

• 生物信息学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.08.032

## 基于 Oncomine 数据库及生物信息学方法挖掘卵巢癌 PSME2 基因表达意义及作用机制\*

李晓阳,殷雪琴,张琴,冷天艳,杨丽华<sup>△</sup>

(昆明医科大学第二附属医院,昆明 650101)

**[摘要]** **目的** 基于 Oncomine 数据库及 cBioPortal 挖掘人蛋白酶激活复合体亚基 2(PSME2)基因在卵巢癌细胞中的表达及可能的作用机制,为深入研究 PSME2 在卵巢癌中的作用提供理论依据。**方法** 对 Oncomine 数据库中 PSME2 基因在卵巢癌中表达的 13 项研究数据进行荟萃分析,在 cBioPortal 在线数据库应用 Kaplan-Meier 法分析 PSME2 表达水平与卵巢癌患者生存时间的关系,探讨其临床意义,应用 Genecards 数据库收集与 PSME2 基因相关的蛋白,并通过 STRING 绘制 PSME2 相关蛋白网络图,随后结合 DAVID 在线软件分析蛋白富集的生理过程。**结果** 挖掘 Oncomine 数据库中关于卵巢癌细胞及正常卵巢细胞中 PSME2 基因表达的 13 项研究数据,卵巢癌中 PSME2 基因的表达显著高于正常卵巢( $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier 生存曲线分析发现,卵巢癌患者中高表达 PSME2 基因的无病生存率、总生存率均显著低于低表达组( $P < 0.05$ )。通过 Genecards 数据库收集到与 PSME2 相关的蛋白有 TRAF2、RELB、NFKBIA、VHL 等 25 个,其相关蛋白富集分析结果显示 PSME2 相关蛋白主要富集在蛋白酶体介导的泛素依赖型蛋白分解代谢、免疫监视及免疫杀伤、病毒致癌、调控细胞转录、细胞分化、细胞周期等生理过程。**结论** PSME2 基因在卵巢癌组织中呈高表达,其可能通过调节蛋白酶体介导的蛋白分解代谢,使肿瘤细胞逃脱免疫监视与免疫杀伤而发挥癌基因作用,该基因可能作为卵巢癌诊治的一个靶点,但其具体的作用机制需要进一步研究和实验验证。

**[关键词]** 卵巢肿瘤;人蛋白酶激活复合体亚基 2;Oncomine 数据库;Genecards;生物信息学

**[中图分类号]** R737.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)08-1350-04

## Excavating significance and action mechanism of ovarian cancer PSME2 gene expression based on Oncomine database and bioinformatics methods\*

LI Xiaoyang, YIN Xueqin, ZHANG Qin, LENG Tianyan, YANG Lihua<sup>△</sup>

(Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

**[Abstract]** **Objective** To excavate the significance and possible action mechanism of human proteasome activator complex subunit 2 (PSME2) gene expression in ovarian cancer cells based on the Oncomine database and cBioPortal to provide a theoretical basis for the in-depth study of PSME2 role in ovarian cancer. **Methods** The 13-item research data of PSME2 gene expression in Oncomine database conducted the meta analysis. The relationship between PSME2 expression level and survival time of the patients with ovarian cancer was analyzed by using the kaplan-meier method in the cBioPortal on-line database, and its clinical significance was discussed. The proteins related to PSME2 gene were collected by using the Genecards database, and the PSME2-related protein network chart was drawn by STRING, and then the physiological process of protein enrichment was analyzed by DAVID on-line software. **Results** The 13-item study data of PSME2 gene expression in ovarian cancer cells and normal ovarian cells were excavated from Oncomine database, and the PSME2 gene expression in ovarian cancer was significantly higher than that in normal ovary ( $P < 0.05$ ). The Kaplan-meier survival curve analysis found that the disease-free survival rate and overall survival rate in the ovarian cancer patients with high expression of PSME2 gene were significantly lower than those in the low-expression group ( $P < 0.05$ ). Through the Genecards database, 25 proteins related to PSME2 were collected, such as TRAF2,

\* 基金项目:云南省卫生和计划生育委员会医学学科带头人培养项目(D-201633);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金项目[2017FE467(-062)]。 作者简介:李晓阳(1992-),住院医师,在读硕士,主要从事妇科肿瘤研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: yanglihua0628@163.com。

RELB, NFKBIA, VHL. Their related protein enrichment analysis results showed that the PSME2 related proteins mainly enriched in the proteasome mediated ubiquitin dependent protein catabolism, immune surveillance and immune killing, viruses caused cancer, regulating the physiological processes of cell transcription, cell differentiation, cell cycle, etc. **Conclusion** PSME2 gene is highly expressed in ovarian cancer tissues, which may play an oncogene role by regulating proteasome-mediated protein catabolism, enabling tumor cells to escape immune surveillance and immune killing. This gene may be a target in the diagnosis and treatment of ovarian cancer, but its specific mechanism needs to be further studied and verified.

**[Key words]** ovarian neoplasm; PSME2; Oncomine database; Genecards; bioinformatics

卵巢癌是威胁妇女健康的主要妇科恶性肿瘤,其发展隐匿、进展迅速,病死率高居妇科肿瘤死因首位,虽然手术、化疗等传统治疗手段不断进步,但 5 年生存率改善甚微<sup>[1]</sup>。因此,发现新的治疗途径对改善预后意义重大。随着表观遗传学相关酶类位点研究,表观遗传修饰改变成为一种肿瘤防治的重要手段<sup>[2]</sup>。PA28 属 20S 蛋白酶体激活因子家族,为蛋白酶多肽酶活性的激活因子,包含 PA28 $\alpha$ 、PA28 $\beta$ 、PA28 $\gamma$  3 种亚型,PA28 $\beta$  即 PSME2,存在于所有细胞的细胞质中<sup>[3]</sup>。近年来,有研究报道 PSME2 基因在胃癌、肺癌、结肠癌、食管癌、乳腺癌、子宫内膜癌等多种恶性肿瘤中,通过多条通路发挥着癌基因或抑癌基因的作用。但未见文献报道 PSME2 在卵巢癌组织中的表达及意义。本研究收集 Oncomine 数据库中的公共数据集,并对其进行挖掘分析,同时通过 Kaplan-Meier 了解 PSME2 基因的表达与卵巢癌患者的生存关系,并结合 Genecards 数据库,分析 PSME2 相关蛋白网络图,挖掘其作用机制,以了解 PSME2 基因在卵巢癌中的表达和临床意义,以期从表观遗传修饰角度探讨卵巢癌发生机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 Oncomine 数据库数据提取

登陆 Oncomine 数据库主页面 <https://www.oncomine.org/>,注册获得本数据库使用权限,根据如下筛选条件设定,筛选和提取所需目标数据。(1) Gene: PSME2; (2) Cancer Type: Ovarian Cancer; (3) Data Type: mRNA 或 DNA; (4) Analysis Type: Differential Analysis, Cancer vs. Normal Analysis; (5) 临界值设定条件 ( $P < 0.05$ )。结果以三线表展示。

### 1.2 Kaplan-Meier Plotter 生存分析

利用 cBioPortal for Cancer Genomics 在线数据库 (<http://www.cbioportal.org/>) 进行卵巢癌数据集在线生存分析。筛选条件: (1) “Select Cancer Studies: Ovarian Serous Cystadenocarcinoma (TCGA, Nature 2011)”；(2) “Select Genomic Profiles: CNA”；(3) “Query Gene: PSME2”；(4) “Survival: Overall Survival, Disease Free Survival”。

1.3 使用 Genecards 网站分析 PSME2 基因相关蛋白功能及途径富集

利用 Genecards (<https://www.genecards.org>) 查找 PSME2 基因相关信息和相关蛋白,通过 STRING (<https://string-db.org/cgi/input.pl>) 构建 PSME2 基因的相关蛋白网络图,结合 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 挖掘该基因相关蛋白的富集分析。

### 1.4 统计学处理

PSME2 表达与卵巢癌预后的关系采用 Kaplan-Meier 模型分析及 Log-rank 检验法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PSME2 在卵巢癌中的总体表达情况

利用 Oncomine 数据库筛选,发现卵巢癌基因差异表达相关研究共 13 项,包括 1 043 例标本。文章分别发表于《Br J Cancer》《Cancer Res》《Clin Cancer Res》《Cancer Sci》杂志<sup>[4-10]</sup>。在 Oncomine 数据库中对这 13 项研究结果进行统计分析发现,PSME2 在卵巢癌中呈现高表达,且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 Oncomine 数据库中卵巢癌组织 PSME2 基因的表达

研究数据	组织类型 (vs. 正常)	P	变化倍数
ADIB 等 <sup>[4]</sup>	浆液性卵巢癌	0.016	1.923
BONOME 等 <sup>[5]</sup>	浆液性卵巢癌	$7.10 \times 10^{-9}$	1.894
HENDRIX 等 <sup>[6]</sup>	透明细胞癌	$9.33 \times 10^{-5}$	1.317
HENDRIX 等 <sup>[6]</sup>	子宫内膜腺癌	$8.97 \times 10^{-5}$	1.318
HENDRIX 等 <sup>[6]</sup>	黏液腺癌	$3.22 \times 10^{-4}$	1.248
HENDRIX 等 <sup>[6]</sup>	浆液性卵巢癌	$1.74 \times 10^{-4}$	1.318
LU 等 <sup>[7]</sup>	子宫内膜腺癌	$7.72 \times 10^{-4}$	1.594
LU 等 <sup>[7]</sup>	浆液性卵巢癌	$2.07 \times 10^{-4}$	1.718
LU 等 <sup>[7]</sup>	黏液腺癌	0.025	1.499
LU 等 <sup>[7]</sup>	透明细胞癌	0.021	1.556
TCGA 等 <sup>[8]</sup>	浆液性囊腺癌	$2.10 \times 10^{-8}$	1.451
WELSH 等 <sup>[9]</sup>	表面乳头状癌	$1.08 \times 10^{-5}$	2.455
YOSHIHARA 等 <sup>[10]</sup>	浆液性卵巢癌	$7.54 \times 10^{-6}$	1.957

### 2.2 Kaplan-Meier Plotter 生存分析

与高表达组相比,PSME2 低表达组卵巢癌患者的无病生存率、总生存率均显著升高 ( $P < 0.05$ )。见图 1。

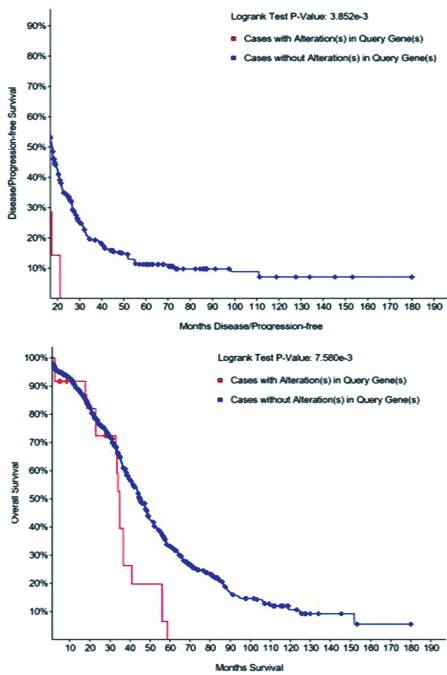


图 1 卵巢癌患者的预后与人 PSME2 表达水平的关系

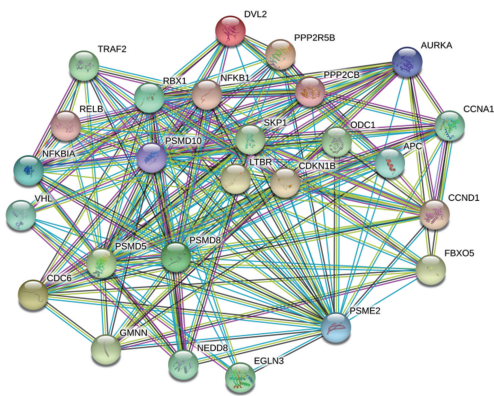


图 2 PSME2 相关蛋白网络关系图

表 2 PSME2 相关蛋白参与的富集过程分析

通路	生理过程	基因集计数	P
hsa05200	蛋白酶体介导泛素依赖型 蛋白分解代谢过程	10	$5.70 \times 10^{-7}$
hsa05169	免疫监视及免疫杀伤	7	$8.70 \times 10^{-7}$
hsa05203	病毒致癌	7	$1.80 \times 10^{-5}$
hsa05166	调控细胞转录	7	$6.00 \times 10^{-5}$
hsa04066	细胞分化	6	$6.30 \times 10^{-6}$
hsa04110	细胞周期	6	$2.20 \times 10^{-5}$

### 2.3 PSME2 基因主要相关蛋白网络图

通过 Genecards 分析 PSME2 基因主要相关蛋白,其主要蛋白有 TRAF2、RELB、NFKB1A、VHL、CDC6、GMNN、PSMD5、PSMD8、PSMD10、NEDD8、EGLN3、LTBR、SKP1、RBX1、NFKB1、DVL2、PPP2R5B、PPP2CB、CDKN1B、ODC1、APC、FBXO5、CCND1、CCNA1、AUPKA。通过 STRING 构建获得 PSME2 相关蛋白网络图,见图 2。将以上相关蛋白进

行富集分析,主要富集在蛋白酶体介导的泛素依赖型蛋白分解代谢、免疫监视及免疫杀伤、病毒致癌、调控细胞转录、细胞分化、细胞周期等生理过程。见表 2。

### 3 讨论

蛋白酶体被称为三磷酸腺苷(ATP)依赖性蛋白酶,其中 20S 蛋白酶体在干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、一氧化氮等刺激诱导下,与主要组织相容性复合体(MHC) I 类分子相结合,形成“免疫蛋白酶体”<sup>[8]</sup>,参与蛋白质水解、抗原提呈和免疫反应<sup>[12-13]</sup>,与 T 细胞表面抗原受体(TCR)特异性识别结合,使得细胞毒性 T 淋巴细胞(CTLs)开始活化、增殖、分化,进而对肿瘤细胞进行特异性杀伤<sup>[13-14]</sup>。有研究报道肿瘤细胞通过改变 MHC I 类分子的抗原提呈过程,减少其在 CTLs 的暴露,使其逃脱免疫监视、改变他们的生物学特性<sup>[13-15]</sup>。而多个研究报道 PSME2 基因可以改变肿瘤细胞的免疫表型,发挥癌基因或抑癌基因的作用。李曦洲等<sup>[16]</sup>的研究发现,PSME2 通过对蛋白质的破坏参与蛋白质水解的调节,在有腋窝淋巴结转移的乳腺癌中表达明显上调,文献<sup>[17-18]</sup>认为 PSME2 的过表达可导致细胞生长,增殖和肿瘤发生。PSME2 蛋白在肿瘤中的作用,文献报道的结果也不尽相同。ZHENG 等<sup>[19]</sup>的研究认为,PSME2 基因通过影响氯离子胞内通道 1 (CLIC1)活性,从而改变胃癌(GA)的侵袭性和转移性,PSME2 基因过表达抑制细胞生长、增殖,其侵袭及转移能力下降。MINL 等<sup>[20]</sup>研究发现 N- $\alpha$ -acetyltransferase 10 蛋白(Naa10p)通过 PSME2 基因的作用抑制 28 S 蛋白酶的活性,从而调节肿瘤细胞的增殖、转移、细胞凋亡和自噬。CHEN 等<sup>[21]</sup>关于食管鳞状细胞癌(ESCC)的相关研究认为,PSME2 在 ESCC 中是一个潜在的肿瘤抑制剂,抑制细胞生长、增殖和 TE-1 细胞恶性肿瘤发生。因此 PSME2 蛋白在肿瘤发生发展中的功能还有待研究。

目前,发现文献中有关于 PSME2 基因在卵巢癌的表达情况的报道,但少见有关 PSME2 和卵巢癌的相关性的研究报道,本研究通过挖掘国内外众多研究者的大样本数据进行荟萃分析,了解 PSME2 基因在卵巢癌中的表达情况,以期 PSME2 基因作为卵巢癌中的诊断或治疗靶点提供基础。Oncomine 数据库是目前世界上最大的癌基因芯片数据库和整合数据挖掘平台,拥有较为全面的癌症突变谱、基因表达数据及相关临床信息<sup>[22]</sup>,并以其高质量和可信度受到广大医学研究者的认可。cBioPortal 在线工具(<http://www.cbioportal.org>)是基于 TCGA 数据库的可视化分析工具,可以用于分析各种基因在人体不同肿瘤组织中的突变情况<sup>[23]</sup>。本研究以 PSME2 及卵巢癌为关键词,挖掘并纳入 Oncomine 数据库中收录的卵巢癌基因表达研究 13 项,共包括 1 043 例标本,发现与正常卵巢组织相比,PSME2 基因在卵巢癌组织中表



达明显升高。通过 cBioPortal 在线工具进行 Kaplan-Meier 分析生存发现,卵巢癌患者中 PSME2 基因表达低的患者无病生存率、总生存率均显著升高,即低表达患者的预后好。在此基础上笔者进一步通过 Genecards 挖掘到该基因的相关蛋白,并结合 DAVID 在线工具对这些相关蛋白进行富集分析,发现主要富集在蛋白酶体介导的泛素依赖型蛋白分解代谢、调控细胞转录、细胞分化、细胞周期等生理过程。综合以上研究结果和文献报道,笔者推测高表达的 PSME2 基因通过调节蛋白酶体介导的泛素依赖型蛋白分解代谢,诱导卵巢细胞持续性分化,调控有丝分裂细胞周期相变,并逃脱免疫监视与免疫杀伤而加速肿瘤细胞发生发展,从而发挥癌基因的作用。

总之,通过 Oncomine 数据库、Kaplan-Meier Plotter 生存分析以及 Genecards 在线数据库的挖掘和 STRING、DAVID 等生物信息学研究分析发现,PSME2 基因在卵巢癌中表达升高,其低表达的患者预后较好,提示其在卵巢癌中可能发挥癌基因的作用,但 PSME2 在卵巢癌中所起的具体的作用、临床意义、作用机制仍需要进一步针对性的实验研究验证。

## 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] ZHAO L, DUAN Y T, WANG J L, et al. Epigenetic targets and their inhibitors in cancer therapy[J]. Curr Top Med Chem, 2018, 18(28):2395-2419.

[3] YERSAK J M, MONTIEHL M D, CHEVALIER-LARSEN E S, et al. The 11S proteasomal activator REG $\gamma$  impacts polyglutamine-expanded androgen receptor aggregation and motor neuron viability through distinct mechanisms[J]. Front Mol Neurosci, 2017, 24(10):159.

[4] ADIB T R, HENDERSON S, PERRETT C, et al. Predicting biomarkers for ovarian cancer using gene-expression microarrays [J]. Br J Cancer, 2004, 90(3):686-692.

[5] BONOME T, LEVINE D A, SHIH J, et al. A gene signature predicting for survival in suboptimally debulked patients with ovarian cancer [J]. Cancer Res, 2008, 68(13):5478-5486.

[6] HENDRIX N D, WU R, KUICK R, et al. Fibroblast growth factor 9 has oncogenic activity and is a downstream target of Wnt signaling in o-

varian endometrioid adenocarcinomas [J]. Cancer research, 2006, 66(3):1354-1362.

[7] LU K H, PATTERSON A P, WANG L, et al. Selection of potential markers for epithelial ovarian cancer with gene expression arrays and recursive descent partition analysis [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(10):3291-3300.

[8] YING H C, LV J, YING T S, et al. Gene-gene interaction network analysis of ovarian cancer using TCGA data[J]. J Ovarian Res, 2013, 6(1):88.

[9] WELSH J B, ZARRINKAR P P, SAPINOSO L M, et al. Analysis of gene expression profiles in normal and neoplastic ovarian tissue samples identifies candidate molecular markers of epithelial ovarian cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(3):1176-1181.

[10] YOSHIHARA K, TAJIMA A, KOMATA D, et al. Gene expression profiling of advanced-stage serous ovarian cancers distinguishes novel subclasses and implicates ZEB2 in tumor progression and prognosis [J]. Cancer Sci, 2009, 100(8):1421-1428.

[11] AMY L, PALMER, ANNEMIEKE D J, et al. Inhibition of the deubiquitinase Usp14 diminishes direct MHC class I antigen presentation [J]. J Immunol, 2018, 200(3):928-936.

[12] SCHMIDTKE G, SCHREGLE R, ALVAREZ G, et al. The 20S immunoproteasome and constitutive proteasome bind with the same affinity to PA28 $\alpha\beta$  and equally degrade FAT10[J]. Mol Immunol, 2019, 113(1):22-30.

[13] 孙宝华, 李方达, 聂浩, 等. 免疫蛋白酶体亚单位低分子量多肽 7( $\beta$ 5i) 的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(8):621-625.

[14] VOUSADAKIS I A. Immune ligands for cytotoxic T lymphocytes (CTLs) in cancer stem cells (CSCs)[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2018, 23(5):563-583.

[15] RIBATTI D. The concept of immune surveillance against tumors: the first theories[J]. Oncotarget, 2017, 8(4):7175-7180.

[16] 李曦洲, 方敏, 盛湲, 等. TMT 定量蛋白组学方法筛选乳腺癌腋窝淋巴结转移患者血清差异蛋白[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(4):411-416.

[17] THONGWATCHARA P, PROMWIKORN W, SR ISOMSAP C, et al. Differential protein expression in primary breast cancer and matched axillary node metastasis[J]. Oncol Rep, 2011, 26(1):185-191.

- Bras, 2012, 58(3):281-286.
- [18] 孟琳, 张蓓, 赵爱, 等. FOXA1、p16 在子宫内膜癌中的表达情况及其临床意义 [J]. 中国性科学, 2018, 27(7):46-49.
- [19] 李敏, 张斌宇, 刘建. p16INK4A 表达水平差异与子宫内膜病变发生及发展的关系 [J]. 重庆医学, 2013, 42(18):2071-2073.
- [20] LIU Y, SANOFF H K, CHO H, et al. Expression of p16(INK4a) in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging [J]. *Aging Cell*, 2009, 8(4):439-448.
- [21] CHKHOTUA A B, GABUSI E, ALTIMARI A, et al. Increased expression of p16 (INK4a) and p27(Kip1) cyclin-dependent kinase inhibitor genes in aging human kidney and chronic allograft nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(6):1303-1313.
- [22] MELOCHE S, POUYSSEGUR J. The ERK1/2 mitogen-activated protein kinase pathway as a master regulator of the G1- to S-phase transition [J]. *Oncogene*, 2007, 26(22):3227-3239.
- [23] MA Y, JIANG J, ZHANG Y, et al. IGFBP-rP1 acts as a potential tumor suppressor via the suppression of ERK signaling pathway in endometrial cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2):1445-1450.
- [24] SEBASTIAN T, MALIK R, THOMAS S, et al. C/EBPbeta cooperates with RB;E2F to implement Ras(V12)-induced cellular senescence [J]. *EMBO J*, 2005, 24(18):3301-3312.
- [25] 陈丽君, 任晓丽, 孙秀利, 等. p53、p16、PTEN、Ki-67、p63 在子宫内膜腺癌中的表达及其与预后的相关性 [J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(9):1157-1161.
- [26] 马欣萍, 吴意. 血浆 p16 基因异常甲基化检测在肺癌临床诊断中的价值 [J]. 实用预防医学, 2009, 16(1):76-78.
- [27] WADIA J S, DOWDY S F. Transmembrane delivery of protein and peptide drugs by TAT-mediated transduction in the treatment of cancer [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(4):579-596.
- [28] ZOHNY S F, BAOTHMAN O A, EL-SHINAWI M, et al. The KIP/CIP family members p21 and p57 as diagnostic markers for breast cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 18(4):413-423.
- [29] YOON G, KOH C W, YOON N, et al. Stromal p16 expression is significantly increased in endometrial carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3):4826-4836.

(收稿日期:2019-09-18 修回日期:2020-01-11)

(上接第 1353 页)

- [18] HUANG Q, HUANG Q, LIN W, et al. Potential roles for PA28beta in gastric adenocarcinoma development and diagnosis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(8):1275-1282.
- [19] ZHENG D L, HUANG Q L, ZHOU F, et al. PA28 $\beta$  regulates cell invasion of gastric cancer via modulating the expression of chloride intracellular channel 1 [J]. *Cell Biochem*, 2012, 113(5):1537-1546.
- [20] MIN L, XU H, WANG J, et al. N- $\alpha$ -acetyltransferase 10 protein is a negative regulator of 28S proteasome through interaction with PA28 $\beta$  [J]. *FEBS Letters*, 2013, 587(11):1630-1637.
- [21] CHEN J Y, XU L, FANG W M, et al. Identification of PA28 $\beta$  as a potential novel biomarker in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Tumor Biology*, 2017, 39(10):1010428317719780.
- [22] LIU W, OUYANG S, ZHOU Z, et al. Identification of genes associated with cancer progression and prognosis in lung adenocarcinoma: analyses based on microarray from oncomine and the cancer genome atlas databases [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(2):e00528.
- [23] UNBERATH P, KNELL C, PROKOSCH H U, et al. Developing new analysis functions for a translational research platform: extending the cBioPortal for cancer genomics [J]. *Study Health Technol Inform*, 2019, 258(1):46-50.

(收稿日期:2019-07-05 修回日期:2019-11-27)