

·专题·

基于知识学习挖掘乳腺癌与甲状腺癌的 共享功能模块和核心基因

许德华^{1,2},陈晓琳^{1,2},廖苑君^{1,2},蓝树金^{1,2},孙胜南^{1,2},李 让^{1,2},饶绍奇^{1,2}

(广东医科大学公共卫生学院¹,医学系统生物学研究所²,广东 东莞 523808)

摘要:目的 基于基因多效性理论,利用转录组数据经生物分子网络分析方法探讨乳腺癌(BC)与甲状腺癌(TC)的共病分子机制。方法 从肿瘤基因组图谱(TCGA)获取 BC 和 TC 的 RNA-seq 数据和临床信息,筛选两种疾病中癌症组与正常组的差异表达基因(DEGs),取两种疾病共同上下调交集的 DEGs 作为共享风险基因(CRGs)。以此作为种子,利用蛋白质-蛋白质相互作用知识扩充(PPI)构建共同风险基因网络。然后,应用 Newman 网络分解算法对所构建的基因网络划分功能模块和识别核心基因。最后,对功能模块及核心基因进行 KEGG 通路富集分析和生存分析以探讨这些功能模块和核心基因的生物学意义。结果 共筛选出 708 个上调、428 个下调 CRGs 并构建出一个包含 2261 个节点的共享风险基因网络。Newman 算法提取了 17 个关键功能模块和 105 个核心基因。功能富集分析显示,功能模块主要与雌激素信号通路、Hippo 信号通路等通路相关($P<0.05$)。生存分析确定 M3 模块及其中的 CD79A、GHR、RORB 等基因与疾病预后相关。结论 本研究基于基因多效性构建两种癌症的共享风险基因网络,识别了 17 个关键功能模块和 105 个核心基因,为揭示两种疾病的发病机制、发掘有效生物标志物提供参考。

关键词:乳腺癌;甲状腺癌;生物分子网络;功能模块;基因多效性

中图分类号:R737.9;R736.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.21.001

文章编号:1006-1959(2021)21-0001-06

Identifying Breast Cancer and Thyroid Cancer Shared Functional Modules and Core Genes Based on Knowledge Learning Methods

XU De-hua^{1,2},CHEN Xiao-lin^{1,2},LIAO Yuan-jun^{1,2},LAN Shu-jin^{1,2},SUN Sheng-nan^{1,2},LI Rang^{1,2},RAO Shao-qi^{1,2}

(School of Public Health¹,Institute of Medical Systems Biology²,Guangdong Medical University,Dongguan 523808,Guangdong,China)

Abstract: Objective Based on the theory of gene pleiotropy, the molecular mechanism of breast cancer (BC) and thyroid cancer (TC) comorbidity was explored by using transcriptome data and biomolecular network analysis. **Methods** The RNA-seq and clinical data of BC and TC were acquired from the Cancer Genome Atlas (TCGA). The differentially expressed genes (DEGs) between the disease group and the normal group were obtained, which of the two diseases in common expression direction were selected as the common risk genes (CRGs). Using these as the seed, the common risk gene network was constructed by using the knowledge of protein-protein interaction (PPI) in HRPD database. Then, the Newman network decomposition algorithm was used to divide the gene network into significant functional modules and identify core genes. Finally, the pathway enrichment analysis based on Kyoto encyclopedia of gene and genome and survival analysis were carried out to explore the biological functions. **Results** A total of 708 up-regulated and 428 down-regulated CRGs were screened and a shared risk gene network with 2261 nodes was constructed. 17 significant functional modules and 105 core genes were extracted by Newman algorithm. The results of functional enrichment showed that these significant modules were mainly related to complement and coagulation cascade, estrogen signal pathway, Hippo signal pathway and so on ($P<0.05$). Survival analysis confirmed that M3 modules (including CD79A, GHR, RORB and et al) were most related to the prognosis of diseases. **Conclusion** In this study, a shared risk gene network of two kinds of cancer was constructed based on gene polymorphism, and 17 significant functional modules and 105 core genes were identified, which play important roles for revealing the pathogenesis of the two diseases and exploring effective biomarkers.

Key words: Breast cancer; Thyroid cancer; Biomolecular network; Functional module; Gene Pleiotropism

乳腺癌(breast cancer, BC)和甲状腺癌(thyroid cancer, TC)是我国常见的女性恶性肿瘤。BC 年发病数约为 30.4 万,位于女性恶性肿瘤发生首位^[1]。TC 年发病数约为 15.10 万,位于女性恶性肿瘤发生第 4 位^[1]。BC 与 TC 的发病率都呈逐年上升趋势^[2,3],且根据以往研究报道^[4],TC 或 BC 患者发生第 2 原发 BC 或 TC 的风险相对更高。我国 2001-2010 年调查研究发现^[5,6],患 BC 的女性未来患 TC 的可能性是普通人的 2 倍,而患 TC 的女性未来患 BC 的几率比普通人群高 67%。研究显示^[7,8],BC 患者一级亲属患 TC

的风险更高,提示 BC 和 TC 之间可能存在某种家族联系。有研究显示^[9],BC 和 TC 这两种癌症都受下丘脑-垂体-腺体轴调控,与性别、环境、药物治疗以及遗传等因素有关,但根本原因尚未明确。因此,本研究基于基因多效性理论,利用转录组数据结合生物学网络分析方法挖掘两种疾病的共享功能模块及核心致病基因,为揭示两种癌症发病的关联机制提供新思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源 从 TCGA 数据库 (<https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>)中分别下载 BC 和 TC 的 RNA-seq 数据和临床资料。样本剔除标准:①重复测量样本;②临床信息缺失样本。异常表达基因剔除标准:表达值在 80%的样本中均少于 0 的基因。生物分子网络的构建利用人类蛋白质参考数据库^[10](Human

基金项目:国家自然科学基金(编号:81373085)

作者简介:许德华(1995.7-),男,广东罗定人,硕士研究生,主要从事生物信息方面的研究

通讯作者:饶绍奇(1962.6-),男,江西上饶人,博士,教授,主要从事遗传统计与生物信息方面的研究

Protein Reference Database, HPRD)中的蛋白质互作关系(protein-protein interaction, PPI)。

1.2 共享风险基因的筛选 利用“edgeR”R 软件包对 BC 和 TC 的 RNA-seq 数据分别进行差异分析,以 FDR 校正后 $P < 0.05$ 且 $|\log FC| > 1$ 为标准筛选差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)。最后,利用韦恩图对 BC 和 TC 的 DEGs 按共同上、下调取交集,得到两种癌症的共享风险基因(common risk genes, CRGs)。

1.3 风险基因网络的构建 以 CRGs 为初始种子基因,当任意两个基因在 HPRD 存在互作关系,那么视为它们在网络中存在连接,网络的节点代表着基因(包含种子基因及其一级邻居基因),最终构建出一个无向的共享风险基因网络。在 Cytoscape 软件(版本 3.6.1)进行网络可视化。

1.4 BC 与 TC 关键功能模块的挖掘 利用 Newman 网络分割算法^[11,12]进行功能模块的挖掘,此算法的核心是将网络分解问题转变成二次型优化问题,即求使目标函数 Q 最大的列向量 s 所对应的数值:

$$Q = \frac{1}{4m} s^T B s$$

其中 B 是一个对称矩阵,表示为

$$B_{ij} = A_{ij} - \frac{k_i k_j}{2m}$$

s 为一个列向量,可表示为

$$s_i = \begin{cases} 1, i \in \text{subnetwork1} \\ -1, i \in \text{subnetwork2} \end{cases}$$

s_i 或 s_j 是指节点 i 或 j 所属的子网; s^T 表示 s 的倒置,表示行向量; A 为 s 内所有节点的邻接矩阵,反映基因是否存在互作关系,当 $A_{ij} = 1$ 表示 i 基因和 j 基因互作, $A_{ij} = 0$ 则无。 m 为网络中边的总数, k_i 或 k_j 为节点 i 或 j 的连通度。根据柯西(Cauchy)不等式, s 取 B 最大特征值对应的特征向量,使目标函

数的使 Q 达到最大。根据 s 取值符号方向将网络切割成两部分,重复这一步骤,至网络无法分解为止。最后将节点数大于 50 的子网作为模块。以上计算过程在 R 语言(version 3.6.1)中进行。

1.5 拓扑学分析及模块核心基因识别 利用网络直径、特征路径长度、连通度、无标度网络特性等指标对生物分子网络进行拓扑学分析。基于泊松分布,通过识别某个基因的连通度是否显著大于一般基因进行连通度(k)的检验来筛选核心基因:

$$P(x > t) = 1 - P(x \leq t) = 1 - \sum_{k=0}^t \frac{\lambda^k}{k!} e^{-\lambda}$$

其中, $\lambda = NP$, λ 表示节点的期望连通度; N 为节点数目; P 为节点间发生连接的概率。以 Bonferroni 校正后 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 功能富集分析 利用“ClusterProfiler”R 软件包^[13]对关键功能模块进行 KEGG 通路富集分析。设定 FDR 校正后 $P < 0.01$ 为统计学意义显著。对各模块富集到的通路经 KEGG 数据库进行分类,探讨关键功能模块之间的关联。

1.7 生存分析 利用“survival”R 软件包中的 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线对核心基因进行生存分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 共享风险基因的筛选 对 TCGA 数据集进行预处理后,得到 BC 样本 1036 个(病例 924 个+正常 112 个);TC 样本 500 个(病例 442 个+正常 58 个)。差异分析后,在 BC 中有 5289 个 DEGs(3200 个上调,2089 个下调),TC 中 2972 个 DEGs(1926 上调,1046 下调)。将 BC 和 TC 的 DEGs 按上下调取交集后得到 1136 个 CRGs(708 个上调,428 个下调),见图 1。

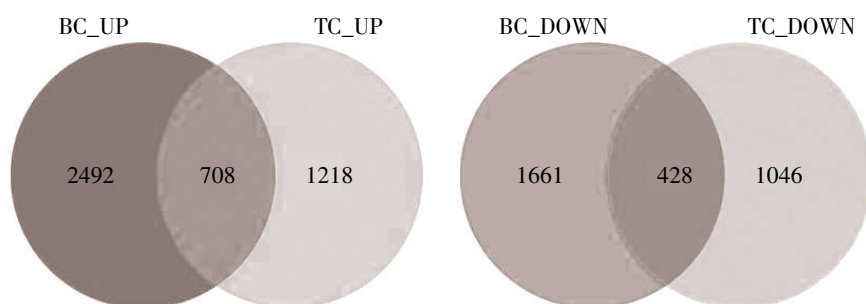


图1 共享风险基因韦恩图

2.2 BC 和 TC 共享风险基因网络的构建 基于 HRPD 数据库的 PPI,构建出一个包含 2856 个节点和 4408 个互作对的共享风险基因网络。剔除游离节点(CYB5A, TSKS, ACACB 等),得到了包含 2654 个节点和 4282 个互作对的最大子网。共享风险基因网络的网络直径为 12,聚类系数是 0.034,网络平

均路径长度为 4.972。

2.3 共享致病网络模块的挖掘和拓扑属性分析 共享风险基因网络被 Newman 算法分解识别出 17 个有统计学意义的关键功能模块。各模块的特征路径长度均小于 6,无标度检验的指数参数为 2~3,且连通度均符合幂律分布(KS 检验, $P > 0.05$),反映所构

建的网络符合无标度性质,见表 1。

2.4 模块核心基因的识别 本研究识别了 105 个核心基因,其中 M3 模块中的核心基因数量最多,达到 24 个。通过查阅 GeneCards 和 PudMed 数据库发现 69 个基因已被证实与 BC 或 TC 相关,其中 ESR1、RXRG、S100B 等 25 个基因被证实与两种癌症均相关,见表 2。

2.5 关键模块的功能富集分析 KEGG 富集分析显

示,各模块主要富集于癌症通路、p53 信号通路、雌激素信号途径,见表 3。进一步通过 KEGG 网站查询挖掘各功能模块间的相互关系发现,17 个关键功能模块被划分为免疫系统(immune system)、癌症(cancer)、传染病(infectious disease)功能类别,见图 2。

2.6 生存分析 共得到 16 个基因与 BC 预后相关,5 个与 TC 预后相关。预后相关基因中有 8 个未有文献报道与这两种疾病相关,见表 4。

表 1 各功能模块基本特征和拓扑属性

模块	节点数	边数	网络直径	特征路径长度	无标度检验		
					指数参数	D	P
M1	84	85	10	4.696787	2.413159	0.037364	0.999802
M2	139	142	9	3.111980	2.783755	0.035308	0.995127
M3	370	622	9	4.141947	1.921661	0.024545	0.979039
M4	304	548	10	3.851203	2.608678	0.046795	0.998857
M5	93	102	13	5.389668	2.172951	0.032332	0.999975
M6	143	162	10	4.671427	2.218311	0.011742	1.000000
M7	58	61	15	5.548699	2.192964	0.065433	0.965008
M8	465	761	7	3.337727	2.173265	0.016882	1.000000
M9	54	63	9	3.969951	2.075928	0.042745	0.999970
M10	100	118	10	4.439394	2.064639	0.049630	0.966261
M11	65	65	8	3.384615	2.635481	0.042528	0.999798
M12	97	99	8	3.670962	2.616233	0.024648	1.000000
M13	84	85	10	4.211704	2.512980	0.025591	1.000000
M14	59	76	7	3.516657	2.044708	0.062237	0.976278
M15	87	108	10	3.993050	2.148114	0.03353	0.999973
M16	107	120	8	3.368542	2.331562	0.022671	1.000000
M17	112	135	8	3.813063	2.235130	0.040720	0.992421

表 2 各功能模块的核心基因

模块	种子基因数	核心基因数	核心基因
M1	17	4	NEFL*,TBC1D4*,TRIM29▼,FLNC
M2	21	2	UBQLN4,SMAD9
M3	65	24	CD19,CDH2,NOS1,CD79A,CXCR4▼,KCNJ2,MUC1▼,RET▼,MET▼,SORBS2,ACTN2*,DLG2, EPS8*,PDGFRA*,GHR,SYN1,ERBB3*,CD5,GRB2*,PIK3R1,KIT▼,MST1R▼,PIK3R2,GRB7*
M4	83	14	FBLN2*,DCN*,CCL7,COL1A2,ACAN,VCAN*,MYOC,COL1A1▼,COL2A1,FBLN1*,FN1▼, MMP14*,MMP1▼,CTSG*
M5	22	3	AGT*,C3,PLAUR*
M6	28	7	SNCA,CALM1*,NRXN1,HTR2A,SYT1,RGS2*,RGS4▼
M7	13	3	TUBB3*,PAK3,EPHA4*
M8	53	17	RUNX1T1,EGR1*,RORB,ESR1▼,NR4A1*,FOS*,RXRG▼,ZBTB16*,SREBF1*,E2F1▼, PPARGC1A*,MYBL2*,CCND1▼,EP300*,RUNX2▼,CREBBP,JUN*
M9	13	2	BAX▼,PPP1R15A*
M10	25	2	NGFR▼,NTRK3*
M11	8	3	CHGB,FGFR3▼,LPL
M12	11	2	APLP1,HAPI*
M13	10	4	LMO3,STX11,CRYAB*,CDKN2A▼
M14	11	4	F10*,PLAU▼,PROC*,KLK2*
M15	14	4	TK1▼,PHYHIP,PAFAH1B3*,S100A4▼
M16	18	4	BMP2*,TNNT1*,BMP1B*,TGFB3*
M17	19	6	KRT15*,KRT5*,KRT19▼,GFAP,EVPL*,S100B▼

注:*表示与其中 1 种癌症相关;▼表示与 2 种癌症相关

表 3 各功能模块的 KEGG 通路分析结果

模块	KEGG 通路	P
M3	hsa05230: Central carbon metabolism in cancer	7.04E-05
M4	hsa04512: ECM-receptor interaction	1.02E-11
	hsa04974: Protein digestion and absorption	9.79E-09
	hsa04061: Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor	1.09E-08
	hsa04510: Focal adhesion	4.88E-08
	hsa04151: PI3K-Akt signaling pathway	2.26E-06
	hsa05146: Amoebiasis	2.26E-06
	hsa04062: Chemokine signaling pathway	2.26E-06
	hsa05165: Human papillomavirus infection	4.49E-05
	hsa04060: Cytokine-cytokine receptor interaction	9.81E-05
	hsa04657: IL-17 signaling pathway	0.000195
	hsa04933: AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	0.000253
	hsa04926: Relaxin signaling pathway	0.000964
M5	hsa04610: Complement and coagulation cascades	6.96E-11
	hsa05150: Staphylococcus aureus infection	2.37E-05
	hsa04270: Vascular smooth muscle contraction	9.03E-05
M6	hsa04020: Calcium signaling pathway	0.000917
	hsa04080: Neuroactive ligand-receptor interaction	0.000917
M7	hsa04360: Axon guidance	7.53E-07
M8	hsa05202: Transcriptional misregulation in cancer	8.93E-08
	hsa05166: Human T-cell leukemia virus 1 infection	0.000387
	hsa05031: Amphetamine addiction	0.00052
	hsa04917: Prolactin signaling pathway	0.00052
M9	hsa04215: Apoptosis -multiple species	0.000105
	hsa01524: Platinum drug resistance	0.000434
	hsa04115: p53 signaling pathway	0.000434
	hsa05210: Colorectal cancer	0.000533
M14	hsa04610: Complement and coagulation cascades	1.28E-16
M16	hsa04350: TGF-beta signaling pathway	1.51E-07
	hsa04390: Hippo signaling pathway	6.48E-05
	hsa04060: Cytokine-cytokine receptor interaction	0.000512
M17	hsa05150: Staphylococcus aureus infection	6.34E-07
	hsa04915: Estrogen signaling pathway	1.97E-06

3 讨论

生物学功能的实现并不是由单一基因实现的,往往需要通过多个基因的协同作用。在 PPI 网络中,基因通过协同作用实现不同的生物学功能,表现为形成多个成簇聚合的高度紧密连接的节点,从而把复杂网络按照不同的生物学功能划分为不同的模块,又称为网络模块化。根据这一特征,可结合目前存在的多种网络分析方法^[14]将复杂的生物分子网络分解为具有统计学意义的关键功能模块,从而深入的挖掘疾病的分子机制。

本研究把共享风险基因网络分解为 17 个功能模块,各模块在直径、特征路径长度、连通度等拓扑

参数接近,且拟合优度检验均符合无标度网络属性。各模块富集到的通路与两种癌症密切相关,如 M17 中的雌激素信号通路(hsa04915),其产物雌激素作为 BC 的良好预测和预后的标记物,在肿瘤微环境中具有潜在的免疫调节作用^[15]。在 TC 中,雌激素促进了肿瘤细胞的增殖并参与调节与 TC 预后最为密切的血管生成和癌细胞转移^[16]。M16 模块中的 Hippo 信号通路(hsa04390)是促进 BC 细胞增殖和迁移以及肿瘤生长所必需途径^[17]。在 TC 中,多个致病因子(如 SNHG15、ST6GAL2)的异常表达是通过作用于 Hippo 信号通路来促进肿瘤的发生发展^[18,19],反映出所识别出的每一个模块均与两种疾病的发病机制密

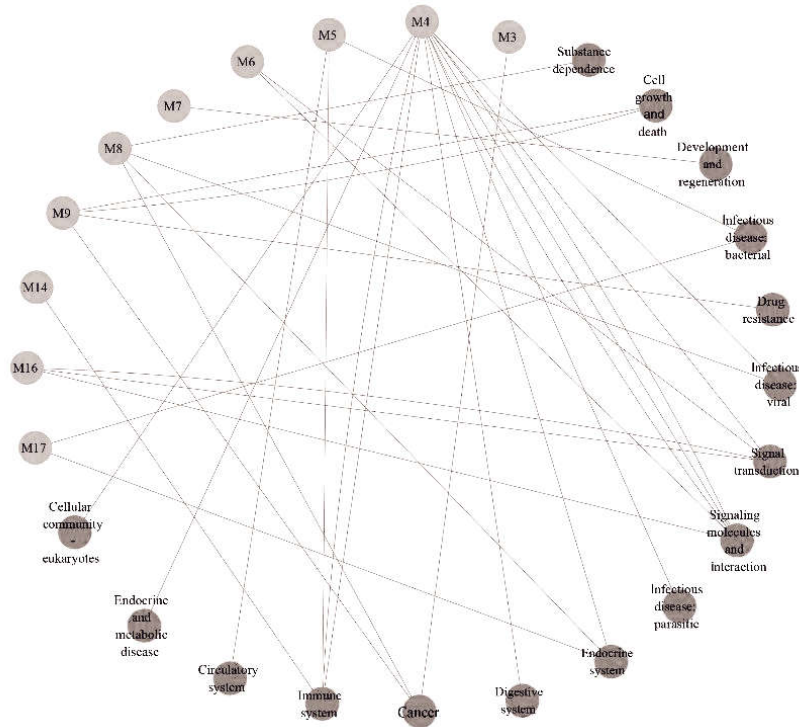


图 2 功能模块与通路分类的关系

表 4 各模块两种癌症预后相关的核心基因

模块	核心基因数	预后相关基因数	BC 预后相关基因	TC 预后相关基因
M3	24	6	CD19,CD79A,CD5,MST1R*	GHR,ERBB3*
M4	14	1	ACAN	
M6	7	1	RGS2*	
M8	17	4	RORB,JUN	RXRG*,E2F1*
M9	2	1	PPP1R15A*	
M10	2	1	NTRK3*	
M12	2	1	HAP1*	
M13	4	2	STX11,CRYAB*	
M14	4	1	/	PROC*
M17	6	3	KRT15*,KRT5*,S100B*	

注：* 表示与其中 1 种癌症相关

切相关。对各模块富集到的 KEGG 通路进行类别划分发现,M4 模块参与多个功能类别,该模块及其核心基因对于揭示两种疾病的共同发病机制具有最重要的价值。

此外,本研究所构建的网络中每一模块符合无标度性,即存在着少数连通度较高的核心基因,它们位于中枢位置,维系模块网络的稳定和模块内基因的相互调控作用,从而维持模块的生物学功能。当它们发生突变或者受到干扰时,模块对应的生物学功能也会发生异常,从而导致疾病的发生发展。由此,本研究对各模块节点进行泊松分布检验,识别出 105 个核心基因。经 GeneCards 和 PudMed 检索发现,S100B、ESR1、CDKN2A 等基因被报道与 BC 和 TC 的癌细胞的生长、分化、侵袭和转移密切相关。如

ESR1,其编码雌激素受体,还作为转录因子去调控 DNA 结合、转录激活以及激素结合。作为 BC 研究的焦点,ESR1 的激活突变是 BC 治疗中获得性内分泌耐药的关键机制^[20]。同时,ESR1 的高表达与侵袭性 TC 行为密切相关,还可作为预测甲状腺外延伸、淋巴结转移、远处转移和高 TNM 分期的指标^[21]。且 ESR1 在本研究中的 BC 和 TC 疾病组中均呈高表达,反映出该基因的多效性。同时,未见 DLG2、KCNJ2、GHR 等与 BC 或 TC 相关基因的报道,因此对其研究有助于挖掘两种癌发病关联的潜在机制。本研究 BC 和 TC 疾病组中均低表达的 DLG2 是潜在的肿瘤抑制因子,其异常表达会导致多种癌症上皮细胞恶性增殖和增生性转化^[22,23]。此外,参与了细胞中钾通道的形成的 KCNJ2,研究发现^[24],KCNJ2 在

侵袭性胃癌细胞中呈高表达水平,而沉默 KCNJ2 会显著降低胃癌细胞的侵袭和转移能力。Liu H 等^[25]在小细胞型肺癌的研究中发现,KCNJ2 高表达会促进癌细胞生长并使其对化学治疗药物不敏感,表明 DLG2 在多种癌症中异常表达,表现出其基因多效性,可作为癌症新的预后标志物和治疗靶标。此外,本研究对各模块生存分析显示,模块 M3 中的预后相关基因数量最多,且部分基因与两种癌症预后均相关,提示 M3 模块对两种癌症的预后有着重要的研究价值;且其预后相关的基因中 CD19、ACAN、RORB 等 8 个基因未曾有文献报道,有望成为新的癌症预测靶点。

综上所述,本研究基于基因多效性理论对两种癌症的构建共享功能模块网络进行分析,挖掘它们致病的关键功能模块以及核心基因,为两种癌症发病关联机制以及预后提供了新的思路。

参考文献:

- [1]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.
- [2]季洁.嵊州市 2014-2018 年恶性肿瘤发病情况分析[J].中国公共卫生管理,2020,36(5):699-703.
- [3]陈万青,郑荣寿.中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J].中国肿瘤临床,2015(13):668-674.
- [4]An JH,Hwangbo Y,Ahn HY,et al.A Possible Association Between Thyroid Cancer and Breast Cancer[J].Thyroid,2015,25(12):1330-1338.
- [5]Song QK,Wang XL,Zhou XN,et al.Breast Cancer Challenges and Screening in China: Lessons From Current Registry Data and Population Screening Studies[J].Oncologist,2015,20(7):773-779.
- [6]Zhang L,Wu Y,Liu F,et al.Characteristics and survival of patients with metachronous or synchronous double primary malignancies: breast and thyroid cancer[J].Oncotarget,2016,7(32):52450-52459.
- [7]Goldgar DE,Easton DF,Cannon-Albright LA,et al.Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands[J].J Natl Cancer Inst,1994,86(21):1600-1608.
- [8]Zheng G,Yu H,Hemminki A,et al.Familial associations of female breast cancer with other cancers[J].Int J Cancer,2017,141(11):2253-2259.
- [9]Dong L,Lu J,Zhao B,et al.Review of the possible association between thyroid and breast carcinoma[J].World J Surg Oncol,2018,16(1):130.
- [10]Keshava Prasad TS,Goel R,Kandasamy K,et al.Human Protein Reference Database--2009 update[J].Nucleic Acids Res,2009(37):D767-D772.
- [11]Newman ME.Modularity and community structure in networks[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2006,103(23):8577-8582.
- [12]Clauset A,Newman ME,Moore C.Finding community structure in very large networks[J].Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys,2004,70(6 Pt 2):66111.
- [13]Yu G,Wang LG,Han Y,et al.clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J].OMICS,2012,16(5):284-287.
- [14]王佩恒,张冬雯,许云峰.基于网络层次的蛋白质相互作用网络功能模块检测方法[J].内蒙古科技与经济,2019(15):116-117.
- [15]Rothenberger N,Somasundaram A,Stabile L.The Role of the Estrogen Pathway in the Tumor Microenvironment[J].Int J Mol Sci,2018,19(2):611.
- [16]Derwahl M,Nicula D.Estrogen and its role in thyroid cancer[J].Endocr Relat Cancer,2014,21(5):T273-T283.
- [17]Zhou X,Wang S,Wang Z,et al.Estrogen regulates Hippo signaling via GPER in breast cancer[J].J Clin Invest,2015,125(5):2123-2135.
- [18]Xu G,Chen J,Wang G,et al.Resveratrol Inhibits the Tumorigenesis of Follicular Thyroid Cancer via ST6GAL2-Regulated Activation of the Hippo Signaling Pathway[J].Mol Ther Oncolytics,2020(16):124-133.
- [19]Wu D,Wang S,Wen X,et al.LncRNA SNHG15 acts as a ceRNA to regulate YAP1-Hippo signaling pathway by sponging miR-200a-3p in papillary thyroid carcinoma[J].Cell Death Dis,2018,9(10):947.
- [20]Robinson DR,Wu Y,Vats P,et al.Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer[J].Nature Genetics,2013,45(12):1446-1451.
- [21]Dai Y,Qiu Y,Jiang R,et al.Concomitant high expression of ERα36, GRP78 and GRP94 is associated with aggressive papillary thyroid cancer behavior[J].Cellular Oncology,2018,41(3):269-282.
- [22]Roberts S,Delury C,Marsh E.The PDZ protein discs-large (DLG): the 'Jekyll and Hyde' of the epithelial polarity proteins[J].FEBS J,2012,279(19):3549-3558.
- [23]Maturi V,Enroth S,Heldin C,et al.Genome-wide binding of transcription factor ZEB1 in triple-negative breast cancer cells[J].J Cell Physiol,2018,233(10):7113-7127.
- [24]Ji C,Wang Y,Xiang D,et al.Kir2.1 Interaction with Stk38 Promotes Invasion and Metastasis of Human Gastric Cancer by Enhancing MEKK2-MEK1/2-ERK1/2 Signaling[J].Cancer Research,2018,78(11):3041-3053.
- [25]Liu H,Huang J,Peng J,et al.Upregulation of the inwardly rectifying potassium channel Kir2.1 (KCNJ2) modulates multidrug resistance of small-cell lung cancer under the regulation of miR-7 and the Ras/MAPK pathway[J].Mol Cancer,2015(14):59.

收稿日期:2021-05-18;修回日期:2021-05-29

编辑/杜帆