doi:10.11659/jjssx.03E023022

·基础研究·

基于生物信息学分析肝纤维化的关键基因及相关通路研究

张腊英,何安玲,陈明锴 (武汉大学人民医院消化内科,湖北 武汉 430060)

[**摘 要**] **目的** 通过生物信息学分析筛选肝纤维化治疗的关键基因及相关通路,挖掘肝纤维化患者的差异表达基因,预测肝纤维化的潜在治疗靶点。**方法** 从GEO数据库中获得基因表达谱GSE197112;通过Limma筛选差异表达基因;使用DAVID在线数据库对差异表达基因进行GO富集分析和KEGG信号通路富集分析;差异表达基因通过STRING数据库获取其蛋白-蛋白互作(PPI)网络图并用Cytoscape软件进行可视化,同时通过Cytoscape软件中的插件CytoHubba筛选肝纤维化靶点基因。**结果** 该研究共筛选了399个差异表达基因(P<0.01,|Log2FC|>1.5),包括300个下调基因和99个上调基因。这些基因主要参与了有丝分裂检验点、DNA复制、染色体分离、细胞分裂、细胞凋亡过程、适应性免疫应答等GO生物过程,主要调控产生IgA的肠道免疫网络、孕酮介导的卵母细胞成熟、人T细胞白血病病毒1感染、细胞周期、抗原处理和呈递、p53信号通路、癌症转录失调、细胞黏附分子等。通过Cytoscape软件筛选出5个靶点基因:TTK、KIF2C、ASPM、DLGAP5、PBK。**结论** 本研究通过生物信息学的方法筛选出肝纤维化中399个差异表达基因和5个靶点基因,这些基因在肝纤维化相关的生物学过程中发挥了关键作用,为肝纤维化的药物治疗提供了新方向。

[**关键词**] 生物信息学;肝纤维化;差异表达基因;GEO数据库;靶点
[**中图分类号**] R575.2 [**文献标志码**] A [**收稿日期**] 2023-03-04

Key genes and related pathways of hepatic fibrosis based on bioinformatics analysis

ZHANG La-ying, HE An-ling, CHEN Ming-kai (Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan Hubei 430060, China)

Abstract: Objective By screening key genes and related pathways for hepatic fibrosis treatment through bioinformatics analysis, the differentially expressed genes of hepatic fibrosis patients were mined to predict potential therapeutic targets for liver fibrosis. **Methods** Gene expression profiles GSE197112 were obtained from GEO database. Differentially expressed genes were screened by Limma. DAVID

[**基金项目**] 湖北省重点研发项目(2020BCB007)
[**通信作者**] 陈明锴,E-mail:kaimingchen@163.com

[19] 张庆富,李 勇,冯建科,等. 高压电烧伤大鼠血小板流变行为变化及乌司他丁的干预效果[J]. 中华烧伤杂志,2017,33(12):744-749. doi:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.12.005.
[20] 马智华,万立华,晏 珩,等. 利用基因芯片技术研究电击伤后心肌组织基因表达谱的改变[J]. 第三军医大学学报,2005,27(15):1561-1563. doi:10.3321/j.issn:1000-5404.2005.15.010.
[21] 李伟萍,刘天一,许晓光,等. "非热"高压电损伤系列模型[J]. 深圳中西医结合杂志,1999(2):15-18.
[22] Orak M, Ustündağ M, Güloğlu C, et al. Relation between serum Pro-Brain natriuretic peptide, myoglobin, CK levels and morbidity and mortality in high voltage electrical injuries[J]. Intern Med, 2010, 49(22): 2439-2443. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3454.
[23] Babu VS, Sharma S, Manas RK, et al. Study of serum creatine kinase and lactate dehydrogenase levels and their correlation in high-voltage electric contact burns[J]. Eur J Plast Surg, 2021, 44(1): 103-110. doi:10.1007/s00238-020-01695-z.
[24] 刘慧通,谢亚男,杨艳丽,等. 电流损伤后大鼠血清淀粉酶水平的变化及法医学意义[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2011,(2):264-265. doi:10.1007/s11589-011-0776-4.
[25] Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate[J]. Nature, 2017, 551(7678): 115-118. doi:10.1038/nature24057.
[26] Rathod R, Gajera B, Nazir K, et al. Simultaneous measurement of tricarboxylic acid cycle intermediates in different biological matrices using liquid chromatography-tandem mass spectrometry; quantitation and comparison of TCA cycle intermediates in human serum, plasma, kasumi-1 cell and murine liver tissue[J]. Metabolites, 2020, 10(3):103. doi:10.3390/metabo10030103.
[27] Reichmann H, Hoppeler H, Mathieu-Costello O, et al. Biochemical and ultrastructural changes of skeletal muscle mitochondria after chronic electrical stimulation in rabbits[J]. Pflügers Archiv, 1985, 404(1):1-9. doi:10.1007/BF00581484.
[28] Navarrete N. Hyperkalemia in electrical burns: a retrospective study in Colombia[J]. Burns, 2018, 44(4): 941-946. doi: 10.1016/j.burns.2017.12.003.

(编辑:杨 颖)

online database was used to conduct GO enrichment analysis and KEGG signaling pathway enrichment analysis of differentially expressed genes. The protein-protein interaction (PPI) network diagram of differentially expressed genes were obtained from STRING database and visualize by Cytoscape software. At the same time, the plug-in CytoHubba in Cytoscape software was used to screen the target genes of hepatic fibrosis. **Results** A total of 399 differentially expressed genes were screened (P<0.01, |log2FC|>1.5), including 300 down-regulated genes and 99 up-regulated genes. These genes were mainly involved in GO biological processes such as mitosis checkpoint, DNA replication, chromosome segregation, cell division, apoptosis, adaptive immune response and so on, and mainly regulated the intestinal immune network for IgA production, progesterone-mediated oocyte maturation, human T-cell leukemia virus 1 infection, cell cycle, antigen processing and presentation, p53 signaling pathway, cancer transcription disorder, cell adhesion molecules and so on. Five target genes were screened by Cytoscape software: TTK, KIF2C, ASPM, DLGAP5, PBK. **Conclusion** In this study, 399 differentially expressed genes and 5 target genes in hepatic fibrosis were screened by bioinformatics methods, which play key roles in the biological processes related to hepatic fibrosis, and provide a new direction for the pharmacological treatment of liver fibrosis.

Keywords: bioinformatics; hepatic fibrosis; differentially expressed genes; GEO database; targets

肝纤维化是肝发生广泛的慢性损伤后引起肝修复愈合失调的过程。在慢性病毒性肝炎、胆源性肝病、乙醇、自身免疫性肝炎和非酒精性肝病等的作用下，肝细胞损伤后激活静止的肝星状细胞（hepatic stellate cells,HSC）并转化为具有增殖、迁移和收缩能力的肌成纤维细胞。纤维化细胞外基质（extracellular matrix,ECM）主要由肌成纤维细胞产生，如Ⅰ型和Ⅲ型胶原纤维、弹性蛋白、纤连蛋白、蛋白聚糖等，这些细胞具有促进纤维化转录和分泌的特性，在纤维化和炎症反应过程中起关键作用[1]。肝纤维化进展是增加慢性肝病患病风险的重要因素。然而肝纤维化的发生与进展通常较为隐匿，大部分肝纤维化患者会在15~20年进展为肝硬化[2]。肝硬化是进行性肝纤维化的终末期阶段，其并发症如食管胃底静脉曲张出血、难治性腹水、肝性脑病和肝癌等疾病会加速肝硬化的进展[3]。在去除致病因子后肝纤维化过程可能发生逆转，但逆转过程通常较为缓慢或不明显[4]。许多抗肝纤维化研究的药物在动物模型中有较好的抗纤维化效果，但在临床试验中效果不甚显著[5]。当前临床仍缺乏有效且特异的抗肝纤维化药物，因此探索肝纤维化机制并寻找潜在药物治疗靶点具有重要的临床和社会意义。

本研究通过生物信息学分析肝纤维化样本与健康肝样本的差异表达基因，以期发现肝纤维化中相关信号通路和关键基因，为早期肝纤维化的检测和诊断提供新的证据支持，为抗肝纤维化的药物治疗提供潜在的新靶点。

1 材料与方法

1.1 数据来源

从GEO数据库（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/）GPL28576平台中获得基因表达谱GSE197112，包含4个肝纤维化组织样本和4个正常肝组织样本。

1.2 筛选差异表达基因

Limma（linearmodels for microarray data, DOI:10.1093/nar/gkv007）是一种基于广义线性模型的常用差异表达筛选方法。通过Limma筛选差异表达基因，将GSE197112数据集中的数据分为肝纤维化组和非肝纤维化组。设置P值和差异倍数（fold change,FC）进行差异表达基因的筛选。P<0.01,|Log2FC|>1.5时为差异具有统计学意义。使用R语言绘制火山图和热图。

1.3 功能富集和通路分析

DAVID是一个公共生物信息学数据库[6]，其在线分析工具可对大量基因或蛋白快速进行处理并得出综合性生物功能注释信息[7]。本研究将差异表达基因中的上调基因和下调基因分别导入DAVID数据库，以P<0.05为标准进行筛选。

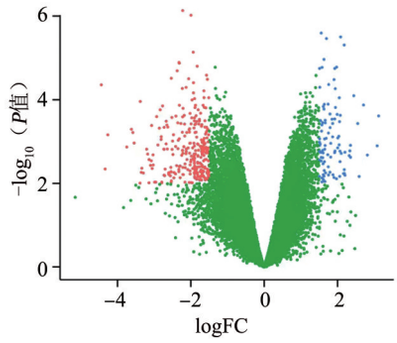
1.4 蛋白-蛋白互作（protein-protein interaction,PPI）网络分析及关键基因筛选

STRING（http://string-db.org/）是一个收集了近百万种蛋白种类及蛋白之间相互作用信息的数据库，可以在线分析蛋白相互作用。将获取的差异表达基因导入STRING数据库以评估其PPI关系，运用Cytoscape(V3.9.1)中MCODE插件提取PPI网络图中的关键蛋白模块，取前5位基因为关键基因，并构建关键基因间的PPI网络[8]。同时通过Cytoscape软件中的插件CytoHubba筛选肝纤维化靶点基因。

2 结果

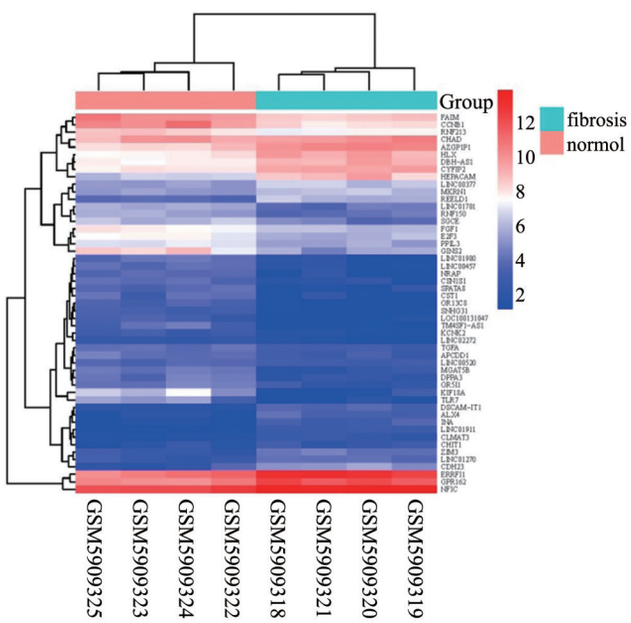
2.1 筛选差异表达基因

通过R4.2.0软件对GSE197112进行提取及处理，结果显示，在该数据集中存在300个与肝纤维化相关的下调基因和99个与肝纤维化相关的上调基因。使用R软件绘制肝纤维化差异表达基因表达的火山图（图1）和热图（图2）。



红色:下调基因;蓝色:上调基因;绿色:无显著差异的基因FC

图1 差异表达基因火山图



红色:基因表达相对上调;蓝色:基因表达相对下调;白色:基因表达无明显变化;灰色:基因的信号强度不高

图2 聚类热图

2.2 功能富集分析和通路分析

利用DAVID在线分析工具对肝纤维化数据集中差异表达基因的生物过程、基因的分子功能和细胞组分进行富集分析,差异表达基因主要涉及的生物过程包括有丝分裂检验点、染色体分离、细胞分裂、适应性免疫应答、有丝分裂纺锤体组织、DNA复制、细胞凋亡过程、有丝分裂纺锤体微管附着在动粒上、免疫应答、中板集合。细胞组分相关分析显示,差异表达基因主要参与动粒、染色体着丝粒区、细胞外空间、细胞外区域、网管复合体、浓缩染色体外动粒、中心体、Ndc80复合体、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物、网格蛋白介导的胞吞作用。差异表达基因主要参与的基因的分子功能包括蛋白质结合、MHC Ⅱ类受体活性、钙离子结合、微管结合、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶激活剂活性、ATP依赖性微管运动活动、模式识别受体活性(图3)。KEGG分析显示,差异表达基因主要富集于细胞周期、p53信号通路、人T细胞白血病病毒1感染、孕酮介导的卵母细胞成熟、产生IgA的肠道免疫网络、抗原处理和呈递、癌症转录失调、细胞黏附分子等途径(图4)。

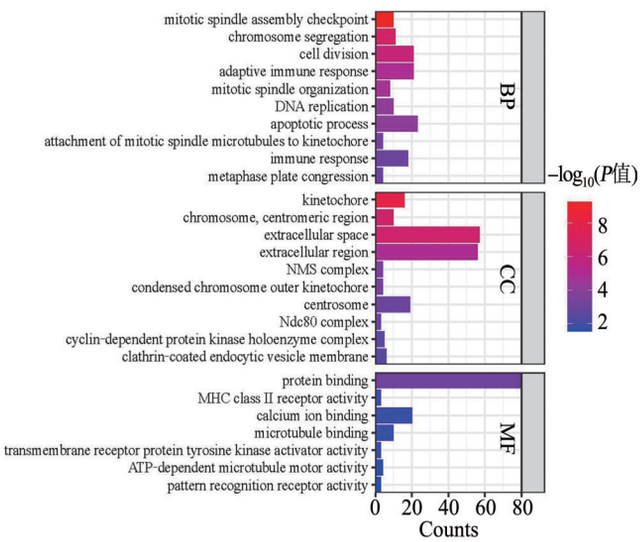
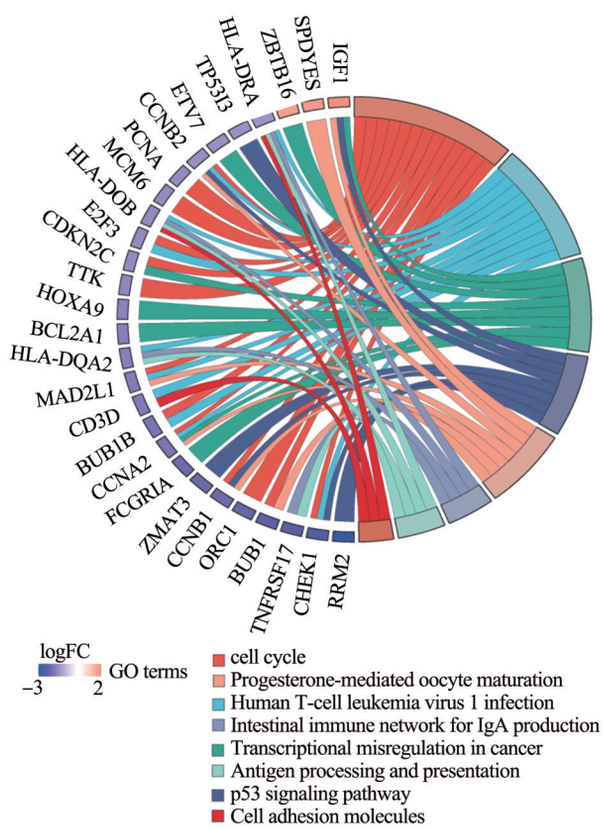


图3 GO功能分析(颜色深浅表示*P*值高低)

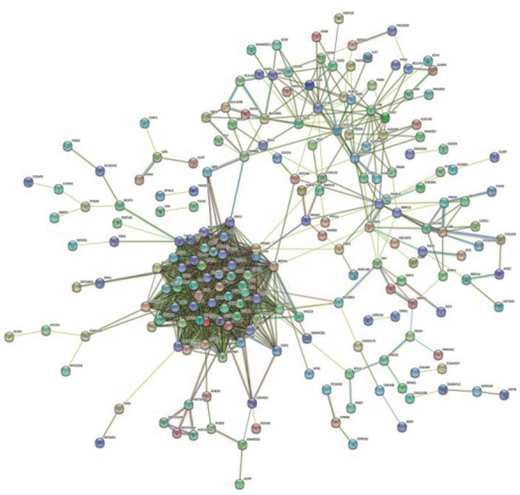


注:左半边表示参与GO term的基因,并按照logFC值排列,颜色深浅代表变化倍数;右半边表示GO富集分析term按照强弱变化顺序

图4 KEGG富集通路分析及相关基因

2.3　PPI网络生成及关键基因筛选

利用STRING数据库构建肝纤维化中差异表达基因表达产物的PPI网络(图5)。使用Cytoscape可视化软件根据Degree值绘制PPI网络可视化图(图6)。利用Cytoscape软件中MCODE插件,根据边和节点的关系,建立关键蛋白模块PPI网络(图7a)。此外,使用CytoHubba插件利用MCC算法筛选排名前5的关键基因,分别为:TTK、KIF2C、ASPM、DLGAP5、PBK,其相互作用关系见图7b。



注:圆圈代表基因;线条代表基因之间蛋白的相互作用;线条颜色代表蛋白之间相互作用的证据

图5　PPI网络分析图

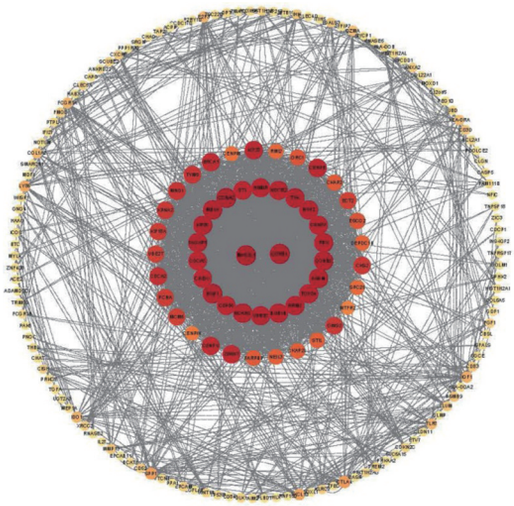
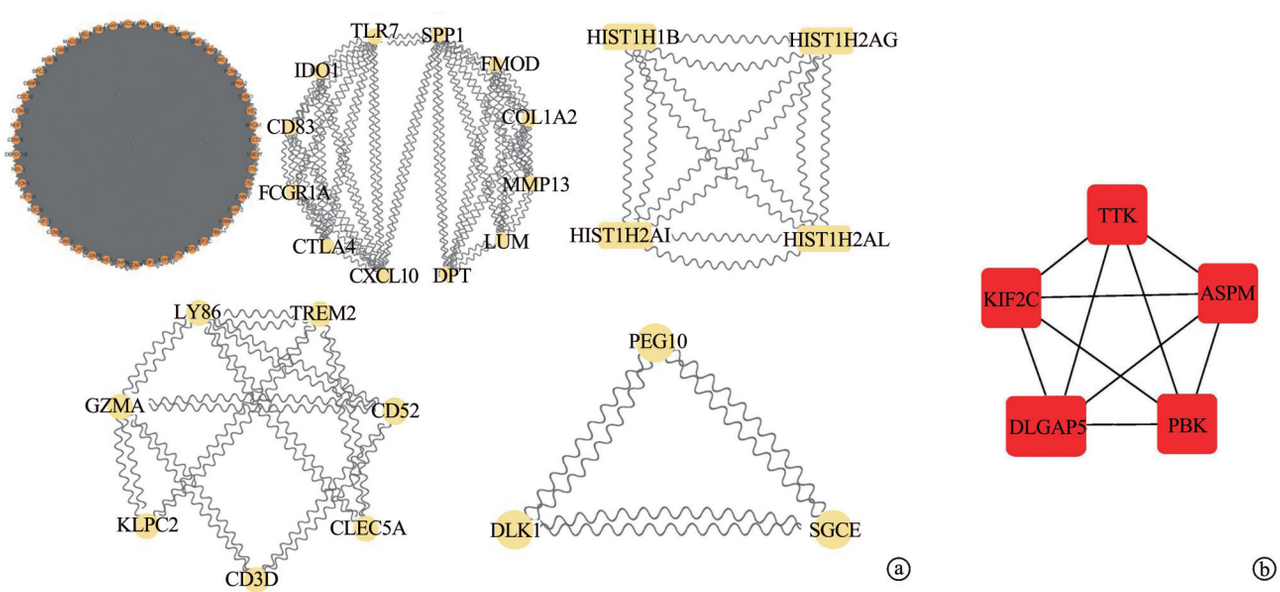


图6　通过Cytoscape软件可视化PPI网络的结果

3　讨论

肝纤维化是一个重大的全球公共卫生健康问题,肝纤维化进展到肝硬化和/或肝细胞癌是影响患者生活质量及预后的主要因素[9]。本研究运用生物信息学方法分析了肝纤维化患者的差异表达基因,使用GO富集分析和KEGG信号通路分析揭示了差异表达基因主要的生物学功能,发现了差异表达基因在肝纤维化发生发展中可能发挥的作用,有助于探索肝纤维化药物治疗的新靶点。

本研究通过KEGG信号通路分析发现肝纤维化差异表达基因富集在细胞周期信号通路。细胞周期信号通路是发生肝纤维化相关信号通路共同交汇的通路之一。Cyclin E1(CcnE1)是一种E型细胞周期蛋白,其在HSC中大量表达,使细胞周期活性增加,参与HSC的活化与增殖,促进细胞外基质合成和肝纤维



a:关键蛋白模块;b:排名前5的关键基因

图7　PPI网络5个模块及hub基因

化[10]。随后有研究证明,抑制肝细胞和HSC中CcnE1表达和细胞周期活性可显著改善肝纤维化[11]。免疫相关途径可能促进了肝细胞癌的发展,IgA生成途径的肠道免疫网络信号通路参与了肝癌细胞的恶性生物学行为,有助于细胞的增殖和迁移,抑制该信号通路的激活可能是治疗肝细胞癌的潜在机制[12]。孕酮介导的卵母细胞成熟信号通路与肝细胞癌的发生发展密切相关[13-14]。抗原处理和呈递信号通路通过影响炎症反应促进丙型肝炎病毒致癌过程[15]。HOXA9具有介导细胞分化、凋亡、增殖、侵袭、转移及代谢等功能[16]。本研究中HOXA9富集在癌症转录失调信号通路上,可能作为研究肝纤维化的潜在靶点。细胞黏附分子如钙黏蛋白黏附家族、整合素家族、免疫球蛋白超家族以及选择素等形成了细胞-细胞和细胞-基质黏附[17]。在肝纤维化中,整合素是ECM、炎性细胞、成纤维细胞和实质细胞之间连接的主要节点,与组织纤维化的启动、维持密切相关[18]。细胞黏附分子与肝纤维化相互影响,其能够通过产生转化生长因子-β(transforming growth factor beta,TGF-β)或介导白细胞迁移促进纤维化,肝慢性炎症和纤维化过程中细胞黏附分子的表达水平会上调。整合素和纤维化的ECM促进TGF-β的释放,TGF-β继而上调整合素的表达并激活HSC分化为肌成纤维细胞,合成更多的纤维化ECM,进入组织纤维化的循环。研究发现,整合素抑制剂可在体内下调TGF-β介导的信号通路,从而减少肝纤维化的发生[19]。大多数研究发现上述通路与肝癌的发生发展有关,而与肝纤维化的研究较少,肝纤维化中上述信号通路及差异表达基因可能成为肝纤维化治疗的潜在靶点。

TTK蛋白激酶由人单极纺锤体1基因编码,即单极纺锤体1激酶,对于有丝分裂检查点信号传导和染色体稳定性至关重要。有丝分裂检查点可控制细胞有丝分裂过程[20]。TTK以p53依赖性方式激活AKT途径促进细胞增殖和迁移,进而促进肝细胞癌的发生,在肝细胞癌中起着重要作用[21]。TTK高表达的肝细胞癌患者生存率较低,抑制TTK高表达能有效抑制肝细胞癌的发展[22-23]。ASPM即异常纺锤体样小头畸形相关基因,其高表达可能与乙型肝炎的恶性进展有关,并且与肝细胞癌的预后不良有关[24]。KIF2C是一种重要的有丝分裂调节因子,在有丝分裂过程中调节细胞周期[25]。KIF2C与各种细胞周期相关蛋白相互作用,促进细胞生长。KIF2C过表达上调了细胞增殖和细胞周期的关键调节因子PCNA和CDC20的表达,通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)途径促进肝癌细胞增殖、迁移和侵袭,最终促进肝细胞癌生长和转移,并与预后不良相关[26-27]。DLGAP5在肝细胞癌中的发展分子机制研究有限,DLGAP5参与细胞周期调节,与肝细胞癌患者的总生存期显著相关,可能是肝细胞癌的潜在生物标志物[28]。PBK是MAPK家族的丝氨酸-苏氨酸激酶,可调节细胞生存、增殖、生长、凋亡和炎症[29]。PBK在肝细胞癌中的表达与免疫细胞浸润呈正相关,其高表达与较短生存期相关,有助于预测癌症预后[30]。本研究确定的关键基因更多地集中在肝纤维化领域,而较少集中在肝细胞癌领域,这些基因有望成为肝纤维化药物治疗的新靶点。

综上,本研究确定了肝纤维化399个差异表达基因,成功构建了肝纤维化中差异表达基因的PPI网络,并筛选出可能参与肝纤维化过程的5个关键基因,为寻找肝纤维化新的治疗靶点提供了思路,但未来需要通过实验研究来验证该结论。

[参考文献]

[1] Barcena-Varela M, Colyn L, Fernandez-Barrena MG. Epigenetic mechanisms in hepatic stellate cell activation during liver fibrosisand carcinogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(10): 2507. doi: 10.3390/ijms 20102507.

[2] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 37-55. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002.

[3] Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 121: 27-42. doi: 10.1016/j.addr.2017.05.007.

[4] Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. Cells, 2020, 9(4): 875. doi: 10.3390/cells9040875.

[5] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(3): 151-166. doi: 10.1038/s41575-020-00372-7.

[6] Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 44-57. doi: 10.1038/nprot.2008.211.

[7] Sherman BT, Hao M, Qiu J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): 216-221. doi: 10.1093/nar/gkac194.

[8] Szklarczyk D, Gable AL, Nastou KC, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): 605-612. doi: 10.1093/nar/gkaa1074.

[9] D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated

cirrhosis[J]. Hepatol Int, 2018, 12(Suppl 1): 34-43. doi: 10.1007/s12072-017-9808-z.

[10] Nevzorova YA, Bangen JM, Hu W, et al. Cyclin E1 controls proliferation of hepatic stellate cells and is essential forliver fibrogenesis in mice [J]. Hepatology, 2012, 56(3): 1140-1149. doi: 10.1002/hep.25736.

[11] Bangen JM, Hammerich L, Sonntag R, et al. Targeting CCl(4)-induced liver fibrosis by RNA interference-mediated inhibition of cyclin E1 in mice[J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1242-1257. doi: 10.1002/hep.29275.

[12] Yang Z, Tao Y, Xu X, et al. Bufalin inhibits cell proliferation and migration of hepatocellular carcinomacells via APOBEC3F induced intestinal immune network for IgA production signalingpathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(3): 2124-2131. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.07.169.

[13] Chen QF, Xia JG, Li W, et al. Examining the key genes and pathways in hepatocellular carcinoma development fromhepatitis B virus-positive cirrhosis[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 4940-4950. doi: 10.3892/mmr.2018.9494.

[14] Jin B, Wang W, Du G, et al. Identifying hub genes and dysregulated pathways in hepatocellular carcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(4): 592-601.

[15] Zhang C, Peng L, Zhang Y, et al. The identification of key genes and pathways in hepatocellular carcinoma by bioinformatics analysis of high-throughput data[J]. Med Oncol, 2017, 34(6): 101. doi: 10.1007/s12032-017-0963-9.

[16] Li B, Huang Q, Wei GH. The role of HOX transcription factors in cancer predisposition and progression[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(4): 528. doi: 10.3390/cancers11040528.

[17] Jiang WG. Cell adhesion molecules in the formation of liver metastasis [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 1998, 5(4): 375-382. doi: 10.1007/s005340050061.

[18] Conroy KP, Kitto LJ, Henderson NC. alphav integrins: key regulators of tissue fibrosis[J]. Cell Tissue Res, 2016, 365(3): 511-519. doi: 10.1007/s00441-016-2407-9.

[19] Rahman SR, Roper JA, Grove JI, et al. Integrins as a drug target in liver fibrosis[J]. Liver Int, 2022, 42(3): 507-521. doi: 10.1111/liv.15157.

[20] Jelluma N, Brenkman AB, van den Broek NJ, et al. Mps1 phosphorylates Borealin to control Aurora B activity and chromosome alignment [J]. Cell, 2008, 132(2): 233-246. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.046.

[21] Liu X, Liao W, Yuan Q, et al. TTK activates Akt and promotes proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells [J]. Oncotarget, 2015, 6(33): 34309-34320. doi: 10.18632/oncotarget.5295.

[22] Lei X, Zhang M, Guan B, et al. Identification of hub genes associated with prognosis, diagnosis, immuneinfiltration and therapeutic drug in liver cancer by integrated analysis[J]. Hum Genomics, 2021, 15(1): 39. doi: 10.1186/s40246-021-00341-4.

[23] Chan CY, Chiu DK, Yuen VW, et al. CFI-402257, a TTK inhibitor, effectively suppresses hepatocellular carcinoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(32): e2119514119. doi: 10.1073/pnas.2119514119.

[24] Tan S, Chen W, Kong G, et al. ASPM may be related to the malignant progression of hepatitis B and is associated with a poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Front Bioinform, 2022, 2: 871027. doi: 10.3389/fbinf.2022.871027.

[25] Howard J, Hyman AA. Microtubule polymerases and depolymerases [J]. Curr Opin Cell Biol, 2007, 19(1): 31-35. doi: 10.1016/j.ceb.2006.12.009.

[26] Ding Q, Jiang C, Zhou Y, et al. Kinesin family member 2C promotes hepatocellular carcinoma growth and metastasis via activating MEK/ERK pathway[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2021, 85(11): 2241-2249. doi: 10.1093/bbb/zbab154.

[27] Zhang GP, Shen SL, Yu Y, et al. Kinesin family member 2C aggravates the progression of hepatocellular carcinomaand interacts with competing endogenous RNA [J]. J Cell Biochem, 2020, 121(11): 4419-4430. doi: 10.1002/jcb.29665.

[28] Hao L, Li S, Peng Q, et al. Anti-malarial drug dihydroartemisinin downregulates the expression levels of CDK1 and CCNB1 in liver cancer[J]. Oncol Lett, 2021, 22(3): 653. doi: 10.3892/ol.2021.12914.

[29] Zhao R, Choi BY, Wei L, et al. Acetylshikonin suppressed growth of colorectal tumour tissue and cells by inhibiting the intracellular kinase, T-lymphokine-activated killer cell-originated protein kinase [J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(10): 2303-2319. doi: 10.1111/bph.14981.

[30] Liu Y, Xiang J, Peng G, et al. Omics- and pharmacogenomic evidence for the prognostic, regulatory, and immune-related roles of PBK in a pan-cancer cohort [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 785370. doi: 10.3389/fmolb.2021.785370.

(编辑:贺绍梅)