

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.04.023

基于生物数据挖掘分析 PTX3 在非小细胞肺癌中的表达 及其与预后的关系*

李雪纯¹ 姜舒¹ 陈铮¹ 王恩杰¹ 辛勇^{2Δ}

(1 徐州医科大学研究生院 江苏徐州 221004; 2 徐州医科大学附属医院肿瘤放疗科 江苏徐州 221000)

摘要目的:探讨正五聚素蛋白 3 (PTX3) 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中的表达及预后意义。**方法:**运用 Oncomine、GEPIA 分析 PTX3 在 NSCLC 组织中的表达情况, 通过 GEPIA 分析 PTX3 表达与 NSCLC 患者生存期的相关性, 利用 CCLE 分析 PTX3 在 NSCLC 细胞系中的表达水平, 从 CCLE 下载 NSCLC 相关基因芯片并用 R 语言筛选 PTX3 共表达基因, 利用基因本体 (GO) 和 KEGG 信号通路分析对 PTX3 相关共表达基因进行功能注释。**结果:**Oncomine 和 GEPIA 数据库中分析显示 PTX3 基因在 NSCLC 组织中显著低表达 ($P < 0.05$); 利用 GEPIA 数据库生存分析功能发现, PTX3 高表达与 NSCLC 预后呈负相关 ($P < 0.05$); 在 CCLE 数据库里利用 R 软件共筛选出 105 个 NSCLC 中与 PTX3 共表达的基因, GO 功能富集分析表明, PTX3 相关性蛋白主要定位于黏着斑、细胞-基质黏着连接及细胞间连接等, 主要参与细胞外基质、细胞外结缔组织、细胞-基质粘附及上皮细胞发育等生物过程。KEGG 分析显示 PTX3 共表达基因主要参与紧密连接、调节肌动蛋白骨架及 JAK-STAT 信号通路等。**结论:**PTX3 基因在 NSCLC 组织中低表达, PTX3 表达与 NSCLC 患者预后相关, 可能作为 NSCLC 患者预后评估的分子标志物之一。

关键词:非小细胞肺癌; PTX3; 预后; 数据挖掘; GEPIA

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)04-707-06

Analysis of PTX3 Expression in Non-small Cell Lung Cancer and Its Relationship with Prognosis Based on Biological Data Mining*

LI Xue-chun¹, JIANG Shu¹, CHEN Zheng¹, WANG En-jie¹, XIN Yong^{2Δ}

(1 Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221004, China;

2 Department of Tumor Radiotherapy, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective To investigate the expression and prognostic significance of Pentraxin 3 (PTX3) in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Oncomine and GEPIA were used to analyze the expression of PTX3 in NSCLC tissues. GEPIA was used to analyze the correlation between PTX3 expression and survival time of NSCLC patients. CCLE was used to analyze the expression level of PTX3 in NSCLC cell lines. NSCLC related gene chips were downloaded from CCLE and PTX3 co expressed genes were screened by R language. Gene Ontology (GO) and KEGG signaling pathway analysis were used to annotate PTX3 related coexpression genes. **Results:** Analysis of Oncomine and GEPIA databases showed significantly lower expression of PTX3 gene in NSCLC tissues ($P < 0.05$). By using the GEPIA database survival analysis function, PTX3 high expression was negatively correlated with NSCLC prognosis ($P < 0.05$). In CCLE database, using R software were screened in 105 NSCLC with PTX3 expression of genes, GO function enrichment analysis showed that correlation PTX3 protein mainly locate in gelling spot, cell-matrix adhesive connection and the connection between cells and so on, mainly involved in the extracellular matrix, extracellular connective tissue, cell-matrix adhesion and the development of epithelial cells such as biological processes. KEGG analysis showed that PTX3 co-expressed genes were mainly involved in tight binding, regulation of actin skeleton and JAK-STAT signaling pathway. **Conclusions:** PTX3 gene is lowly expressed in NSCLC tissue, and the PTX3 expression is associated with the prognosis of NSCLC patients, which may be used as one of the molecular markers for the prognosis evaluation of NSCLC patients.

Key words: Non-small cell lung cancer; PTX3; Prognosis; Data mining; GEPIA

Chinese Library Classification (CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)04-707-06

前言

肺癌是目前最常见的恶性肿瘤, 2018 年全球癌症统计结

果显示, 肺癌新发病例约 210 万例, 死亡病例 180 万例, 发病率和死亡率均居全部恶性肿瘤的第 1 位^[1]。根据病理类型, 肺癌可分为非小细胞肺癌 (NSCLC) 和小细胞肺癌, 其中 NSCLC 约占

* 基金项目: 江苏省人社厅第十四批 " 六大人才高峰 " 高层次人才项目资助 (WSN-121)

作者简介: 李雪纯 (1992-), 女, 硕士研究生, 从事肿瘤放疗的研究, E-mail: lixuechun2162021@163.com

Δ 通讯作者: 辛勇 (1975-), 男, 博士, 副主任医师, 从事肿瘤放射治疗的研究, E-mail: deep369@163.com

(收稿日期: 2021-05-06 接受日期: 2021-05-31)

全部肺癌患者的 85%。尽管随着精准医疗的不断发展,分子靶向治疗及免疫治疗在 NSCLC 中取得了较大发展,但由于多数患者确诊时分期较晚,NSCLC 患者 5 年生存率仍不足 20%^[2]。因此利用生物大数据发现并探索新的分子生物学标志物和治疗干预靶点对于肿瘤的早期诊断及精准治疗具有重要临床价值。正五聚素蛋白家族是一种高度保守的多功能可溶性模式识别分子,其在生物的先天气体防御和组织稳态方面发挥重要作用^[3]。正五聚素蛋白 3(PTX3)是 Pentraxin 家族中的长链正五聚素蛋白亚家族,近年来受到越来越多的关注^[4,5]。PTX3 作为一种可溶性模式识别分子,具有多种生物学活性,例如 PTX3 可以通过非钙离子依赖性途径与补体 C1q 结合,启动补体激活的经典途径^[6],同时 PTX3 还可以与 Fc γ 受体结合,发挥调理素作用,从而增强抗原提呈细胞对病原体的识别和吞噬作用^[7]。近年来越来越多的证据表明 PTX3 对肿瘤生物学的各个方面也产生重要影响,其中包括肿瘤发生、转移播散、血管生成和免疫调节等^[8,9]。有研究显示 PTX3 的异常表达与结直肠癌^[10]、前列腺癌^[11]、肾透明细胞癌^[12]预后相关,但目前关于 PTX3 在 NSCLC 中的相关报道较少。因此,本研究拟通过利用 Oncomine、GEPIA 及 CCLE 数据库挖掘现有的 NSCLC 数据信息,综合分析 PTX3 在 NSCLC 中的表达及预后情况,并且通过对其共表达基因进行富集分析来预测相关生物学功能和信号通路,为进一步探究其在 NSCLC 发生发展中的作用机制提供参考。

1 材料与方法

1.1 Oncomine 数据库提取数据

从 Oncomine 数据库中提取 PTX3 基因在 NSCLC 中的表达数据。检索条件如下:(1)Analysis Type: Cancer vs Normal Analysis;(2)Gene: PTX3;(3)Cancer Type: Lung Cancer;(4)Sample Type: Clinical Specimen;(5)Date Type: mRNA;(6)数据集筛选标准 fold change 2, gene rank=Top 10%, P value<1E-4。

1.2 GEPIA 数据库提取数据

GEPIA 是基于 GTEx 和 TCGA 数据库的 RNA 测序数据库。本研究中联合使用 TCGA 和 GTEx 数据,用以分析 PTX3 在 NSCLC 中的表达情况以及分析生存状况。筛选条件为:(1)Gene: PTX3;(2)Expression DIY: Expression on Box Plots;(3)Matched normal data: TCGA normal and GTEx data;(4)Datasets selection: LUAD, LUSC。生存分析条件:(1)Datasets selection: LUAD, LUSC;(2)Methods: overall survival;(3)Group cutoff: Median。

1.3 CCLE 数据库提取数据

本研究通过使用 CCLE 数据库分析 PTX3 在 NSCLC 细胞系中的表达,并提取 CCLE_RNAseq_genes_rpk_m_20180929 数据集,应用 R 软件对该数据集进行共表达基因分析,设置筛选条件:Person 相关系数>0.4, P <0.001。

1.4 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析

本研究利用 R 软件中 Bioconductor 函数包对 PTX3 共表达基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,分析筛选条件为:FDR<0.05 和 P <0.05。

1.5 统计学方法

正常肺组织与 NSCLC 组织中 PTX3 基因表达为符合正态

分布的计量资料,其差异采用 t 检验。临床不同分期之间 PTX3 基因表达比较分析采用单因素方差分析。PTX3 表达与 NSCLC 预后关系采用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Log-rank 检验。以 P <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTX3 基因在 NSCLC 中的表达

Oncomine 数据库中有 PTX3 基因的癌组织、正常组织差异表达分析结果共有 419 项,其中在癌组织中显著高表达的有 8 项,显著低表达的有 19 项。根据设置的筛选条件,有 1 项分析结果显示 PTX3 基因在 NSCLC 组织中显著低表达。该数据集分析了 92 个样本,其中肺鳞癌 27 例,正常肺组织 65 例,结果如图 1 所示,PTX3 在肺鳞癌中转录水平较正常肺组织表达量要显著降低(P <0.05),差异具有统计学意义。通过 GEPIA 数据库分析来自 TCGA 和 GTEx 数据库的 1654 个样本,其中分别比较了 486 例肺鳞癌和 338 例正常肺组织,483 例肺腺癌和 347 例正常肺组织的 PTX3 表达,结果如图 2 所示,PTX3 在肺鳞癌和肺腺癌中转录水平较正常肺组织表达量均明显下降(P <0.05)。

2.2 PTX3 基因表达水平与 NSCLC 临床病理分期的关系

在 GEPIA 中分析 PTX3 基因表达与肺腺癌和肺鳞癌临床病理分期的关系,结果如图 3 所示,在肺鳞癌中不同的肿瘤分期各组间 PTX3 mRNA 表达无统计学差异($F=1.42$, $P=0.235$),而在肺腺癌中不同的肿瘤分期各组间 PTX3 mRNA 表达差异存在统计学意义($F=2.85$, $P=0.0371$)。

2.3 PTX3 表达水平与 NSCLC 患者预后的关系

在 GEPIA 中分析 PTX3 表达水平与 NSCLC 患者预后的关系,分别对 478 例肺鳞癌患者(PTX3 高表达 238 例,PTX3 低表达患者 240 例)和 475 例肺腺癌患者(PTX3 高表达 239 例,PTX3 低表达患者 236 例)进行生存预后分析,得到总体生存期(OS)曲线,结果如图 4 所示:肺鳞癌患者中 PTX3 高表达组 OS 低于低表达组($HR=1.6$, \log -rank $P=0.00062$),肺腺癌患者中 PTX3 高表达组 OS 低于低表达组($HR=1.4$, \log -rank $P=0.037$),两组均具有统计学差异。

2.4 PTX3 在 NSCLC 细胞系中的表达情况

利用 CCLE 数据库分析 PTX3 基因在肿瘤细胞系中的表达情况,结果如图 5 所示,在 40 种肿瘤细胞系中,PTX3 在 NSCLC 细胞系中表达水平排名第 19,提示 PTX3 在 NSCLC 细胞系中低表达。

2.5 PTX3 相关共表达基因

利用 R 软件共筛选出 105 个同 PTX3 共表达的基因。其中选取前 20 个同 PTX3 表达呈显著负相关、正相关的基因进行热图绘制,如图 6 所示。同 PTX3 呈正相关的基因有 MAP7D3、LOX、SERPINE1、COL13A1、PXK、NMT2、EVI2A、COL6A2、HTR7、RP11-221N13.3、STK10、AXL、ADAMTS12、CD44、MIR_146A、TMEM200A、ATG7、LINC00941、SH2B3 和 TMEM158 等。同 PTX3 呈负相关的基因有 LLGL2、MYH14、CAMSAP3、RP11-465N4.5、CCDC64、BRI3BP、SPIRE2、RP11-465N4.4、PFKFB2、CGN、OVOL2、RAP1GAP、MAP7、KIAA1598、RP3-406A7.7、AP000347.4、BCDIN3D、TJP3、

JAG2 和 CLDN3 等。

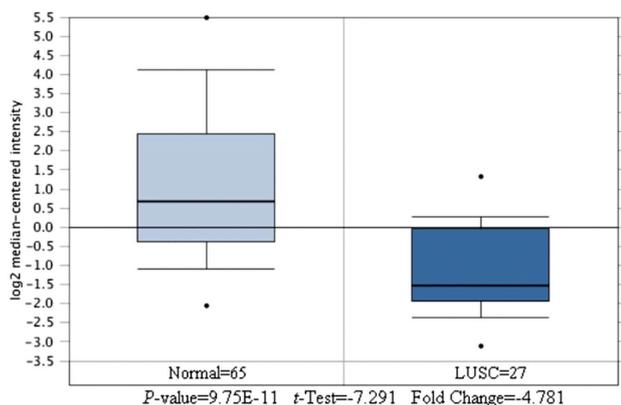


图 1 Oncomine 数据库中 PTX3 在肺鳞癌数据集中的表达

Fig.1 Expression of PTX3 in Oncomine database in lung squamous cell carcinoma dataset

Note: LUSC is squamous cell carcinoma of the lung.

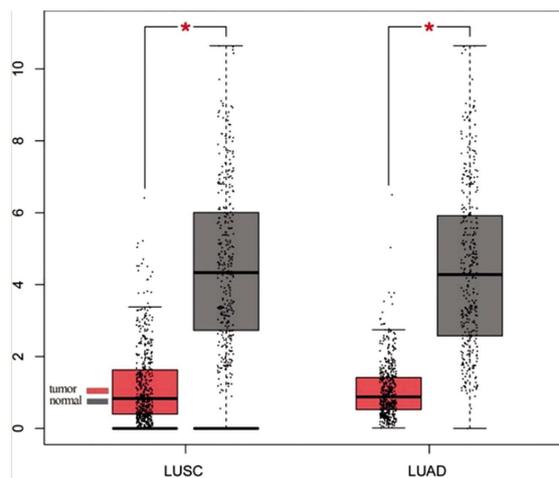


图 2 GEPIA 数据库中 PTX3 在 NSCLC 与正常肺组织中的表达差异

Fig. 2 Difference of PTX3 expression in GEPIA database between NSCLC and normal lung tissue

Note: LUSC is squamous cell carcinoma of the lung, LUAD is adenocarcinoma of the lung.

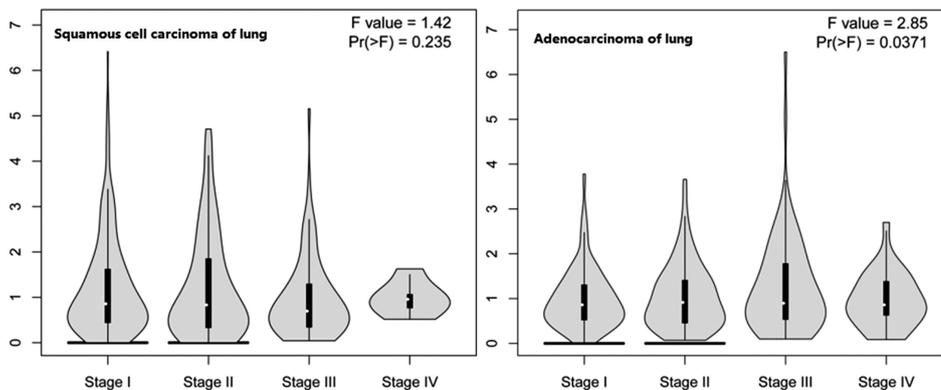


图 3 GEPIA 数据库中 PTX3 在 NSCLC 不同临床分期中的表达情况

Fig.3 PTX3 expression in different clinical stages of NSCLC in GEPIA database

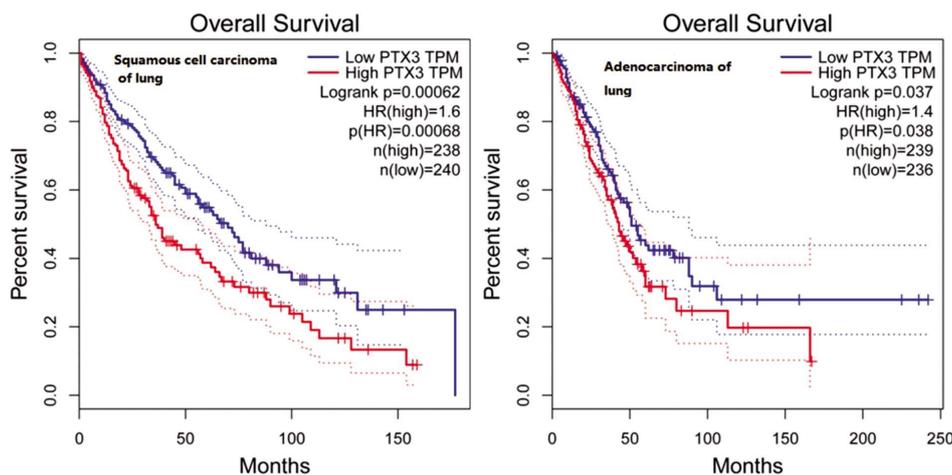


图 4 GEPIA 数据库中 NSCLC 患者 PTX3 表达的总生存期曲线

Fig.4 Overall survival curve of PTX3 expression in NSCLC patients in GEPIA database

2.6 PTX3 共表达基因 GO 功能富集和 KEGG 信号通路富集分析

为了进一步探讨 PTX3 基因在 NSCLC 中的潜在机制,本研究对 PTX3 共表达基因进行 GO 功能富集和 KEGG 信号通路富集分析。GO 功能富集分析如图 7 所示,细胞定位分析显

示 PTX3 相关性蛋白主要定位于黏着斑、细胞 - 基质黏着连接及细胞间连接等。生物学过程分析结果显示 PTX3 相关性蛋白主要参与细胞外基质、细胞外结缔组织、细胞 - 基质粘附及上皮细胞发育等。KEGG 信号通路富集分析如图 8 所示,PTX3 共表达基因主要参与紧密连接、调节肌动蛋白骨架及 JAK-STAT

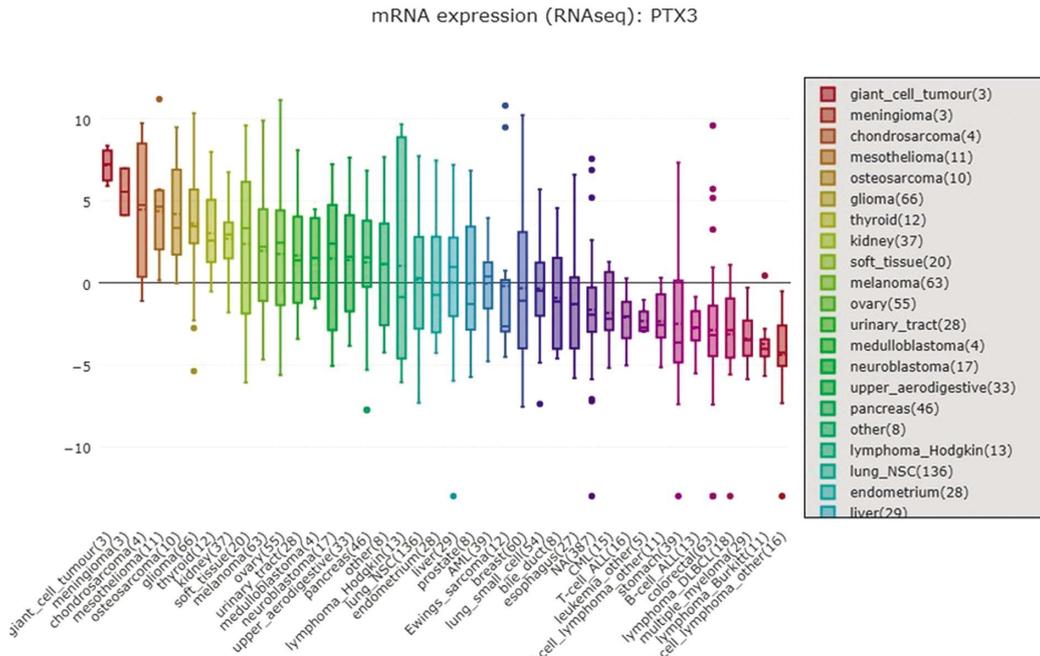


图 5 CCLE 数据库中 PTX3 基因在不同肿瘤细胞系中的表达

Fig.5 Expression of PTX3 gene in different tumor cell lines in CCLE database

信号通路等。

3 讨论

2019 年国家癌症中心数据显示:2015 年我国新发肺癌病例约为 78.7 万例,死亡病例约为 63.1 万例,发病率和死亡率均居我国恶性肿瘤的第 1 位^[13]。NSCLC 是肺癌最常见的类型,其中肺鳞癌和肺腺癌占据了主要部分。目前对于 NSCLC 发病机制的探索、寻找新的治疗靶点及预后评估生物标志物的研究成为了目前的研究热点。PTX3 作为一种多功能可溶性模式识别分子,广泛存在于多种细胞中,包括巨噬细胞、中性粒细胞、成纤维细胞和内皮细胞等^[14-16]。Song 等通过体内实验证明 PTX3 可以通过诱导上皮间质转换促进肝癌细胞增殖和转移,并且 PTX3 的表达水平可作为肝癌预后的独立危险因素^[17]。Cui 等研究发现 PTX3 参与了胃癌细胞系的迁移、侵袭和上皮间质转换等过程^[18]。此外,有研究表明在体内和体外实验中,过表达

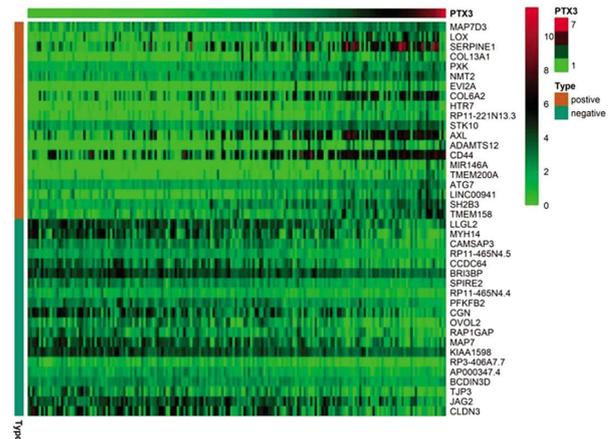


图 6 PTX3 在 NSCLC 中共表达基因热图

Fig.6 Heat map of PTX3 co-expression genes in NSCLC

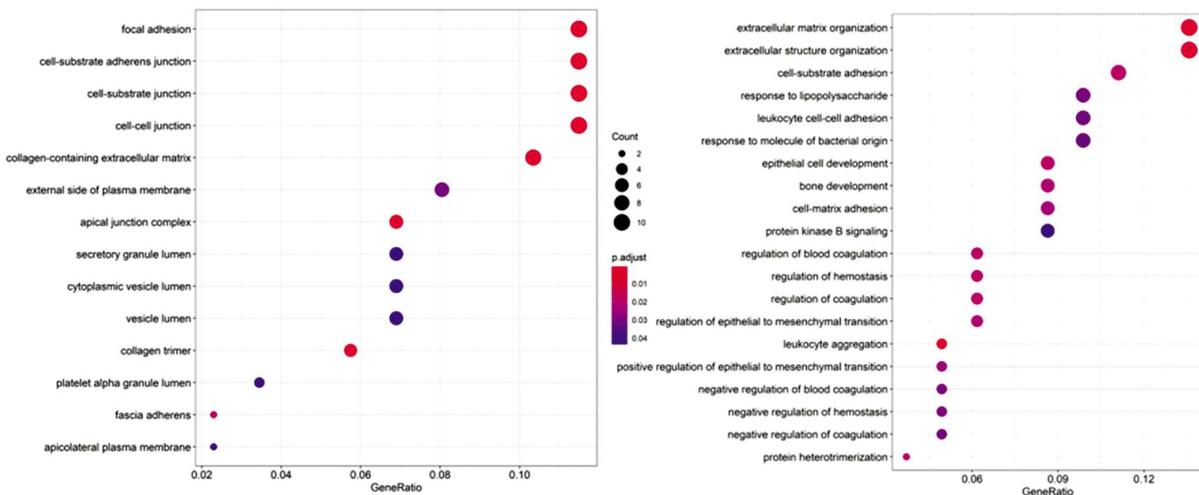


图 7 PTX3 共表达基因的 GO 功能富集分析

Fig. 7 GO function enrichment analysis of PTX3 co-expressed genes

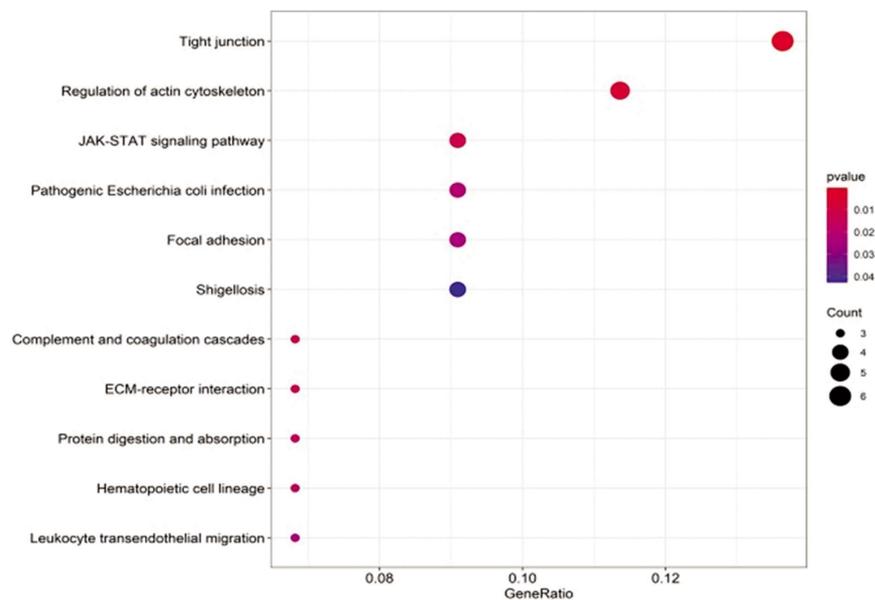


图 8 PTX3 共表达基因的 KEGG 信号通路分析

Fig.8 KEGG signaling pathway analysis of PTX3 co-expressed genes

PTX3 可以显著降低纤维肉瘤细胞的增殖能力和致瘤性^[19]。

随着大数据时代的发展,生物信息学数据库现已在医学领域得到广泛使用,DNA 微阵列技术促进了癌症基因组分析的高速发展,产生了大量的生物信息学数据^[20-22]。Oncomine 数据库是全球最大的癌基因芯片数据库和整合数据挖掘平台^[23-25]。该数据库目前已经收集了包含 19 种不同癌症类型在内的 715 个基因表达数据集,86 733 个癌症组织和正常组织的样本数据^[26]。GEPIA 数据库是由北京大学开发的,基于 TCGA 和 GTEx 数据库的可视化癌症大数据分析平台。其收集了 9 736 个肿瘤组织样本,8 587 个正常组织样本的 RNA 测序表达数据,包含 33 种不同类型癌症^[27]。本研究先利用 Oncomine 数据库挖掘了 PTX3 基因在 NSCLC 组织和正常肺组织的差异表达情况,结果发现在 92 例样本中,PTX3 基因在肺鳞癌组织中显著低表达,且差异具有统计学意义。此外,我们又通过 GEPIA 数据库进一步进行验证,通过分析来自 TCGA 和 GTEx 数据库的 1654 个样本,其中包含 486 例肺鳞癌和 483 例肺腺癌样本,结果显示 PTX3 在肺鳞癌和腺癌中转录水平较正常肺组织表达量均明显下降。同时我们利用 GEPIA 数据库通过细化研究对象的临床分期,结果发现对于肺腺癌样本,在不同分期的亚组间 PTX3 mRNA 表达差异无统计学意义,而在肺鳞癌中不同分期的亚组间 PTX3 mRNA 表达差异存在统计学意义,其中 IV 期 PTX3 表达水平下降较前下降,可能是因为 IV 期的患者为肺癌晚期接近死亡,继续入院治疗者较少,导致样本的选择偏倚。此外,本研究还利用 GEPIA 数据库探索了 PTX3 表达水平与 NSCLC 患者预后的关系。通过对 238 例 PTX3 高表达与 240 例 PTX3 低表达的肺鳞癌患者及 239 例 PTX3 高表达与 236 例 PTX3 低表达的肺腺癌患者进行生存预后分析,结果显示:不论在肺鳞癌和肺腺癌患者中,PTX3 高表达组 OS 均低于低表达组,表明在肺鳞癌和肺腺癌患者中 PTX3 高表达与预后呈负相关。同时,在两组中 PTX3 高表达组 OS 的 HR 值分别为 1.6 和 1.4,表明 PTX3 是肺鳞癌和肺腺癌的危险因素。据文献

报道,癌症中表达显著降低的基因通常作为癌症的保护因素^[28],但我们的研究结果与此不符。对此我们有以下思考:PTX3 在 NSCLC 组织中表达显著低于正常组织,但在不同分期的肺癌亚组间基本无表达差异,这提示 PTX3 表达降低在 NSCLC 发生初期发挥关键作用,但随着 NSCLC 进展,PTX3 在一定水平的表达对肿瘤生长反而是有利的,因此 PTX3 相对高表达的 NSCLC 患者预后较差。

最后,我们利用 CCLE 数据库分析了 PTX3 在 NSCLC 细胞系中的表达,同时筛选出其共表达基因并进行了 GO 和 KEGG 富集分析。CCLE 数据库是 Broad 研究所牵头发起的一项肿瘤基因组学研究项目,其收集整理了 1000 多个肿瘤细胞系的组学数据^[29-31]。本研究通过挖掘 CCLE 数据库,结果显示 PTX3 在 NSCLC 细胞系中呈低表达,同时 GO 和 KEGG 富集分析表明:PTX3 相关性蛋白主要定位于黏着斑、细胞-基质黏着连接及细胞间连接等,其主要参与细胞外基质、细胞外结缔组织、细胞-基质粘附及上皮细胞发育等,并且 PTX3 共表达基因主要参与紧密连接、调节肌动蛋白骨架及 JAK-STAT 信号通路等。有研究表明 JAK-STAT 通路的异常活化与肺癌的发生、发展有重要关系^[32-34]。

综上所述,充分利用多种生物数据库进行大数据挖掘,我们发现 PTX3 在 NSCLC 组织中显著低表达,且 PTX3 高表达与预后呈负相关,因此 PTX3 可作为 NSCLC 预后的生物标志物,同时本研究为后续进行更深入的机制研究提供一定的依据。

参考文献 (References)

- 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
- Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(5): 363-385
- Wu Q, Cao F, Tao J, et al. Pentraxin 3: A promising therapeutic target for autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(12): 102584

- [4] Domínguez-Vivero C, Leira Y, López-Ferreiro A, et al. Pentraxin 3 (PTX3): A Molecular Marker of Endothelial Dysfunction in Chronic Migraine[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 849
- [5] Dervisoglu P, Elmas B. Pentraxin 3 as a Marker for Cardiovascular Disease Risk in Overweight and Obese Children[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2021, 37(2): 177-183
- [6] Inforzato A, Doni A, Barajon I, et al. PTX3 as a paradigm for the interaction of pentraxins with the complement system [J]. *Semin Immunol*, 2013, 25(1): 79-85
- [7] Chen W, Pilling D, Gomer RH. C-reactive protein (CRP) but not the related pentraxins serum amyloid P and PTX3 inhibits the proliferation and induces apoptosis of the leukemia cell line Mono Mac 6[J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 47
- [8] Giacomini A, Ghedini GC, Presta M, et al. Long pentraxin 3: A novel multifaceted player in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1869(1): 53-63
- [9] Annese T, Ronca R, Tamma R, et al. PTX3 Modulates Neovascularization and Immune Inflammatory Infiltrate in a Murine Model of Fibrosarcoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4599
- [10] Liu B, Zhao Y, Guo L. Increased serum pentraxin-3 level predicts poor prognosis in patients with colorectal cancer after curative surgery, a cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(40): e11780
- [11] Stallone G, Cormio L, Netti GS, et al. Pentraxin 3: a novel biomarker for predicting progression from prostatic inflammation to prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(16): 4230-4238
- [12] Netti GS, Lucarelli G, Spadaccino F, et al. PTX3 modulates the immunoflogosis in tumor microenvironment and is a prognostic factor for patients with clear cell renal cell carcinoma [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(8): 7585-7602
- [13] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28
- [14] He D, Yan L. MiR-29b-3p aggravates cardiac hypoxia/reoxygenation injury via targeting PTX3[J]. *Cytotechnology*, 2021, 73(1): 91-100
- [15] 何伟, 邓伟林, 罗江, 等. 急性脑梗死患者血清 RBP、NLR、PTX3 水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(13): 252-255, 2446
- [16] Chen SY, Zhu Y, Zhang Y, et al. HC-HA/PTX3 from amniotic membrane reverts senescent limbal niche cells to Pax6+ neural crest progenitors to support limbal epithelial progenitors [J]. *Stem Cells*, 2021, 39(3): 280-295
- [17] Song T, Wang C, Guo C, et al. Pentraxin 3 overexpression accelerated tumor metastasis and indicated poor prognosis in hepatocellular carcinoma via driving epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cancer*, 2018, 9(15): 2650-2658
- [18] Cui X, Zhang H, Cao A, et al. Cytokine TNF- α promotes invasion and metastasis of gastric cancer by down-regulating Pentraxin3 [J]. *J Cancer*, 2020, 11(7): 1800-1807
- [19] Rodrigues PF, Matarazzo S, Maccarinelli F, et al. Long Pentraxin 3-Mediated Fibroblast Growth Factor Trapping Impairs Fibrosarcoma Growth[J]. *Front Oncol*, 2018, 8(1): 472
- [20] 邱萍英, 许莹, 胡国艳, 等. DNA 微阵列技术在 CYP2C19 基因多态性检测中的应用[J]. *临床检验杂志*, 2014, 32(7): 490-492
- [21] 张晓青, 刘炳亚, 林言箴, 等. DNA 微阵列技术在胃癌研究中的应用[J]. *医学分子生物学杂志*, 2005, 2(3): 214-216
- [22] 王瑾, 许峰. DNA 微阵列技术在癌症研究中的应用 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2006, 33(5): 321-324
- [23] 姚森邦, 王好琪, 刘念礼, 等. 基于 Oncomine 数据库分析 SNRPB 基因在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(6): 958-962
- [24] 陈艳娟, 王子祥, 林泽龙, 等. 基于 Oncomine 和 LinkedOmics 数据库分析 PCMT1 基因在乳腺癌中的表达水平及临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(11): 1877-1880
- [25] 李瑾, 李峰, 殷雪琴, 张琴, 等. 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 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(8): 1350-1353, 1357
- [26] Rhodes DR, Kalyana-Sundaram S, Mahavisno V, et al. Oncomine 3.0: genes, pathways, and networks in a collection of 18,000 cancer gene expression profiles[J]. *Neoplasia*, 2007, 9(2): 166-180
- [27] 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 Res*, 2017, 45(W1): W98-W102
- [28] 闫军浩, 郭魁元, 吴万庆, 等. 基于癌症基因组图谱数据分析筛选结肠癌预后相关长链非编码 RNA[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(17): 3004-3008
- [29] 王文龙, 孔庆志, 卢宏达, 等. 基于多种生物信息学数据库探究 DAP3 基因在乳腺癌中的表达意义及鸦胆子苦素 D 的干预研究 [J]. *康复学报*, 2019, 29(2): 37-43
- [30] Barretina J, Caponigro G, Stransky N, et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity[J]. *Nature*, 2012, 483(7391): 603-607
- [31] 孔娟, 张珍, 郭伟, 等. 利用网络数据库预测脂肪因子 APLN、NUCB2、RARRES2 在胶质母细胞瘤中的表达 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2019, 57(6): 61-67
- [32] Li M, Zheng R, Yuan FL. MiR-410 affects the proliferation and apoptosis of lung cancer A549 cells through regulation of SOCS3/JAK-STAT signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(22): 11462
- [33] Liu RY, Zeng Y, Lei Z, et al. JAK/STAT3 signaling is required for TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(5): 1643-1651
- [34] Yang W, Qian Y, Gao K, et al. LncRNA BRCAT54 inhibits the tumorigenesis of non-small cell lung cancer by binding to RPS9 to transcriptionally regulate JAK-STAT and calcium pathway genes[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(1): 80-92