

• 论 著 •

利用生物信息学方法分析 EZH2 基因在肝细胞癌组织中的表达水平及临床意义*

杨 丹¹,王树辉¹,陈素花¹,邓开仙¹,韩 然^{2△}
贵州省人民医院:1. 检验科;2. 消化内科,贵州贵阳 550002

摘 要:**目的** 探讨 EZH2 基因在肝细胞癌(HCC)中的表达水平及临床价值,为 HCC 的诊断和靶向治疗提供依据。**方法** 利用 THE HUMAN PROTEIN ATLAS、GEPIA、TIMER、Oncomine 数据库在线分析 EZH2 基因在健康人体各器官组织、正常肝组织和 HCC 组织中的 mRNA 表达情况。利用 Kaplan-Meier Plotter 和 Ualcan 数据库的 HCC 数据集在线分析患者生存期与 EZH2 表达的关系。通过 String 数据库在线检索 EZH2 的相关蛋白网络图,并进行功能注释和 KEGG 通路富集分析。TIMER 数据分析免疫浸润物的表达水平及对肝癌患者生存预后的影响。**结果** EZH2 基因在各级 HCC 组织中的 mRNA 和蛋白均显著高于正常肝组织。EZH2 基因的差异表达水平与病理分级、临床分期以及患者体质量显著相关。生存分析发现,EZH2 基因高表达水平的 HCC 患者的总生存期(OS)、无病生存期(PFS)、无远处转移生存期(RFS)、后进展生存期(DDS)显著缩短。String 数据库分析发现,EZH2 基因相关蛋白主要富集于 12 类细胞学组分、5 类分子功能和 7 类生物学过程,并参与了 4 条信号通路。EZH2 基因与增殖相关基因 BUB1、KIF4A、TPX2、MELK、DLGAP5、KIF20A 等共同表达。TIMER 数据库分析显示,EZH2 mRNA 在 HCC 免疫微环境中与肿瘤纯度、B 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞的表达水平呈正相关。**结论** HCC 组织中 EZH2 基因呈现高表达水平,其表达水平与 HCC 的发生、发展及预后密切相关,可能是肝癌潜在的预后生物学标志物及治疗靶标。

关键词:EZH2 基因; 肝细胞癌; 生存期; 生物信息学
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.004 **中图法分类号:**R735.7
文章编号:1673-4130(2023)02-0147-07 **文献标志码:**A

Analysis of EZH2 gene expression level in hepatocellular carcinoma tissues and its clinical significance by bioinformatics method *

YANG Dan¹,WANG Shuhui¹,CHENG Suhua¹,DENG Kaixian¹,HAN Ran^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory;2. Department of Gastroenterology,Guizhou Provincial People's Hospital,Guiyang,Guizhou 550002,China

Abstract: Objective To investigate the expression of EZH2 gene in hepatocellular carcinoma (HCC) and its clinical value,so as to provide evidence for the diagnosis and targeted treatment of HCC. **Methods** Used the database of THE HUMAN PROTEIN ATLAS,GEPIA,TIMER,Oncomine to analyze the mRNA expression of EZH2 gene in various organs and tissues of healthy human body,normal liver tissues and hepatocellular carcinoma tissues online. Used Kaplan-Meier Plotter and Ualcan database to analyze the relationship between survival time and EZH2 expression online. The network diagram of EZH2 related proteins was retrieved online through the String database,and functional annotation and KEGG pathway enrichment analysis were carried out. TIMER data were used to analyze the expression of immune infiltration and its impact on the survival and prognosis of patients with liver cancer. **Results** The mRNA and protein of EZH2 gene in hepatocellular carcinoma tissues at all levels were significantly higher than those in normal liver tissues. In addition,it was found that the differential expression level of EZH2 gene was significantly related to pathological grade,clinical stage and patient weight. Survival analysis showed that OS,PFS,RFS and DDS of HCC patients with high EZH2 gene expression level were significantly shortened. String database analysis found that EZH2 gene

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81960536);贵州省科技计划项目(黔科合基础[2020]1Y379,黔科合基础[2020]1Y340)。
作者简介:杨丹,女,副主任技师,主要从事分子诊断方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:hanran105@sina.com。
网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1176.r.20230104.1227.005.html>(2023-01-05)

related proteins were mainly enriched in 12 types of cytological components, 5 types of molecular functions and 7 types of biological processes, and participated in 4 signal pathways. EZH2 gene is co expressed with proliferation related genes BUB1, KIF4A, TPX2, MELK, DLGAP5, KIF20A, etc. TIMER database analysis showed that EZH2 mRNA was positively correlated with tumor purity, B cells, CD8⁺ T cells, CD4⁺ T cells, macrophages, neutrophils and dendritic cells in the immune microenvironment of hepatocellular carcinoma.

Conclusion EZH2 gene is highly expressed in hepatocellular carcinoma, and its expression level is closely related to the occurrence, development and prognosis.

Key words: EZH2 gene ; hepatocellular carcinoma; survival period; bioinformatics

肝细胞癌(HCC)是世界范围内的第五大恶性肿瘤^[1],也是常见的恶性消化道肿瘤之一。由于 HCC 起病隐匿、HCC 细胞侵袭转移能力强、导致疾病发展迅速,当大多数患者临床确诊时已经发展至癌症晚期,从而错过了手术时机。所以,探索、筛选与 HCC 侵袭、转移相关的生物标志物,进一步明确 HCC 侵袭、转移机制对提高肝癌患者的预后至关重要。

EZH2 是果蝇 zeste 基因增强子的人类同源物,属于多梳蛋白基因家族(PcG)的重要成员^[2],具有组蛋白甲基转移酶活性,参与多种生理、病理调控过程,如调控胚胎早期发育^[3]、促进肿瘤转移^[4]。EZH2 在多种恶性实体瘤中的表达水平呈高表达或过表达,包括胆囊癌、卵巢癌、乳腺癌、脂肪肉瘤、皮肤黑素瘤等^[5-9];EZH2 高表达可促进癌细胞的增殖、浸润和转移,并可作为判断前列腺癌和乳腺癌患者预后的指标。同时,也有研究证明 EZH2 在急性白血病中呈高水平表达^[10],且与患者预后相关^[11]。但是,目前关于 EZH2 基因在肝癌中表达水平情况及与多种免疫细胞、免疫细胞浸润以及是否与 HCC 患者预后相关的研究相对较少。

因此,本文采用生物信息学分析 Oncomine、GEPIA、THE HUMAN PROTEIN ATLAS 等多个热门公共数据库,通过挖掘 HCC 患者中 EZH2 的表达水平数据,分析 EZH2 基因表达水平在 HCC 组织中发挥的作用,以及对 HCC 患者预后的相关性,为 HCC 的临床诊治和评估 HCC 患者的预后提供生物信息学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 THE HUMAN PROTEIN ATLAS 数据库在线分析 EZH2 基因在健康人体各器官组织中的表达情况。利用 GEPIA 和 Timer 数据库(<http://gepia.cancer-pku.org>, <https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)在线分析 EZH2 基因在正常肝组织和 HCC 组织中表达水平的情况。利用 Oncomine 数据库分析 HCC 组织与正常肝组织的基因差异表达水平和 EZH2 高表达水平研究的分析。利用 Kaplan-Meier Plotter 数据库(<https://kmplot.com/analysis/>)的 HCC 数据集在线分析总生存期(OS)、无病生

存期(PFS)、无远处转移生存期(RFS)和后进展生存期(DDS)与 EZH2 表达水平的关系。通过 String 数据库(<http://string-db.org>)在线检索 EZH2 的相关蛋白网络图,并进行功能注释和 KEGG 通路富集分析。使用肿瘤免疫评估 Timer 数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)分析 EZH2 在 B 细胞、CD4⁺ T 细胞、中性粒细胞等免疫浸润细胞中的表达水平和对 HCC 患者生存预后的影响。

1.2 THE HUMAN PROTEIN ATLAS 数据库检索方法 利用 THE HUMAN PROTEIN ATLAS 数据库检索目录,检索关键词 Gene:EZH2。

1.3 GEPIA 数据库检索方法 设定检索关键词 Gene:EZH2, CancerType:Hepatocellular carcinoma。

1.4 Oncomine 数据库检索方法 Oncomine 数据库检索条件如下。(1)Cancer Type:Hepatocellular carcinoma;(2)Gene:EZH2;(3)Data Type:mRNA;(4)Analysis Type:Cancer vs. Normal Analysis,采用条形图描述结果。

1.5 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 筛选条件如下。(1)Cancer:Hepatic carcinoma;(2)“Gene:EZH2”;(3)“Survival:OS,PFS,RFS,DDS”。

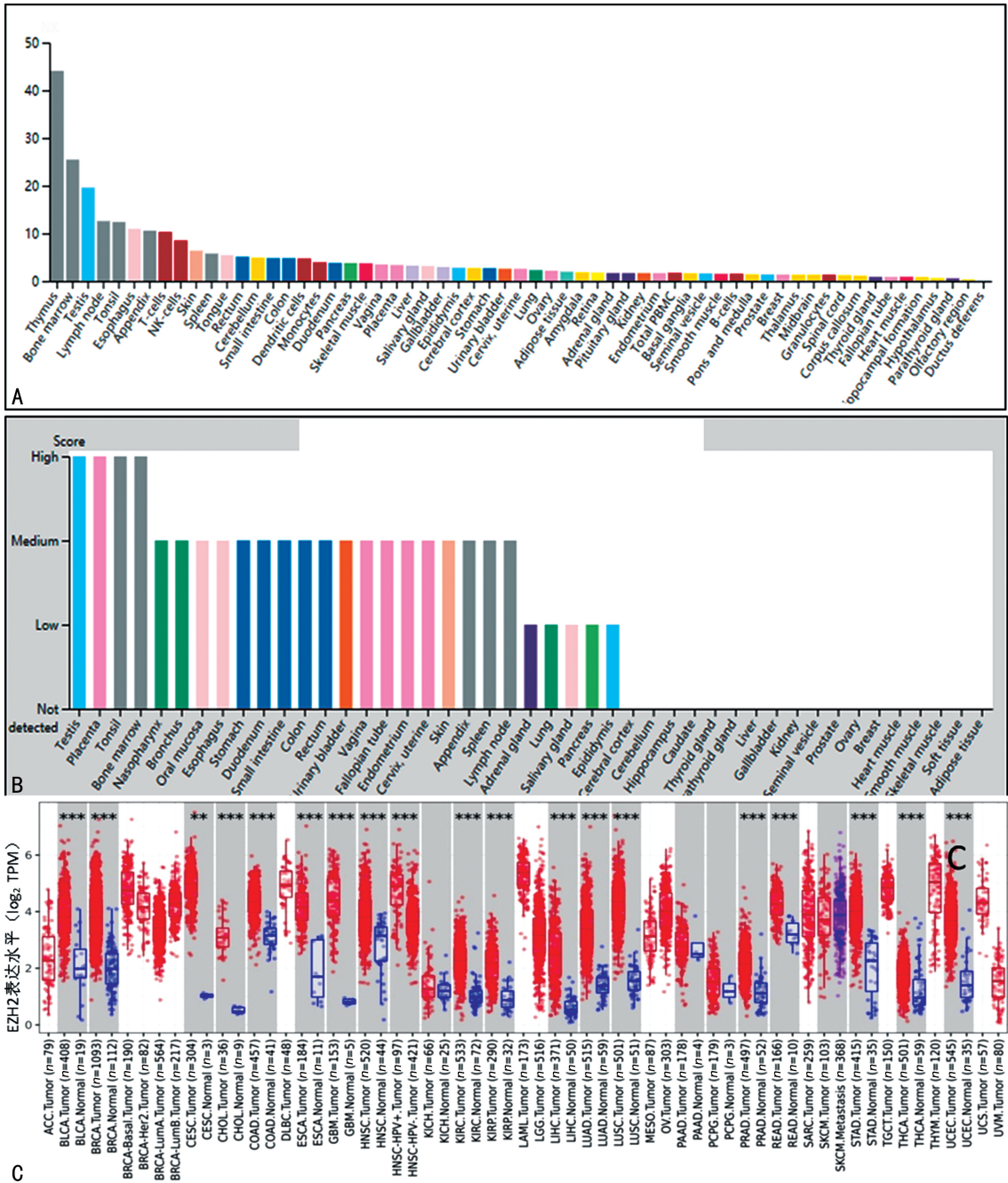
1.6 String 数据库检索方法 使用 Gencodecards 网站(<https://www.genecards.org>)分析 EZH2 基因相关蛋白功能,并在 String 数据库设定如下限定条件。(1)Protein Name:EZH2;(2)Organism:Human;(3)Pathway:KEGG;(4) $P < 0.05$ 。进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析。

1.7 TIMER 数据库检索方法 利用数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)来分析,检索条件为 Gene:EZH2。

2 结果

2.1 EZH2 蛋白和 mRNA 在健康人体各器官组织中表达水平的情况 THE HUMAN PROTEIN ATLAS 数据库分析结果显示,EZH2 mRNA 在多数器官组织中广泛表达,其中胸腺、骨髓和睾丸组织中表达量最高(图 1A)。从蛋白水平来看,睾丸、胎盘、扁桃体和骨髓细胞的表达量最高。在正常肝组织中,EZH2 mRNA 呈低表达水平,EZH2 蛋白不表达

(图 1B)。



注:A 为 EZH2 mRNA 在健康人体组织的表达水平;B 为 EZH2 蛋白在健康人体组织的表达水平;C 为 EZH2 mRNA 在健康人体组织和常见恶性肿瘤中的不同表达水平情况; * $P < 0.01$; ** $P < 0.001$ 。

图 1 EZH2 蛋白和 MRV 在健康人体各器官组织的表达水平

2.2 EZH2 在正常组织和临床常见恶性肿瘤中的表达水平 本研究使用 TIMER2 来研究 TCGA 库中肿瘤与相邻正常组织中 EZH2 的差异表达,如图 1C 所示,TIMER 数据库分析结果显示,与正常组织相比,EZH2 在常见恶性肿瘤如结直肠癌、肺癌、肉瘤、卵巢癌、肾癌和宫颈癌等恶性肿瘤中 EZH2 表达水平显著增加,肿瘤组织中的表达水平明显高于相应对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$),在淋巴瘤、恶性黑色素瘤、骨髓瘤和白血病中未检测到 EZH2 的表达。

Oncomine 数据库检索结果亦显示,在有关 EZH2 基因的 449 项研究中,有 136 项研究中 EZH2 表达水平差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 127 项研究中 EZH2 表达水平增高,9 项研究中表达水平下调。

2.3 EZH2 mRNA 和 EZH2 蛋白在 HCC 中表达水平的情况 GEPIA 数据库检索结果亦显示,与正常肝组织比较,HCC 组织中 EZH2 mRNA 表达水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Ualcan 数据库分析结果亦显示 HCC 组织中 EZH2mRNA 表达水

平显著上调,差异有统计学意义($P<0.05$)。Oncomine 数据库分析结果显示,涉及 HCC 与 EZH2 基因表达水平的研究共 3 项,与正常肝组织比较,EZH2 mRNA 在所有差异表达基因中其中位数值排名为 188.0 ($P<0.05$),提示在 HCC 组织中 EZH2 显著高表达。在这 3 项研究中,HCC 组织中 EZH2 表达量分别是正常肝组织的 3.42、3.296 和 5.261 倍。THE HUMAN PROTEIN ATLAS 数据库结果显示,EZH2 在 HCC 组织中的蛋白表达水平显著升高(图 2)。

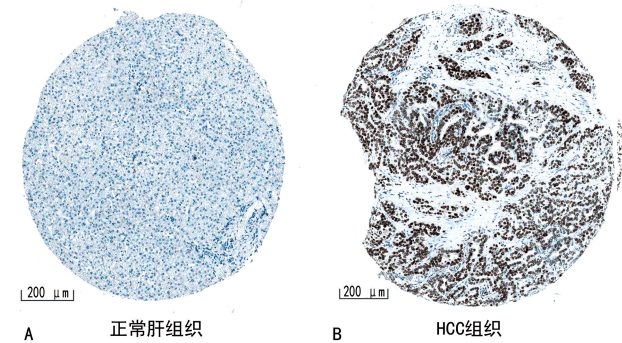


图 2 EZH2 在正常肝组织和 HCC 组织的蛋白表达水平($\times 200$)

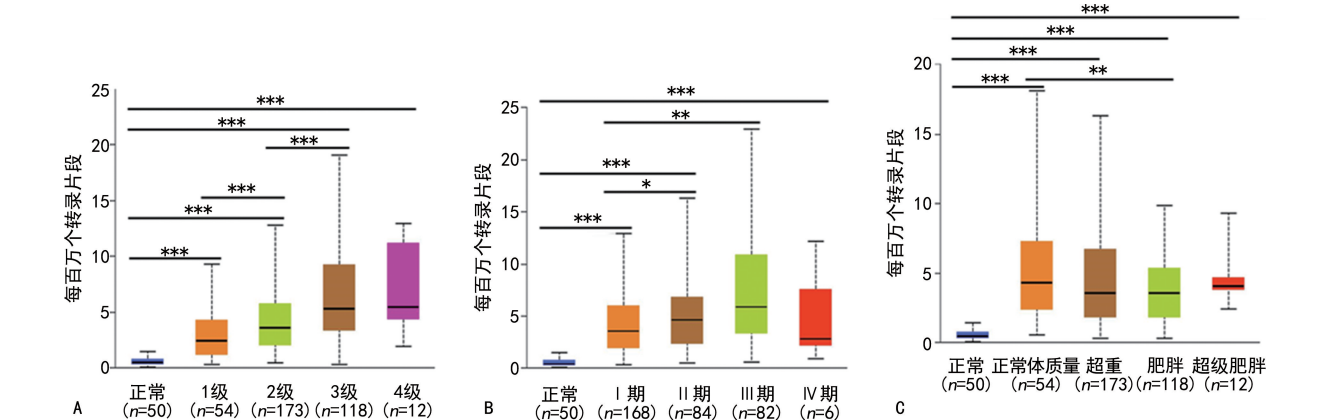
2.4 EZH2 mRNA 在 HCC 患者不同分组中的表达水平 Ualcan 数据库分组分析显示,EZH2 基因在正常肝组织中的表达水平为 0.428(0.322~1.426),在 1 级 HCC 组织中的表达水平为 2.379(1.209~4.204),在 2 级 HCC 组织中的表达水平为 3.545(2.094~5.710),在 3 级 HCC 组织中的表达水平为

5.296(3.416~9.236),在 4 级 HCC 组织中的表达水平为 5.410(4.394~11.150),结果分析表明 EZH2 基因在各级 HCC 组织中的表达水平均高于正常肝组织,且 3 级 HCC 组织中的表达水平显著高于 1 级和 2 级 HCC 组织,差异有统计学意义($P<0.001$),见图 3A。

根据肿瘤临床分期来看,EZH2 在 I 期 HCC 组织中表达水平为 3.532(1.993~5.938),在 II 期 HCC 组织中表达水平为 4.673(2.345~6.799),在 III 期 HCC 组织中表达水平为 5.896(3.395~10.854),在 IV 期 HCC 组织中表达水平为 2.816(2.197~7.504),分析结果显示 EZH2 基因在 I、II 和 III 期 HCC 组织中的表达水平均高于正常肝组织,且 II 期和 III 期 HCC 组织中的表达水平显著高于 I 期 HCC 组织,差异有统计学意义($P<0.001$),见图 3B。

根据体质量分组来看,在任何体质量患者的 HCC 组织中 EZH2 的表达水平显著高于正常肝组织,此外肥胖患者 HCC 组织中 EZH2 的表达水平显著高于正常体质量患者,差异有统计学意义($P<0.001$),见图 3C。

2.5 EZH2 与 HCC 患者预后的关系 检索 Kaplan-Meier Plotter 数据库进行单因素分析,本研究发现 EZH2 高表达的 HCC 患者的 OS、RFS、PFS 和 DSS 均显著低于 EZH2 低表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 4。Ualcan 数据库在线分析结果亦显示 EZH2 高表达的 HCC 患者的 OS 显著缩短。



注:A 为 EZH2 基因在各级 HCC 组织中的表达水平;B 为 EZH2 基因在各级 HCC 组织中的表达水平;C 为 EZH2 基因在不同体质量 HCC 患者组织中的表达水平。* $P<0.05$; * $P<0.01$; * $P<0.001$ 。

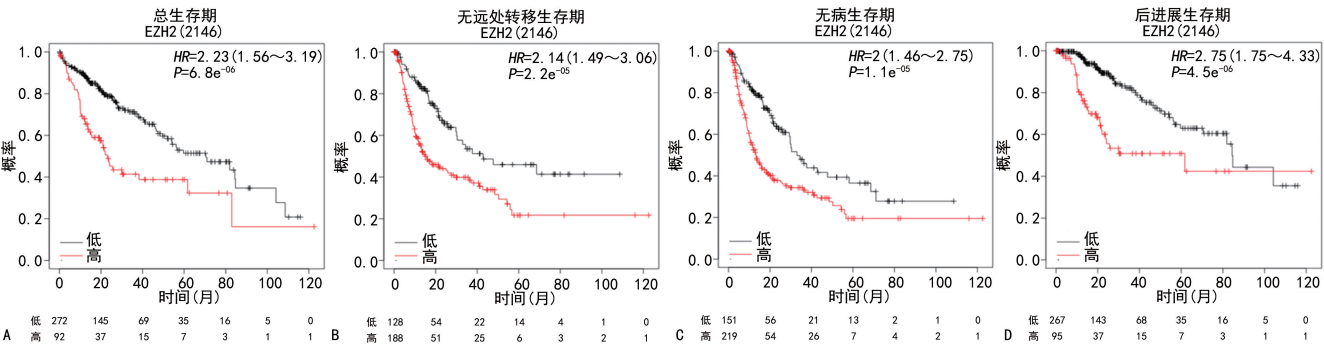
图 3 EZH2 mRNA 在 HCC 患者不同分组中的表达

2.6 EZH2 相互关联的基因网络及相关通路 通过 Srtng 数据库在线检索 EZH2 的相关蛋白网络图,并进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析。结果显示,EZH2 涉及的生物学过程主要有真菌状乳头形成、毛囊基板形成、组蛋白 H3-K27 的甲基化调控、组蛋白 H4 的甲基化调控等主要过程;分子功能主要有组蛋白去乙酰化酶活性、启动子特异性染色质结合、NF-

KB 结合、RNA 聚合酶 II 抑制转录因子结合、组蛋白甲基化酶活性等;细胞组分主要涉及 ESC/E(Z)复合体、性染色质、NuRD 复合体、Sin3 复合体和 PcG 蛋白复合体等。KEGG 通路分析表明,EZH2 主要参与的信号通路有 Notch 信号通路、长寿调节信号通路、慢性粒细胞白血病通路、癌症 MicroRNA 信号通路和甲状腺激素信号通路、细胞周期。见表 1。

2.7 EZH2 共表达情况 本研究进一步分析了 EZH2 在 HCC 中的共表达基因,相关性最强的 8 个基因分别是 BUB1B、KIF4A、TPX2、MELK、DL-

GAP5、KIF20A、BIRC5、CDC20,均呈正相关($r = 0.90、0.89、0.89、0.88、0.87、0.85、0.84,P < 0.001$),见图 5。

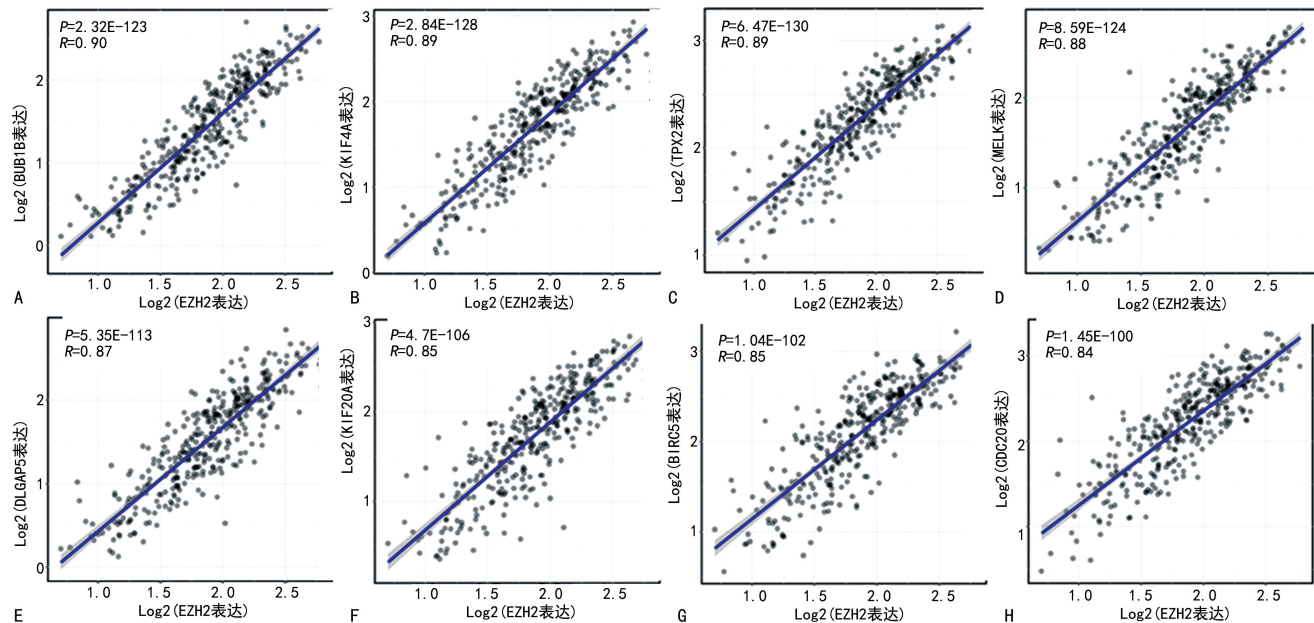


注:A 为 EZH2 表达与 HCC 患者总生存期的关系;B 为 EZH2 表达与 HCC 患者无远处转移生存期的关系;C 为 EZH2 表达与 HCC 患者无病生存期的关系;D 为 EZH2 表达与 HCC 患者后进展生存期的关系。

图 4 EZH2 表达与 HCC 患者的 OS、RFS、PFS 和 DSS 的关系

表 1 EZH2 和相关基因的 GO 功能注释和 KEGG 通路富集

基因属性分类	描述	类名	强度	P
生物学过程	真菌状乳头形成	GO:0061198	3.07	<0.001
	毛囊基板形成	GO:0060789	2.85	<0.001
	组蛋白 H3-K27 的甲基化调控	GO:0070734	2.69	<0.001
	组蛋白 H4 的甲基化调控	GO:0070933	2.60	<0.001
	受体生物合成过程的正向调控	GO:0010870	2.51	<0.001
	照相机型眼的眼睑发育	GO:0061029	2.44	<0.001
	负调控 G ₀ 期向 G ₁ 期转化的负调控	GO:0070317	2.35	<0.001
	组蛋白 H3 脱乙酰作用	GO:0070932	2.25	<0.001
	基因表达水平的负调控	GO:0045814	2.18	<0.001
	组蛋白甲基化的正向调节的表现遗传	GO:0031062	2.70	<0.001
	组蛋白去乙酰化	GO:0016575	2.10	<0.001
	心肌肥厚	GO:0003300	2.10	<0.001
分子功能	NAD 依赖性组蛋白去乙酰化酶活性	GO:0032041	2.51	<0.001
	组蛋白脱乙酰酶的活动	GO:0004407	2.26	<0.001
	启动子特异性染色质结合	GO:1990841	2.22	<0.001
	NF-κB 结合	GO:0051059	2.09	<0.001
	RNA 聚合酶 II 抑制转录因子结合	GO:0001103	2.09	<0.001
细胞组分	ESC/E(Z)复合体	GO:0035098	3.05	<0.001
	性染色体	GO:0001739	2.77	<0.001
	NuRD 复合体	GO:0016581	2.71	<0.001
	Sin3 复合体	GO:0016580	2.69	<0.001
	PcG 蛋白复合体	GO:0031519	2.63	<0.001
	生殖核	GO:0045120	2.32	<0.001
	SWI2/SNF2 超家族复合体	GO:0070603	2.20	<0.001
信号通路	Notch 信号通路	hsa04330	1.87	<0.01
	长寿调节信号通路	hsa04213	1.77	<0.01
	慢性粒细胞白血病通路	hsa05220	1.67	<0.01
	癌症 microRNA 信号通路	hsa05206	1.55	<0.01
	甲状腺激素信号通路	hsa04919	1.49	<0.01



注：A 为 EZH2 与共表达基因 BUB1B 的相关性；B 为 EZH2 与共表达基因 KIF4A 的相关性；C 为 EZH2 与共表达基因 TPX2 的相关性；D 为 EZH2 与共表达基因 MELK 的相关性；E 为 EZH2 与共表达基因 DLGAP5 的相关性；F 为 EZH2 与共表达基因 KIF20A 的相关性；G 为 EZH2 与共表达基因 BIRC5 的相关性；H 为 EZH2 与共表达基因 CDC20 的相关性。

图 5 EZH2 在 HCC 中的共表达相关基因

2.8 EZH2 mRNA 在 HCC 组织中与免疫细胞的关系 在线检索 TIMER 数据库发现,EZH2 mRNA 在 HCC 免疫微环境中与肿瘤纯度、B 细胞($r=0.474$, $P=9.73\times10^{-4}$)、CD8⁺ T 细胞($r=0.284$, $P=9.30\times10^{-8}$)、CD4⁺ T 细胞($r=0.378$, $P=3.84\times10^{-13}$)、巨噬细胞($r=0.436$, $P=3.22\times10^{-17}$)、中性粒细胞($r=0.374$, $P=7.02\times10^{-13}$)和树突状细胞($r=0.453$, $P=1.38\times10^{-18}$)的表达呈正相关性,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

HCC 是世界范围内的第 5 大恶性肿瘤^[1],也是常见的恶性消化道肿瘤之一。由于 HCC 起病隐匿、HCC 细胞侵袭转移能力强、导致疾病发展迅速,当大多数患者临床确诊时已经发展至癌症晚期,从而错过了手术时机。所以,探索、筛选与 HCC 侵袭、转移相关的生物标记物,进一步明确 HCC 侵袭转移机制对提高 HCC 的预后至关重要。而针对临床常用化疗、放疗或介入治疗等治疗手段在 HCC 中的临床治疗中相对比较局限。所以积极寻找与 HCC 侵袭转移相关的有效生物标记物,探明 HCC 侵袭转移机制对提高 HCC 预后至关重要。

EZH2 是果蝇 *zeste* 基因增强子的人类同源物,属于多梳蛋白基因家族(PcG)的重要成员^[2],具有组蛋白甲基转移酶活性,在胚胎发育的早期能够调控细胞的增殖及分化功能^[3],可以与 SUZ12、EED、RbAP46/48 形成 PRC2 复合物,从而使核小体组蛋白 H3 的第 27 位赖氨酸发生三甲基化,三甲基化后的 H3K27(H3K-27me3) 能将 PRC2 复合物招募到特定的基因位点,抑制靶基因的转录。通过抑制 E-

cadherin 的表达水平直接诱导 EMT 发生,促进肿瘤转移^[4]。大量研究证明,EZH2 在多种恶性肿瘤中高表达或过表达,包括胆囊癌、卵巢癌、乳腺癌、脂肪肉瘤、皮肤黑素瘤等^[5-9],并可作为前列腺癌和乳腺癌患者判断临床预后的预测指标。孙健等^[10]研究发现,EZH2 在急性白血病(LAML)中高表达,且与临床高白细胞和血清 LDH 水平升高显著相关,同时 EZH2 高表达患者预后较低表达患者差^[11]。所以,EZH2 表达与癌细胞的增殖、浸润和转移密切相关;因此,深入研究 EZH2 在肿瘤发生、发展中的作用及其机制,对开发 EZH2 相关的靶向药物,在肿瘤治疗上能否取得突破具有重要意义。

目前关于 EZH2 在 HCC 中的具体作用机制认为 EZH2 复杂的调控模式,尤其与 DNA 甲基化和组蛋白其他修饰的相互作用对下游基因表达的影响,参与 HCC 发生发展^[12],但具体机制仍不清楚,张淑群等^[13]研究认为 EZH2 在 HCC 细胞中影响 MMP-9 的表达水平,从而参与 HCC 的分化和转移,但 EZH2 基因与 HCC 细胞浸润的关系尚鲜有阐述,CAI 等^[14]进一步研究发现,EZH2 调控的 H3K27TM 蛋白含量可影响 HCC 预后;另有研究也表明,原发性 HCC 靶向药物甲苯磺酸索拉菲尼耐药与 EZH2 明显相关,其 EZH2 表达水平越高,耐药性越强;耐药性随 EZH2 表达水平降低而降低^[15]。因此,基于目前研究背景,本研究通过 Oncomine 数据库和 Kaplan-Meier Plotter 数据库深入挖掘 EZH2 基因表达的相关数据,探寻 EZH2 基因在 HCC 组织与正常肝组织中的不同表达水平与患者预后的关系。

本研究结果发现,EZH2 在不同肿瘤中表达水平

不一,在大多数肿瘤中呈现高表达水平;在所有研究中,表达水平增高的研究有 127 项,表达水平下调的研究有 9 项,涉及 HCC 与 EZH2 基因表达水平的研究共 3 项。

通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析发现, EZH2 基因表达水平对 HCC 患者的 OS、PFS、RFS、DDS 均存在显著的影响, EZH2 高表达水平组 HCC 患者的 OS 和 PFS、RFS、DDS 均明显低于 EZH2 低表达水平患者,表明 HCC 患者预后与 EZH2 基因表达水平明显相关,高表达水平组预后可能会更差。Ualcan 数据库在线分析结果亦显示, EZH2 高表达水平的 HCC 患者的 OS 显著缩短。在此基础上继续通过 Srtng 数据库挖掘到和 EZH2 相关联的蛋白,并进行功能注释和 KEGG 通路富集分析,主要涉及的生物学过程有真菌状乳头形成、毛囊基板形成、组蛋白 H3-K27 的甲基化调控、组蛋白 H4 的甲基化调控等过程,涉及的信号通路主要集中在 Notch 信号通路、长寿调节信号通路、慢性粒细胞白血病通路、癌症 microRNA 信号通路和甲状腺激素信号通路、细胞周期。本研究进一步分析了 EZH2 在 HCC 中的共表达基因, BUB1B、KIF4A、TPX2、MELK、DLGAP5、KIF20A、BIRC5、CDC20 是与其相关性最强的 8 个基因。

通过在线检索 TIMER 数据库也发现,在 HCC 免疫微环境中, EZH2 mRNA 表达水平与肿瘤纯度、B 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞的表达也呈正相关。

综上所述,本研究通过数据库中 HCC 组织中 EZH2 相关基因信息的深入挖掘、分析, EZH2 在 HCC 组织中呈高表达,其表达水平与患者不预后密切相关,在 HCC 诊断、靶向治疗及预后分析中具有重要的临床意义。本研究为进一步探索 EZH2 基因与 HCC 的关系奠定了一定的基础。本研究对判断 HCC 的恶性程度、预后、治疗进一步提供可行的方法。

参考文献

- [1] Global Burden of Disease Cancer, CHRISTINA F, DEGU A, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12): 1749-1768.
- [2] HANSON R D, HESS J L, YU B D, et al. Mammalian trithorax and polycomb-group homologues are antagonistic regulators of homeotic development [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(25): 14372-14377.
- [3] BAE W K, YOO K H, LEE J S, et al. The methyltransferase EZH2 is not required for mammary cancer devel-

- opment, although high EZH2 and low H3K27me3 correlate with poor prognosis of ER-positive breast cancers [J]. Mol Carcinog, 2015, 54(10): 1172-1180.
- [4] LUO H N, JIANG Y, MA S J, et al. EZH2 promotes invasion and metastasis of laryngeal squamous cells carcinoma via epithelial-mesenchymal transition through H3K27me3 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 479(2): 253-259.
- [5] WANG M, GUO C, WANG L, et al. Long noncoding RNA GAS5 promotes bladder cancer cells apoptosis through inhibiting EZH2 transcription [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 238.
- [6] KARAKASHEV S, ZHU H, WU S, et al. CARM1-expressing ovarian cancer depends on the histone methyltransferase EZH2 activity [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 631.
- [7] BOOSTANI F, DOLATKHAH R, FAKHRJOU A, et al. Association of clinicopathologic characteristics and outcomes with EZH2 expression in patients with breast cancer in East Azerbaijan, Iran [J]. Onco Targets Ther, 2018, 19(11): 449-457.
- [8] MIN J, ZASLAVSKY A, FEDELE G, et al. An oncogene-tumor suppressor cascade drives metastatic prostate cancer by coordinately activating Ras and nuclear factor-kappaB [J]. Nat Med, 2010, 16(3): 286-294.
- [9] 武晓慧, 徐玉乔, 张东蕊, 等. EZH2 在人脂肪肉瘤的表达情况及 EZH2 抑制剂抗人脂肪肉瘤效果及机制研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(8): 1414-1419.
- [10] 孙健, 王晓波, 张旗, 等. EZH2 在急性髓系白血病病程中的表达和对预后判断的意义研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(16): 727-730.
- [11] 吴圣豪, 郑翠苹, 徐杰. EZH2 和 microRNA-101 在急性髓系白血病中的相关性分析及对预后的影响 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(3): 232-235.
- [12] SUDO T, UTSUNOMIYA T, MIMORI K, et al. Clinico-pathological significance of EZH2 mRNA expression in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Br J Cancer, 2005, 92(9): 1754-1758.
- [13] 张淑群, 张莹, 杨鑫, 等. EZH2、MMP-2 及 MMP-9 在肝癌侵袭转移中的作用及关系 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(6): 947-953.
- [14] CAI M Y, HOU J H, RAO H L, et al. High expression of H3K27me3 in human hepatocellular carcinomas correlates closely with vascular invasion and predicts worse prognosis in patients [J]. Mol Med, 2011, 17(1/2): 12-20.
- [15] HU J, ZHANG J, SUN F, et al. Enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit promotes sorafenib resistance of hepato-cellular carcinoma through insulin-like growth factor 1 receptor [J]. Anticancer Drugs, 2019, 30(7): e0746.