECUT2; (2)Analysis type: Cancer vs Normal analysis; (3)Data type: mRNA; (4)P-value: 0.05; Fold change: 2; Gene rank: All。将OC-2在各种肿瘤组织中的表达水平进行综合比较。通过“Coexpression analysis”模块获得OC-2的表达相关基因及其Pearson相关系数。

1.2 OC-2在胃癌组织中的表达水平及其与预后的关系

基因表达谱数据交互分析(gene expression profiling interactive analysis, GEPIA)数据库是由北京大学张泽民教授团队^[11]开发,分析TCGA和GTEx数据库中9 736个肿瘤样本和8 587个正常样本的RNA测序数据。使用GEPIA数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)验证及采用 t 检验分析OC-2在胃癌组织与正常胃黏膜组织的表达差异和采用单因素方差分析判断肿瘤分期与OC-2表达水平的相关性,进一步探明OC-2的不同表达水平与胃癌生存预后的关系。

使用Kmpplot数据库(<http://kmpplot.com/analysis/>)^[12]获取较大样本量进一步验证GEPIA数据库得到的预后相关结果,采用Kaplan-Meier分析不同表达水平OC-2与胃癌患者中位总生存期(overall survival,

OS)和中位无病生存期(disease free survival, DFS)的关系,同时计算其危险比(hazards ratio, HR)和95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI)。

1.3 OC-2在多种肿瘤细胞系中的表达水平

癌细胞系百科全书(Cancer Cell Line Encyclopedia, CCLE)是Broad研究所和诺华研究基金会的合作项目,共收集了1 457个细胞系和84 434个基因的数据^[13]。使用CCLE数据库(<https://portals.broadinstitute.org/ccle/about>)比较OC-2在各种肿瘤类型细胞中表达水平的高低。

1.4 OC-2在不同胃癌细胞株中的表达水平

欧洲生物信息学研究所(European Bioinformatics Institute, EBI)数据库是欧洲分子生物学实验室(European Molecular Biology Laboratory, EMBL)的一部分,是全世界最全面的分子生物学数据库之一^[14]。使用EBI数据库(<https://www.ebi.ac.uk/>)检测OC-2在各种胃癌细胞株中的表达水平。

1.5 构建PPI网络

STRING数据库(<https://string-db.org/>)是一个在线搜索未知和已知的蛋白互作关系数据库,覆盖了来自5 090种生物体的24 584 628种蛋白^[15]。使用STRING数据库11.0版本在人类物种中检索目的基因,绘制蛋白互作网络(protein protein interaction network, PPI network),筛选其中已有文献报道的与胃癌相关的蛋白,使用GEPIA数据库,分析OC-2与相关蛋白的 P 值和Pearson相关系数。

2 结果

2.1 OC-2在多种类型肿瘤中的表达状况

Oncomine数据库中共收录了302项相关研究结果,其45项研究中OC-2肿瘤与正常组织的表达差异具有统计学意义(均 $P<0.05$),总体表达水平以升高为主;其中有39项研究的OC-2表达水平升高,包括结直肠癌有8项、胃癌有7项、肾癌有5项、乳腺癌和肺癌各有4项、前列腺癌和胰腺癌中各有3项,仅在6项研究中出现下降(图1)。胃癌相关的7项研究中存在不同组织分型的胃癌样本,但OC-2表达水平的差异倍数(fold change, FC)均大于2,差异具有统计学意义(表1)。

GEPIA数据库显示,OC-2在胰腺癌和胃癌中具有表达差异(图2A);胃癌组织中OC-2的表达水平明显高于正常胃黏膜组织($|\log_2FC|>2, P<0.05$;图2B);胃癌分期与OC-2的表达不具有相关性($F=2.61, P>0.05$;图2C),但在胃癌I、II、III期表现出较高的表达水平。

基于CCLE数据库的数据,将OC-2在人胃癌中

表达水平的研究拓展到细胞水平。在 40 个不同类型肿瘤细胞系中,总体表达水平仍以升高为主,胃癌细胞系中 OC-2 的表达水平位居第 6,排在小细胞肺癌、成神经细胞瘤、成神经管细胞瘤、肝癌和霍奇金淋巴瘤细胞系之后(图 3A)。而在 EBI 数据库提供的 15 个常见的胃癌细胞株中,超过半数的胃癌细胞株高表达 OC-2(图 3B)。分析结果表明,在具有 OC-2 表达差异的不同类型肿瘤中,OC-2 的表达水平往往升高,尤其是胃癌,无论在临床样本还是细胞株中,OC-2 均处于高表达水平,并且可能与组织分型和肿瘤分期无关。

2.2 OC-2 的表达与胃癌患者预后的关系

在 GEPIA 数据库中,高表达 OC-2 的临床样本有 192 个、低表达 OC-2 的临床样本有 191 个,分析结果提示,高表达 OC-2 导致较差的 OS 和 DFS(图 4A、B)。进一步扩大样本量,在 Kmplot 数据库中分析 OC-2 的表达水平与胃癌患者预后的关系,在 207 676 样本集中 876 例患者有 OS 数据,低表达组的中位 OS 为 40.0 个月、高表达组的中位 OS 为 26.5 个月,低表达组的 OS 显著高于高表达组($HR=1.41, 95\%CI=1.16\sim1.73, P<0.01$);641 例患者有 DFS 数据,其中低表达组的中位 DFS 为 26.2 个月、高表达组的中位 DFS 为 16.1 个月,低表达组的 DFS 显著高于高表达组($HR=1.22, 95\%CI=0.97\sim1.52, P>0.05$;图 4C、D)。

2.3 胃癌中与 OC-2 共表达的基因

分析 Oncomine 数据库胃癌中基因共表达结果显示, TM4SF20、SLC5A1、GCNT3、GPR128、UNC93A、ANXA13、PPP1R14D、MYO1A 等 15 个基因是 OC-2

在胃癌中表达的相关基因^[20](图 5A)。

Analysis type by cancer	Cancer vs Normal	
Bladder cancer		
Brain and CNS tumor		
Breast cancer	4	1
Cervical cancer		
Colorectal cancer	8	
Esophageal cancer	2	1
Gastric cancer	7	
Head and neck cancer		
Kidney cancer	5	2
Leukemia		
Hepatic cancer	1	
Lung cancer	4	
Lymphoma	1	1
Melanoma	1	
Myeloma		
Other cancer		
Ovarian cancer		
Pancreatic cancer	3	1
Prostate cancer	3	
Sarcoma		
Significant unique analyses	39	6
Total unique analyses	302	

Red: High expression; Blue: Low expression; The darker the color, the higher the expression level

图 1 OC-2 在不同肿瘤中的表达(Oncomine 数据库)
Fig.1 Expression of OC-2 in different tumors (Oncomine database)

表 1 在不同病理类型胃癌研究中 OC-2 差异倍数显著的数据集(Oncomine 数据库)

Tab.1 The dataset of significant fold change of OC-2 in different types of gastric cancer (Oncomine database)

Types of gastric cancer	Fold change	P value	Student's t test	References
Gastric cancer vs Normal	11.798	1.44E-6	6.064	[16]
Gastric cancer vs Normal	3.610	1.37E-5	4.335	[17]
Gastric intestinal type adenocarcinoma vs Normal	3.143	1.28E-4	4.043	[18]
Gastric mixed adenocarcinoma vs Normal	4.238	5.81E-4	3.924	[18]
Gastric mixed adenocarcinoma vs Normal	5.000	1.17E-4	4.611	[19]
Diffuse gastric adenocarcinoma vs Normal	3.140	0.015	2.466	[19]
Gastric intestinal type adenocarcinoma vs Normal	3.248	9.09E-4	3.280	[19]

2.4 PPI 网络中显示与 OC-2 密切相关的基因

使用 STRING 数据库构建胃癌 OC-2 的 PPI 网络(图 5B),预测了 30 个功能蛋白与 OC-2 蛋白相互作用,再使用 GEPIA 数据库计算其中与胃癌发生发展有关的基因的 Pearson 相关系数,发现与 CTSS、MAPK1、FOXA2、AKT1、CREB1、PDX1、SMARCD1、SMARCC2、

SMARCE1、ARID1A 成正相关,仅与 RAB27A 成负相关,表明 OC-2 可能在胃癌的发生发展和侵袭转移中起重要作用。其中 4 个蛋白基因与 OC-2 关系较为密切(图 5C):胰十二指肠同源盒 1(pancreatic and duodenal homeobox factor 1, PDX1)的高表达与胃癌患者的预后差有关^[21];在体内和体外敲低环磷腺苷效应元件结合蛋白 1(cAMP-

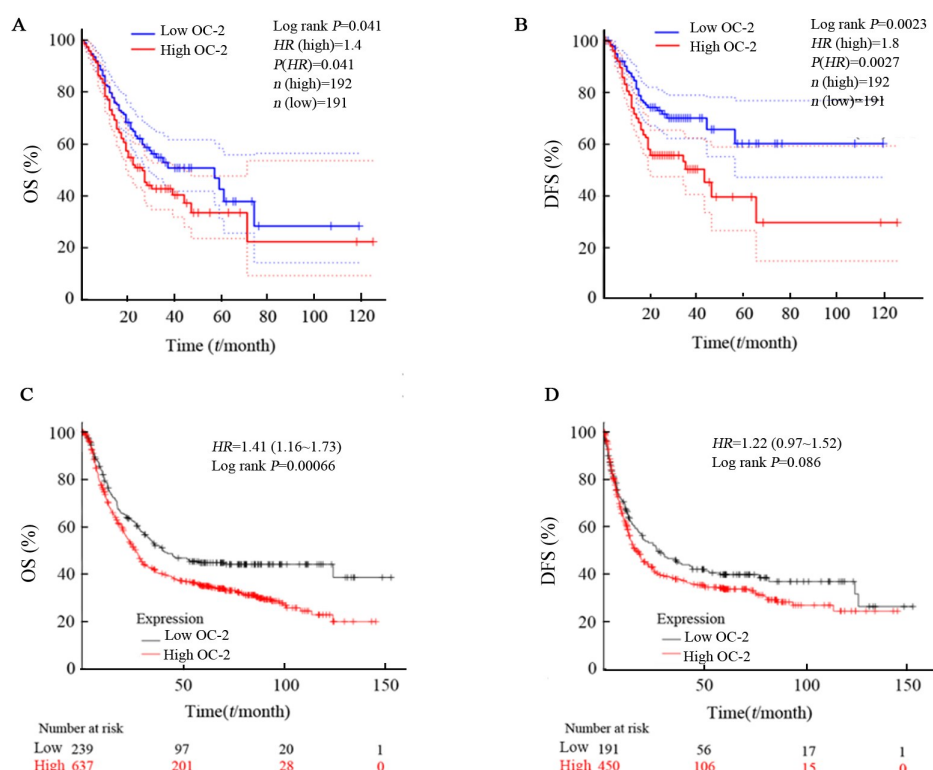
可以抑制胃癌的增殖和转移^[23];沉默组织蛋白酶S (cathepsin S, CTSS)的表达可抑制体外胃癌细胞的迁移和侵袭^[24]。



Fig.2 Expression of OC-2 in pan-cancer (A), gastric cancer (B) and stage I-IV gastric cancer (C) (GEPIA database)



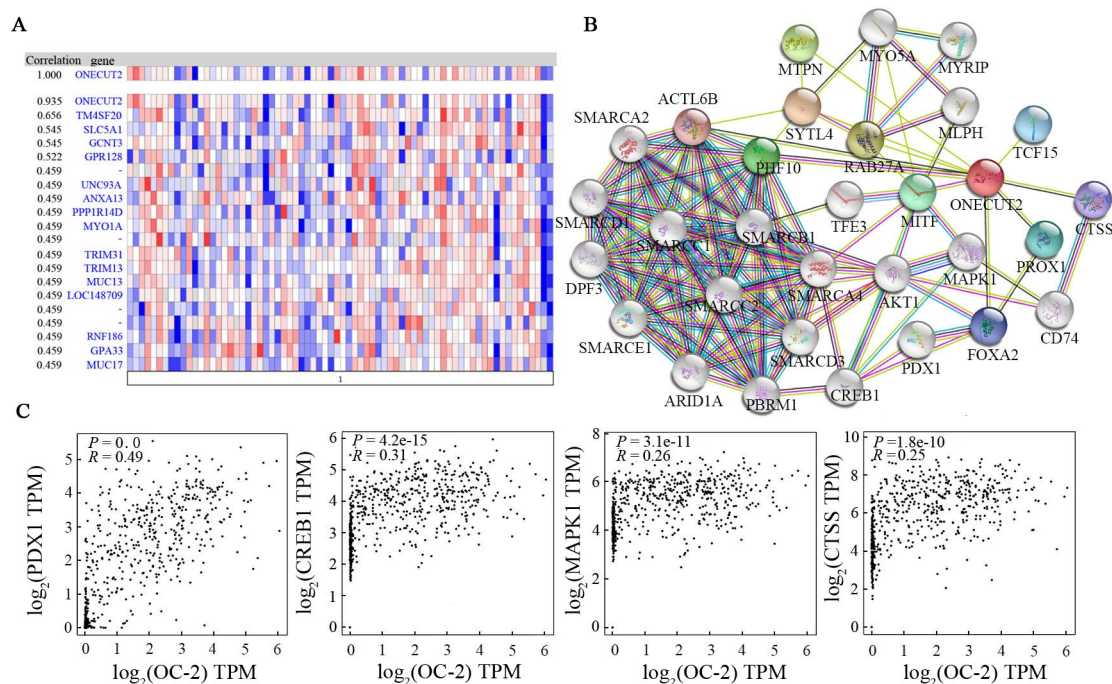
Fig.3 Expression of OC-2 in different tumors (A) and gastric cancer cell lines (B) (CCLE and EBI databases)



A: The OS curves of gastric cancer patients with different mRNA level of OC-2 (GEPIA); B: The DFS curves of gastric cancer patients with different mRNA level of OC-2 (GEPIA); C: The OS curves of gastric cancer patients with different mRNA level of OC-2 (Kmpilot); D: The DFS curves of gastric cancer patients with different mRNA level of OC-2 (Kmpilot)

图4 OC-2不同表达水平在胃癌患者中的预后价值(GEPIA和Kmpilot数据库)

Fig.4 Prognostic value of different OC-2 expression in gastric cancer patients (GEPIA and Kmpilot databases)



A: Co-expressed genes of OC-2 in gastric cancer (Oncomine; Red is a positive correlation. Blue is the negative correlation. The darker the color, the higher the correlation); B: The PPI network of OC-2 (STRING);

C: The correlation between OC-2 and co-expressed genes (PDX1, CREB1, MAPK1 and CTSS) in gastric cancer (GEPIA)

图5 OC-2在胃癌中的基因共表达和PPI网络(Oncomine、STRING和GEPIA数据库)

Fig.5 Co-expressed genes in gastric cancer and the PPI network of OC-2 (Oncomine, STRING and GEPIA databases)

3 讨论

胃癌的发病率存在地域差异,东亚是胃癌最高发的地区^[1]。在中国,随着人口的持续增长和日益严重的老龄化,胃癌的新发病例数呈不断攀升的状态。虽然治疗胃癌的新药层出不穷,一定程度上延长了患者的生存期,但效果仍不尽人意。解决早期诊断胃癌的这一关键问题,胃癌的预后才能得到显著的改善。因此,探索新的胃癌标志物和潜在治疗靶点,阐明胃癌发生发展的分子机制就显得尤为重要。OC-2转录因子功能广泛,可调控细胞增殖、分化、黏附、迁移和纤毛组装,在哺乳动物肝、胰、周围神经系统神经元的形成和发育中也起重要作用。在肿瘤方面,SUN等^[5]的一项研究发现 miR-429 可能通过靶向 OC-2 和阻止结直肠癌上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的启动,从而抑制结直肠癌细胞增殖和侵袭。ROTINEN等^[6]发现,在转移性去势抵抗性前列腺癌中 OC-2 通过直接调控雄激素受体(androgen receptor, AR)靶基因和 AR 许可因子叉头框蛋白 A1 (foxhead box A1, FOXA1)来抑制 AR 转录过程以及激活导致致死性疾病的相关基因。

然而,目前 OC-2 在胃癌方面的价值却无人问津。本研究通过 Oncomine 和 GEPIA 数据库获取 OC-2 在不同种类肿瘤中的表达数据,结果表明,较之正常组织,OC-2 在具有其差异表达的不同肿瘤中往往上调;尤其在胃癌中显著升高,其表达水平可能与组织分型和肿瘤分期无关,且胃癌早中期表达水平较高,提示 OC-2 可能是胃癌中潜在的致癌基因和早期诊断指标。在 CCLE、EBI 数据库中的细胞层面印证了这一观点。接着使用 Kmplot 数据库分析了 OC-2 与胃癌预后的关系,通过在不同样本量的人群中计算,两者结果均表明 OC-2 高表达的患者总体生存率明显降低,提示预后不良。了解 OC-2 在胃癌中的表达相关基因,可为研究目的基因的功能提供帮助。使用 STRING 数据库尝试构建的 PPI 网络则可以更好地理解 OC-2 与其他蛋白质之间的功能关联,在预测的众多蛋白质中,发现 11 个和胃癌相关的蛋白基因与 OC-2 相互作用,结合 OC-2 主要是核内表达以及分子功能来看,其可能主要通过影响细胞内部靶基因的转录和调控,从而改变细胞的多种生物学过程,如增殖、分化、转移以及凋亡等。继续进行 Pearson 相关分析后,得出 OC-2 与其中 4 个蛋白基因均呈正相关,提示 OC-2 可能借助正向调节 CREB1 等基因发挥作用。本研究通过生物信息学分析最终判断 OC-2 可能是胃癌中潜在的致癌基因和早期诊断指标,同时生存分析也表明 OC-2 可能成为监测胃癌患者预后的重要指

标,基因共表达和 PPI 网络则为新的靶点的研究提供一定的实验依据。

本研究通过生物信息学方法和大数据分析从不同层面诠释了 OC-2 在胃癌中的表达及其临床意义,但是这些数据库的样本来源以欧美人群居多,缺乏亚洲人群的临床数据支持,存在一定异质性;并且生物信息学方法同样存在着局限性,仍然需要相关实验数据进行证实。后续可继续验证 OC-2 表达与病理类型、病理分级、淋巴结转移、HER-2 表达水平等的关系,深入进行相应基础实验探究 OC-2 在胃癌发生发展中的作用机制和相关通路。综上所述,OC-2 的表达水平在胃癌发生发展及侵袭转移过程中可能起着重要作用,有望成为胃癌诊治和预后判断的重要指标和新的靶点。

[参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] JACQUEMIN P, LANNOY V J, ROUSSEAU G G, et al. OC-2, a novel mammalian member of the ONECUT class of homeodomain transcription factors whose function in liver partially overlaps with that of hepatocyte nuclear factor-6[J]. J Biol Chem, 1999, 274(5): 2665-2671. DOI:10.1074/jbc.274.5.2665.
- [3] 郭正阳, 陈香梅, 鲁凤民. ONECUT 转录因子在消化系统器官发育和疾病发生中的功能研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(12): 1509-1513. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2015.12.028.
- [4] ZHANG J B, CHENG J, ZENG Z Z, et al. Comprehensive profiling of novel microRNA-9 targets and a tumor suppressor role of microRNA-9 via targeting IGF2BP1 in hepatocellular carcinoma[J/OL]. Oncotarget, 2015, 6(39): 42040-42052[2019-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4747208/>. DOI:10.18632/oncotarget.5969.
- [5] SUN Y N, SHEN S R, LIU X P, et al. MiR-429 inhibits cells growth and invasion and regulates EMT-related marker genes by targeting OneCut2 in colorectal carcinoma[J/OL]. Mol Cell Biochem, 2014, 390(1/2): 19-30[2019-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3972435/>. DOI:10.1007/s11010-013-1950-x.
- [6] ROTINEN M, YOU S, YANG J, et al. ONECUT2 is a targetable master regulator of lethal prostate cancer that suppresses the androgen axis[J]. Nat Med, 2018, 24(12): 1887-1898. DOI: 10.1038/s41591-018-0241-1.
- [7] GUO H Y, CI X P, AHMED M, et al. ONECUT2 is a driver of neuroendocrine prostate cancer[J/OL]. Nat Commun, 2019, 10(1): 278[2019-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336817/>. DOI:10.1038/s41467-018-08133-6.
- [8] LU T Y, WU B H, YU Y F, et al. Blockade of ONECUT2 expression in ovarian cancer inhibited tumor cell proliferation, migration, invasion and angiogenesis[J/OL]. Cancer Sci, 2018, 109(7): 2221-2234[2019-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6029829/>. DOI:10.1111/cas.13633.

- [9] SHEN M, DONG C, RUAN X H, et al. Chemotherapy-induced extracellular vesicle miRNAs promote breast cancer stemness by targeting ONECUT2[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(14): 3608-3621. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-4055.
- [10] 李厚雷, 赵昕辉, 刘俊, 等. 胃癌组织中 G9a 表达的预后意义及其对胃癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(8): 797-802. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.08.008.
- [11] TANG Z F, LI C W, KANG B X, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W98-W102[2019-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570223/>. DOI:10.1093/nar/gkx247.
- [12] SZÁSZ A M, LÁNCZKY A, NAGY Á, et al. Cross-validation of survival associated biomarkers in gastric cancer using transcriptomic data of 1, 065 patients[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49322-49333[2019-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5226511/>. DOI:10.18632/oncotarget.10337.
- [13] GHANDI M, HUANG F W, JANÉ-VALBUENA J, et al. Next-generation characterization of the cancer cell line encyclopedia[J/OL]. *Nature*, 2019, 569(7757): 503-508[2019-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6697103/>. DOI:10.1038/s41586-019-1186-3.
- [14] MADEIRA F, PARK Y M, LEE J, et al. The EMBL-EBI search and sequence analysis tools APIs in 2019[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W636-W641[2019-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6602479/>. DOI:10.1093/nar/gkz268.
- [15] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613. DOI: 10.1093/nar/gky1131.
- [16] WANG Q, WEN Y G, LI D P, et al. Upregulated INHBA expression is associated with poor survival in gastric cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(1): 77-83. DOI:10.1007/s12032-010-9766-y.
- [17] CUI J, CHEN Y B, CHOU W C, et al. An integrated transcriptomic and computational analysis for biomarker identification in gastric cancer[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(4): 1197-1207[2019-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3045610/>. DOI:10.1093/nar/gkq960.
- [18] CGO J Y, LIM J Y, CHONG J H, et al. Gene expression signature-based prognostic risk score in gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1850-1857. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2180.
- [19] D'ERRICO M, DE RINALDIS E, BLASI M F, et al. Genome-wide expression profile of sporadic gastric cancers with microsatellite instability[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(3): 461-469. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.032.
- [20] ZHANG Y Z, ZHANG L H, GAO Y, et al. Discovery and validation of prognostic markers in gastric cancer by genome-wide expression profiling[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(13): 1710-1717[2019-12-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3072635/>. DOI:10.3748/wjg.v17.i13.1710.
- [21] OZ PUYAN F, CAN N, OZYILMAZ F, et al. The relationship among PDX1, CDX2, and mucin profiles in gastric carcinomas; correlations with clinicopathologic parameters[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(12): 1749-1762. DOI:10.1007/s00432-011-1044-7.
- [22] RAO M, ZHU Y G, CONG X X, et al. Knockdown of CREB1 inhibits tumor growth of human gastric cancer in vitro and in vivo [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(6): 3361-3368. DOI:10.3892/or.2017.5636.
- [23] HU L, WU H, WAN X, et al. MicroRNA-585 suppresses tumor proliferation and migration in gastric cancer by directly targeting MAPK1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(1): 52-58. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.03.116.
- [24] YANG Y X, YIXUAN Y, LIM S K, et al. Cathepsin S mediates gastric cancer cell migration and invasion via a putative network of metastasis-associated proteins[J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(9): 4767-4778. DOI:10.1021/pr100492x.

[收稿日期] 2019-12-08

[修回日期] 2020-03-10

[本文编辑] 党瑞山