

基于生物信息学的肝细胞癌预后模型的构建

李青玲¹, 李树德¹, 卫小娟^{1,2}, 黄映光³, 李思熯^{1*}

(1. 昆明医科大学 基础医学院 生物化学与分子生物学系, 云南 昆明 650500;

2. 中国科学院昆明动物研究所, 云南 昆明 650201; 3. 云南省第一人民医院 普外一科, 云南 昆明 650034)

摘要: 为探讨肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 对肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 患者预后的影响, 从 the Cancer Genome Atlas 数据库下载 357 例 HCC 样本进行生物信息学分析. 结果显示: 在 HCC 患者中, C>T 变异、错义突变及 TP53 基因突变频率最高; TMB 与患者预后呈负相关 ($P < 0.05$). 功能分析表明, 差异基因富集于细胞外基质组织形成和硫化物代谢途径 ($P < 0.05$). 基于 SFRP4、IL7R、FBLN2、COLEC10 和 CHGA 基因, 构建了 HCC 预后预测模型. 结果表明, 高危组患者 1 年、3 年和 5 年预后较差 ($P < 0.001$).

关键词: 肝细胞癌; 肿瘤突变负荷; 分子预后模型; 生物信息学

中图分类号: R318.04 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5639 (2022) 06-0064-09

DOI: 10.14091/j.cnki.kmxyxb.2022.06.012

Construction of Prognostic Model of Hepatocellular Carcinoma Based on Bioinformatics

LI Qingling¹, LI Shude¹, WEI Xiaojuan^{1,2}, HUANG Yingguang³, LI Siman^{1*}

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medicine, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, China 650500;

2. Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming, Yunnan, China 650201;

3. Department of General Surgery, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan, China 650034)

Abstract: To investigate the effect of tumor mutation burden (TMB) on the prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) patients, 357 HCC samples were download from the Cancer Genome Atlas and analyzed. The results showed that In HCC patients, C > T mutation, missense mutation and TP53 gene mutation had the highest frequencies, and that the high level of TMB presented a worse prognosis ($P < 0.05$). Functional analysis of the genes showed that differentially expressed genes (DEGs) were enriched in the pathway of the formation of extracellular matrix organization and sulfur compound metabolic ($P < 0.05$). Based on the SFRP4, IL7R, FBLN2, COLEC10 and CHGA genes, a prognosis prediction model for HCC was constructed, and the results showed that patients in the high-risk group had poor 1-year, 3-year and 5-year prognosis ($P < 0.001$).

Key words: HCC; TMB; molecular prognostic model; bioinformatics

肝癌发病率高居世界第六, 是癌症相关死亡第二大原因. 肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 占原发性肝癌的 75%~85%^[1]. 由于 HCC 病情进展迅速, 并发症多, 大多数患者确诊时已达中晚期^[2], 且大量早期 HCC 患者在手术治疗后还会复发. 目前对 HCC 的治疗决策多依赖于病理及影像学

证据, 缺乏分子学指标. 而基于 HCC 特异性分子构建的预后预测模型则可进一步辅助临床医师进行 HCC 诊治^[3]. 肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 作为衡量免疫治疗效果的可靠指标, 在 HCC 预后评估中至关重要. TMB 表示外显子编码区每兆碱基中替换、基因插入或突变的总数^[4], 是预

收稿日期: 2022-10-17

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金资助项目 (82160533); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金资助项目 (2019FE001-016).

作者简介: 李青玲 (1996—), 女, 湖北荆州人, 2020 级硕士研究生, 主要从事肝细胞癌发病及诊断分子机制研究.

*通信作者: 李思熯 (1981—), 女, 云南昆明人, 副教授, 硕士, 主要从事肿瘤分子生物学研究, E-mail: km-lisiman@163.com.

测免疫检查点抑制剂治疗多种肿瘤(如肺癌、子宫内膜癌、乳腺癌和结肠直肠癌)疗效的有效指标^[5-9]。多项研究^[5-9]中已初步揭示 TMB 与免疫微环境之间的联系及 TMB 与 HCC 中的免疫治疗之间的联系,但由于其测序的复杂性和高成本,不太可能广泛应用于免疫治疗疗效的临床评价。Zhang 等^[10]基于 2020 年公共数据进行了 HCC 中 TMB 相关分析,然而,近 2 年 the Cancer Genome Atlas (TCGA) 数据库更新后鲜有相关研究报道。

本研究旨在基于 (TCGA) 数据库探索 HCC 中肿瘤突变概况,然后通过基因差异分析及预后分析筛选出 TMB 相关的预后基因,并基于筛选的预后基因构建 HCC 预后预测模型。

1 材料与方法

1.1 数据来源

从 TCGA 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) 下载与 HCC 相关的基因组和临床病理数据,基因组数据格式为 FPKM。由于数据丢失,部分样本被删除,最终选择 357 个肿瘤样本进行后续分析。同样,从 TCGA 数据库中获取 HCC 体细胞突变数据,并使用 R 软件中的“maftool”包进行分析^[11]。

1.2 TMB 计算和分组

运用 Perl 脚本计算 TMB。并通过 X-tile 结合患者总体生存率 (overall survival, OS) 找到 TMB 的最佳截断值,然后依据该值将患者分为 TMB-H 组和 TMB-L 组。

1.3 获取差异基因

使用 R 包“limma”处理数据,筛选出与 TMB 相关的差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs)。采用 $|\log_2 FC| > 1$, false discovery rate (FDR) < 0.05 筛选出所有差异基因,并使用“pheatmap”包对差异基因进行分层聚类。

运用 R 包“org.Hs.eg.db”进行 Gene Ontology (GO) 富集分析和 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 通路分析,“clusterProfiler”和“ggplot2”包用于注释和绘图^[12]。采用 $P < 0.05$ 筛选出潜在通路。

1.4 TMB 预后指数的构建

使用 Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA) 数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>)^[13] 分析差异基因的 OS 率。然后根据 logrank $P < 0.05$

筛选出关键基因。然后根据风险评分 (risk score, RS) 将所有患者分为高危组和低危组。采用 K-M 曲线表示 RS 水平与 OS 之间的关系。最后,绘制受试者生存工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC), 计算曲线下面积 (calculate the area under the curve, AUC), 以评估预后模型的价值。

1.5 统计分析

使用 R Studio (<https://www.rstudio.com>) 进行统计分析^[14]。OS 采用 K-M 和 log-rank 检验方法计算。2 组连续变量比较采用 *t* 检验或单因素方差分析。 P 值 < 0.05 , 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TMB 在 HCC 中的研究概况

首先,通过评估每个 HCC 样本的突变情况发现:单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphism, SNP)、错义突变和 C > T 突变是 HCC 中最常见的变异类型。其中, C > T 变异最高,达 15 420。HCC 中突变前 10 位的基因为: TP53、TTN、CTNNB1、MUC16、PCLO 和 ALB、RYR2、ABCA13、MUC4 频率均高于 10 ($P < 0.001$) (图 1)。

2.2 突变基因的瀑布效应和相互关系

图 2(a)描绘了 HCC 中前 30 个突变基因的瀑布图。我们进一步分析前 20 个突变基因表达相关度,结果发现: CTNNB1 与 TP53、AXIN1 表达负相关 ($P < 0.05$), CTNNB1 与 SPTA1、OBSCN; MUC16 与 SPTA1、ABCA13、RYR2; PCLO 与 CACNA1E、HMCN1; RYR2 与 XIRP2; APOB 与 LRP1B; FLG 与 CSMD3、OBSCN; LRP1B 与 CACNA1E; HMCN1 与 SPTA1; TTN 与 LRP1B 表达正相关 ($P < 0.05$) (图 2(b))。

2.3 TMB 与临床相关性

利用 X-tile 确定 TMB = 4.61 为最佳截止值,并据此将 357 个样本分为 TMB-H 组和 TMB-L 组。TMB-H 组和 TMB-L 组的平均值分别为 8.19 和 2.79 (图 3(a))。生存分析结果显示 TMB 与 HCC 预后显著负相关 ($P < 0.05$)。TMB 高的患者预后较差^[15] ($P < 0.05$) (图 3(b))。图 3(c) ~ (e)反映了 TMB 与临床病理特征的关系:在 HCC 患者中 TMB 与 N 分期 ($P < 0.05$)、年龄 ($P < 0.05$)、性别 ($P < 0.05$) 相关。总的来说,老年 (>65 岁) 无淋巴转移的男性 TMB 较高,但 TMB 水平与 T/M 分期、临床分期和分级无明显相关性 (图 3(f) ~ (i))。

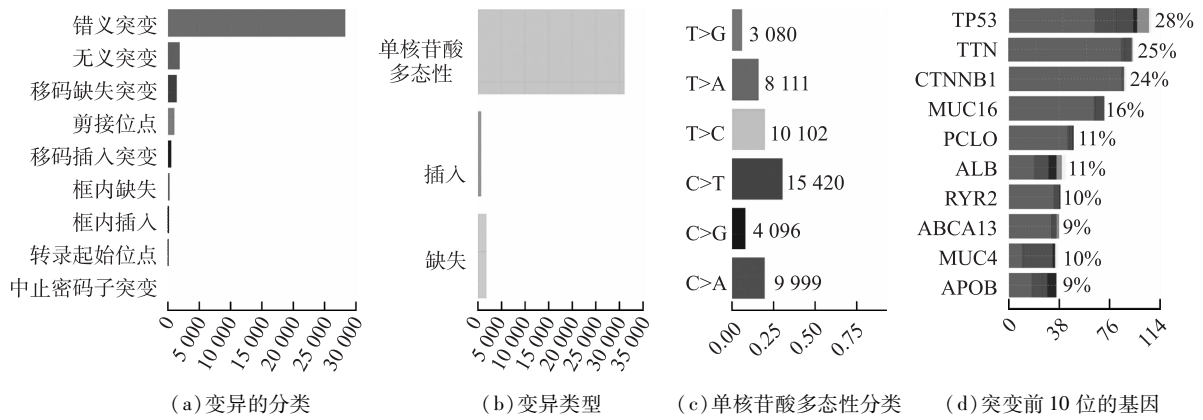
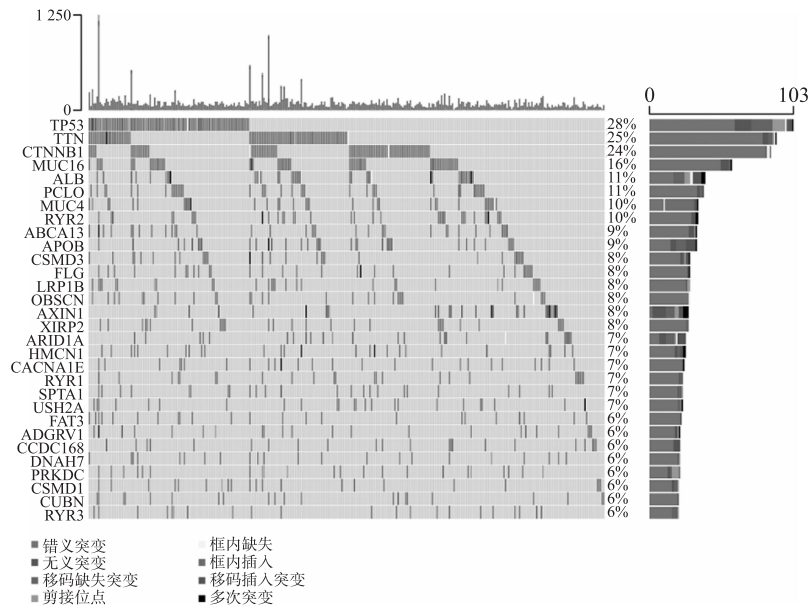
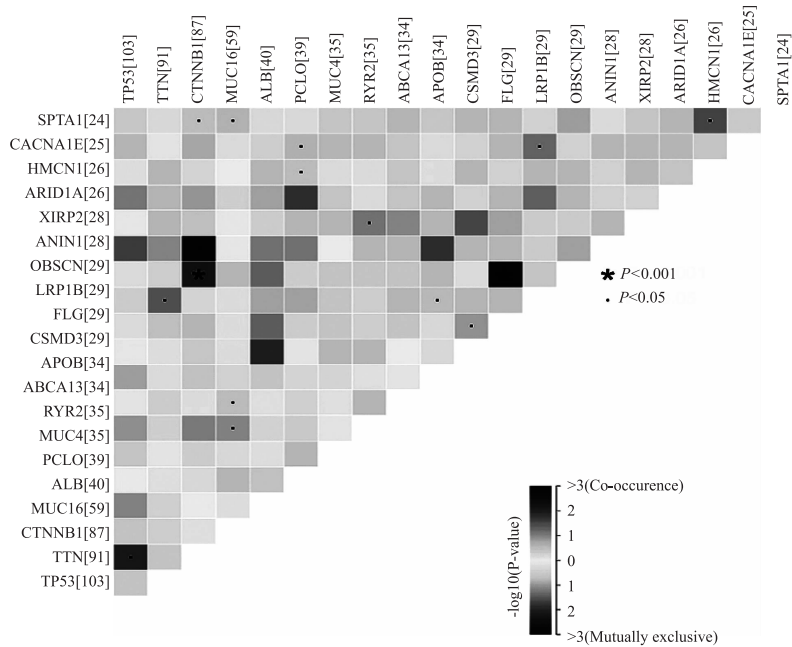


图 1 TCGA 数据库中 HCC 突变概况



(a) HCC 中前 30 个突变基因的瀑布图



(b) HCC 中前 20 个突变基因的相互关系

图 2 突变基因的瀑布效应和相互关系

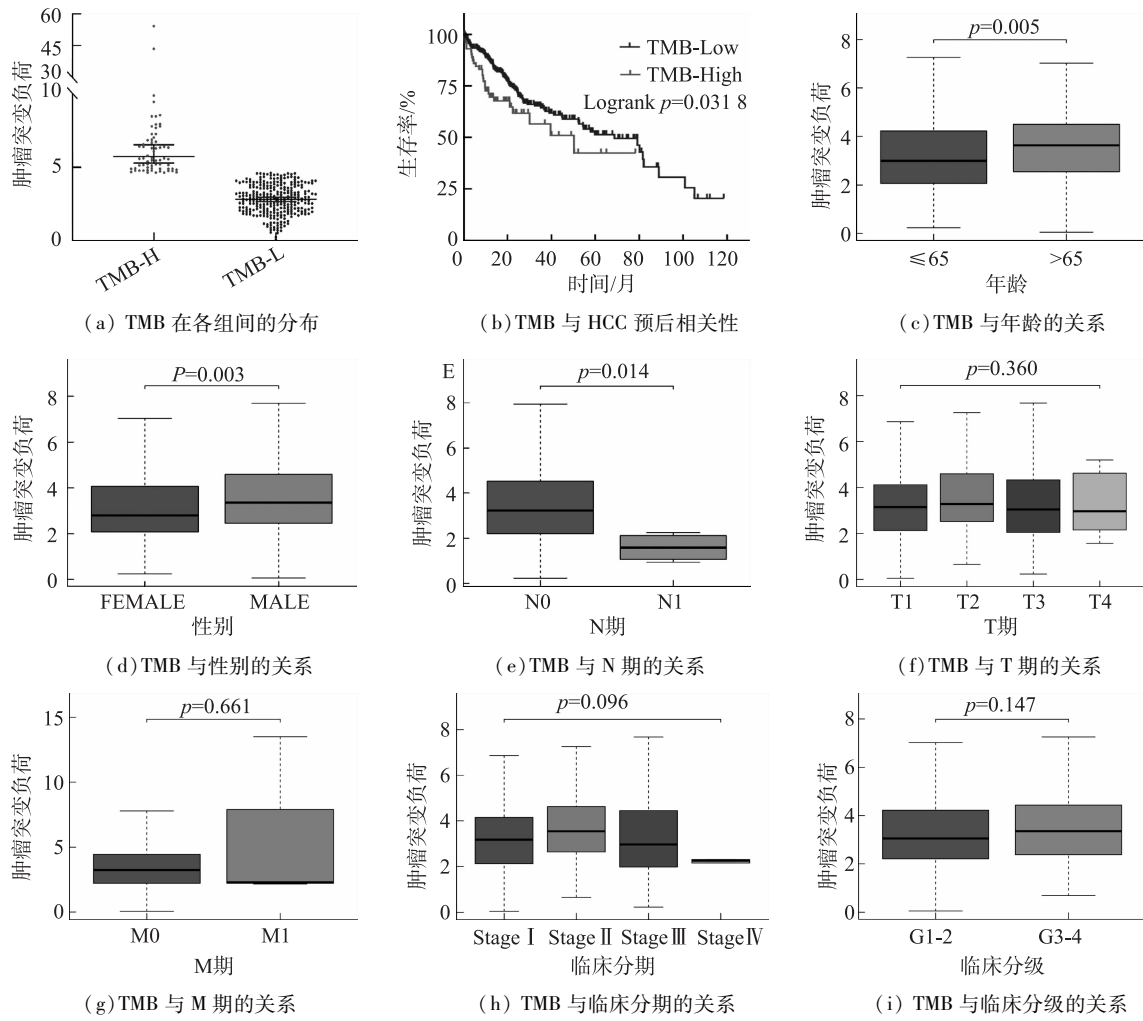


图3 TMB与HCC患者临床相关性

2.4 差异基因的富集分析

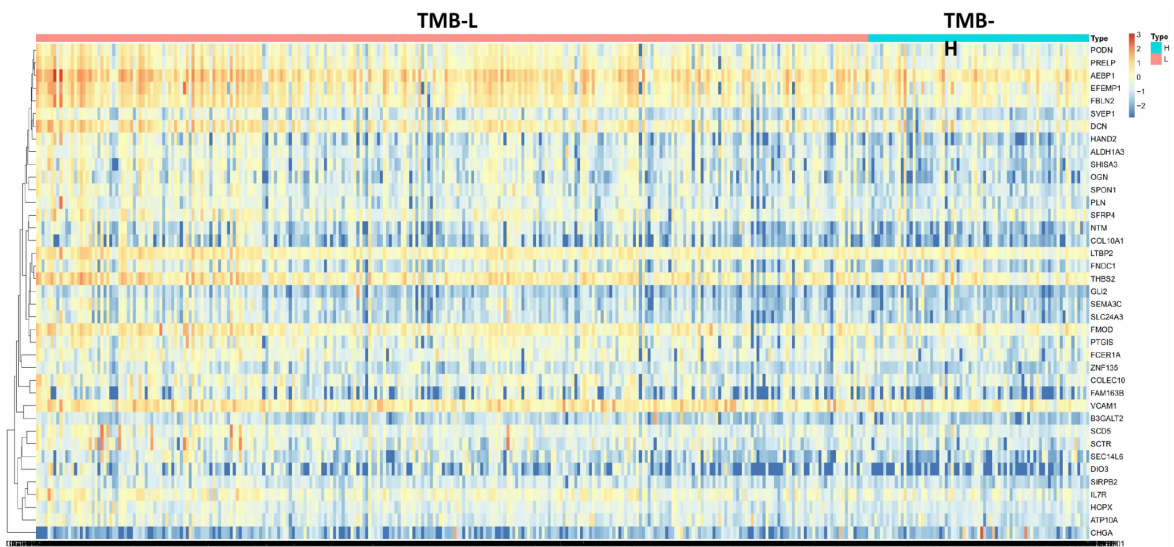
首先通过基因差异分析, 筛选出 39 个与 TMB 相关的 DEGs. 图 4(a) 为 DEGs 的聚类热图. 我们进一步通过 GO 功能富集分析研究 DEGs 相关的主要生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞成分 (cellular component, CC) (图 4(b)). KEGG 通路分析显示, DEGs 主要富集于细胞外基质组织、细胞外结构组织、硫化物生物合成过程和硫化物代谢过程 (图 4(c)). Gene set enrichment analysis (GSEA) 分析结果显示, TMB-H 组富集在 RNA 代谢过程, TMB-L 组富集在其他途径包括调控超分子纤维组织、调控细胞器组织、正调控细胞器组织、肌动蛋白丝组织、调控细胞骨架组织、肌动蛋白聚合或解聚、调控肌动蛋白丝基过程、调控肌动蛋白丝组织 (图 4(d)).

2.5 COX 回归分析

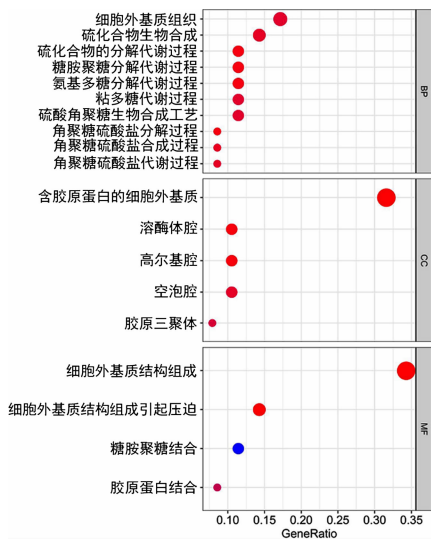
基于生存分析, 可进一步发现: SFRP4、IL7R、FBLN2、COLEC10 和 CHGA 的表达可能是影响 HCC 患者预后的独立因素 (图 5). 由此, 可利用 COX 回归分析建立预后预测模型, 并利用 ROC 曲线验证模型的准确性. 通过 R 包 “merge” 下载了 357 例 HCC 病例的转录组数据. 根据多元 COX 回归模型, 计算 TMBPI 为:

$$PI = (0.08894538 \times SFRP4 - 0.00991219 \times COLEC10 - 0.00069051 \times CHGA - 0.02461234 \times FBLN2 - 0.16547922 \times IL7R).$$

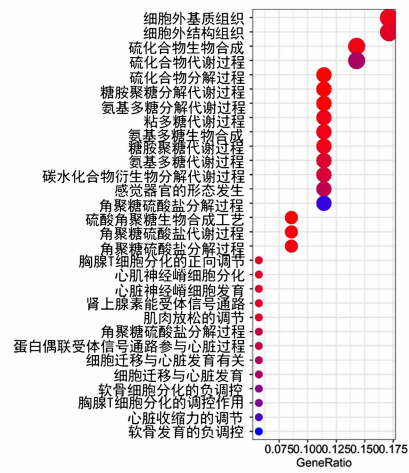
每个个体的 RS 通过 TMBPI 得到, 然后可根据风险评分的中位数将样本分为高风险组和低风险组 (图 6(a)). 该模型 1, 3, 5 年生存率的 AUC 分别为 0.64、0.67、0.59 (图 6(b)). 结果显示高危组患者预后较差 ($P < 0.001$) (图 6(c)).



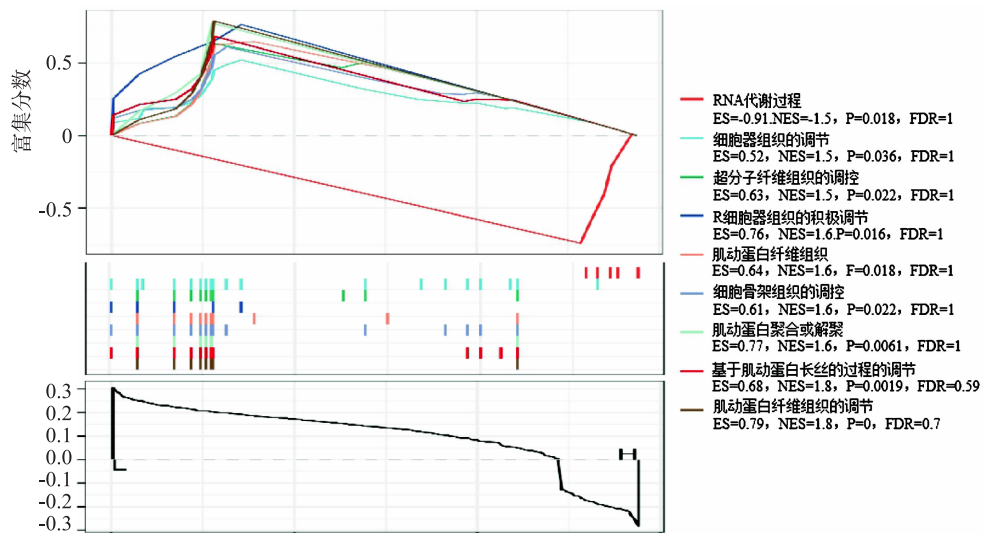
(a) DEGs 的聚类热图



(b) DEGs 的 GO 功能富集分析



(c) DEGs 的 KEGG 通路分析



(d) TMB 组间的 GSEA 分析

图 4 DEGs 富集分析

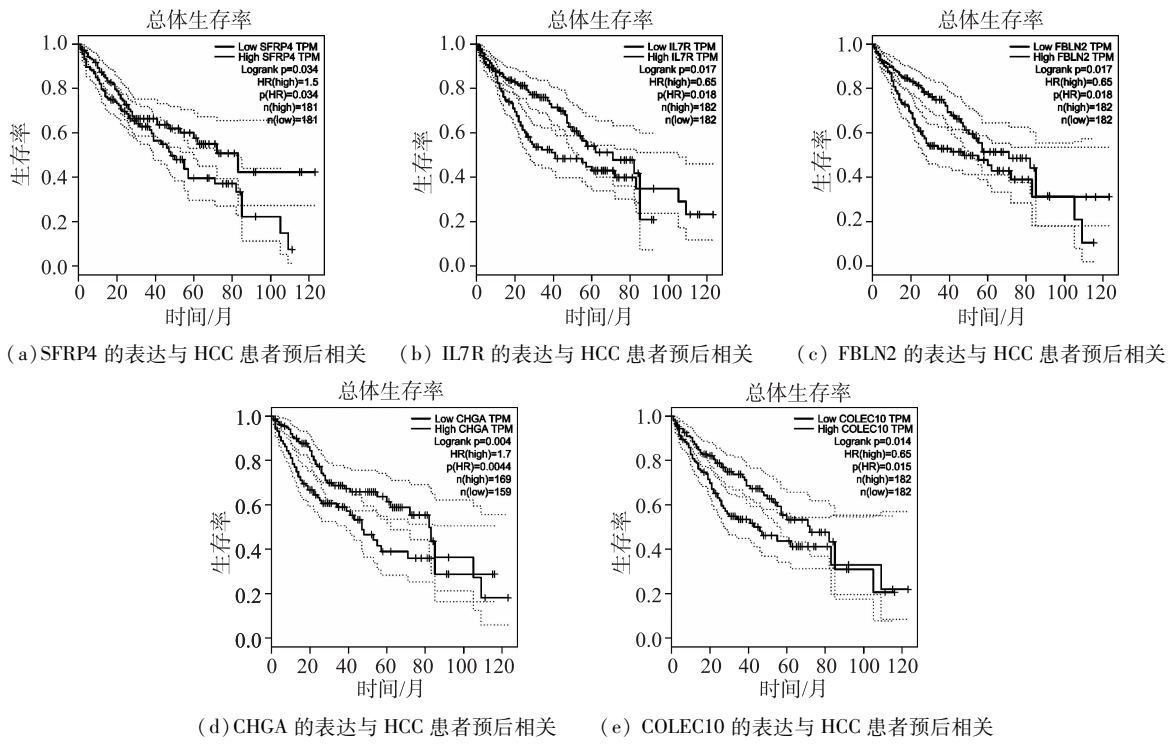


图 5 与 HCC 患者预后显著相关的 5 个基因的表达

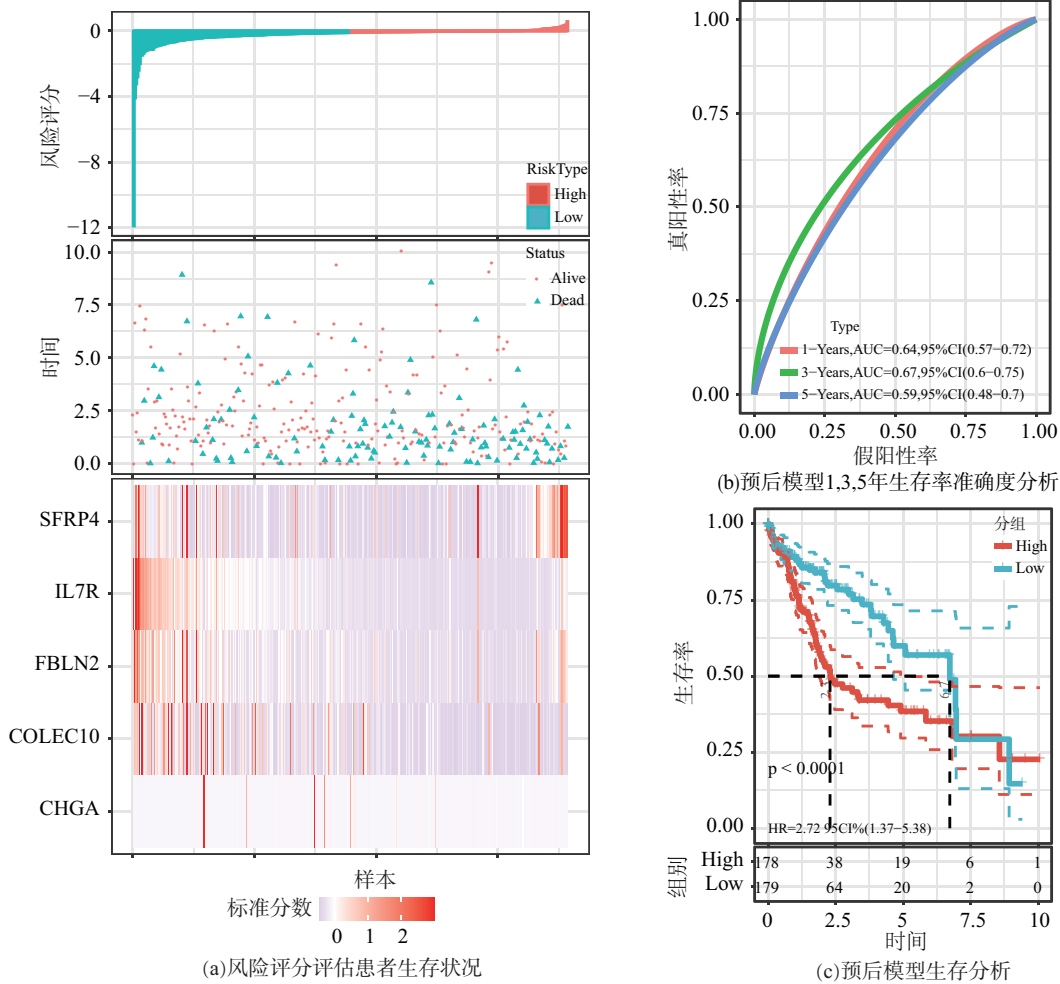


图 6 HCC 患者预后预测模型的建立

3 讨论与结论

HCC 侵袭性强, 且具有高度异质性. 多项研究^[16-18]表明肝癌细胞内信号通路与正常肝细胞迥异. 例如, PI3K/AKT 和 IKK/NF- κ B 通路在 HCC 中被激活, 从而促进细胞增殖并诱导上皮-间质转化^[19,20]. 此外, 免疫系统在肿瘤的发展过程中起着至关重要的作用. Marina 等^[21]观察到 MYC/CTNBN1 通路的激活促进了免疫逃避和肝癌药物耐药性. TMB 作为免疫系统识别和攻击肝癌细胞的关键因素, 在很大程度上影响患者的预后. 此外, 在各种癌症中可观察到 TMB 与客观缓解率显著相关^[22]. 在本研究中, 我们发现错义突变是 HCC 中最常见的类型. 研究表明 TP53 的错义突变可将 HCC 分化为不同的亚型, 并可能促进疾病的进展^[23]. 在 HCC 中 SNP 变异占绝大多数, 在我们的研究中, C>T 变异数量达到 15 420, 这与 HCC 的发生密切相关^[24,25].

功能分析结果表明, DEGs 主要与细胞外基质组织和硫化物代谢过程有关. 细胞外基质是 HCC 免疫微环境的组成部分, 靶向给药已取得一定成效^[26]. 硫化物代谢可能与 HCC 中的自噬密切相关^[27]. 此外, 我们发现 RNA 代谢过程的活性与 TMB 之间存在明显的负相关. 越来越多的证据表明, 不同的非编码 RNA (non-coding RNAs, ncRNAs) 参与多种肝脏疾病 (包括乙肝、丙肝和非酒精性脂肪肝病) 代谢状态调控, 并最终导致 HCC^[28-30]. 这可能是 TMB-H 组总体预后不佳的最主要原因之一.

SFRP4、IL7R、FBLN2、COLEC10 和 CHGA 在 HCC 发生发展中发挥重要作用. SFRP4 位于染色体 7p14.1 上, 含有一个富含半胱氨酸的结构域. 该结构域可通过与 Wnt 直接结合来调节 Wnt 信号通路, 从而形成沉默复合体并抑制 HCC^[31]. IL-7R 在 T 细胞分化和淋巴细胞发育中能发挥作用^[32]. IL-7R 上调可激活细胞内通路, 诱导相关分子表达, 促进肝癌细胞增殖和迁移^[33]. COLEC10 编码肝脏胶原凝集素 1, 是 C 凝集素家族的一员^[34]. 研究表明^[35], COLEC10 受 miR-452-5p 的调控, 促进肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移. CHGA (或 CGA) 在 HCC 样本中高度表达, 既往研究^[36]表明它可以作为 HCC 的辅助诊断分子. 本研究显示

FBLN2 高表达组与低表达组的预后差异有统计学意义. 然而, FBLN2 在肝癌中的作用及其应用价值尚未见报道, 这可能是一个值得探索的靶点.

基于此, 本文构建了多元 COX 回归模型, 实现了对患者个体生存概率的预测和分析. 在本研究中, 该模型 1、3、5 年生存率的 AUC 分别为 0.64、0.67、0.59, 具有一定的准确度. 该模型将为探索 HCC 新的预后因素提供了新的思路. 此外, 该模型无须识别患者的体细胞突变, 而是通过直接检测 TMB 相关的 5 个基因, 这使得基于关键基因的靶向测序技术更加常规. 基于 5 个基因的预后预测模型可有效评估患者预后, 这可能有助于指导肝癌患者的临床治疗. 在常规临床实践中, 临床医师多通过病理分期决定患者治疗手段. 但 HCC 病理活检损伤大, 多数患者依赖术前影像学 (如 CT、MRI) 或常规生化指标 (如 AFP, CEA, CA199) 等评估病情. 本研究创新性地将 TMB、DEGs 与 HCC 临床数据相结合, 通过 COX 回归模型预测患者预后, 其可操作性强, 侵入性更小. 在精准医疗时代, 利用分子分析结合病理分期的预后预测将比传统方法更准确.

该模型具有对 HCC 患者的实质性预测能力和价值, 然而其局限性也应当被意识到. 首先, 目前研究缺乏患者的免疫治疗信息, 这限制了我们对 TMB 介导的 HCC 免疫微环境变化的研究. 其次, 由于 TCGA 项目中只有一部分样本具有临床病理和 TMB 数据可用于分析, 目前的样本量存在限制. 最后, 由于缺乏肝癌患者的全外显子测序信息, 我们没有通过本中心临床数据来验证结论. 因此, 预测模型的有效性值得在未来使用独立队列进行更多的外部验证.

综上, 本研究建立了一个新的基于 5 个基因的 HCC 患者预后预测模型. 该模型可能是 HCC 预后风险分层的有效工具, 并为肝癌的临床诊断结合病理和分子分析提供了新的思路.

[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]. *A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68 (6): 394-424.
- [2] DESAI A, SANDHU S, LAI J P, et al. Hepatocellular car-

- cinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review [J]. *World Journal of Hepatology*, 2019, 11 (1): 1–18.
- [3] KAMIYAMA T, NAKANISHI K, YOKOO H, et al. Analysis of the risk factors for early death due to disease recurrence or progression within 1 year after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2012, 10: 107.
- [4] HUANG D, ZHANG F, TAO H, et al. Tumor mutation burden as a potential biomarker for PD-1/PD-L1 inhibition in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Target Oncology*, 2020, 15 (1): 93–100.
- [5] VAN DEN BULK J, VERDEGAAL E M, DE MIRANDA N F. Cancer immunotherapy: broadening the scope of targetable tumours [EB/OL]. (2018–06–06)[2022–07–05]. <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsob.180037>.
- [6] HSU Y C, CHANG Y H, CHANG G C, et al. Tumor mutation burden and recurrent tumors in hereditary lung cancer [J]. *Cancer Medicine*, 2019, 8 (5): 2179–2187.
- [7] LEE D W, HAN S W, BAE J M, et al. Tumor mutation burden and prognosis in patients with colorectal cancer treated with adjuvant fluoropyrimidine and oxaliplatin [J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, 25 (20): 6141–6147.
- [8] RIGGS M J, LIN N, WANG C, et al. DACH1 mutation frequency in endometrial cancer is associated with high tumor mutation burden [J]. *Plos One*, 2020, 15 (12): 244–258.
- [9] JANG B S, HAN W, KIM I A. Tumor mutation burden, immune checkpoint crosstalk and radiosensitivity in single-cell RNA sequencing data of breast cancer [J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2020, 142: 202–209.
- [10] 张雅敏, 王凤松, 朱刘洋, 等. 基于肿瘤突变负荷构建肝细胞癌风险评分预后模型 [J]. *天津医科大学学报*, 2022, 28 (1): 20–26.
- [11] MAYAKONDA A, LIN D C, ASSENOV Y, et al. Maftools: efficient and comprehensive analysis of somatic variants in cancer [J]. *Genome Research*, 2018, 28 (11): 1747–1756.
- [12] WALTER W, SANCHEZ-CABO F, RICOTE M. GOpilot: an R package for visually combining expression data with functional analysis [J]. *Bioinformatics*, 2015, 31 (17): 2912–2914.
- [13] TANG Z, LI C, KANG B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses [J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45: 98–102.
- [14] ROBINSON M D, MCCARTHY D J, SMYTH G K. EdgeR: a bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data [J]. *Bioinformatics*, 2010, 26 (1): 139–140.
- [15] XIE F, BAI Y, YANG X, et al. Comprehensive analysis of tumour mutation burden and the immune microenvironment in hepatocellular carcinoma [EB/OL]. (2020–11–12)[2022–07–05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156757692033602X>.
- [16] ZHAO J, WANG Y, HAN M, et al. P7TP3 inhibits tumor development, migration, invasion and adhesion of liver cancer through the Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. *Cancer Science*, 2020, 111 (3): 994–1007.
- [17] WANG M, LV G, JIANG C, et al. miR-302a inhibits human HepG2 and SMMC-7721 cells proliferation and promotes apoptosis by targeting MAP3K2 and PBX3 [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9 (1): 2032.
- [18] XIONG X, KUANG H, ANSARI S, et al. Landscape of intercellular crosstalk in healthy and NASH liver revealed by single-cell secretome gene analysis [J]. *Molecular Cell*, 2019, 75 (3): 644–660.
- [19] HE G, KARIN M. NF-kappaB and STAT3-key players in liver inflammation and cancer [J]. *Cell Research*, 2011, 21 (1): 159–168.
- [20] WU L, ZHENG J, CHEN P, et al. Small nucleolar RNA ACA11 promotes proliferation, migration and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 90: 705–712.
- [21] RUIZ D G M, BRESNAHAN E, MOLINA-SANCHEZ P, et al. Beta-catenin activation promotes immune escape and resistance to anti-PD-1 therapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Discovery*, 2019, 9 (8): 1124–1141.
- [22] YARCHOAN M, HOPKINS A, JAFFEE E M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377 (25): 2500–2501.
- [23] TANAKA S, TOH Y, ADACHI E, et al. Tumor progression in hepatocellular carcinoma may be mediated by p53 mutation [J]. *Cancer Research*, 1993, 53 (12): 2884–2887.
- [24] TOSHIKUNI N, MATSUE Y, MINATO T, et al. Asso-

- ciation between transforming growth factor-beta1-509 C > T variants and hepatocellular carcinoma susceptibility: a meta-analysis [J]. *Neoplasma*, 2016, 63 (6): 961 - 966.
- [25] SGHAIER I, ZIDI S, MOUELHI L, et al. TLR3 and TLR4 SNP variants in the liver disease resulting from hepatitis B virus and hepatitis C virus infection [J]. *British Journal of Biomedical Science*, 2019, 76 (1): 35 - 41.
- [26] ZHANG L Y, ZHANG J G, YANG X, et al. Targeting tumor immunosuppressive microenvironment for the prevention of hepatic cancer: applications of traditional chinese medicines in targeted delivery [J]. *Current Topics In Medicinal Chemistry*, 2020, 20 (30): 2789 - 2800.
- [27] WANG S S, CHEN Y H, CHEN N, et al. Hydrogen sulfide promotes autophagy of hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Cell Death & Disease*, 2017, 8 (3): 2688.
- [28] WU J, LIU S, XIANG Y, et al. Bioinformatic analysis of circular RNA-associated ceRNA network associated with hepatocellular carcinoma [EB/OL]. (2019 - 11 - 03)[2022 - 07 - 05]. <https://doi.org/10.1155/2019/8308694>.
- [29] WONG C M, TSANG F H, NG I O. Non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma: molecular functions and pathological implications [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 15 (3): 137 - 151.
- [30] YAO Z, LUO J, HU K, et al. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways [J]. *Molecular Oncology*, 2017, 11 (4): 422 - 437.
- [31] WU Q, XU C, ZENG X, et al. Tumor suppressor role of sFRP4 in hepatocellular carcinoma via the Wnt/betacatenin signaling pathway [J/OL]. *Molecular Medicine Reports*, 2021, 23 (5): 336 [2022 - 08 - 17]. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11975>
- [32] ZENATTI P P, RIBEIRO D, LI W, et al. Oncogenic IL7R gain-of-function mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Nature Genetics*, 2011, 43 (10): 932 - 939.
- [33] KONG F, HU W, ZHOU K, et al. Hepatitis B virus X protein promotes interleukin-7 receptor expression via NF-kappaB and Notch1 pathway to facilitate proliferation and migration of hepatitis B virus-related hepatoma cells [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2016, 35 (1): 172.
- [34] ZHANG B, WU H. Decreased expression of COLEC10 predicts poor overall survival in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Management and Research*, 2018, 10: 2369 - 2375.
- [35] ZHENG J, CHENG D, WU D, et al. MiR-452-5p mediates the proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells via targeting COLEC10 [J]. *Perioperative Medicine*, 2021, 18 (2): 97 - 106.

