

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.006

CCDC137 基因在肝细胞癌组织中表达的临床意义及其对 MHCC97H 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

王芊文^a, 李文华^a, 王小芳^a, 耿玉庆^a, 赵彬^a, 吴向未^{ab}, 陈雪玲^a (石河子大学医学院 a. 国家卫生健康委中亚高发防治重点实验室; b. 第一附属医院 肝胆外科, 新疆 石河子 832000)

[摘要] **目的:** 分析卷曲螺旋结构域蛋白 137 (CCDC137) 基因在肝细胞癌 (HCC) 组织中的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系, 探讨敲低 CCDC137 基因对肝癌 MHCC97H 细胞增殖、迁移及侵袭的影响。 **方法:** 从癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库下载 HCC 数据集, 获得 CCDC137 基因表达谱和临床资料信息, 利用生物信息学方法分析 CCDC137 基因在 HCC 组织中的表达水平与患者临床病理指标的相关性以及对其预后的影响; 用基因集富集分析 (GSEA) 预测 CCDC137 基因在 HCC 中可能调控的信号通路, 用 Kaplan-Meier 法及 Log-Rank 检验进行生存分析, 并运用 Cox 比例风险回归模型分析影响患者预后的危险因素。采用小干扰 RNA 技术抑制肝癌 MHCC97H 细胞中 CCDC137 基因的表达, 用 qPCR 法、WB 法、CCK-8 法及 Transwell 实验分别检测干扰后细胞 CCDC137 mRNA 和蛋白表达及其对细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响。 **结果:** 在 TCGA 数据库检索到的 371 例 HCC 患者中, CCDC137 mRNA 表达水平显著高于癌旁组织 ($P < 0.01$), 其高表达与肿瘤组织学分级、癌组织分期、T 分期等存在显著关联 ($OR = 0.014, 0.007, 0.047$, 均 $P < 0.05$), CCDC137 高表达的患者 OS 明显低于 CCDC137 基因低表达的患者 ($P < 0.05$), 多因素 Cox 回归分析提示 CCDC137 基因可作为 HCC 患者的独立预后因子。GSEA 结果发现, CCDC137 基因高表达的样本存在碱基切除修复和剪接体等多个通路基因集的富集 ($P < 0.01, FDR < 0.05$)。敲低 CCDC137 基因后, MHCC97H 细胞的增殖、迁移和侵袭能力均显著降低 (均 $P < 0.01$)。 **结论:** CCDC137 基因在 HCC 组织中高表达, 其高表达与 HCC 的发生发展及预后不良有关。敲低 CCDC137 基因表达抑制 MHCC97H 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。

[关键词] 肝细胞癌; 卷曲螺旋结构域蛋白 137; MHCC97H 细胞; 增殖; 迁移; 侵袭; 预后

[中图分类号] R735.7; R730.2; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)09-0904-07

Clinical significance of CCDC137 gene expression in hepatocellular carcinoma tissues and its effect on the proliferation, migration and invasion of MHCC97H cells

WANG Qianwen^a, LI Wenhua^a, WANG Xiaofang^a, GENG Yuqing^a, ZHAO Bin^a, WU Xiangwei^{ab}, CHEN Xueling^a (a. Key Laboratory for Prevention and Treatment of High Morbidity Diseases in Central Asian of National Health Commission; b. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the gene expression of coiled-coil domain containing protein 137 (CCDC137) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues and its relationship with clinicopathological features and prognosis of HCC patients, and to explore the effect of CCDC137 knockdown on the proliferation, migration and invasion of MHCC97H cells. **Methods:** The HCC dataset was downloaded from The Cancer Genome Atlas (TCGA) to obtain the CCDC137 gene expression profile and clinical information of patients. The correlation between the expression level of CCDC137 gene in HCC tissues and the clinicopathological indices and its impact on patients' prognosis were analyzed by bioinformatics method. Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) was used to predict the possible pathways regulated by CCDC137 gene in HCC. Kaplan-Meier method and Log-Rank test were used for survival analysis; Cox proportional hazards regression model was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of patients. The expression of CCDC137 in MHCC97H cells was inhibited by small interfering RNA technology. The mRNA and protein expression levels of CCDC137 in transfected MHCC97H cells as well as its effect on cell proliferation, migration and invasion were observed by qPCR, WB, CCK-8 and Transwell assays, respectively. **Results:** According to the data of 371 HCC patients retrieved from TCGA database, the

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No.82060297); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目 (No.2020-PT330-003); 兵团财政科技计划项目区域创新引导计划资助项目 (No.2021BB006); 石河子大学自主支持科研资助项目 (No.ZZZC202026A)

[作者简介] 王芊文 (1997—), 女, 硕士生, 主要从事肝癌的发病机制研究, E-mail: 1213328661@qq.com

[通信作者] 陈雪玲, E-mail: chenxueling@shzu.edu.cn

expression level of CCDC137 mRNA in tumor tissues was significantly higher than that in the para-cancerous tissues ($P < 0.01$). The high expression of CCDC137 mRNA was significantly correlated with tumor histological grade ($OR = 0.014$), cancer tissue stage ($OR = 0.007$), and T stage ($OR = 0.047$) (all $P < 0.05$). The OS rate of patients with high CCDC137 expression was significantly lower than that of patients with low CCDC137 expression ($P < 0.05$), and multivariate Cox regression analysis suggested that CCDC137 gene could be an independent prognostic factor for HCC patients. GSEA results showed that the samples with high expression of CCDC137 gene were enriched in multiple pathways/gene sets such as base excision repair and spliceosome ($P < 0.01$, $FDR < 0.05$). After knockdown of CCDC137 gene, the proliferation, migration and invasion of MHCC97H cells were significantly decreased (all $P < 0.01$).

Conclusion: CCDC137 gene is highly expressed in HCC tissues. The high expression of CCDC137 is related to the occurrence, development and poor prognosis of HCC. Inhibition of CCDC137 gene expression can inhibit the proliferation, migration and invasion of MHCC97H cells.

[Key words] hepatocellular carcinoma (HCC); coiled coil domain protein 137 (CCDC137); MHCC97H cell; proliferation; migration; invasion; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(9):904-910. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.006]

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 其预后极差^[1]。尽早手术是 HCC 最有效的治疗策略, 但大部分患者确诊时已处在疾病中晚期^[2]。因此, 寻找早期诊断和预后预测的生物标志物对 HCC 患者具有十分重要的意义。卷曲螺旋结构域 (coiled-coil domain containing, CCDC) 是由 2~7 个 α 螺旋互相缠绕形成麻花状组成的一种蛋白质超二级结构^[3], 存在于约 10% 的蛋白质结构中, 可以通过调控基因转录、介导细胞凋亡及细胞周期等多种途径参与肿瘤的发生发展过程^[4]。越来越多的研究结果^[5-6]发现, CCDC 蛋白在 HCC、肺癌、胰腺癌、骨肉瘤等多种类型肿瘤的发生发展中发挥着重要的作用。CCDC137 基因作为 CCDC 家族的成员之一, 目前对于该基因在 HCC 中的作用机制研究较少。本研究基于癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库 CCDC137 基因表达数据, 分析其表达与 HCC 患者临床病理特征的相关性, 并结合 RNA 干扰技术抑制肝癌 MHCC97H 细胞 CCDC137 基因表达, 观察对该细胞增殖、迁移、侵袭的影响, 以期对 HCC 诊断、治疗和预后预测提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 数据的获取与预处理

从 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 下载 HCC 患者项目为 TCGA-LIHC 的 RNA FPKM 数据和患者临床资料。剔除缺少 RNA 数据或临床信息的数据, 且相同患者保留原位癌数据, 共有 425 例样本入本次分析, 其中 375 例为 HCC 组织、50 例为癌旁组织。以 HCC 组织中 CCDC137 mRNA 表达量中位值为界, 将患者分为高表达组 ($n = 187$ 例) 和低表达组 ($n = 187$ 例)。HCC 及正常肝组织中的免疫组织化学染色数据来自人类蛋白质图谱 (The Human Protein Atlas, HPA) 数据库 (<https://www.proteinatlas.org/>)。

1.2 基因集富集分析 (GSEA) 预测 CCDC137 对细胞

内信号通路的影响

对 HCC 患者样本的 CCDC137 按照其基因表达量中位值分为高表达组和低表达组, 利用 GSEA 4.0.1 对两组的差异基因进行比较分析, 以探讨 CCDC137 对细胞内信号通路的影响。探讨基因集数据库选择 kegg.v7.4, 置换次数设定 1 000 次, 以 $q < 0.05$ 为显著富集基因集。

1.3 细胞及主要试剂

人肝癌细胞 Huh7、HepG2、MHCC97H、SNU387 和 Hep3B 均购自中国科学院细胞库。Transwell 小室购自美国 Corning 公司, RNA 提取试剂盒购自 OMEGA 公司, Tween-20、Tris-HCL 缓冲液 (pH=8.8)、30% 丙烯酰胺和甲醇购自 TaKaRa 公司, CCDC137 抗体购自 Abcam 公司, siRNA 购自上海吉玛公司, qPCR 引物购自上海生工公司。

1.4 细胞培养、转染及分组

Huh7、HepG2、MHCC97H 细胞使用 DMEM 完全培养基, SNU387 和 Hep3B 细胞使用 MEM 完全培养基, 置于 37 °C、5%CO₂ 的培养箱中培养。使用 Lipofectamin™2000 分别将 siRNA (siCCDC137) 及阴性对照 (siNC) 转染至 MHCC97H 细胞中, 实验分为 siCCDC137 组和 siNC 组。CCDC137 的小干扰 RNA 序列为 5'-GAAGCGGCGACUAGAUAAATT-3', 5'-UUU AUCUAGUCGCCGCUUCTT-3'; 对照组小干扰 RNA 序列为 5'-GUGGCUGGAAGAAGGUAAATT-3', 5'-UUUACCUUCUCCAGCCACTT-3'。使用 12 孔板进行转染, 每孔将 5×10^4 个细胞接种在 1 000 μ L 无血清且含血清的完全培养基内, 转染时细胞汇合度达到 60%~70%; 将 3 μ L Lipofectamin™2000 加到 100 μ L DMEM 中; 取 3.5 μ L CCDC137 siRNA 及其对照 siNC, 分别加到 100 μ L DMEM 中; 将 Lipofectamin™2000 混合物与小干扰 RNA 混合物慢慢混匀 (此时总体积为 200 μ L), 室温处理 15 min; 将板中的培养液弃去, 1×PBS 清洗后加 800 μ L 无血清的 DMEM 培养基; 处理完成后, 向每

孔加入 siRNA-Lipofectamine™2000 混合物;将板置于 37 °C 恒温培育箱培养;转染 24~48 h 后,检测转染成功后,方可进行后续实验。

1.5 qPCR 法检测肝癌细胞中 CCDC137 mRNA 的表达水平

选取人肝癌细胞及转染组 MHCC97H 细胞,采用 TRIzol 法提取细胞中总 RNA,并按照逆转录试剂盒说明书合成 cDNA。根据 TB Green® Premix Ex Taq™ (Tli RNaseH Plus) 试剂盒说明书进行相应操作,使用 Bio-Rad PCR 仪进行反应。qPCR 引物序列: siCCDC137 上游引物为 5'-TGGAGATGGCGGGAGCTG-3',下游引物为 5'-TCACTTTCTTCTTCTTTTGC TGC-3'; β -actin 上游引物为 5'-AACCGCGAGAAGATGACCCAG-3',下游引物为 5'-GGATAGCACAGCC TGGATAGCAA-3'。qPCR 反应条件:预变性 95 °C 30 s;变性 95 °C 5 s,退火与延伸 60 °C 30 s,共 40 个循环,计算各组 CT 值。以 β -actin 作为内参,结果以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 CCDC137 mRNA 的相对表达量。

1.6 Transwell 实验检测 MHCC97H 细胞的迁移及侵袭能力

细胞迁移实验:将 200 μ L 细胞悬液 (2×10^5 个细胞)分别加入 Transwell 小室的上室,下室中加入 800 μ L 含有 10% FBS 的完全培养基。培养 48 h 后从培养箱中取出小室,吸去上室内液体,将小室放到 4% 的多聚甲醛中固定 20 min,之后在 0.1% 结晶紫染液中染色 15 min;将染好的小室转移至 1 \times PBS 中漂洗 3 次;倒置显微镜下拍照,选取随机 5 个高倍镜视野计数并取平均值。细胞侵袭实验:需在 Transwell 小室的上室预铺基质胶,其余实验步骤同迁移实验。

1.7 CCK-8 法检测 MHCC97H 细胞的增殖能力

将各组细胞进行消化后,接种至 96 孔板 (5×10^3 个细胞/孔)中,每组设置 3 个复孔。分别在培养 0、24、48、72 h 时,加入 10 μ L CCK-8 溶液,继续培养 2 h 后,取出 96 孔板后上酶标仪检测 450 nm 波长处每孔细胞的光密度 (D) 值,并用绘图软件绘制细胞生长曲线图。

1.8 WB 法检测 MHCC97H 细胞中 CCDC137 蛋白的表达水平

收集各组细胞,加入 RIPA 裂解液裂解细胞,4 °C、12 000 \times g 离心 15 min 后取上清,使用 NanoDrop one 超微量分光光度计测定蛋白浓度,加入 45 μ g 蛋白样本,进行 10%SDS-PAGE 分离蛋白质,采用电转法转膜,80 V 转膜 30 min。转膜后 TBST 清洗 2 次,将膜置于 5% 牛血清蛋白中室温下封闭 2 h,取出膜,于 CCDC137 抗体 (1:1 000) 中 4 °C 过夜。次日, TBST 清洗后,加入 HRP 标记的山羊抗兔二抗 (1:10 000),室温中处理 1 h, TBST 清洗后,按 ECL 化学发光底物

试剂盒要求 1:1 配制发光底物后,使用 Clinx ChemiScope 3400 荧光及化学发光成像系统曝光,通过 ImageJ 软件分析蛋白条带的灰度值。

1.9 统计学处理

生物信息学部分的数据处理和统计学分析都运用 R 语言 4.0.3,采用 Kruskal-Wallis 检验和 Logistic 回归分析 CCDC137 与 HCC 患者临床病理特征的关系,通过 Kaplan-Meier 分析比较两组的 OS,并使用 R 包中的生存包通过 Log-Rank 回归检验计算 P 值。采用 Cox 分析筛选可能的预后因素。qPCR、CCK-8、Transwell、WB 等实验均独立进行 3 次,采用 GraphPad 8.0.2 对实验数据进行统计分析,两组间数据比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CCDC137 在 HCC 组织中呈高表达

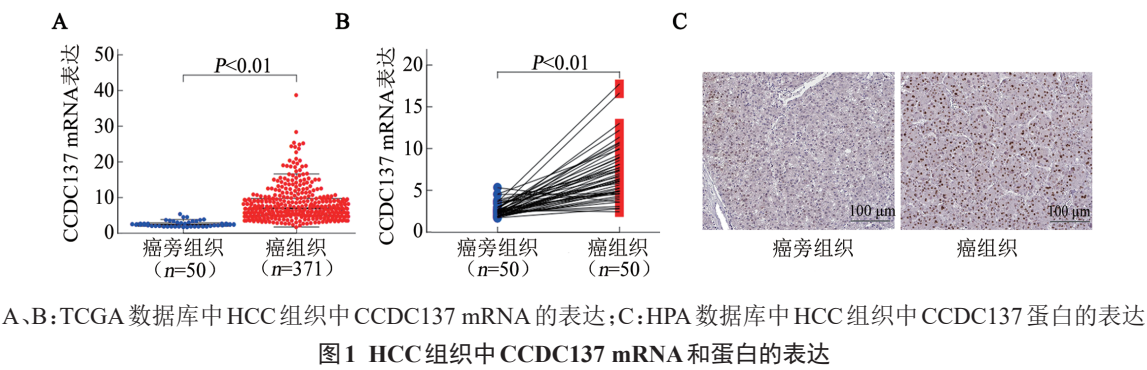
比较 TCGA 数据库中 425 例 HCC 组织和癌旁组织中 CCDC137 mRNA 的表达水平,结果显示 HCC 组织中 CCDC137 mRNA 表达水平显著高于癌旁组织 (均 $P < 0.01$,图 1A、B)。免疫组化染色结果 (图 1C) 显示,在 HCC 组织中 CCDC137 的表达高于癌旁组织。

2.2 CCDC137 表达与 HCC 患者临床病理特征的相关性分析

TCGA 数据库中 CCDC137 表达与 HCC 患者临床特征的关系分析结果 (图 2) 显示,CCDC137 mRNA 表达与 HCC 患者肿瘤的组织学分级、癌组织分期、生存状态和 T 分期显著相关联 (均 $P < 0.01$),而与患者年龄、性别、M 分期和 N 分期无关联。以 CCDC137 mRNA 表达量的中位数 9.42 为界,将 375 例 HCC 患者分为 CCDC137 mRNA 高表达 ($n=187$ 例) 和低表达 ($n=187$ 例) 两组 (两组例数不包括中间值)。使用 Logistic 单因素回归分析 CCDC137 表达与临床特征的关系的结果 (表 1) 显示,CCDC137 高表达与 HCC 患者的肿瘤组织学分级 (G3 vs G1, $OR=0.014$)、癌组织分期 (III vs I, $OR=0.007$)、T 分期 (T4 vs T1, $OR=0.047$) 显著相关,差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。分析结果表明,CCDC137 高表达 HCC 患者较低表达患者更容易进展到晚期。

2.3 CCDC137 高表达与 HCC 患者预后不良相关

Kaplan-Meier 分析结果 (图 3) 显示,CCDC137 基因高表达 HCC 患者的 OS 明显低于低表达的患者 ($P < 0.01$)。Cox 分析结果 (表 2) 显示,CCDC137 基因表达是 HCC 患者 OS 的危险因素,并可作为 HCC 患者的独立预后因子 ($P < 0.01$)。



A、B:TCGA 数据库中 HCC 组织中 CCDC137 mRNA 的表达;C:HPA 数据库中 HCC 组织中 CCDC137 蛋白的表达

图1 HCC 组织中 CCDC137 mRNA 和蛋白的表达

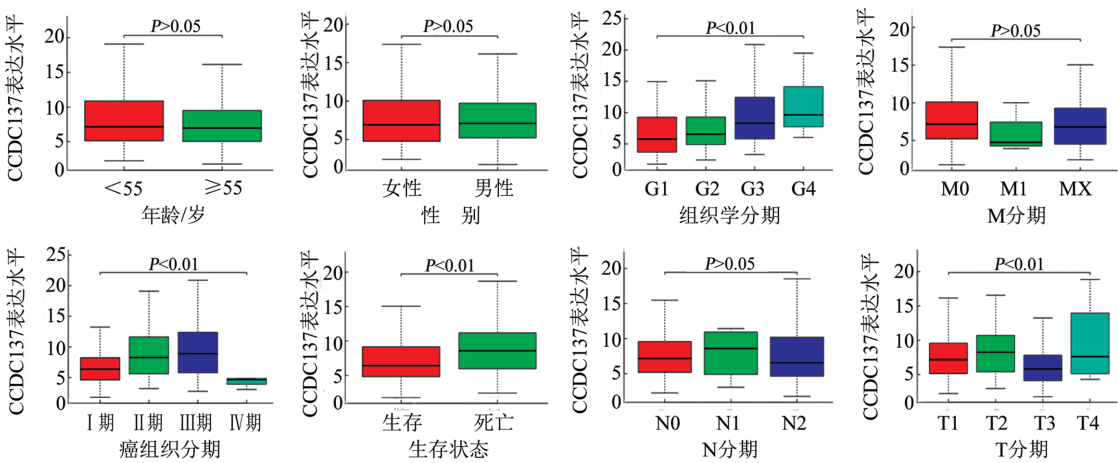


图2 HCC 组织中 CCDC137 mRNA 表达与患者临床病理特征的相关性分析

表1 CCDC137与临床病理特征相关性(logistic 回归)

临床病理特征		N	CCDC137 表达的优势比 (95%CI)	P
年龄				
≥55	253	370	1.03(0.72~1.47)	0.85
<55	117			
性别				
男	250	371	0.89(0.57~1.37)	0.60
女	121			
组织学分期				
G3	122	177	7.5(1.76~51.94)	0.01
G1	55			
癌组织分期				
III	85	256	2.06(1.21~3.51)	0.007
I	171			
T 分期				
T4	13	194	3.40(1.06~12.95)	0.04
T1	181			
N 分期				
N1	4	256	1(0.78~1.28)	1.00
N0	252			
M 分期				
M1	4	270	1.01(0.79~1.29)	0.90
M0	266			

2.4 KEGG 富集通路分析显示 CCDC137 与多条癌症通路有关

基于TCGA测序数据进行基因集富集分析结果(图4、表3)显示,CCDC137高表达与碱基切除修复、剪接体、核苷酸切除修复、嘌呤代谢、DNA复制、同源重组、细胞周期及错配修复等10个相关信号通路基因集有关(均 $P<0.01$, FDR <0.05),提示CCDC137基因可能通过调控以上信号通路来影响HCC进展。

2.5 敲低CCDC137显著抑制肝癌MHCC97H细胞的增殖、迁移及侵袭能力

qPCR法检测了5种肝癌细胞中CCDC137 mRNA的相对表达量(图5A),其中以MHCC97H细胞中CCDC137的表达水平最高($P<0.01$),所以采用该细胞进行增殖、迁移及侵袭实验。转染siCCDC137后,与siNC组比较,siCCDC137组MHCC97H细胞中CCDC137 mRNA及蛋白的表达水平均显著降低(均

$P<0.01$,图5B、C),细胞的增殖、迁移及侵袭能力均显著降低(均 $P<0.01$,图5D、E)。实验结果表明,敲低CCDC137基因能够显著下调CCDC137表达,显著抑制MHCC97H细胞的增殖、迁移及侵袭能力。

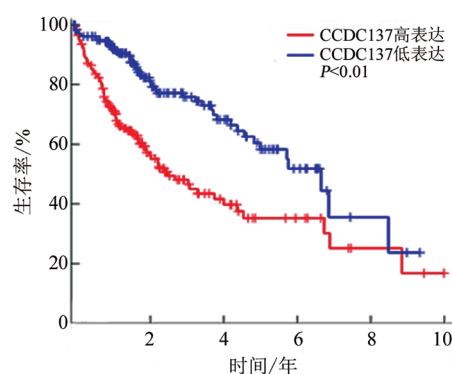


图3 CCDC137基因表达水平和HCC患者生存时间的关系

表2 影响HCC患者OS的单因素和多因素分析

临床特征	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1	0.98~1.02	0.47			
性别	0.77	0.48~1.24	0.29			
组织学分期	1.01	0.74~1.38	0.93			
癌组织分期	1.87	1.46~2.40	0.00	0.88	0.32~2.39	0.81
T分期	1.81	1.44~2.28	0.00	1.85	0.76~4.53	0.17
N分期	2.06	0.51~8.47	0.31			
M分期	3.92	1.23~12.51	0.02	1.59	0.42~6.03	0.48
CCDC137基因	1.09	1.05~1.13	0.00	1.07	1.03~1.12	0.00

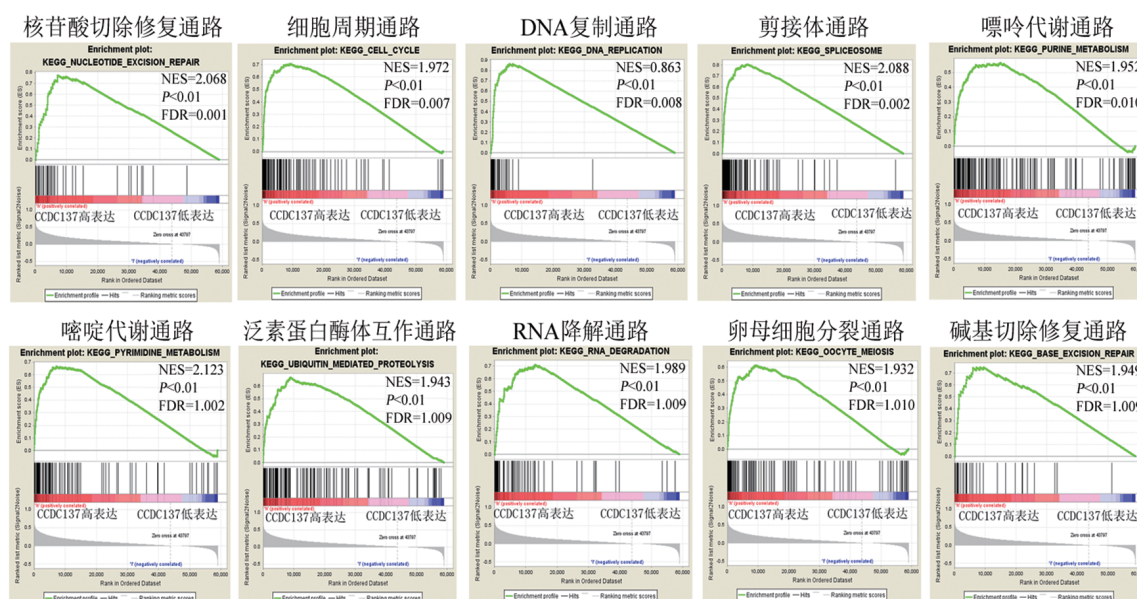
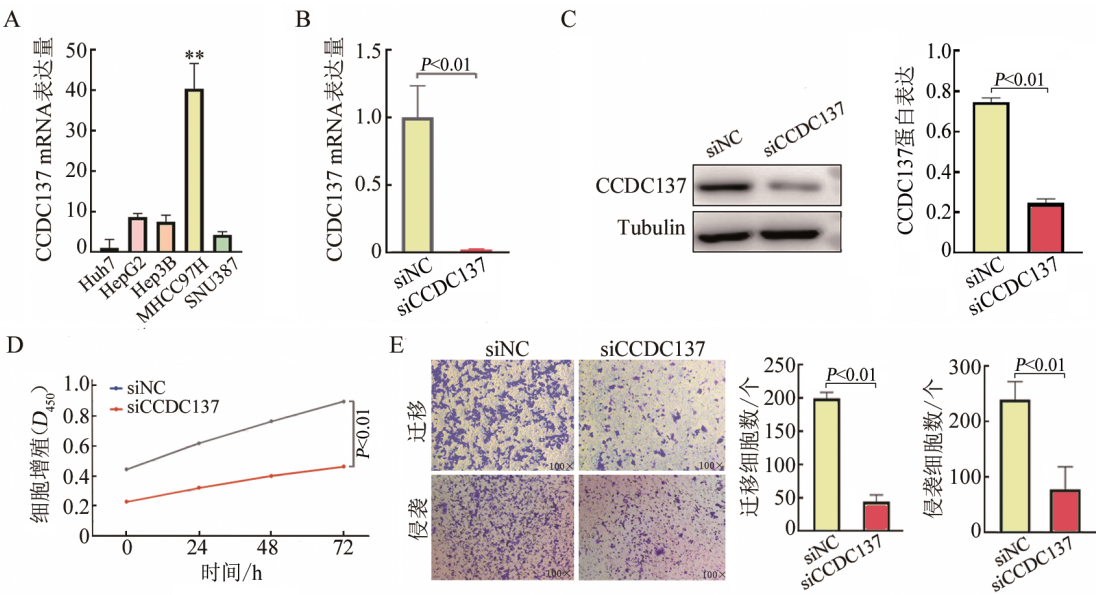


图4 GSEA显示CCDC137基因高表达相关信号通路基因的富集

表3 CCDC137 基因正相关 HCC 基因样本富集的相关通路

名 称	富集得分	标准化富集得分	名义 <i>P</i> 值	假阳性率 <i>P</i> 值
核苷酸切除修复	0.771	2.068	<0.01	0.001
剪接体	0.805	2.088	<0.01	0.002
嘧啶代谢	0.666	2.123	<0.01	0.002
细胞周期	0.706	1.972	<0.01	0.007
DNA 复制	0.863	1.976	<0.01	0.008
泛素介导的蛋白水解	0.666	1.943	<0.01	0.009
碱基切除修复	0.748	1.949	<0.01	0.009
RNA 降解	0.710	1.989	<0.01	0.009
卵母细胞减数分裂	0.613	1.932	<0.01	0.010
嘌呤代谢	0.565	1.952	<0.01	0.010



与其他肝癌细胞比较, ***P*<0.01

A、B: qPCR 法检测肝癌细胞中 CCDC137 mRNA 的表达; C: WB 法检测 MHCC97H 细胞中 CCDC137 蛋白的表达;
D: CCK-8 法检测 MHCC97H 细胞的增殖能力; E: Transwell 实验检测 MHCC97H 细胞的迁移和侵袭能力(结晶紫染色, ×100)

图5 干扰 CCDC137 表达对 MHCC97H 细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响

3 讨论

HCC 是世界范围内最常见的原发性恶性肿瘤之一, 是癌症导致人类死亡的第四大原因^[7]。目前, 手术切除是 HCC 的主要治疗方式, 但大多数患者被确诊时已经到了疾病的晚期, 因此寻找早期的诊疗的生物标志物对于 HCC 患者的生存至关重要^[8-9]。近年来, CCDC 蛋白家族在肿瘤中的作用开始受到重视^[10-11], CCDC 家族具有多种重要功能, 如胚胎发育、造血、血管生成和纤毛发育等, 更重要的是它们与多种类型肿瘤的发病机制有关^[12]。有研究结果^[13]表明, CCDC 蛋白的异常表达可能通过调节细胞骨架的重排参与调节肿瘤细胞的迁移和侵袭。目前研究^[14-16]已证实, CCDC33、CCDC34、CCDC67 和 CCDC88A

蛋白的表达异常及其相关通路的改变能明显影响肺癌、膀胱癌、甲状腺癌和胰腺癌的恶性进展, 这都为新型药物应用于肿瘤靶向治疗提供了理论依据。CCDC 家族在 HCC 中的作用机制也逐步被揭晓, 然而 CCDC137 在 HCC 中的作用机制尚未明了^[17-19]。本研究主要探究 CCDC137 基因与 HCC 患者临床病理特征的相关性, 借助 TCGA 数据库中 CCDC137 mRNA 表达谱和 HPA 数据库中 CCDC137 蛋白免疫组化表达数据证实, CCDC137 基因在 HCC 组织中 mRNA 表达水平显著高于癌旁组织, 表明 CCDC137 基因可以作为 HCC 病理诊断的生物标志物。结合 TCGA 数据库 HCC 患者的临床数据, 本研究进一步分析了 CCDC137 表达水平与 HCC 患者预后的相关性, 结果发现 CCDC137 基因表达水平与

HCC 患者肿瘤分级、T 分期有关联。生存分析结果显示, CCDC137 基因高表达患者的 OS 明显低于低表达患者; 单因素和多因素 Cox 回归分析结果表明, CCDC137 基因的表达水平是影响 HCC 患者 OS 的独立危险因素, 提示 CCDC137 基因可以成为 HCC 肿瘤诊断和患者预后评估的新型分子标志物。随后, 本研究按照 CCDC137 mRNA 表达水平高低将其分为高表达组和低表达组, 通过 GSEA 富集分析发现, CCDC137 高表达组富集于碱基切除修复、剪接体、细胞周期等 10 条信号通路。为了证实生物信息学分析结果, 本研究采用小干扰 RNA 技术抑制了肝癌 MHCC97H 细胞中 CCDC137 的表达, 结果发现, siCCDC137 组 MHCC97H 细胞的增殖、迁移和侵袭能力均显著下降。

综上所述, 本研究采用生物信息学分析结合细胞学实验的方式, 揭示了 CCDC137 基因表达与 HCC 患者临床病理特征和预后的关系, 以及敲低 CCDC137 表达对肝癌 MHCC97H 细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响, 进一步了解了 HCC 的发生发展的分子机制, 为 HCC 的诊断、治疗及预后评估提供了新的生物标志物。

【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] LIU J T, FAN L L, YU H Q, *et al.* Endoplasmic reticulum stress causes liver cancer cells to release exosomal miR-23a-3p and up-regulate programmed death ligand 1 expression in macrophages [J/OL]. *Hepatology*, 2019, 70(1): 241-258[2022-05-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6597282/>. DOI: 10.1002/hep.30607.
- [3] 师鑫鹏, 杨广花, 翟秧秧, 等. 卷曲螺旋结构域结合蛋白 77 在胃癌组织中的表达及意义[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2022, 29(3): 282-286. DOI:10.13455/j.cnki.cjcor.2022.03.07.
- [4] 向晓辉, 毛骏, 李海. 基于 TCGA 数据库分析 CCDC34 基因在肝癌细胞中的表达及意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(5): 1050-1054. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2020.05.020.
- [5] 马从顺, 王雪飞, 蒋惠萍, 等. 卷曲螺旋结构域蛋白 34 对宫颈癌细胞生物学行为的影响研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(2): 187-190. DOI:10.19538/j.fk2017020114.
- [6] 管雪红, 肖鹏, 闻嘉. 卷曲螺旋结构域蛋白 137 在骨肉瘤组织中高表达并促进细胞增殖、迁移及血管新生[J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(3): 528-530.
- [7] 张杨倩雯, 王红阳, 陈磊. 肝癌祖细胞在肝细胞癌发生中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(1): 74-81. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.01.012.
- [8] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, *et al.* A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management [J/OL]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10): 589-604[2022-05-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6813818/>. DOI:10.1038/s41575-019-0186-y.
- [9] 白易, 吴昊, 张雅敏. 肝细胞癌患者预后相关增强子 RNA 和对应靶基因的筛选及其预后预测意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(9): 914-919. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.09.008.
- [10] 张伟伟, 吴玉戈, 李贵轩. 乳腺癌组织及细胞系中 CCDC34 的表达及其生物学功能[J]. *解剖科学进展*, 2022, 28(1): 35-38. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2022.01.009.
- [11] 曹红一, 王亮, 李庆昌. CCDC 家族蛋白促进肿瘤恶性进展的机制探讨[J]. *解剖科学进展*, 2019, 25(3): 335-338. DOI:10.16695/j.cnki.1006-2947.2019.03.029.
- [12] 王军, 王语晴, 王辉. 基于数据库挖掘 CCDC58 基因在肝癌中的表达及其临床意义[J]. *数理医药学杂志*, 2021, 34(9): 1268-1270. DOI:10.3969/j.issn.1004-4337.2021.09.002.
- [13] ZHANG F W, BIENIASZ P D. HIV-1 Vpr induces cell cycle arrest and enhances viral gene expression by depleting CCDC137[J/OL]. *Elife*, 2020, 9: e55806[2022-05-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295576/>. DOI:10.7554/eLife.55806.
- [14] 杨广花, 罗晓勇, 陈宏伟, 等. CCDC 家族蛋白与恶性肿瘤研究现状[J]. *医学综述*, 2020, 26(24): 4846-4850, 4856. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2020.24.012.
- [15] GUO L H, LI B X, LU Z H, *et al.* CCDC137 is a prognostic biomarker and correlates with immunosuppressive tumor microenvironment based on pan-cancer analysis[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 674863[2022-05-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8155610/>. DOI:10.3389/fmolb.2021.674863.
- [16] WANG J, WU X S, DAI W Y, *et al.* The CCDC43-ADRM1 axis regulated by YY1, promotes proliferation and metastasis of gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2020, 482: 90-101. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.03.026.
- [17] PRIYANKA P P, YENUGU S. Coiled-coil domain-containing (CCDC) proteins: functional roles in general and male reproductive physiology [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(10): 2725-2734. DOI:10.1007/s43032-021-00595-2.
- [18] YANG L B, LIU Q, ZHANG X Q, *et al.* DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25[J]. *Nature*, 2020, 583(7814): 133-138. DOI:10.1038/s41586-020-2394-6.
- [19] DICKSON I. NETs promote liver metastasis via CCDC25[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(8): 451. DOI:10.1038/s41575-020-0345-1.

【收稿日期】 2022-05-09

【修回日期】 2022-08-10

【本文编辑】 党瑞山