

· 肝脏肿瘤 ·

DOI: 10.12449/JCH250214

## 线粒体翻译起始因子(MTIF2)基因甲基化的特征及其与肝细胞癌发生的相关性分析

谢华杰<sup>1</sup>, 常凯<sup>1</sup>, 王艳艳<sup>1</sup>, 那琬琳<sup>1</sup>, 蔡欢<sup>1</sup>, 刘霞<sup>1</sup>, 江忠勇<sup>2</sup>, 胡宗海<sup>1</sup>, 刘媛<sup>1</sup>

1 中国人民解放军西部战区总医院检验科, 成都 610083

2 成都市第七人民医院(成都医学院附属肿瘤医院)检验科, 成都 610041

通信作者: 常凯, ck8148@126.com (ORCID: 0000-0001-6013-9256)

**摘要:** 目的 结合生物信息学分析方法对线粒体翻译起始因子(MTIF2)基因的甲基化特征进行分析,并探讨其与肝细胞癌发生发展的关系。方法 应用MethSurv、EWAS Data Hub软件对MTIF2甲基化样本进行标准化分析和聚类分析,内容包括生存曲线分析、甲基化特征分析、肿瘤信号通路相关性及泛癌数据库比对分析。计量资料两组间比较采用成组 $t$ 检验;多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- $t$ 检验。使用Cox比例风险模型基于患者CpG部位的甲基化水平执行单变量和多变量生存分析。通过Kaplan-Meier图标识较低和较高甲基化患者组之间的生存差异。Log-likelihood ratio法用于组间生存差异分析。结果 MTIF2甲基化整体聚类表明在种族、人种、BMI、年龄等特征间MTIF2基因甲基化水平没有明显差异。Kaplan-Meier生存曲线分析发现,MTIF2基因N-Shore高甲基化的患者预后明显好于低甲基化患者( $HR=0.492$ ,  $P<0.001$ ),而CpG island和S-Shore甲基化的高低与生存率无明显差异( $P$ 值均 $>0.05$ )。基于不同年龄、性别、BMI、人种、种族、临床分期绘制MTIF2基因甲基化谱发现,随年龄增长会降低MTIF2基因N-Shore和CpG island的甲基化水平,白种人的MTIF2基因N-Shore的甲基化水平明显低于亚洲人( $P<0.05$ ),临床分期IV期患者MTIF2基因N-Shore和CpG island的甲基化水平明显低于I/II期患者( $P$ 值均 $<0.05$ )。临床验证试验表明,III/IV期肝细胞癌患者MTIF2甲基化水平明显低于I/II期患者( $P<0.05$ ),且低于健康人群( $P<0.05$ )。结论 MTIF2基因N-Shore低甲基化是肝细胞癌发生发展的危险因素。

**关键词:** 线粒体翻译起始因子; 甲基化; 癌, 肝细胞; 计算生物学**基金项目:** 四川省自然科学基金(2022NSFSC1415); 西部战区总医院应用基础研究项目(2021-XZYG-C22)

### Characteristics of mitochondrial translational initiation factor 2 gene methylation and its association with the development of hepatocellular carcinoma

XIE Hua-jie<sup>1</sup>, CHANG Kai<sup>1</sup>, WANG Yan-yan<sup>1</sup>, NA Wan-lin<sup>1</sup>, CAI Huan<sup>1</sup>, LIU Xia<sup>1</sup>, JIANG Zhong-yong<sup>2</sup>, HU Zong-hai<sup>1</sup>, LIU Yuan<sup>1</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, The General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Cancer Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdu 610041, China

Corresponding author: CHANG Kai, ck8148@126.com (ORCID: 0000-0001-6013-9256)

**Abstract: Objective** To investigate the characteristics of mitochondrial translational initiation factor 2 (MTIF2) gene methylation and its association with the development and progression of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** MethSurv and EWAS Data Hub were used to perform the standardized analysis and the cluster analysis of MTIF2 methylation samples, including survival curve analysis, methylation signature analysis, the association of tumor signaling pathways, and a comparative analysis based on pan-cancer database. The independent-samples  $t$  test was used for comparison between two groups; a one-way analysis of variance was used for comparison between multiple groups, and the least significant difference  $t$ -test was used for further comparison between two groups. The Cox proportional hazards model was used to perform the univariate and multivariate survival

analyses of methylation level at the CpG site. The Kaplan-Meier method was used to investigate the survival differences between the patients with low methylation level and those with high methylation level, and the Log-likelihood ratio method was used for survival difference analysis. **Results** Global clustering of MTIF2 methylation showed that there was no significant difference in MTIF2 gene methylation level between different races, ethnicities, BMI levels, and ages. The Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the patients with N-Shore hypermethylation of the MTIF2 gene had a significantly better prognosis than those with hypomethylation (hazard ratio [HR]=0.492,  $P<0.001$ ), while there was no significant difference in survival rate between the patients with different CpG island and S-Shore methylation levels ( $P>0.05$ ). The methylation profile of the MTIF2 gene based on different ages, sexes, BMI levels, races, ethnicities, and clinical stages showed that the N-Shore and CpG island methylation levels of the MTIF2 gene decreased with the increase in age, and the Caucasian population had significantly lower N-Shore methylation levels of the MTIF2 gene than the Asian population ( $P<0.05$ ); the patients with clinical stage IV had significantly lower N-Shore and CpG island methylation levels of the MTIF2 gene than those with stage I/II ( $P<0.05$ ). Clinical validation showed that the patients with stage III/IV HCC had a significantly lower methylation level of the MTIF2 gene than those with stage I/II HCC and the normal population ( $P<0.05$ ). **Conclusion** N-Shore hypomethylation of the MTIF2 gene is a risk factor for the development and progression of HCC.

**Key words:** Mitochondrial Translation Initiation Factor; Methylation; Carcinoma, Hepatocellular; Computational Biology

**Research funding:** Natural Science Foundation of Sichuan Province (2022NSFSC1415); Management Project of General Hospital of Western Theater Command (2021-XZYG-C22)

肝细胞癌(HCC)是我国常见的恶性肿瘤,其死亡率逐年升高。HCC的发生发展受一系列遗传因素和环境因素的共同作用,其致病机制复杂多样<sup>[1]</sup>。目前手术切除仍然是HCC最有效的治疗方法,但术后的高复发率使得患者的预后并不理想<sup>[2]</sup>。已知在HCC组织存在全基因组低DNA甲基化和高DNA甲基化区域,DNA甲基化介导的肿瘤抑制基因启动子失活是HCC发展的重要机制。但HCC中异常表达的长链非编码RNA的DNA甲基化研究仍处于初始阶段。研究发现关键基因DNA甲基化大量参与生命活动调节、细胞增殖、肿瘤发生等生物进程<sup>[3]</sup>,并在HCC的发生与术后复发机制中扮演重要角色<sup>[4]</sup>。研究表明线粒体翻译起始因子2(mitochondrial translation initiation factor 2, MTIF2)可能通过调节细胞增殖、迁移和凋亡、肝炎病毒激活等过程影响HCC的发生发展,并认为MTIF2在HCC诊疗过程中有充当生物标志物的潜质,然而其具体的参与机制并不明确<sup>[5]</sup>。本课题组前期数据表明,MTIF2的蛋白质表达水平与肿瘤的复发具有显著相关性,同时发现HCC复发与MTIF2的甲基化水平同样具有相关性。为了进一步分析MTIF2甲基化与HCC的关系,本研究拟通过对已有的关于MTIF2的甲基化研究进行梳理,结合生物信息学分析方法对MTIF2进行分析,探讨其参与HCC发生发展的可能机制,以期为今后HCC发病机制的进一步研究奠定基础。

## 1 材料与方法

1.1 数据库收集 收集TCGA数据库癌症数据集25个(LAML、ACC、BCLA、LGG、BRCA、CESC、COAD、ESCA、GBM、HNSC、KICH、KIRC、KIRP、LIHC、LUSD、LUSC、MESO、PAAD、READ、SARC、SKCM、STAD、UCS、UCEC、UVM)。应用MethSurv软件、EWAS Data Hub软件对MTIF2甲基化样本进行标准化分析和聚类分析<sup>[6]</sup>。参考数据库包括GEO、ArrayExpress和Encode数据库。

1.2 MTIF2基因单个CpG聚类分析 以LIHC TCGA癌症数据集为基础,MTIF2为目标基因单个CpG进行聚类分析,将甲基化水平与可用的患者特征和基因亚区域相关联。绘制热图,甲基化水平显示为从蓝色到红色的连续变量。

1.3 MTIF2基因甲基化生存曲线分析 以LIHC TCGA数据集为基础数据集,分别查询基因N-Shore、island和S-Shore, CpG位点选用已知的11个探针(cg27478579、cg15024566、cg18482098、cg05986680、cg27235690、cg20497627、cg22645636、cg05319060、cg18752448、cg00704126、cg10455676)进行匹配<sup>[7]</sup>。分割点为中线进行高低甲基化分组分析。

1.4 MTIF2基因甲基化特征分析 基于不同患者特征(年龄、性别、BMI、人种、种族、临床分期)分析MTIF2基因N-Shore甲基化谱。纳入数据库检索人群共377例,绘制小提琴图用于表示不同样本组间甲基化差异,用以查

询 MTIF2 基因 CpG 位点的甲基化分布、中位数和四分位数范围与患者特征,包含年龄、性别、BMI、人种、种族、临床分期。甲基化水平按中值线(Median 值)进行划分,高于该值为高甲基化,反之则为低甲基化。

1.5 MTIF2 基因甲基化的 All Cancer 数据库分析 应用 MethSurv 软件、EWAS Data Hub 软件分析 MTIF2 基因 CpG 位点在其他癌型中的甲基化情况,对癌症类型、相关性、95%CI、P 值进行分析。并以 P 值大小排序,剔除非显著性数据(P>0.01)。

1.6 MTIF2 基因甲基化临床样本验证 选取西部战区总医院 2024 年 5 月—6 月的 HCC III/IV 期患者 10 例, I / II 期患者 10 例,无合并其他肿瘤,无免疫系统疾病,无糖尿病、高血压;另选取正常健康者 10 例作为对照组。采集外周血用于甲基化水平检测,样本检测依托成都元极生物科技公司。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。

计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用成组 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-t 检验。使用 Cox 比例风险模型基于患者 CpG 部位的甲基化水平执行单变量和多变量生存分析,变量包含患者 CpG 部位的甲基化水平,死亡事件(使用 Forward:LR 法)。通过 Kaplan-Meier 图标识较低和较高甲基化患者之间的生存差异。Log-likelihood ratio 法用于组间生存差异分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTIF2 基因单个 CpG 聚类分析 LIHC TCGA 癌症数据集为基础,设置目标基因为 MTIF2,应用已知的 11 个探针对单个 CpG 进行聚类分析,将甲基化水平与患者特征和基因亚区域相关联。结果表明:在种族、人种、BMI、年龄等方面 MTIF2 基因甲基化水平没有明显差异(图 1)。

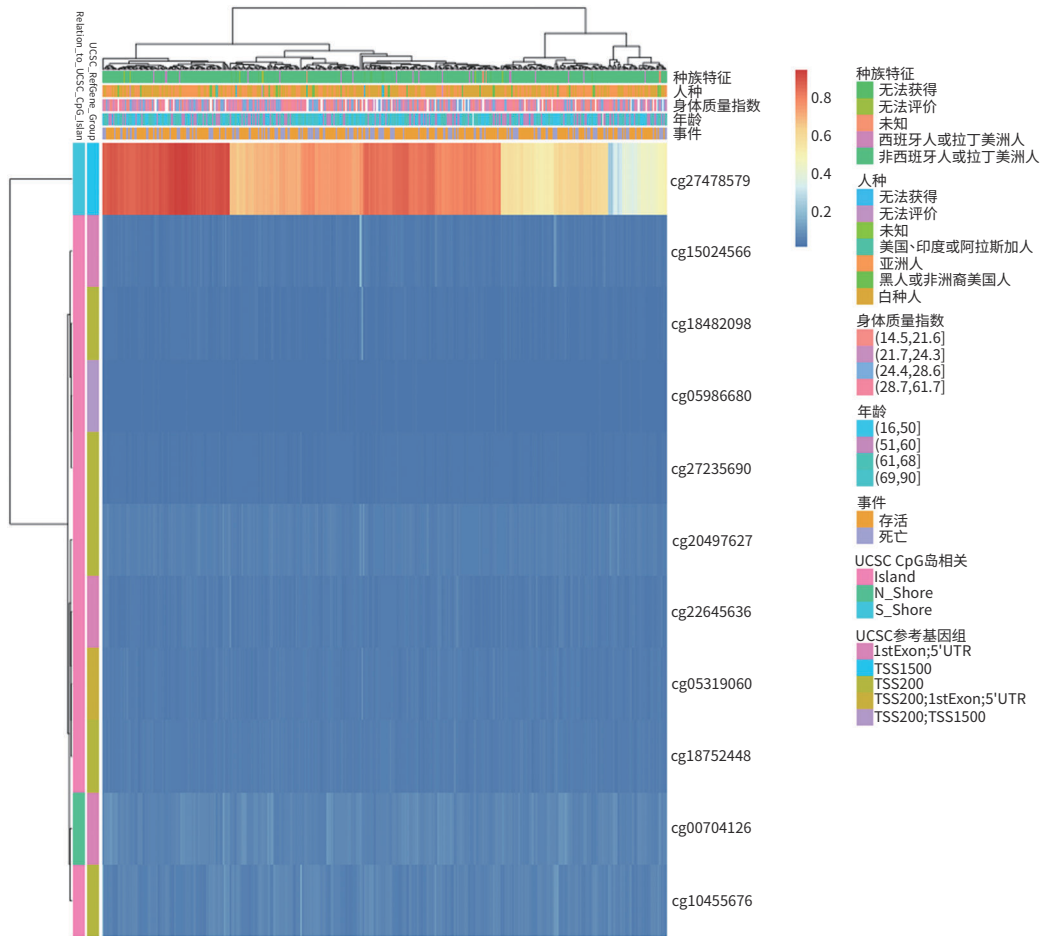
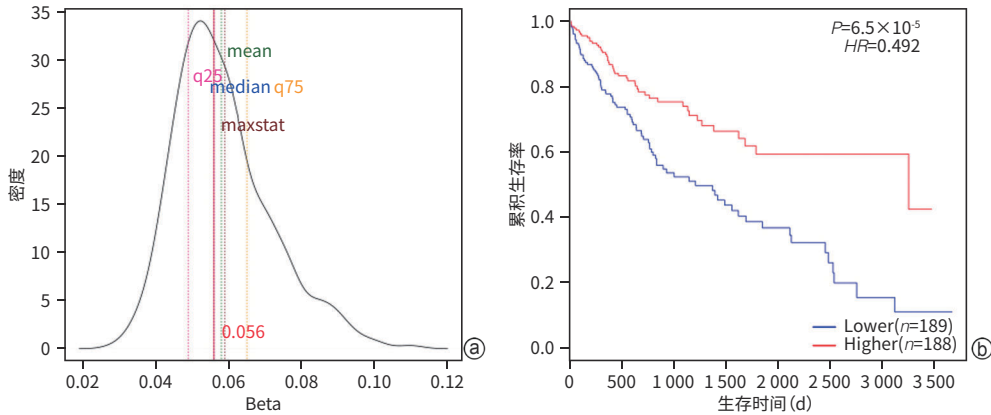


图 1 MTIF2 基因中单个 CpG 聚类分析热图

Figure 1 Heatmap of individual CpG cluster analysis in gene MTIF2

2.2 MTIF2基因 N-Shore 甲基化生存曲线分析 依照 MTIF2 的甲基化密度图进行分组, 中值线(Median=0.056)左侧为低甲基化( $n=189$ ), 右侧为高甲基化( $n=188$ )(图 2a)。使用 Cox 比例风险模型基于患者 CpG 部位的 N-Shore 甲基化水平进行单变量和多变量生存分析。Kaplan-Meier 生存分析曲线结果显示, 高甲基化患者的预后明显好于低甲基化患者( $HR=0.492, P<0.001$ )(图 2b)。

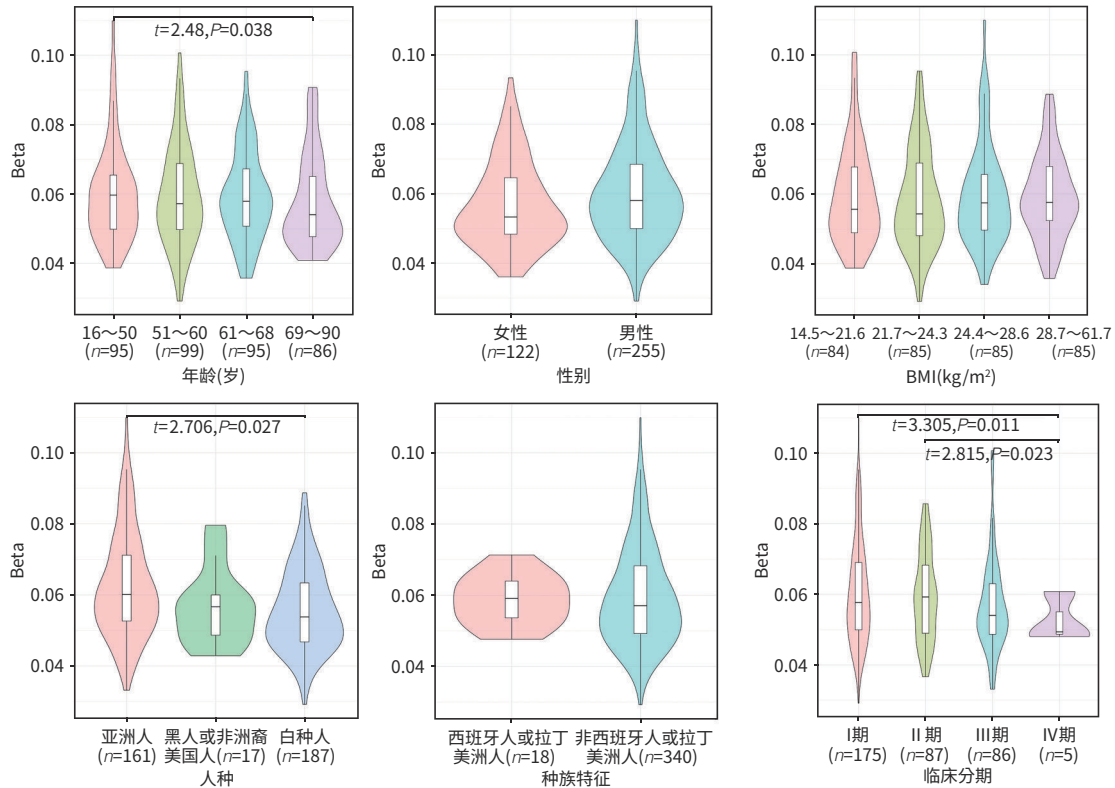
2.3 MTIF2 基因 N-Shore 甲基化不同特征间的差异 随着年龄增长, 患者的甲基化水平逐渐降低( $P<0.05$ ); 白种人的甲基化水平低于亚洲人( $P<0.05$ ); 临床分期 IV 期患者的甲基化水平明显低于 I / II 期患者( $P$ 值均  $< 0.05$ )。不同性别、BMI 和种族人群的 MTIF2 基因 N-Shore 甲基化水平比较, 差异无统计学意义( $P$ 值均  $> 0.05$ )(图 3)。



注: a, MTIF2 甲基化水平密度图; b, MTIF2 甲基化生存分析曲线。

图 2 MTIF2 基因 N-Shore 甲基化水平密度图和甲基化生存分析曲线

Figure 2 N-Shore methylation survival analysis curves and methylation level density plots of the MTIF2 gene



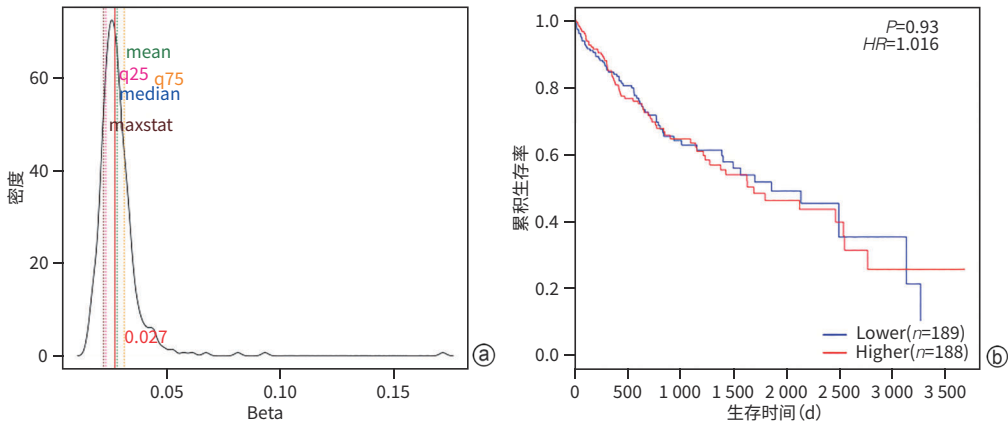
注: 特征分析患者总数为 377 例, 由于部分患者资料不全, 部分组别患者总数  $< 377$  例。

图 3 不同患者特征的 MTIF2 基因 N-Shore 甲基化谱

Figure 3 N-Shore methylation profiles of the MTIF2 gene with different patient characteristics

2.4 MTIF2基因 CpG island 甲基化生存曲线分析 依照 MTIF2的甲基化密度图进行分组,中值线(Median=0.027)左侧为低甲基化( $n=189$ ),右侧为高甲基化( $n=188$ )(图4a)。使用 Cox 比例风险模型基于患者 CpG island 甲基化水平进行单变量和多变量生存分析。通过 Kaplan-Meier 生存分析曲线可以看出,MTIF2 基因 CpG island 甲基化的高低与生存率无直接关系( $HR=1.016, P=0.93$ )(图4b)。

2.5 MTIF2 基因 CpG island 甲基化不同特征间的差异 随着年龄增长,患者的甲基化水平降低( $P<0.05$ );黑人或非裔美国人的甲基化水平低于亚洲人和白种人( $P$ 值均 $<0.05$ );临床分期IV期患者的甲基化水平明显低于 I/II 期患者( $P$ 值均 $<0.05$ )。不同性别、BMI 和种族 MTIF2 基因 CpG island 甲基化水平不存在明显差异( $P$ 值均 $>0.05$ )(图5)。



注:a, MTIF2 甲基化水平密度图;b, MTIF2 甲基化生存分析曲线。

图4 MTIF2 基因 CpG island 甲基化水平密度图和甲基化生存分析曲线

Figure 4 The density curve of CpG island methylation survival analysis of the MTIF2 gene

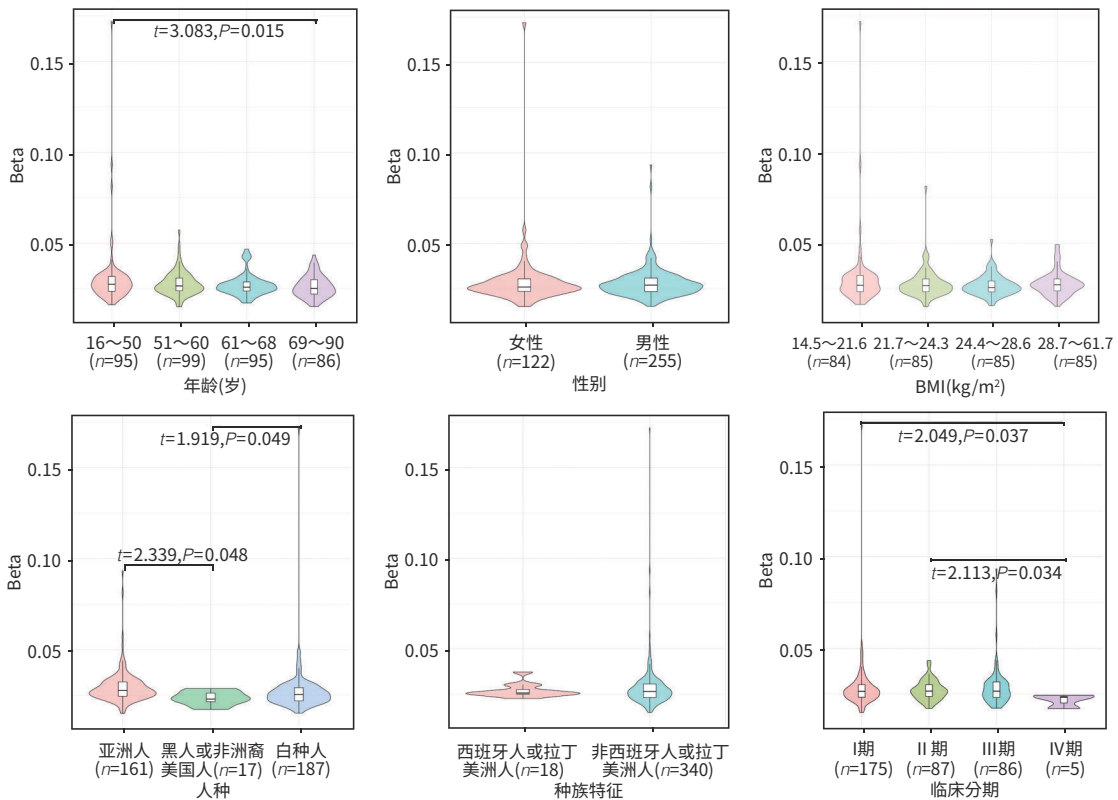


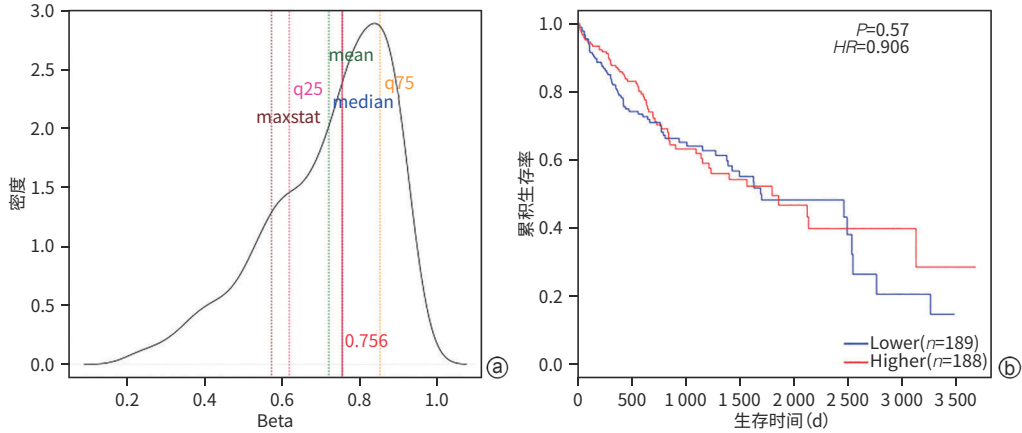
图5 不同患者特征的 MTIF2 基因 CpG island 甲基化谱

Figure 5 The CpG island methylation profile of the MTIF2 gene with different patient characteristics

2.6 MTIF2基因 S-Shore 甲基化生存曲线分析 依照 MTIF2的甲基化密度图进行分组,中值线(Median=0.756)左侧为低甲基化( $n=189$ ),右侧为高甲基化( $n=188$ )(图 6a)。使用 Cox 比例风险模型基于患者 S-Shore 甲基化水平执行单变量和多变量生存分析。通过 Kaplan-Meier 生存分析曲线可以看出,MTIF2 基因 S-Shore 甲基化的高低与生存率无直接关系( $HR=0.906, P=$

0.57)(图 6b)。

2.7 MTIF2 基因 S-Shore 甲基化不同特征间的差异 BMI 在 21.7 ~ 24.3  $kg/m^2$  时甲基化水平较高;黑人或非裔美国人的甲基化水平低于亚洲人和白种人( $P$  值均  $<0.05$ )。不同年龄、性别、种族和临床分期的 MTIF2 基因 S-Shore 甲基化水平不存在明显差异( $P$  值均  $>0.05$ )(图 7)。



注:a, MTIF2 甲基化水平密度图;b, MTIF2 甲基化生存分析曲线。

图 6 MTIF2 基因 S-Shore 甲基化水平密度图和甲基化生存分析曲线

Figure 6 S-Shore methylation survival analysis curve and methylation level density plot of the MTIF2 gene

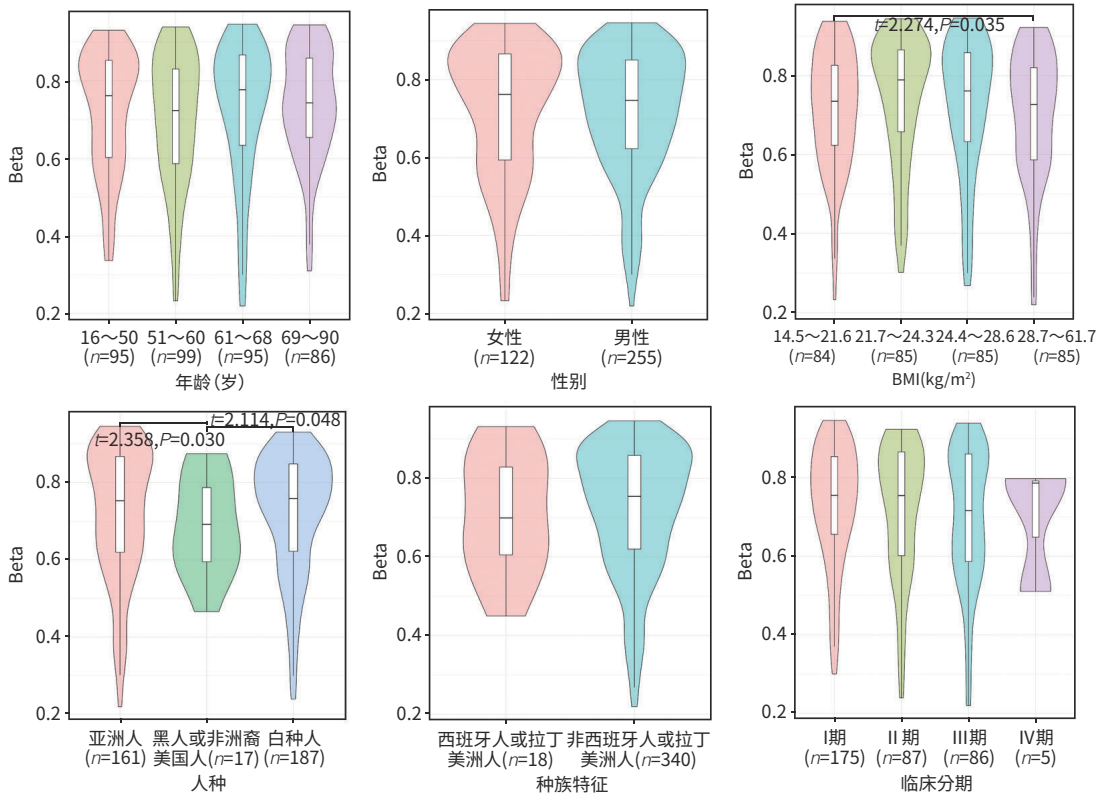


图 7 不同患者特征的 MTIF2 基因 S-Shore 甲基化谱

Figure 7 S-Shore methylation profiles of the MTIF2 gene with different patient characteristics

2.8 MTIF2基因甲基化的All Cancer数据库分析 对MTIF2基因甲基化的所有探针进行All Cancer数据库分析,得到294个比对项,对结果进行筛选后得到20个符合项(表1)。其中4个数据子集与HCC具有相关性( $P$ 值均 $<0.05$ )。

表1 MTIF2基因甲基化与肿瘤数据库的相关性  
Table 1 Correlation of MTIF2 gene methylation and tumor databases

癌症类型	HR	95%CI	P值	UCSC_CpG岛相关
UCEC	2.386	1.253 ~ 4.545	0.008 159 461	Open_Sea
HCC	2.263	1.391 ~ 3.680	0.001 000 446	Island
MESO	2.075	1.228 ~ 3.506	0.006 371 877	Open_Sea
LAML	2.052	1.403 ~ 3.000	0.000 208 04	Island
LUSC	1.721	1.166 ~ 2.541	0.006 277 936	N_Shore
STAD	1.586	1.150 ~ 2.187	0.004 938 885	Island
LAML	0.612	0.424 ~ 0.884	0.008 793 252	Island
HNSC	0.608	0.453 ~ 0.815	0.000 859 021	Open_Sea
HCC	0.536	0.376 ~ 0.763	0.000 548 768	Island
KIRC	0.532	0.355 ~ 0.797	0.002 235 637	Open_Sea
LAML	0.529	0.355 ~ 0.789	0.001 799 266	Island
HCC	0.524	0.362 ~ 0.759	0.000 627 134	Island
CESC	0.476	0.299 ~ 0.758	0.001 750 699	Open_Sea
SARC	0.472	0.316 ~ 0.706	0.000 250 39	S_Shore
HCC	0.456	0.313 ~ 0.663	0.000 039 1	N_Shore
MESO	0.452	0.254 ~ 0.803	0.006 767 643	S_Shore
KIRC	0.438	0.253 ~ 0.758	0.003 181 905	Island
LGG	0.365	0.218 ~ 0.612	0.000 132 975	S_Shore
KIRC	0.347	0.197 ~ 0.614	0.000 274 918	Island
ACC	0.225	0.105 ~ 0.482	0.000 125 941	S_Shore

注:ACC,腺样囊性癌;LGG,低级别神经胶质瘤;LAML,骨髓瘤;SARC,软组织瘤;KIRC,肾透明细胞癌;HNSC,头颈部鳞癌;CESC,宫颈鳞状细胞癌;STAD,胃癌;LUSC,肺鳞状细胞癌;MESO,胸膜瘤;UCEC,子宫内膜癌。

2.9 MTIF2基因甲基化的验证分析 经MTIF2甲基化检测,应用单因素方差分析进行差异显著性分析,结果表明HCC III/IV期患者MTIF2甲基化水平明显低于I/II期患者( $32.66 \pm 3.38$  vs  $37.96 \pm 1.36$ ,  $P=0.001$ ), I/II期患者MTIF2甲基化水平明显低于正常人群( $37.96 \pm 1.36$  vs  $41.75 \pm 2.41$ ,  $P=0.010$ ), HCC III/IV期患者MTIF2甲基化水平明显低于正常人群( $32.66 \pm 3.38$  vs  $41.75 \pm 2.41$ ,  $P<0.05$ )。

### 3 讨论

研究发现MTIF2的甲基化与子宫颈癌的生存率显著相关,在宫颈上皮内瘤变和子宫颈癌中,甲基化或羟甲基化水平与体细胞拷贝数变化之间没有任何相关性<sup>[8-9]</sup>。

本研究发现MTIF2的甲基化与HCC的生存率同样具有显著相关性。进一步分析发现,MTIF2基因N-Shore的低甲基化( $\beta<0.056$ )会降低HCC的生存率。MTIF2基因CpG island和S-Shore甲基化没有表现出生存率的明显差异。

进一步分析不同患者年龄、性别、BMI、人种、种族、临床分期等特征绘制MTIF2基因甲基化谱发现,年龄因素是甲基化水平高低的重要因素,随年龄增长会降低MTIF2基因N-Shore和CpG island的甲基化水平。并且临床分期IV期患者的甲基化水平明显低于I/II期患者。临床验证结果表明:HCC III/IV期患者MTIF2甲基化水平明显低于I/II期患者和正常人群,验证结果与前期统计分析结果一致。但受样本数量影响,未发现I期与II期之间、III期与IV期患者之间是否存在差异,后期有待进一步探讨。

随着分子诊断方法的进步,DNA甲基化用于评估癌前病变到早期HCC转变的过程具有重要作用,并具有对肝硬化患者预后评估及预测的潜力<sup>[10]</sup>。例如RASSF1A、GSTP1、p14、CDH1、APC等基因的DNA高甲基化研究的较为深入,且部分已作为临床检验项目开展,而有关低甲基化的相关研究较少。一项宫颈脱落细胞的表观遗传学研究发现,MTIF2基因的低甲基化会导致总体生存率显著降低( $HR=0.48$ ,  $P=0.048$ )<sup>[11]</sup>。HCC中MTIF2的相关研究发现:(1)HCC组织中高表达的MTIF2来源于上皮细胞和肝细胞,MTIF2可能作用于超氧化物歧化酶2,调控活性氧通路,从而影响HCC的进展<sup>[12]</sup>; (2)MTIF2可抑制HCC细胞中药物诱导的免疫原性细胞死亡,这些机制可能与MTIF2低甲基化影响HCC发生有关<sup>[13]</sup>。泛癌数据对比分析表明,MTIF2甲基化与12种肿瘤存在关联,与HCC关系最为密切。

综上,MTIF2的低甲基化是HCC发生发展的危险因素。但值得注意的是,在人类癌症中,MTIF2在遗传或表观遗传水平上的作用尚不清楚,值得进一步地探索。

**伦理学声明:** 本研究方案于2024年1月15日经由中国人民解放军西部战区总医院伦理委员会审批,批号:2023EC5-ky055。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 谢华杰、常凯、王艳艳负责课题设计,资料分析,撰写论文;谢华杰、那琬琳、蔡欢、刘霞、江忠勇、胡宗海、刘媛参与收集数据,修改论文;谢华杰、常凯负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

## 参考文献:

- [1] PANNEERSELVAM S, WILSON C, KUMAR P, et al. Overview of hepatocellular carcinoma: From molecular aspects to future therapeutic options[J]. *Cell Adh Migr*, 2023, 17(1): 1-21. DOI: 10.1080/19336918.2023.2258539.
- [2] ZENG YY, FU J, LIN KY, et al. Current status and prospects of post-operative adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Dig Surg*, 2024, 23(2): 221-227. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231128-00220.  
曾永毅, 傅俊, 林孔英, 等. 肝细胞癌术后辅助治疗的现状与展望[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(2): 221-227. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231128-00220.
- [3] CHANG K, NA WL, LIU CX, et al. A study on the mechanism of Avilamycin intervention MTIF2 regulating ribosomal translation process to inhibit hepatitis B virus replication[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2022, 57(2): 203-207. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.02.008.  
常凯, 那琬琳, 刘晨霞, 等. 阿维霉素干预 MTIF2 调控核糖体翻译进程抑制乙型肝炎病毒复制的机制研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(2): 203-207. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.02.008.
- [4] WU DQ, LI YJ. Application of adoptive cell therapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Immunology*, 2023, 170(4): 453-469. DOI: 10.1111/imm.13677.
- [5] WANG J, WANG FF, WANG N, et al. Diagnostic and prognostic value of protein post-translational modifications in hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(5): 1192-1200. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00006S.
- [6] GRASSO DG, CHRISTIAN BE, SPENCER A, et al. Overexpression and purification of mammalian mitochondrial translational initiation factor 2 and initiation factor 3[J]. *Methods Enzymol*, 2007, 430: 59-78. DOI: 10.1016/S0076-6879(07)30004-9.
- [7] LI XD, CHEN JL, MENG J. Comprehensive analysis of the prognostic values and immune implication of ESYT3 in lung adenocarcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(35): e34557. DOI: 10.1097/MD.0000000000034557.
- [8] XIE ZH, HUANG JP, LI YJ, et al. Single-cell RNA sequencing revealed potential targets for immunotherapy studies in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 18799. DOI: 10.1038/s41598-023-46132-w.
- [9] HAN YX, JI LY, GUAN YF, et al. An epigenomic landscape of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer using single-base resolution methylome and hydroxymethylome[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(7): e498. DOI: 10.1002/ctm2.498.
- [10] XU RH, WEI W, KRAWCZYK M, et al. Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Mater*, 2017, 16(11): 1155-1161. DOI: 10.1038/nmat4997.
- [11] CHANG K, WANG YY, JIANG ZY, et al. Proteomic analysis and validation of DNA repair regulation in the process of hepatocellular carcinoma recurrence[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(2): 319-326. DOI: 10.12449/JCH240216.  
常凯, 王艳艳, 江忠勇, 等. 肝细胞癌复发进程中 DNA 修复调节的蛋白质组学分析及验证[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(2): 319-326. DOI: 10.12449/JCH240216.
- [12] WANG Y, ZHANG JQ, YANG Y, et al. Single-cell analysis revealed that MTIF2 could promote hepatocellular carcinoma progression through modulating the ROS pathway[J]. *Heliyon*, 2024, 10(14): e34438. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e34438.
- [13] XU DF, WANG Y, WU JC, et al. MTIF2 impairs 5 fluorouracil-mediated immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma in vivo: Molecular mechanisms and therapeutic significance[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105265. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105265.

收稿日期: 2024-07-18; 录用日期: 2024-10-19

本文编辑: 王莹

引证本文: XIE HJ, CHANG K, WANG YY, et al. Characteristics of mitochondrial translational initiation factor 2 gene methylation and its association with the development of hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(2): 284-291.

谢华杰, 常凯, 王艳艳, 等. 线粒体翻译起始因子(MTIF2)基因甲基化的特征及其与肝细胞癌发生的相关性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(2): 284-291.