

• 论 著 •

基于生物信息学方法筛选肝细胞癌核心生物标志物及预后关联性分析*

刘娇阳¹, 邓成敏², 刘 铁², 李永文¹, 罗 娟¹, 吴凯峰^{1,2△}

遵义医科大学第三附属医院/贵州省遵义市第一人民医院:

1. 检验科; 2. 中心实验室, 贵州遵义 563000

摘 要:**目的** 利用生物信息学分析技术筛选和鉴定参与肝细胞癌(HCC)进展的核心基因,并评价其在HCC发展及预后中的潜在价值。**方法** 从 GEO 数据库筛选出 HCC 基因数据集 GSE101685、GSE84402 和 GSE46408,利用 GEO2R 对差异表达基因(DEGs)进行分析。采用 DAVID 数据库构建基因功能注释和通路富集分析。利用 STRING 数据库构建蛋白质互作网络(PPI)图,并用 Cytoscape 进行可视化分析,筛选出关键模块并获得核心基因。使用 cBioPortal 数据库进行生存分析。通过 ONCOMINE 数据库分析核心基因与 HCC 进展的关系。**结果** 在 3 个基因数据集中共筛选到 261 个 DEGs,其中上调基因 124 个,下调基因 137 个。KEGG 分析结果表明,DEGs 主要参与细胞周期、DNA 复制、视黄醇代谢等通路。PPI 分析鉴定出 10 个核心基因,其中 OIP5、HGFAC、FLVCR1 与 HCC 分级、卫星结节和血管浸润有关,FLVCR1 与患者生存情况有关。**结论** 该研究成功筛选出与 HCC 相关的 DEGs 和核心基因,其中 OIP5、HGFAC、FLVCR1 有望成为 HCC 诊疗和预后的生物标志物。

关键词:肝细胞癌; 生物信息学; 差异表达基因; 生物标志物

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2022. 03. 017 **中图法分类号:**R735. 7

文章编号:1673-4130(2022)03-0332-07 **文献标志码:**A

Bioinformatics analysis and prognosis correlation assessment of liver cancer associated core biomarkers*

LIU Jiaoyang¹, DENG Chengmin², LIU Tie², LI Yongwen¹, LUO Juan¹, WU Kaifeng^{1,2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Scientific Research Center, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University/the First People's Hospital of Zunyi, Zunyi, Guizhou 563000, China

Abstract:**Objective** To identify the core genes involved in hepatocellular carcinoma (HCC) by bioinformatics analysis, and to evaluate their potential value in the development and prognosis of HCC. **Methods** HCC gene datasets GSE101685, GSE84402 and GSE46408 were screened from GEO database, and the differentially expressed genes (DEGs) were analyzed by GEO2R. DAVID database was used to construct functional annotation and pathway enrichment analysis of DEGs. Protein-protein interaction (PPI) network was constructed by STRING database and visualized by Cytoscape to screen out the key modules and obtain the core genes. The cBioPortal database was used to survival analysis of the core differentially expressed genes in HCC tissues and para-carcinoma tissues. The relationship between the core genes and HCC progression was analyzed by ONCOMINE database. **Results** A total of 261 DEGs were screened from three gene datasets including 124 up-regulated genes and 137 down-regulated genes. KEGG analysis showed that most DEGs were mainly involved in cell cycle, DNA replication, retinol metabolism pathways. Ten hub genes were identified by PPI analysis, among which OIP5, HGFAC and FLVCR1 were associated with HCC grade, satellite nodule and vascular invasion, and FLVCR1 was significantly associated with patient survival situation. **Conclusion** This study successfully screened the DEGs and core genes related to HCC, among which OIP5, HGFAC and

* 基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwwj2019-1-197); 遵义市科技计划课题[遵市科合社字(2018)158号]。

作者简介: 刘娇阳, 女, 硕士研究生在读, 主要从事分子生物学相关研究。△ 通信作者, E-mail: kiphonwu@zmu.edu.cn。

本文引用格式: 刘娇阳, 邓成敏, 刘铁, 等. 基于生物信息学方法筛选肝细胞癌核心生物标志物及预后关联性分析[J]. 国际检验医学杂志,

FLVCR1 are expected to be biomarkers for the diagnosis and prognosis of HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; bioinformatics analysis; differentially expressed genes; bio-markers

肝细胞癌(HCC)是常见的恶性肿瘤,由于其疾病进展快,恶性程度高,预后差,一直受到人们的广泛关注。据报道,全球每年有超过 84 万的肝癌确诊病例,主要发生在东亚和非洲部分地区^[1-2]。事实上,肿瘤的发生发展和异常的基因表达密切相关。因此,近年来从分子层面研究肿瘤的发生发展是当前的热点。利用数据库中的大量数据分析基因表达与肿瘤的关系,对推进肿瘤的诊疗和揭示发病机制有着重要的意义,能极大地促进肿瘤相关研究的进展。

本研究拟从 GEO 数据库中筛选出基因数据集,从而获得差异表达基因(DEGs),并对这些 DEGs 进行功能注释和通路富集分析。通过蛋白质互作网络(PPI)的可视化,构建出关键模块,得到核心基因,并对核心基因进行生存分析,探索其与 HCC 分级、卫星病灶和血管浸润的相关性,旨在为其影响肝癌的发生和预后提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从 NCBI 中的 GEO 数据库中筛选到 3 个基因表达芯片集 GSE101685、GSE84402 和 GSE46408,共包含 44 个肝癌组织和 28 个癌旁组织标本。

1.2 DEGs 的筛选 本研究利用 GEO 数据库中自带的数据分析插件 GEO2R 筛选 HCC 组织和癌旁组织的 DEGs。对初步得到的 DEGs 进行筛选获得候选差异基因,条件为表达差异倍数值值的绝对值|log Fc (fold change)|≥1.5 且校正 P 值<0.05。利用在线分析工具 Venny (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)制作 Venn 图,获得 3 个基因数据集共有的 DEGs。

1.3 功能富集分析 利用在线数据库 DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/>)对筛选到的 DEGs 进行功能富集分析,包括 GO 注释和 KEGG 通路分析。筛选条件为错误发现率(FDR)<0.05。

1.4 PPI 分析 首先,利用 STRING 在线数据库 (<https://string-db.org/>)构建 DEGs 的 PPI 网络,结合分数>0.4 的交互作用可纳入本分析。然后用 Cytoscape 软件对 PPI 网络进行可视化,MCODE 工具用于构建 PPI 中的关键模块,构建参数为 degree cut-off=2,node score cut-off=0.2,k-core=2。利用 Cytoscape 的 BiNgo 插件对关键模块中 DEGs 的生物学过程进行了分析。

1.5 关键基因的分析 根据各关键模块之间的差异

程度,利用 MCODE 工具在众多 DEGs 中筛选中 hub 基因,即核心基因。用 TCGA 的 cBioPortal 数据库 (<http://www.cbioportal.org>)分析核心基因与 HCC 患者生存的关系。利用 ONCOMINE 数据库 (<https://www.oncomine.org/resource/login.html>)分析核心基因表达与 HCC 发展的相关性。

2 结 果

2.1 DEGs 的鉴定 3 个数据集共包含 2 850 个基因(GSE101685 基因 830 个,GSE84402 基因 857 个,GSE46408 基因 1 163 个)。取其交集后,有 261 个共有 DEGs,其中包括 124 个上调基因和 137 个下调基因。见图 1。

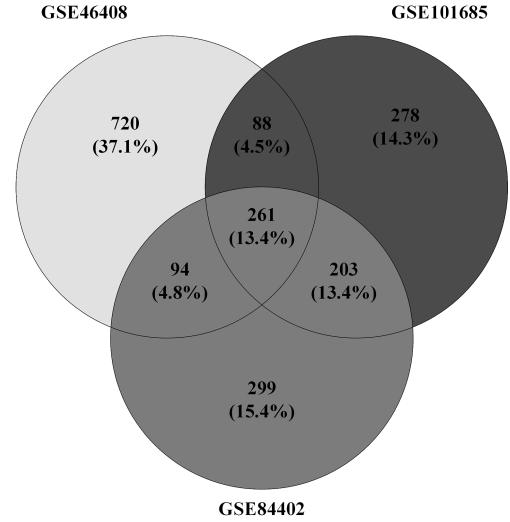


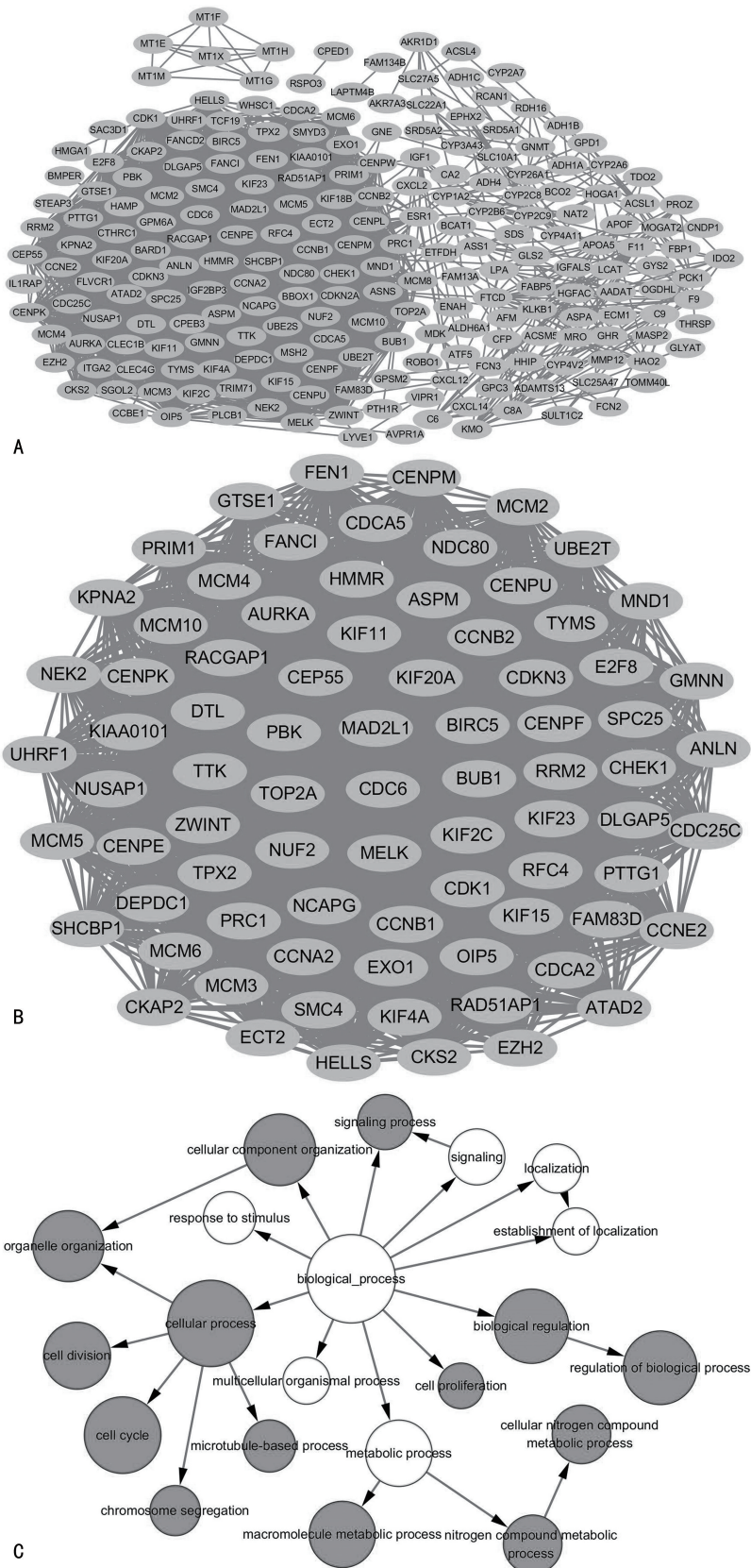
图 1 3 个基因数据集的 Venn 图

2.2 GO 富集分析和 KEGG 通路分析 利用 DAVID 对 DEGs 进行了生物过程、细胞成分和分子功能的基因功能注释。将这些结果按照 FDR 值<0.05 进行了筛选,并显示了每组的 3 个主要过程。对于细胞成分,GO 富集分析显示上调基因富集于细胞中间体、核质和细胞质,下调基因富集于胞外区域、细胞外分泌体和细胞外间隙;生物过程分析显示上调 DEGs 主要参与 DNA 复制起始、微管运动和染色体分离,下调的 DEGs 参与氧化还原过程、细胞色素氧化酶 P450 代谢和外源物质的代谢过程;分子功能分析显示上调的 DEGs 主要能与 ATP 结合,下调的 DEGs 具有氧化还原酶活性,与血红素和铁离子结合等功能。KEGG 分析表明,DEGs 主要富集在细胞周期、DNA 复制、视黄醇代谢、p53 信号通路和细胞色素 P450 代谢等通路中。见表 1。

2.3 PPI 网络分析 261 个 DEGs 的 PPI 网络由 221

个节点(基因)和 3 616 条边(相互作用)组成。采用 MCODE 工具确定了互作网络中关键模块,并选取互作最复杂的模块进行生物过程分析。该模块中 DEGs

的生物学过程由 BiNgo 完成,主要富集于生物调控、细胞过程、细胞成分组织、代谢过程和信号调控等生物学过程。见图 2。



注:A 为 261 个 DEGs 的 PPI 网络互作图;B 为 MCODE 工具构建的关键模块;C 为 BiNgo 分析关键模块中 DEGs 的生物学过程。

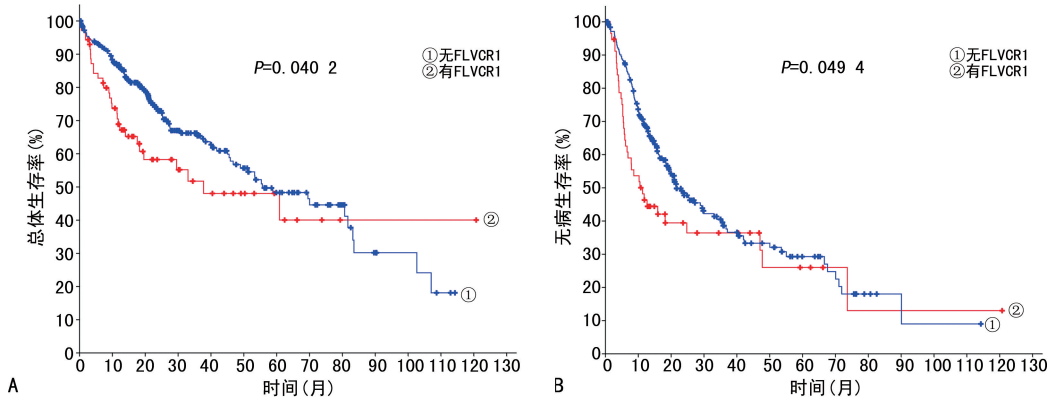
图 2 Cytoscape 可视化的 PPI 网络分析

表 1 DEGs 的 GO 富集和 KEGG 通路分析

分类	注释	名称	基因数	FDR 值
上调基因				
生物过程	GO:0006270	DNA 复制起始	8	2.79E-07
	GO:0007018	微管运动	8	0.000 900 685
	GO:0007059	染色体分离	7	0.001 900 491
细胞成分	GO:0030496	细胞中间体	9	0.000 158 561
	GO:0005654	核质	27	0.001 545 933
	GO:0005737	细胞质	38	0.026 289 629
分子功能	GO:0005524	ATP 连接	31	7.72E-07
信号通路	cfa04110	细胞周期	18	8.32E-15
	cfa03030	DNA 复制	8	7.27E-06
	cfa04115	p53 信号通路	8	0.000 513 618
	cfa04114	卵母细胞减数分裂	8	0.016 069 123
下调基因				
生物过程	GO:0019373	细胞色素氧化酶 P450 代谢	8	5.78E-08
	GO:0055114	氧化还原过程	22	6.07E-06
	GO:0017144	药物代谢过程	7	6.95E-05
	GO:0006805	外源物质的代谢过程	9	0.000 210 596
细胞成分	GO:0005576	胞外区域	34	4.90E-05
	GO:0070062	外泌体	45	0.000 433 426
	GO:0005615	细胞外间隙	26	0.016 718 037
分子功能	GO:0016705	氧化还原酶, 作用于成对供体, 与分子氧结合或还原	10	3.88E-07
	GO:0020037	血红素结合	13	4.50E-07
	GO:0004497	单加氧酶活性	9	1.20E-05
	GO:0005506	铁结合	12	2.05E-05
	GO:0019825	氧结合	8	6.09E-05
	GO:0019825	氧结合	8	6.09E-05
信号通路	hsa00830	视黄醇的代谢	11	3.06E-06
	hsa05204	化学性致癌过程	10	0.000 379 377
	hsa00982	药物代谢-细胞色素 P450	9	0.001 263 204
	hsa00980	外源物的细胞色素 P450 代谢过程	9	0.002 432 947

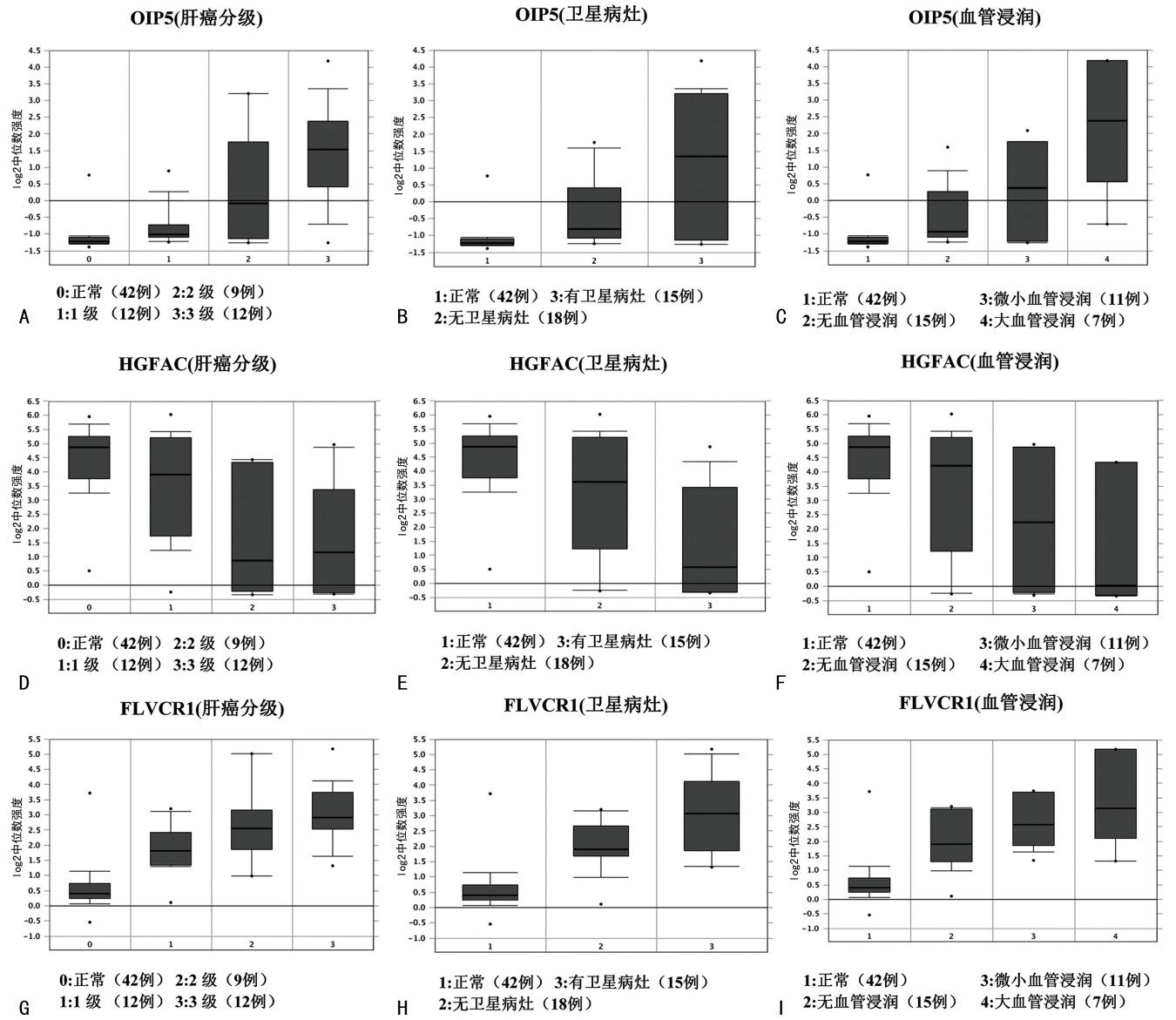
2.4 核心基因的分析 通过 MCODE 工具得到 10 个核心基因, 分别是 OIP5、HGFAC、CYP2C8、MT1M、GLS2、FCN3、APOF、ADH1C、FLVCR1 和 SLC27A。其中,OIP5 和 FLVCR1 为上调基因,HG-FAC、CYP2C8、MT1M、GLS2、FCN3、APOF、ADH1C 和 SLC27A 为下调基因。另外,生存分析结

果表明,FLVCR1 的表达与肝癌患者的总体生存率和无病生存率有关,差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,10 个核心基因中,OIP5 和 HGFAC 在 PPI 网络中节点度较高,对其进一步的研究结果表明,OIP5 和 FLVCR1 的上调表达及 HGFAC 的下调表达与 HCC 分级、有无卫星病灶、血管浸润程度有关系。见图 3、4。



注:A 为总体生存率;B 为无病生存率。

图 3 FLVCR1 表达与肝癌患者生存的关系



注:A 为 OIP5 的表达与肝癌分级的关系;B 为 OIP5 的表达与卫星病灶的关系;C 为 OIP5 的表达与血管浸润的关系;D 为 HGFAC 的表达与肝癌分级的关系;E 为 HGFAC 的表达与卫星病灶的关系;F 为 HGFAC 的表达与血管浸润的关系;G 为 FLVCR1 的表达与肝癌分级的关系;H 为 FLVCR1 的表达与卫星病灶的关系;I 为 FLVCR1 的表达与血管浸润的关系。

图 4 TCGA 数据库中 OIP5、HGFAC 和 FLVCR1 的表达与肝癌分级、卫星病灶、血管浸润的关系

3 讨 论

本研究从 GEO 数据库获得了 3 个基因数据集 (GSE101685、GSE84402、GSE46408)。共鉴定出 261 个基因,其中上调基因 124 个,下调基因 137 个。为了探究这些 DEGs 之间的相互作用,进行了 GO 富集和 KEGG 通路分析。结果表明,这些上调的基因主要富集于细胞周期、DNA 复制、p53 信号通路和卵母细胞减数分裂通路等。说明上调基因可能是通过影响细胞遗传物质的复制和调控细胞生长周期等过程,从而参与到 HCC 的发生发展过程。而下调基因主要富集于视黄醇代谢过程中。结合已有研究表明,肝癌患者的血清视黄醇水平与体检者相比明显下降^[3],证实了本研究发现的下调的 DEGs 可能参与到 HCC 患

者的视黄醇代谢过程。

另外,本研究共鉴定出了 10 个核心基因,上调基因有 OIP5 和 FLVCR1,下调基因有 HGFAC、CYP2C8、MT1M、GLS2、FCN3、APOF、ADH1C、SLC27A5,这些基因有望成为 HCC 诊断或预后的生物标志物。本研究通过生物信息学的方式证实了 CYP2C8 在 HCC 组织中的低表达,与先前的研究结果一致^[4-5],表明 CYP2C8 在成为肝癌相关标志物的潜在价值,但其在肝癌发生发展中的作用机制尚不清楚。同样,MT1M 在肝癌组织中低表达,其低表达可能与启动子的甲基化和与 miR-545-3p 相互作用有关^[6]。据研究表明,GLS2 和其他标志物组合可用于评估肝癌患者的预后情况^[7],与肿瘤分期、血管浸润

和肿瘤大小等有关,其作用机制可能是通过与 Dicer 蛋白相互作用,抑制 Snail 表达从而抑制癌细胞的迁移和侵袭有关^[8]。FCN3 和 APOF 在肝癌组织中表达均下调,推测其可能作为肿瘤抑制剂影响肝癌的发生发展^[9-10]。另外,在多个数据库中肝癌患者的 ADH1C 上调往往意味着预后较好,但其具体的作用机制还不清楚^[11-13]。SLC27A5 通常参与到脂肪酸转运和胆汁酸代谢过程。最新研究表明,SLC27A5 通过 DNA 甲基化使其在肝癌患者中表达下调,参与到 KEAP1/NRF2 代谢通路从而影响肝癌患者的进展和预后^[14]。

本研究中,OIP5 和 HGFAC 在 PPI 网络分析中具有较高的节点数,说明这 2 个基因在所有差异基因相互作用过程中可能起着核心的作用。OIP5 是一种肿瘤启动基因,在多种癌症的发展过程中均有报道。本研究中 OIP5 在肝癌组织中是上调的,对其进一步分析表明,OIP5 的表达与肝癌分级,卫星病灶和血管浸润有关($P<0.05$),说明 OIP5 影响 HCC 的发生发展。通过动物模型将裸鼠体内 OIP5 敲低后发现,细胞增殖和集落形成能力受到抑制,并促进了细胞的凋亡^[15]。因此推测 OIP5 可能通过调节细胞生长周期和增殖能力等过程促进 HCC 的进展。HGFAC 作为肝细胞生长因子激活剂,能参与肝脏和胃的再生,抵抗多种类型的癌症。本研究中 HGFAC 在肝癌组织中的下调表达,与肝癌分级、卫星病灶和血管浸润有关。HGFAC 表达下降可能受 DNA 甲基化的调控,并且 HGFAC 下调与肝癌患者不良的生存结果相关,因此 HGFAC 可作为肝癌患者预后的生物标志物,与本研究观点相一致^[16]。FLVCR1 作为铁代谢相关基因,其编码蛋白是一种血红素转运蛋白,在铁代谢过程中起着重要作用,能防止由过量铁引起的氧化损伤^[17]。本研究 FLVCR1 是对 10 个核心基因进行生存分析后,唯一有统计学意义的差异基因,其表达水平升高预示着肝癌患者不良的预后。另外,在其他数据库中也证实了 FLVCR1 在肝癌组织中表达上调,并且其表达的变化与预后情况相关,但其影响肝癌预后的作用机制还有待进一步研究^[18-19]。

综上所述,本研究通过生物信息学的方法筛选了肝癌相关的核心基因。其中,OIP5、HGFAC 和 FLVCR1 与肝癌进展有关系,可能成为肝癌诊疗和预后的生物标志物。但其如何影响肝癌的进展和预后尚需进一步研究。

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.

[2] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10): 589-604.

[3] HAN J, HAN M L, XING H, et al. Tissue and serum metabolomic phenotyping for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2020, 146(6): 1741-1753.

[4] LI C, ZHOU D, JIANG X, et al. Identifying hepatocellular carcinoma-related hub genes by bioinformatics analysis and CYP2C8 is a potential prognostic biomarker [J]. Gene, 2019, 698, 9-18.

[5] WANG X, LIAO X, YANG C, et al. Identification of prognostic biomarkers for patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. Oncol Rep, 2019, 41(3): 1586-1602.

[6] LIU C J, HUANG F Z, PENG D Z, et al. MiR-545-3p/MT1M axis regulates cell proliferation, invasion and migration in hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 347-354.

[7] CHEN S S, YU K K, LING Q X, et al. The combination of three molecular markers can be a valuable predictive tool for the prognosis of hepatocellular carcinoma patients [J]. Sci Rep, 2016, 6: 24582.

[8] KUO T C, CHEN C K, HUA K T, et al. Glutaminase 2 stabilizes Dicer to repress Snail and metastasis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cancer Lett, 2016, 383(2): 282-294.

[9] WANG Y B, ZHOU B X, LING Y B, et al. Decreased expression of ApoF associates with poor prognosis in human hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2019, 7(5): 354-360.

[10] KAUR H, DHALL A, KUMAR R, et al. Identification of platform-independent diagnostic biomarker panel for hepatocellular carcinoma using large-scale transcriptomics data[J]. Front Genet, 2019, 10: 1306.

[11] CHEN Q, LI F, GAO Y, et al. Identification of energy metabolism genes for the prediction of survival in hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1210.

[12] LIU X, LI T, KONG D, et al. Prognostic implications of alcohol dehydrogenases in hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 1204.

[13] PAN L, FANG J, CHEN M Y, et al. Promising key genes associated with tumor microenvironments and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(8): 789-803.

[14] GAO Q, ZHANG G, ZHENG Y, et al. SLC27A5 deficiency activates NRF2/TXNRD1 pathway by(下转第 342 页)

液系统损伤、浆膜炎等发生率升高;有临床症状组 E-cadherin、IFN- α 、 β 2-GP1-Ab 水平高于无临床症状组 ($P<0.05$)。提示, E-cadherin、IFN- α 、 β 2-GP1-Ab 与 SLE 患者皮肤损伤有关,三者参与了 SLE 疾病进展过程。本研究推测, SLE 患者 E-cadherin、IFN- α 、 β 2-GP1-Ab 均可干扰免疫调控通路,导致 T 细胞、B 细胞等活化、炎性细胞增加,从而导致基质间黏附作用和内皮细胞活化,促使 SLE 的形成并促进稳定期向活动期转变。综上所述, SLE 患者血清 E-cadherin、IFN- α 、 β 2-GP1-Ab 水平异常,且与疾病临床表现和活动程度有密切关系。

参考文献

[1] FRODLUND M, REID S, WETTERÖ J, et al. The majority of swedish systemic lupus erythematosus patients are still affected by irreversible organ impairment: factors related to damage accrual in two regional cohorts[J]. *Lupus*, 2019, 28(10):1261-1272.

[2] YOSHIMOTO K, KURASAWA T, SUZUKI K, et al. Involvement of α E β 7 (CD103) in the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2014, 37(3):171-175.

[3] 王医林, 刘英纯, 王健, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血 25 (OH)D 与 T 淋巴细胞亚群及 IFN- α 关系研究[J]. *临床军医杂志*, 2017, 45(11):1199-1201.

[4] 武彩虹, 银广悦, 钱成荣, 等. 可溶性 E-钙粘蛋白 (SE-CAD) 在系统性红斑狼疮中的临床研究[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(4):595-597.

[5] OCHBERG M C. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9):1725.

[6] GLADMAN D D, IBÁÑEZ D, UROWITZ M B. Systemic

lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2):288-291.

[7] 汪云敏, 吴玉玲. 血小板体积、中性粒细胞/淋巴细胞比值在系统性红斑狼疮诊断和疗效评估中的价值[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(7):941-944.

[8] 罗玲, 尹立雪, 郭智宇, 等. 分层应变超声成像结合血清补体 C3 评估系统性红斑狼疮患者颈动脉内膜早期弹性功能[J]. *中华超声影像学杂志*, 2018, 27(12):1030-1035.

[9] 刘慧敏, 李改静, 李小兵, 等. 黏附因子 E-cadherin 和 TLR9 在系统性红斑狼疮发病机制中的作用[J]. *广州医药*, 2018, 49(5):5-8.

[10] SAKATA K, NAKAYAMADA S, MIYAZAKI Y, et al. Up-regulation of TLR7-Mediated IFN- α production by plasmacytoid dendritic cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(1):1957.

[11] HOUSSIAU F A, THANOU A, MAZUR M, et al. IFN- α kinoid in systemic lupus erythematosus: results from a phase IIb, randomised, placebo-controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(3):347-355.

[12] 廖永强, 孟芳, 肖妮, 等. PD-L1 和 IFN- α 与系统性红斑狼疮患者免疫功能异常的关系研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(16):2016-2019.

[13] 高振庄, 梁妍, 李伟, 等. T 细胞亚群和 TSP-1、 β 2-GP1-Ab 检测在系统性红斑狼疮中的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(24):3041-3044.

[14] TANAKA A, ITO T, KIBATA K, et al. Serum high-mobility group box 1 is correlated with interferon- α and may predict disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2019, 28(9):1120-1127.

[15] 罗帅寒天, 龙海, 陆前进. 2018 年系统性红斑狼疮研究新进展[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(8):665-667.

(收稿日期:2021-05-09 修回日期:2021-09-20)

(上接第 337 页)

increased lipid peroxidation in HCC[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(3):1086-1104.

[15] LI Y, XIAO F, LI W, et al. Overexpression of Opa interacting protein 5 increases the progression of liver cancer via BMPR2/JUN/CHEK1/RAC1 dysregulation[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(4):2075-2088.

[16] YIN L, MU Y, LIN Y, et al. HGFAC expression decreased in liver cancer and its low expression correlated with DNA hypermethylation and poor prognosis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6):9692-9699.

[17] CHIABRANDO D, CASTORI M, DI ROCCO M, et al.

Mutations in the heme exporter FLVCR1 cause sensory neurodegeneration with loss of pain perception[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(12):e1006461.

[18] WEI X, KE J, HUANG H, et al. Screening and identification of potential biomarkers for hepatocellular carcinoma: an analysis of TCGA database and clinical validation[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:1991-2000.

[19] SHEN Y, LI X, ZHAO B, et al. Iron metabolism gene expression and prognostic features of hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11):9178-9204.

(收稿日期:2021-05-08 修回日期:2021-09-22)