

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.01.002

❖ 基础研究 ❖

## SLC7A2 作为肝细胞癌新的生物标志物研究

母波<sup>1,2</sup>, 赵春艳<sup>2</sup>, 胡先华<sup>1</sup>, 张人丹<sup>1</sup>

(川北医学院, 1. 基础医学院; 2. 四川省医学影像重点实验室, 四川 南充 637000)

**【摘要】目的:** 探讨 SLC7A2 基因作为肝细胞癌(HCC)患者潜在新的生物标志物前景。**方法:** 利用肿瘤基因组图谱(TCGA)数据挖掘 SLC7A2 在 HCC 患者中的表达水平。采用 Kaplan-Meier 法、Cox 回归分析法和列线图评价 SLC7A2 在 HCC 中的预后价值。**结果:** 与正常肝组织相比, HCC 组织 SLC7A2 表达显著降低( $P < 0.05$ )。SLC7A2 低表达与血清中高 AFP 水平、血管浸润、残余肿瘤、复发和死亡显著相关( $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier 分析表明, SLC7A2 的低表达与肝细胞癌的整体生存率(OS)显著相关( $P = 0.006$ ), 与无病生存期(DFI)无显著相关( $P = 0.09$ )。多因素分析进一步证实 SLC7A2 低表达是肝细胞癌患者 OS 的独立指标( $P < 0.05$ )。HCC 中 SLC7A2 的表达下调基于 DNA 拷贝缺失和 SLC7A2 甲基化减少。**结论:** SLC7A2 可作为 HCC 患者预后新的生物标志物和候选治疗靶点。

**【关键词】** 肝细胞癌; SLC7A2; 生物标志物; 生物信息学

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标志码】** A

## SLC7A2 as a new biomarker for hepatocellular carcinoma

MU Bo<sup>1,2</sup>, ZHAO Chun-yan<sup>2</sup>, HU Xian-hua<sup>1</sup>, ZHANG Ren-dan<sup>1</sup>

(1. Basic Medical College; 2. Medical Imaging Sichuan Key Laboratory, North Sichuan Medical University, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To exploring the prospect of SLC7A2 gene as a potential new biomarker in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** The expression level of SLC7A2 in HCC patients was mined by TCGA data. The prognostic value of SLC7A2 in HCC was evaluated by Kaplan-Meier method, Cox regression analysis and line plot. **Results:** The SLC7A2 of hepatocellular carcinoma was significantly down-regulated compared with normal liver tissue ( $P < 0.05$ ). Low SLC7A2 expression was significantly associated with low serum AFP levels, vascular infiltration, residual tumor, recurrence, and death ( $P < 0.05$ ). Kaplan-Meier analysis showed that down-regulation of SLC7A2 was significantly associated with overall survival (OS) in hepatocellular carcinoma ( $P = 0.006$ ), but not with disease free interval (DFI,  $P = 0.09$ ). Multivariate analysis further confirmed SLC7A2 downregulation as an independent indicator of OS ( $P < 0.05$ ). SLC7A2 down-regulation mechanism expression in HCC was based on DNA copy deletion and reduced SLC7A2 methylation. **Conclusion:** SLC7A2 may be a prognostic biomarker and a candidate therapeutic target for hepatocellular carcinoma.

**【Key words】** Hepatocellular carcinoma; SLC7A2; Biomarker; Bioinformatics

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 占原发性肝细胞癌的 90%<sup>[1]</sup>, 是世界上第四大癌症死亡原因<sup>[2-3]</sup>。虽然肝细胞癌的预防、早期诊断和综合治疗已经取得了较大进展, 但术后复发率很高, 预后不良仍然是肝细胞癌临床面临的重大难题<sup>[4]</sup>。因此, 急需进一步探讨肝细胞癌分子生物学特征和发病机制。L-精氨酸是一种半必需氨基酸, 是蛋白质生物合成的底物以及一氧化氮和多胺的前体, 其在调节细胞增殖和分化中起着至关重要的作用<sup>[5-6]</sup>。有研究<sup>[7-8]</sup>表明, L-精氨酸与肿瘤的发生和发展有

关。溶质载体家族 7 成员 2 (SLC7A2, 也称为 CAT2) 是半必需氨基酸 L-精氨酸 (L-Arg) 的诱导型转运蛋白<sup>[9]</sup>。Coburn 等<sup>[10]</sup>研究表明, SLC7A2 在调节结肠炎相关癌变 (CAC) 的乙氧基甲烷 (AOM)-DSS 模型中结肠肿瘤发生中起作用。SLC7A2 在慢性结肠炎的发生中对 CAC 的保护具有重要作用, 并表明炎症性肠病 (IBD) 中 SLC7A2 的减少可能会导致 CAC 风险<sup>[11]</sup>。Kesavardhana 等<sup>[12]</sup>通过分析预后良好与不良的患者的基因表达谱, 确定了 SLC7A2 基因的表达与乳腺癌患者具有较为明显的生存优势

**基金项目:** 四川省南充市市校合作项目 (18SXHZ0400, NSMC20170402); 川北医学院科研发展基金项目 (cby15-a-yb08); 四川省南充市科技局自然科学项目 (16YFZJ0125)。

**作者简介:** 母波 (1980 -), 男, 博士, 副教授。E-mail: mubo2019@nsmc.edu.cn

**通讯作者:** 赵春艳。E-mail: 13699665433@163.com。

相关;并基于回归分析进一步建立了 SLC7A2 作为一种新型的乳腺癌独立预后生物标志物。这些发现提示 SLC7A2 可能在肿瘤发生中起关键作用。然而,SLC7A2 的表达水平及其在 HCC 中的作用尚不清楚。本研究通过综合生物信息学分析确定 SLC7A2 在 HCC 和正常人群表达差异,并探讨其在 HCC 中的临床意义。

## 1 材料和方法

### 1.1 癌症基因组图谱(TCGA)数据库中的生物信息学分析

从 TCGA-LIHC 数据集检索 377 个原发性肝细胞癌组织和 50 个正常对照的 3 级数据,如 mRNA-seq 数据、甲基化数据和临床数据。筛选掉无完整的特异性 TNM 分期和生存数据,369 例接受肝切除手术的患者被纳入本研究,其中 364 例 HCC 患者具有完整的 mRNA、CNA 和甲基化数据,SLC7A2 表达与临床相关性分析根据 OS 的最佳阈值入组患者为 339 例。原始计数数据的归一化和正常对照与 HCC 组织之间差异表达基因的鉴定采用 R(R3.6.3)语言进行分析,设定  $P < 0.05$  和  $|\log_2| > 1$  定义为阈值。TCGA 数据集中 33 种肿瘤组织的 SLC7A2 mRNA 表达水平采用 GEPIA<sup>[13]</sup> 进行综合分析。SLC7A2 DNA 甲基化、拷贝数改变(copy number al-

terations, CNA) 则利用 cBioPortal<sup>[14]</sup> 进行研究。

### 1.2 统计学分析

采用 SPSS 22.0 和 R 版 3.6.3 进行统计分析。用  $t$  检验评估不同临床病理组 SLC7A2 的表达。SLC7A2 在 HCC 中的诊断价值采用 ROC 曲线判断,并计算曲线下面积(AUC)。生存数据(死亡或复发)利用 R 版本 3.6.3 计算最优阈值,将基因表达水平分为低表达和高表达组。SLC7A2 表达与临床病理参数的相关性用  $\chi^2$  评估。低表达组和高表达组之间的总生存率(overall survival, OS)和无病期间(disease free interval, DFI)通过 Kaplan-Meier(K-M)分析和对数秩检验比较。HCC 的 OS 或 DFI 相关的独立指标利用 Cox 模型确定和列线图进行评价,并计算 95% 置信区间(CI)和危险比(HR)。通过线性回归分析评价 SLC7A2 mRNA 表达与 SLC7A2 DNA 甲基化水平的相关性。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SLC7A2 在 HCC 组织中表达下调

SLC7A2 在正常人体组织和肿瘤组织中的表达发现,包括肝细胞癌组织在内,多数肿瘤中 SLC7A2 表达下调(图 1 A-B)。ROC 曲线显示 SLC7A2 下调对 HCC 具有显著的诊断价值(图 1C)。

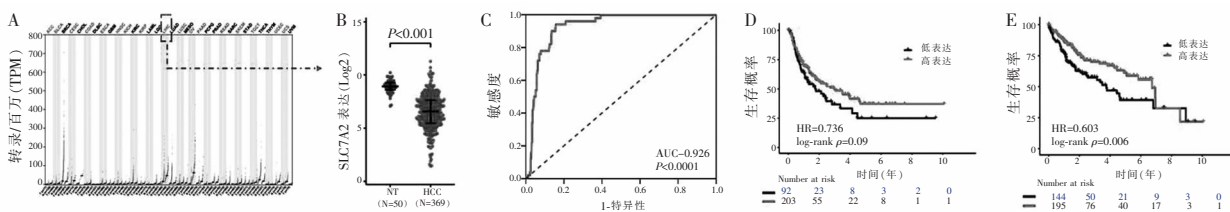


图 1 SLC7A2 mRNA 在肝癌组织中低表达及其预后价值

A.SLC7A2 mRNA 在不同正常入组织和癌症组织中的表达;B.SLC7A2 mRNA 在肝癌组织( $n=369$ )和正常肝组织( $n=50$ ) 表达的比较; C.ROC 曲线验证 SLC7A2 mRNA 上调对肝癌的诊断价值;D.Kaplan-Meier 分析肝细胞癌患者 SLC7A2 表达高低不同 DFI 曲线;E.Kaplan-Meier 分析肝细胞癌患者 SLC7A2 表达高低不同 OS 曲线。

### 2.2 SLC7A2 低表达与肝细胞癌肿瘤进展密切相关

根据 OS 的最佳阈值将入组的患者( $n = 339$ )分割成低或高 SLC7A2 表达组,以研究 SLC7A2 表达的临床意义。两组患者在年龄、性别、癌症家族史、肿瘤 TNM 分期、低分化肿瘤、Ishak 评分和 Child-Pugh 分级等方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。然而,SLC7A2 低表达与血清甲胎蛋白(AFP)阳性、血管侵犯、残余肿瘤、复发和死亡显著相关( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 Cox 模型证明 HCC 中 SLC7A2 表达的预后价值

为评估 SLC7A2 低表达对于肝细胞癌患者是否具有预后判断价值,首先根据最优阈值生成 KM 曲

线,评估 SLC7A2 表达在 HCC 中与 OS 和 DFI 之间的关系。结果显示 SLC7A2 低表达与 HCC 患者 OS 具有统计学差异( $P = 0.006$ ),而与 DFI 没有统计学意义( $P = 0.09$ )(图 1D-E)。Cox 回归分析显示在单因素模型中,HCC 中血管侵犯、TNM 分期中,SLC7A2 低表达与 OS 显著相关( $P < 0.05$ );多因素分析显示,SLC7A2 低表达也仅与 HCC 的 OS 具有相关性( $HR = 0.89, 95\% CI = 0.8 \sim 0.99, P = 0.032$ ),而与 DFI 无相关( $HR = 0.95, 95\% CI = 0.86 \sim 1.06, P = 0.348$ )(表 2、表 3)。SLC7A2 的低表达在 HCC 不同 TNM 分期,仍然仅与 HCC 的 OS 相关性显著( $P < 0.05$ ),而与 DFI 不相关( $P > 0.05$ )。

见图 2。

表 1 肝细胞癌患者 SLC7A2 基因表达的临床相关性[ $n(\%)$ ]

	总数 ( $n = 339$ )	SLC7A2		P 值
		高表达 ( $n = 195$ )	低表达 ( $n = 144$ )	
年龄(岁)				0.974
<65	208(61.4)	119(61.0)	69(61.8)	
>65	131(38.6)	76(39.0)	55(38.2)	
性别				0.576
男	231(68.1)	130(66.7)	101(70.1)	
女	108(61.9)	65(33.3)	43(29.9)	
家族患癌史				0.908
无	196(57.8)	112(57.4)	84(56.3)	
是	98(28.9)	58(29.7)	40(27.8)	
不明确	45(13.3)	25(12.8)	20(13.9)	
TNM 分期				0.111
I	170(50.1)	108(55.4)	84(58.3)	
II	84(24.8)	42(21.5)	42(29.2)	
III	81(23.9)	42(21.5)	39(27.1)	
IV	4(1.2)	3(1.5)	1(0.7)	
组织学分级				0.4
G1-G2	212(62.5)	124(63.6)	88(61.1)	
G3-G4	125(36.9)	42(35.4)	56(38.9)	
不明确	2(0.6)	2(1.0)	0(0)	
Ishak 评分				0.826
0~4	124(36.6)	74(37.9)	50(34.7)	
5~6	74(21.8)	42(21.5)	32(22.2)	
不明确	141(41.6)	79(40.5)	62(43.1)	
Child-Pugh 分级				0.512
A	207(61.1)	123(63.1)	84(58.3)	
B~C	21(6.2)	13(6.7)	8(5.6)	
不明确	111(32.7)	59(30.3)	52(36.1)	
血管浸润情况				0.002
None	193(56.9)	127(65.1)	66(45.8)	
Micro	84(24.8)	39(20.0)	45(31.2)	
Macro	14(4.1)	9(4.6)	5(3.5)	
不明确	48(14.2)	20(10.3)	28(19.4)	
甲胎蛋白				0.033
阴性	143(42.2)	92(47.2)	51(35.4)	
阳性	120(35.4)	68(34.9)	52(36.1)	
不明确	76(22.4)	35(17.9)	41(28.5)	
肿瘤残留				0.013
R0	301(88.8)	181(92.8)	120(83.3)	
R1-R2	12(3.5)	6(3.1)	6(4.2)	
不明确	26(7.7)	8(4.1)	18(12.5)	
生存状态				0.013
存活	224(66.1)	140(71.8)	84(58.3)	
死亡	115(33.9)	55(28.2)	60(41.7)	
疾病情况				0.009
无	163(48.1)	100(51.3)	63(43.8)	
有	132(38.9)	79(40.5)	53(36.8)	
不明确	44(13.0)	16(8.2)	28(19.4)	

表 2 Cox 危险回归模型预测 SLC7A2 表达与 HCC DFI 临床相关性

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄( $\geq 65$ vs. $\leq 65$ )	1.09(0.76,1.54)	0.650	-	-
性别(女 vs. 男)	0.88(0.61,1.27)	0.487	-	-
癌症家族史(是 vs. 否)	0.92(0.63,1.36)	0.683	-	-
TNM 分级(II vs. I)	1.7(1.12,2.6)	0.014	1.83(1.09,3.09)	0.023
TNM 分级(III vs. I)	2.84(1.89,4.26)	<0.001	2.84(1.72,4.7)	<0.001
TNM 分级(IV vs. I)	-	-	-	-
组织学分级(G3~G4 vs. G1~G2)	1.26(0.89,1.77)	0.197	-	-
Ishak 评分(5~6 vs. 0~4)	1.32(0.87,2.01)	0.196	-	-
Child-Pugh 分级(B-C vs. A)	1.43(0.74,2.76)	0.287	-	-
血管浸润(Micro vs. none)	1.35(0.89,2.05)	0.161	0.89(0.55,1.45)	0.644
血管浸润(Macro vs. none)	2.82(1.34,5.92)	0.006	2.2(1.03,4.7)	0.041
甲胎蛋白(阳性 vs. 阴性)	1.08(0.74,1.59)	0.691	-	-
肿瘤残留(R1~R2 vs. R0)	-	-	-	-
SLC7A2(高 vs. 低)	0.95(0.86,1.06)	0.348	-	-

表 3 Cox 比例回归模型预测 SLC7A2 表达与 HCC OS 临床相关性

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄( $\geq 65$ vs. $\leq 65$ )	1.23(0.85,1.78)	0.273	-	-
性别(女 vs. 男)	1.26(0.87,1.84)	0.228	-	-
癌症家族史(是 vs. 否)	1.14(0.76,1.69)	0.530	-	-
TNM 分级(II vs. I)	1.42(0.87,2.32)	0.160	1.22(0.65,2.29)	0.542
TNM 分级(III vs. I)	2.72(1.78,4.15)	<0.001	2.13(1.25,3.65)	0.006
TNM 分级(IV vs. I)	5.44(1.68,17.63)	0.005	5.58(1.71,18.24)	0.004
组织学分级(G3-G4 vs. G1-G2)	1.14(0.78,1.67)	0.489	-	-
Ishak 评分(5~6 vs. 0~4)	0.87(0.5,1.5)	0.612	-	-
Child-Pugh 分级(B~C vs. A)	1.66(0.82,3.36)	0.159	-	-
血管浸润(Micro vs. none)	1.16(0.72,1.88)	0.539	0.98(0.55,1.74)	0.942
血管浸润(Macro vs. none)	2.52(1.14,5.58)	0.023	2(0.88,4.56)	0.097
甲胎蛋白(阳性 vs. 阴性)	1.45(0.92,2.28)	0.108	-	-
肿瘤残留(R1~R2 vs. R0)	1.17(0.43,3.2)	0.754	-	-
SLC7A2(高 vs. 低)	0.89(0.8,0.99)	0.032	0.95(0.83,1.1)	0.490

## 2.4 列线图模型证明 HCC 中 SLC7A2 表达的预后价值

用于 OS 预测的基因组-临床病理模型的 CI 指数为 0.638(95% CI = 0.609 ~ 0.667),用于 DFI 预测的基因组-临床列线图的 CI 指数为 0.641(95% CI = 0.616 ~ 0.666)。见图 3。

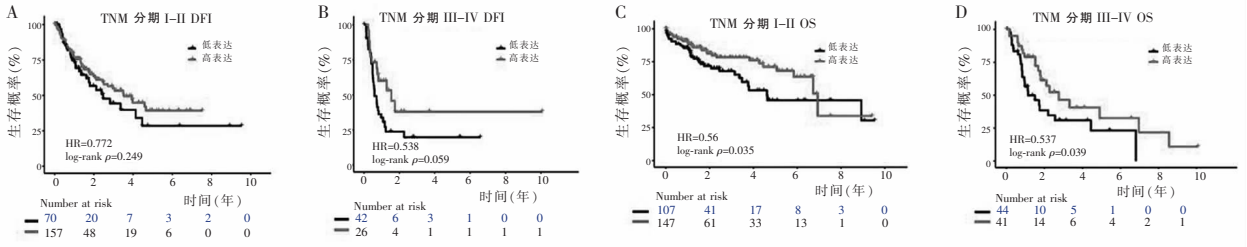


图 2 基于 TNM 分期不同亚组的 HCC 患者 DFI(A、B)曲线和 OS 曲线(C、D)

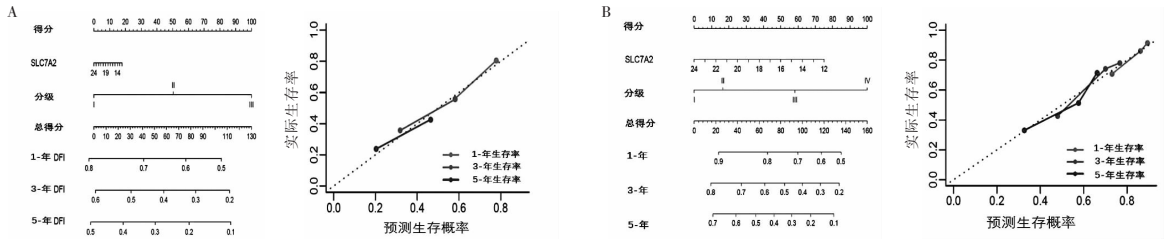


图 3 肝细胞癌患者术后预后的列线图及预测总生存率的列线图的校准曲线

A. DFI 预测; B. OS 预测。y 轴上绘制实际 OS/DFI 值; 在 x 轴上绘制 OS/DFI 列线图预测概率。

### 2.5 HCC 中 SLC7A2 的表达下调基于 DNA 拷贝缺失和 SLC7A2 甲基化减少

在 TCGA-LIHC 数据集中具有完整的 mRNA、CNA 和甲基化数据 ( $n = 364$ ) 的 HCC 患者中, 26 例 (7.14%) 有 SLC7A2 拷贝数深度缺失, 224 例 (61.53%) 有 SLC7A2 拷贝数低水平缺失, SLC7A2 拷贝缺失与 SLC7A2m RNA 低表达显著相关 ( $P < 0.05$ ) (图 4A)。线性回归分析表明, SLC7A2m RNA 表达与其总 DNA 甲基化水平 (Pearson's  $R = -0.27$ ,  $P < 0.001$ ) 具有明显的相关性 (图 4B)。

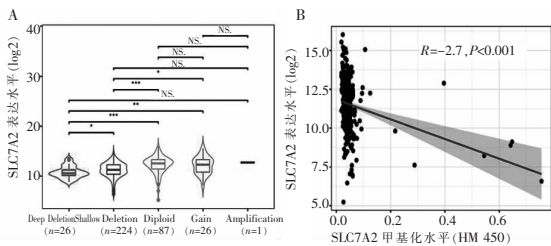


图 4 DNA 拷贝数缺失和 DNA 低甲基化导致 SLC7A2 低表达

A. SLC7A2 在不同拷贝数组 (CNV) 之间的比较; B. SLC7A2 mRNA 表达与其 DNA 甲基化之间的相关性。

### 3 讨论

近年来, 随着遗传学和分子生物学的迅速发展, HCC 的早期发现和更个性化的肿瘤治疗得到了发展, 其中关键生物标志物的识别是至关重要的一步<sup>[15]</sup>。SLC7A2 已被证实多种肿瘤中下调, 可作为结肠癌和乳腺癌的生物标志<sup>[11-12, 16]</sup>。然而, SLC7A2 的表达水平及其在 HCC 中的作用和临床意义尚未被研究。本研究发现与正常肝组织中相比, 肝细胞癌组织中 SLC7A2 mRNA 水平上明显下调,

且通过 ROC 曲线评估, 其对 HCC 具有良好的诊断价值, 提示 SLC7A2 可能是一种有益于 HCC 分子和病理诊断的有前途的生物标志物。同时发现 SLC7A2 的低表达与血清 AFP 阴性、血管浸润、复发和死亡有关, 表明 SLC7A2 可能与 HCC 的肿瘤发生和进展有关 ( $P < 0.05$ )。KM 分析表明, SLC7A2 低表达的 HCC 患者 OS 相对更差 ( $P < 0.05$ ), 而 DFI 差异不具有显著性 ( $P > 0.05$ )。多指标 COX 分析也证实 SLC7A2 低表达是 HCC 的 OS 不利独立指标。

目前, 考虑到个别 HCC 患者预后的显著异质性, TNM 分期系统的预后作用不够精确, 建立基因组-临床-病理列线图来预测术后患者的长期预后是非常必要的<sup>[4]</sup>。与 TNM 分期系统相比, 基因组-临床病理列线图代表了更精确的预后模型。本研究中基于 SLC7A2mRNA 表达和 TNM 分期构建的列线图模型预测结果表明, SLC7A2 有望作为一个有价值的预后因素, 以改善肝细胞癌患者临床决策的术后监测 (生存和复发), 并可成为一种额外的治疗手段。血清生物标志物具有相对缺乏的敏感性和特异性<sup>[17]</sup>。本研究 HCC 组织中 SLC7A2 的下调与血清 AFP 表达水平显著相关。因此, 确定 HCC 患者血清 SLC7A2 的表达水平, 评价血清 SLC7A2 在 HCC 中的独立或联合 (如 AFP 和 GP73) 诊断和评估预后价值, 用于早期无创筛查和早期发现 HCC 术后复发, 可能具有较为重要意义。

为研究 HCC 中 SLC7A2 低表达的原因, 本研究从 DNA 缺失和表观遗传改变的角度探讨了 HCC 中 SLC7A2 下调的潜在机制。观察到在具有完整的 mRNA、CNA 和甲基化数据 HCC 患者中 ( $n = 364$ ),

有 250 例 (68.67%) HCC 患者 SLC7A2 具有低水平 ( $n = 224$ , 61.53%) 或高水平 ( $n = 26$ , 7.14%) 的 DNA 缺失,这与 SLC7A2 表达降低显著相关。大量研究<sup>[18-20]</sup>显示 DNA 甲基化异常与各种恶性肿瘤的染色体不稳定和基因下调密切相关。本研究发现 SLC7A2 mRNA 表达与其在 HCC 中的 DNA 甲基化水平之间存在显著的相关性 ( $P < 0.001$ )。提示遗传 (DNA 拷贝缺失) 和表观遗传 (DNA 甲基化减少) 的改变都有助于肝细胞癌 SLC7A2 的表达降低。

综上所述,与正常肝组织相比,SLC7A2 在 HCC 组织中的表达显著下调,可能是由于 SLC7A2 DNA 拷贝缺失和低甲基化所致。此外,SLC7A2 的低表达与 HCC 的进展关系密切,并可独立预测肝细胞癌患者的不良 OS。然而,SLC7A2 表达所涉及到的信号通路以及在 HCC 中的确切作用机制,需要更深入研究来进一步阐明。

#### 参考文献

- [1] Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, *et al.* Hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2(1): 1-23.
- [2] Craig AJ, von Felden J, Garcia-Lezana T, *et al.* Tumour evolution in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(3): 139-152.
- [3] Petrowsky H, Fritsch R, Guckenberger M, *et al.* Modern therapeutic approaches for the treatment of malignant liver tumours [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, DOI: 10.1038/s41575-020-0314-8
- [4] Yu B, Ding Y, Liao X, *et al.* Overexpression of PARPBP Correlates with Tumor Progression and Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(10): 2878-2892.
- [5] Keshet R, Erez A. Arginine and the metabolic regulation of nitric oxide synthesis in cancer [J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(8): dmm033332.
- [6] Nicholson B, Manner CK, Kleeman J, *et al.* Sustained nitric oxide production in macrophages requires the arginine transporter CAT2 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(19): 15881-15885.
- [7] Geiger R, Rieckmann JC, Wolf T, *et al.* L-Arginine Modulates T Cell Metabolism and Enhances Survival and Anti-tumor Activity [J]. *Cell*, 2016, 167(3): 829-842.
- [8] Szeffel J, Danielak A, Kruszewski WJ. Metabolic pathways of L-arginine and therapeutic consequences in tumors [J]. *Adv Med Sci*, 2019, 64(1): 104-110.
- [9] Sun T, Bi F, Liu Z, *et al.* SLC7A2 serves as a potential biomarker and therapeutic target for ovarian cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13): 13281-13296.
- [10] Coburn LA, Horst SN, Allaman MM, *et al.* L-Arginine Availability and Metabolism Is Altered in Ulcerative Colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(8): 1847-1858.
- [11] Coburn LA, Singh K, Asim M, *et al.* Loss of solute carrier family 7 member 2 exacerbates inflammation-associated colon tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2019, 38(7): 1067-1079.
- [12] Kesavardhana S, Kanneganti TD. Targeting Apoptosis Inhibition to Activate Antitumor Immunity [J]. *Trends in immunology*, 2019, 40(12): 1073-1075.
- [13] Tang Z, Kang B, Li C, *et al.* GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W556-W560.
- [14] Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, *et al.* The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(5): 401-404.
- [15] Baumeister SE, Leitzmann MF, Linseisen J, *et al.* Physical Activity and the Risk of Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies and a Bias Analysis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(11): 1142-1151.
- [16] Tozlu S, Girault I, Vacher S, *et al.* Identification of novel genes that co-cluster with estrogen receptor alpha in breast tumor biopsy specimens, using a large-scale real-time reverse transcription-PCR approach [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(4): 1109-1120.
- [17] Tran KT, Coleman HG, McCain RS, *et al.* Serum Biomarkers of Iron Status and Risk of Primary Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Nutr Cancer*, 2019, 71(8): 1365-1373.
- [18] Klutstein M, Nejman D, Greenfield R, *et al.* DNA Methylation in Cancer and Aging [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(12): 3446-3450.
- [19] Koch A, Joosten SC, Feng Z, *et al.* Analysis of DNA methylation in cancer: location revisited [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(7): 459-466.
- [20] Saghafinia S, Mina M, Riggi N, *et al.* Pan-Cancer Landscape of Aberrant DNA Methylation across Human Tumors [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(4): 1066-1080.

(收稿日期: 2020-09-27

修回日期: 2020-11-11)