

建立并验证缺氧相关基因对模型预测肝细胞癌预后及潜在治疗肝细胞癌小分子药物的筛选

毛树花¹, 黎航², 程宗柄², 莫增益², 冯宇健², 杨学伟², 宋泽兵²

¹广州医科大学附属第二医院药学部, 广东省广州市 510260; ²广州医科大学附属第二医院肝胆外科, 广东省广州市 510260

摘要: 肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 发病率高且预后差。为提高对HCC预后预测的准确性, 我们创建了一种基于缺氧相关基因对 (hypoxia-related gene pair, HRGP) 的模型。本研究的数据来源是从癌症基因组图谱和国际癌症基因组数据库获取的HCC患者的临床数据和RNA测序数据, 并通过Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO)及单因素COX和多因素COX回归分析构建了预后预测模型。此外我们还构建了一个列线图来帮助预测HCC患者的总生存期 (Overall Survival, OS)。还进行药物敏感性分析以识别治疗HCC的潜在有效的小分子药物。相比于肿瘤分级、病理分期和其他三个已发表的预后模型, HRGP预后模型能更准确地预测了HCC的OS。Cox多变量回归分析显示, HRGP模型的风险评分是HCC OS的独立影响因素。结合风险评分和临床病理分期建立的列线图对OS的预测价值不低于理想模型。此外我们筛选出五种可能有效治疗低风险患者的小分子药物, 而两种药物可能对高风险患者显示出潜在的疗效。结论: 我们创建并验证了一个基于HRGP的模型, 能有监测和预测HCC的预后。

关键词: 缺氧相关基因对, 肝细胞癌, 基于缺氧相关基因对模型, 癌症基因组图谱, 国际癌症基因组

An identified gene pair signature associated with hypoxia to predict outcomes and potential small molecule drugs to treat hepatocellular carcinoma

Shuhua Mao¹, Hang Li², Zengyi Mo², Zongbing Cheng², Yujian Feng², Xuewei Yang², Zebing Song²

¹Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong 510260, Guangzhou, China; ²Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong 510260, Guangzhou, China

Abstract: Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a leading cause of cancer-related deaths worldwide and is associated with a high recurrence rate. To improve the prediction of prognosis for HCC, we developed a signature based on hypoxia-related gene pair (HRGP). Methods: Our research utilized clinical data and RNA-sequencing data from HCC patients obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) and the International Cancer Genome Consortium (ICGC) databases. We used a combination of least absolute shrinkage and selection operator analysis, as well as Cox univariate and multivariate regression analysis, to construct our prognostic signature. A nomogram was constructed to help predict the overall survival (OS) of HCC patients. Drug sensitivity analysis was performed to identify potential small molecule drugs for HCC. Results: The HRGP-based prognostic signature accurately predicted the OS of HCC compared to tumor grade, pathological stage, and three other published prognostic signatures. Cox multivariate regression analysis revealed that the risk score derived from the signature was an independent prognostic factor for HCC. A nomogram that combines the risk-score and clinicopathological features showed accurate prediction values for prognosis compared to an ideal model. Five small molecule drugs may prove effective in treating patients classified as low-risk, while two drugs may show promise in treating patients classified as high-risk. Conclusions: A HRGP-based signature was developed to predict prognosis and verified, and it may serve as a critical tool in the monitoring and predicting the prognosis for HCC.

Keywords: hypoxia-related gene pair, hepatocellular carcinoma, hypoxia-related gene pair based signature, the Cancer Genome Atlas, the International Cancer Genome Consortium

1. 引言

肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 是全球发病率排名第六, 死亡率排名第三的恶性肿瘤⁽¹⁾。无论是接受手术切除和非手术治疗, HCC患者的预后都不太满意, 而不良预后主要由高复发率导致⁽²⁾。实体肿瘤由于高侵袭性的特征, 常表现为缺氧⁽³⁾。缺氧能诱导癌细胞从上皮向间质状态的转变, 导致转移。这一过程涉及多条途径的激活, 包括TGF- β 、PI3K/Akt、Wnt和Jagged/Notch⁽⁴⁾。此外, 缺氧能够刺激癌细胞内血管生成, 促进癌症侵袭和转移⁽⁵⁾。在某些极端条件下, 缺氧还能触发肿瘤细胞的代谢变化, 使其能够更好地逃逸和存活⁽⁶⁾。这些研究突出了缺氧在HCC中的重要性。目前仍然存在一些尚待解决的问题, 其中之一就是构建一个基于缺氧相关基因 (Hypoxia-Related Genes, HRGs) 构建预后模型, 用来帮助改善肿瘤患者的预后。Yang等基于HRG, 构建了一个能有效预测前列腺癌患者预后的模型⁽⁷⁾。同样的, Huo等基于HRGs构建了一个预测胃癌患者预后的模型⁽⁸⁾。然而, HRGs在HCC中的预后价值仍不清楚。在本研究中, 我们利用International Cancer Genome Consortium (ICGC) 和The Cancer Genome Atlas (TCGA) 数据库, 基于缺氧相关基因对 (Hypoxia-Related Gene Pair, HRGP), 构建了一个HCC预后预测模型。

2. 数据与方法

2.1. 数据来源

从ICGC和TCGA公共数据库获取HCC的临床数据和转录组数据作为后续分析数据来源。将TCGA数据库中370名患者随机分为训练集和测试集, 分别用于构建和内部验证预后模型; 将ICGC数据集中232名患者用于外部验证预后模型。表1显示了训练集、测试集和TCGA数据集中患者的人口学特征, 各项指标在训练集和测试集之间的亚组中没有统计学差异 (表1)。

从GSEA在线数据库下载了名为h.all.v7.1.symbols.gmt的基因集用来获取HRGs。ICGC和TCGA是公共数据库, 其数据的获取无需伦理批准。此外, 在本研究中, 我们遵循它们的出版和数据访问政策和指南。

2.2. 确定中枢基因

利用STRING在线工具构建了基于HRGs的蛋白质-蛋白质相互作用 (Protein-Protein Interaction, PPI) 网络, 以获取中枢HRGs。在随后的分析中, 我们重点关注了前50个中枢HRGs。为了揭示这些中枢HRGs的功能, 我们进行了Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 和Gene Ontology (GO) 功能分析。

收稿日期: 2024-7-5; 修回日期: 2024-8-17

基金项目: 广州医科大学科研能力提升项目和2023-LCYJ-ZF-57项目

通讯作者/Corresponding author: 宋泽兵/Zebing Song, E-mail: 534636566@qq.com

2.3. 构建预后模型

由于HCC患者的总生存率 (Overall Survival, OS) 较低, 我们选择OS作为本研究的主要研究终点。为了确定每个HRGP的评分, 我们对比每个HCC样本中中枢HRGs的表达谱。根据提出的算法⁽⁹⁾, 如果第一个HRG的表达水平高于第二个HRG, 则将HRGP的分数设定为1; 否则为0。在训练或测试集中, HRGP在超过80%的样本中得分为0或1的被舍弃, 剩下的HRGP用于下一步分析。然后, 在训练集中进行单因素Cox比例风险回归分析, 以确定与OS相关的HRGP。为了防止过度拟合, 我们进行了最小绝对收缩和选择运算符 (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, LASSO) 分析。最后, 基于与OS相关的HRGP进行Cox多因素回归分析, 建立预后预测模型。 $p < 0.05$ 设为统计学差异的阈值。通过将Cox回归系数与相应的基因表达数据相乘来计算模型的风险评分 (risk score)。

2.4. 预后模型的评估与验证

本研究采用训练集评估模型的有效性, 随后采用测试集、TCGA和ICGC数据集进行验证。根据训练集的中位风险评分, 将患者分为高风险和低风险组。使用Kaplan-Meier (KM) 方法比较这两组之间的OS。为了评估预后模型的预测效能, 我们绘制了受试者工作特征曲线 (Receiver Operating Characteristic Curve, ROC), 并计算曲线下面积 (Area Under The Curve, AUC)。我们将临床病理因素和风险评分进行了单因素和多因素Cox回归分析, 来探讨影响HCC的独立预后因素。此外, 我们还比较了我们的预后模型与已发表的两个预后模型之间的AUC值。进一步进行亚组分析, 扩展预后模型的应用范围。最后, 通过分析风险评分与临床病理特征之间的关系, 探索风险评分的临床意义。

2.5. 潜在小分子药物的筛选

基于癌症药物敏感性基因组学数据库 (Genomics of Drug Sensitivity in Cancer, GDSC, <https://www.cancerrxgene.org>) 的数据, 评估了训练集、测试集、TCGA集和ICGC集中每位HCC患者对药物治疗的反应, 分析使用了'prophetic' R包 (<https://github.com/paulgeeleher/pRRophetic>)。这些药物的有效性是基于药物半数抑制浓度 (Half Maximal Inhibitory Concentration, IC₅₀) 值来评估的, $p < 0.05$ 为统计差异阈值。

2.6. 构建列线图

本研究通过整合风险评分与临床病理特征开发了列线图。该列线图能够预测HCC患者在1年、3年和5年期间的OS。通过比较观察到的实际概率与校准曲线来验证列线图的准确性。校准曲线与参考线之间的一致程度直接反映了列线图的准确性。

2.7. 统计分析

使用R (4.2.2) 和Perl软件进行统计分析。Survival R包

表1 肝细胞癌患者在训练、测试和TCGA数据集中的临床病理参数

参数	分组	TCGA集	训练集	测试集	p值
年龄	≤65	232 (62.7%)	114 (61.6%)	118 (63.8%)	0.7471
	>65	138 (37.3%)	72 (38.4%)	67 (36.2%)	
	缺失	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
性别	女性	121 (32.7%)	54 (29.2%)	67 (36.2%)	0.1836
	男性	249 (67.3%)	131 (70.8%)	118 (63.8%)	
肿瘤分级	G1-2	232 (62.7%)	112 (60.5%)	120 (64.9%)	0.4063
	G3-4	133 (36%)	71 (38.4%)	62 (33.5%)	
	缺失	5 (1.3%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	
病理分期	I-II	256 (69.2%)	132 (71.3%)	124 (67%)	0.391
	III-IV	90 (24.3%)	41 (22.2%)	49 (26.5%)	
	缺失	24 (6.5%)	12 (6.5%)	12 (6.5%)	
T	T1-2	274 (74.1%)	141 (76.2%)	133 (71.9%)	0.4027
	T3-4	94 (25.4%)	43 (23.3%)	51 (27.6%)	
	缺失	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	
M	M0	266 (71.9%)	127 (68.7%)	139 (75.1%)	0.5627
	M1	4 (1.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	
	缺失	100 (27%)	55 (29.7%)	45 (24.4%)	
N	N0	252 (68.1%)	123 (66.5%)	129 (69.7%)	0.6591
	N1	4 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	
	缺失	114 (30.8%)	61 (33%)	53 (28.7%)	

注：使用卡方检验比较两组之间的差异。T代表肿瘤，N代表淋巴结，M代表转移。

用于Cox单因素和多因素回归分析。使用survival ROC包计算AUC值。使用gplots包和heatmap包生成了火山图和聚类热图。实验clusterProfiler R进行了GO和KEGG分析。 $p < 0.05$ 为统计学差异阈值。

3. 结果

3.1. 识别中枢基因

基于从GSEA数据库下载的HRG基因集，从TCGA和ICGC数据集中提取了200个共同HRGs的表达谱。将这200个HRGs进行PPI网络分析以识别中枢HRGs（图S1A，<https://npjmjournal.com/supplementaldata/209>）。其中，选择了前50个中心HRGs构建HRGPs。GO分析显示，“糖酵解过程”、“膜转运”和“碳水化合物结合”是这些中枢HRGs最常见的生物功能（图S1B，<https://npjmjournal.com/supplementaldata/209>）。此外，KEGG分析显示，与这些中枢HRGs相关的主要通路主要涉及缺氧过程，包括HIF-1信号通路、糖酵解/糖异生和碳代谢（图S1C，<https://npjmjournal.com/supplementaldata/209>）。

3.2. 基于HRGP预后模型的构建

从TCGA和ICGC获得的表达谱数据中提取了287个HRGPs。通过单因素Cox回归分析，识别出40个与OS显著相关的HRGPs（图1A）。随后，LASSO回归分析确定了8个可用于建立预后模型的HRGPs（图1B）。最后通过多因素Cox回归分析，有5个HRGPs纳入了预后模型的构建（图1C）。纳入的HRGPs的Cox回归系数分别为：

ALDOA|PGM1为0.8729，SLC2A3|SLC2A1为-0.4246，SERPINE1|FBP1为0.4602，PGK1|UGP2为0.4090，ENO1|SDC4为0.6608。

3.3. 预后模型的评估和验证

基于训练集建立的模型公式确定了训练、测试、TCGA和ICGC数据集中患者的风险评分。根据训练集的中位数风险评分，将这些集合中的HCC患者分为高风险组和低风险组。如图2A-D所示，通过KM分析显示高风险组的OS明显较低风险组差。

1年OS预测的AUC值，训练、测试、TCGA和ICGC数据集分别为0.749、0.768、0.756和0.791；2年OS预测的AUC值分别为0.760、0.678、0.712和0.712；3年OS预测的AUC值分别为0.773、0.660、0.702和0.722（图2E-H）。与年龄、性别、肿瘤分级和病理分期相比，训练（图2I）、测试（图2J）、TCGA（图2K）和ICGC数据集（图2L）的AUC值均最高，分别为0.764、0.773、0.766和0.791。

决策曲线（DCA）显示，与年龄、性别、肿瘤分级和病理分期等临床因素相比，风险评分的预测价值更准确（图2M-P）。

此外，单因素和多因素Cox回归分析表明，即使在调整其他临床病理特征之后，风险评分仍然是独立预后因素（图S2，<https://npjmjournal.com/supplementaldata/209>）。

3.4. 亚组分析和临床相关性分析

我们基于年龄、性别、肿瘤分级、病理分期、肿

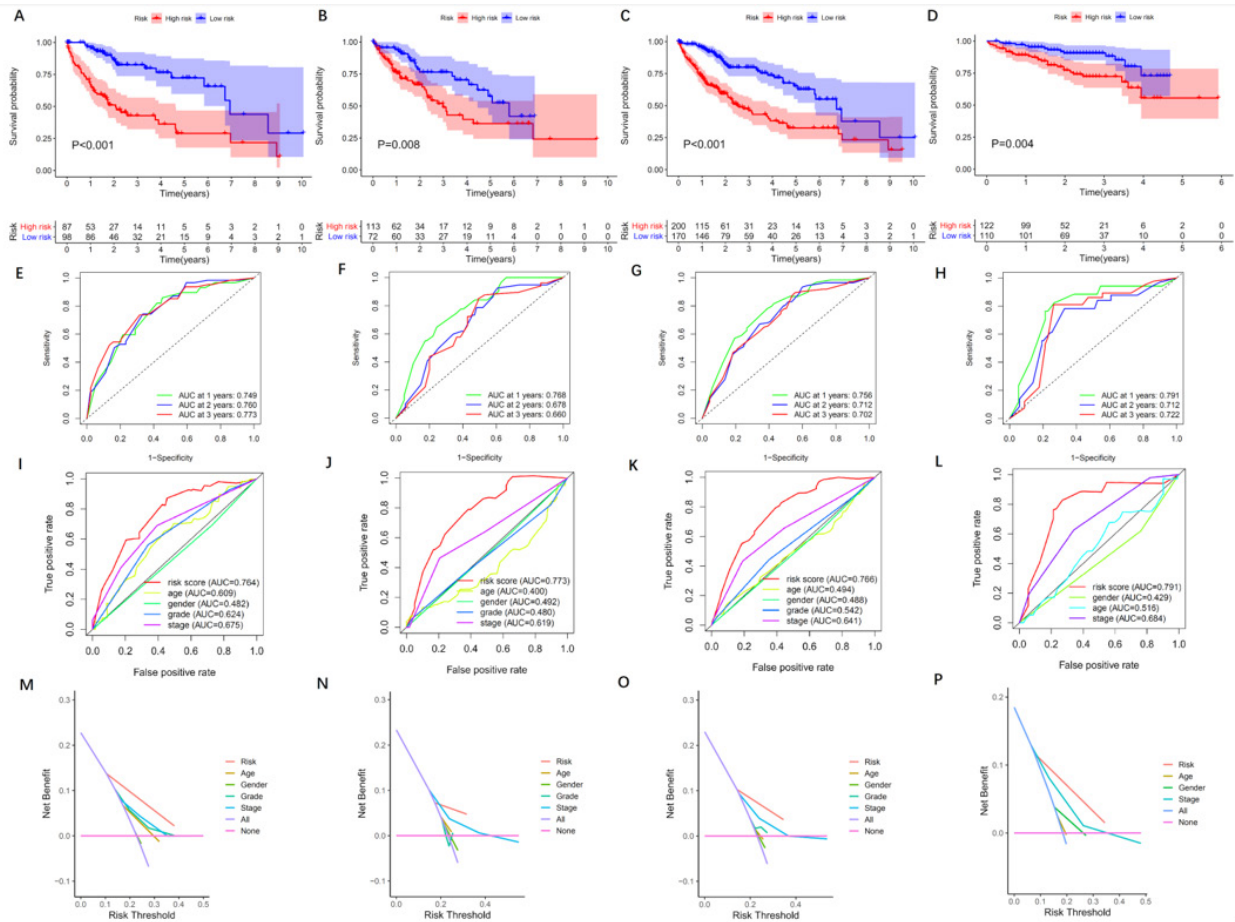


图2. 预后模型预测价值的评估和验证。预后模型在训练集 (A)、测试集 (B)、TCGA集 (C) 和ICGC集 (D) 中预测的高风险组和低风险患者OS的Kaplan-Meier分析; 训练集 (E, I)、测试集 (F, J)、TCGA集 (G, K) 和ICGC集 (H, L) 预后模型的ROC曲线; 训练集 (M)、测试集 (N)、TCGA集 (O) 和ICGC集 (P) 中预后模型的DCA曲线。

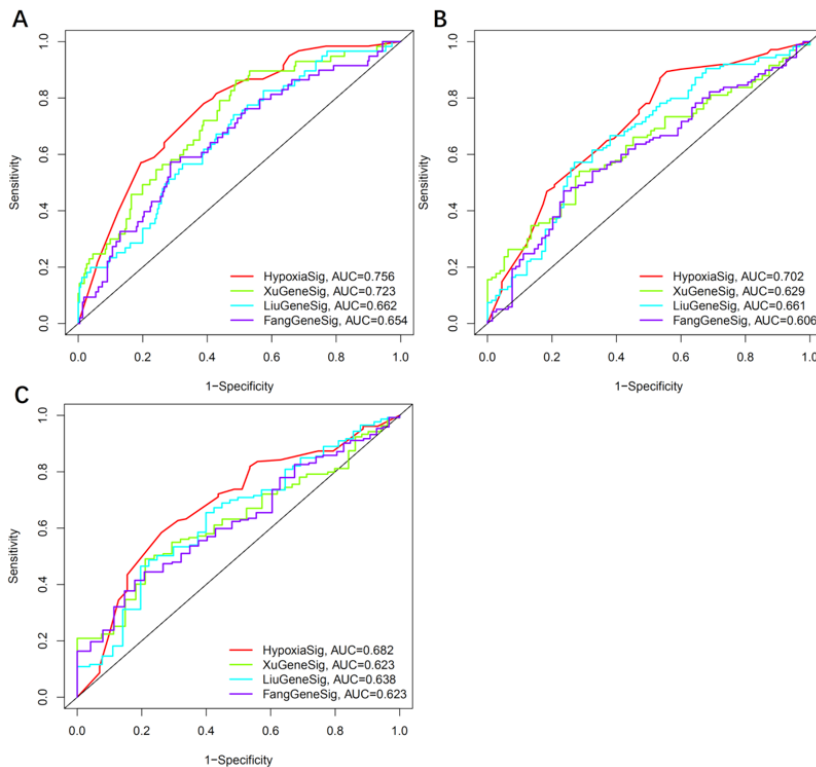


图3. HypoxiaSig、XuGeneSig、LiuGeneSig和FangGeneSig预后模型在HCC患者1年 (A)、3年 (B) 和5年OS (C) 预测AUC值的比较分析。

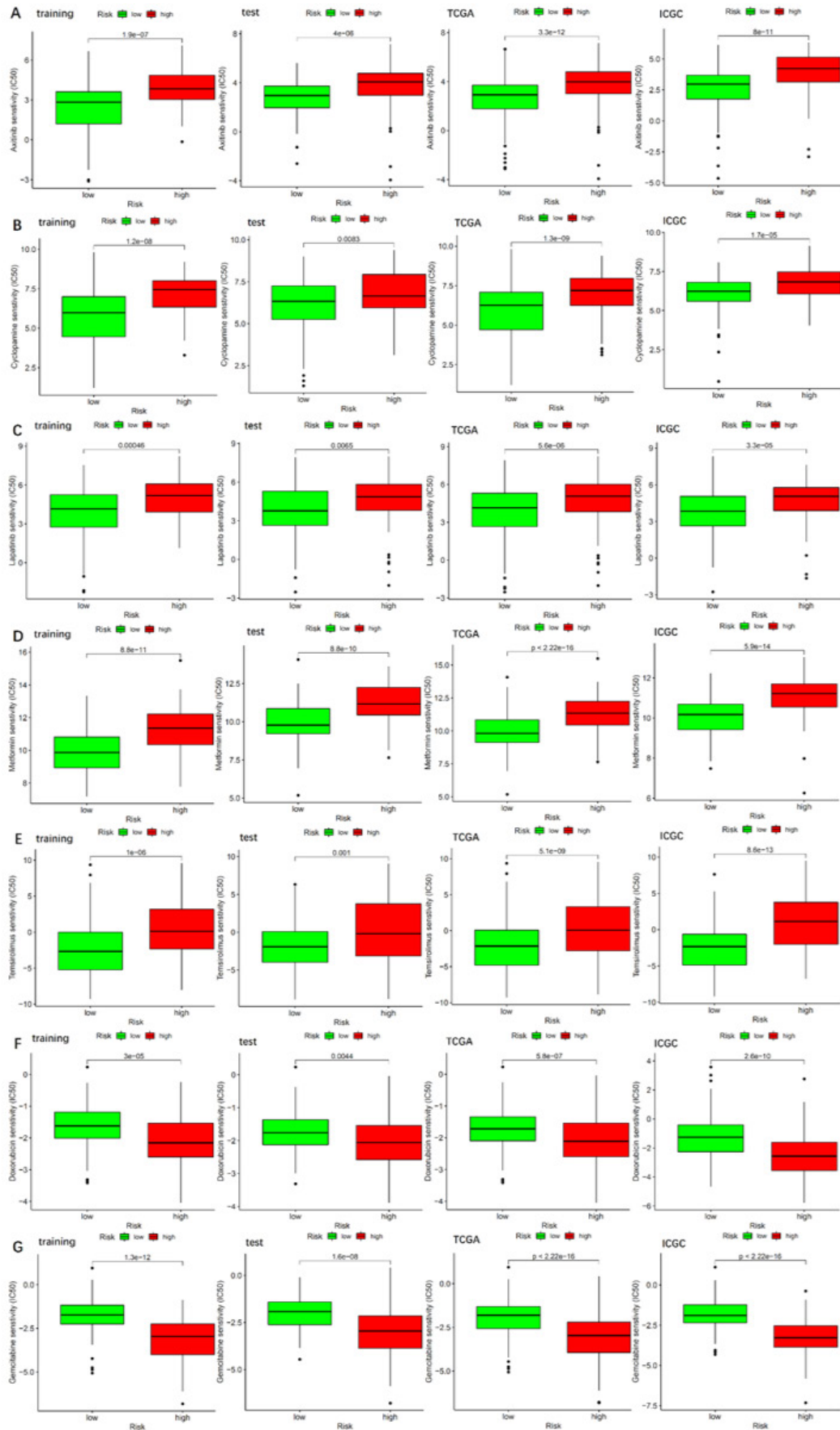


图4. HRPG高、低风险组与不同数据集中小分子药物治疗反应的关系。(A-G)阿昔替尼(Axitinib)、环巴胺(Cyclopamine)、拉帕替尼(Lapatinib)、二甲双胍(Metformin)和西罗莫司脂化物(Temsirolimus)、阿霉素(Doxorubicin)和吉西他滨(Gemcitabine)在训练、测试、TCGA和ICGC数据集中高、低风险组中的IC₅₀值。

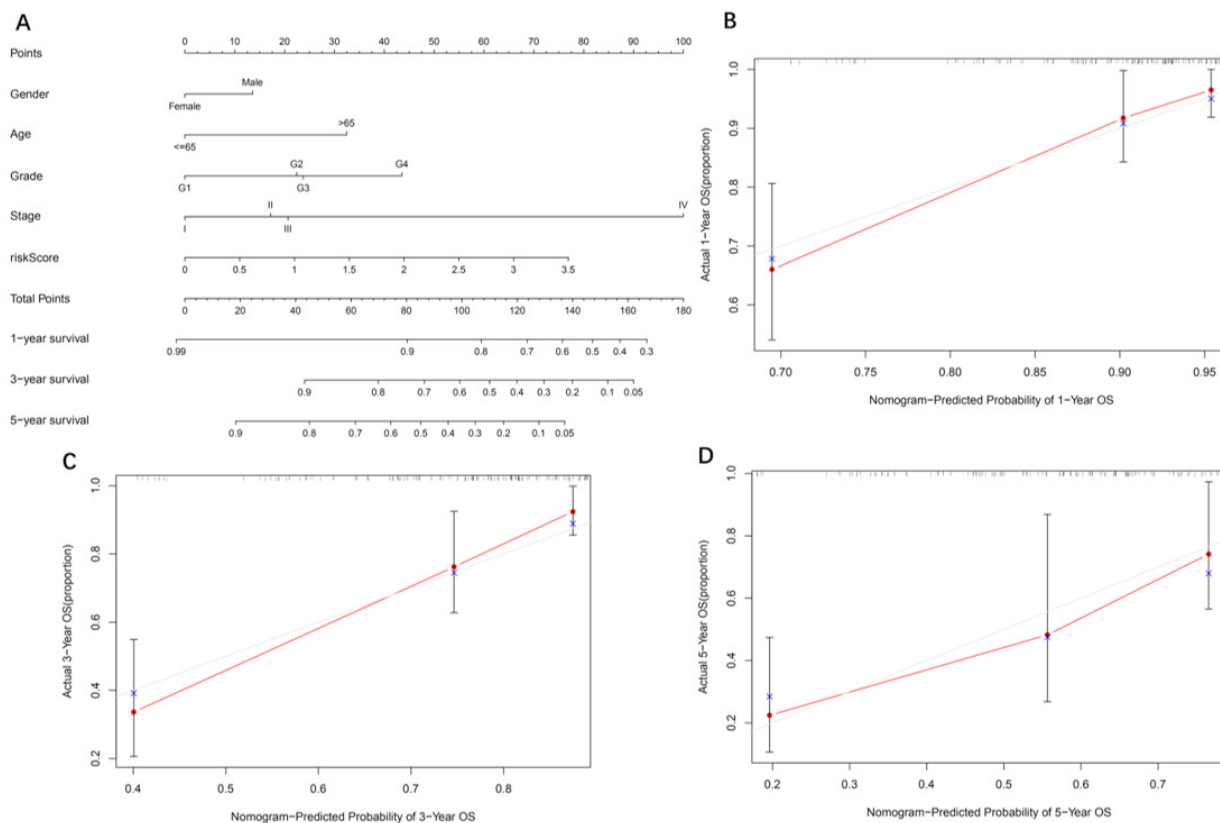


图5. 列线图的构建和验证。(A) 联合风险评分与临床病理因素的列线图, 用来预测HCC患者在1年、3年和5年的OS; 校准曲线验证列线图在预测HCC患者1年(B)、3年(C)和5年(D) OS的预测价值。

化物 (Temsirrolimus) 的 IC_{50} 值在低风险组中较低, 表明这5种小分子药物对该组患者显示更好的疗效 (图4)。相反, 阿霉素 (Doxorubicin) 和吉西他滨 (Gemcitabine) 在低风险组中的 IC_{50} 值较高 (图4), 表明其对于高风险患者更为有效。

3.7. 创建预测HCC患者OS的列线图

我们将风险评分和肿瘤分期整合起来创建了一个列线图, 能有效预测HCC患者1年、3年和5年的OS。与理想模型比较, 该列线图显示其良好的预测准确性 (图5)。

4. 讨论

本研究创建了由五个与OS相关的HRGP组成的预后预测模型, 包括ALDOA|PGM1, SLC2A3|SLC2A1, SERPINE1|FBP1, PGK1|UGP2和ENO1|SDC4。在HCC中, PGM1被发现下调, 并且能有效抑制HCC的进展⁽¹³⁾。ALDOA是Krebs循环中的关键催化酶, 能促进HCC⁽¹⁴⁾、非小细胞肺癌⁽¹⁵⁾和胃癌⁽¹⁶⁾等肿瘤的进展。SLC2A3和SLC2A1作为葡萄糖转运蛋白, 在结直肠癌中被发现上调, 并与预后不良相关^(17,18)。此外, SLC2A3在恶性胶质瘤和乳腺癌中也被发现上调^(19,20)。既往研究表明, SERPINE1可以作为肉瘤和胃癌的预后生物标志物^(21,22)。在HCC中, FBP1作为糖异生的重要调节因子, 在HCC细胞和组织中被发现下调, 并且能抑制HCC细胞迁移和增

殖的能力⁽²³⁾。此外, PGK1作为参与ATP生产的关键酶, 能促进HCC⁽²⁴⁾、乳腺癌⁽²⁵⁾和前列腺癌⁽²⁶⁾的增殖和侵袭。UGP2在不同类型的癌症中表现出异常表达, 包括胆囊癌⁽²⁷⁾、结直肠癌⁽²⁸⁾和HCC, 并且与预后相关⁽²⁹⁾。ENO1在各种癌症中上调, 并在HCC中能促进癌细胞增殖和转移⁽³⁰⁾。SDC4作为四个跨膜蛋白多糖的成员, 能促进甲状腺乳头状癌和HCC中癌细胞生长和上皮间质转化⁽³¹⁾。结合文献, 预后模型中大多数HRGs与HCC相关, 这样是预后模型更适用于HCC患者。根据GO和KEGG结果, 这些关键HRG参与了与癌变相关的HIF通路。因此, 我们推测这些基因可能在HCC预后中起着关键作用。

进一步的验证结果发现与低风险组相比, 高风险组OS更低。根据多变量Cox回归分析发现风险评分是影响HCC患者预后的独立预后因素。此外, 与肿瘤分级、病理分期和三个已发表的预后模型相比, 我们的预后模型AUC值最高, 表明我们的模型在预测HCC患者OS的准确性更高。亚组分析进一步验证了该模型的预测价值, 在大多数亚组中都能准确预测HCC患者的OS。上述结果在测试、TCGA和ICGC数据集中都得到了验证, 进一步增强了我们预后预测模型在预测HCC患者OS的可靠性。

根据文献和我们的研究结果, 我们猜想与缺氧相关的小分子药物可能被用来治疗HCC患者。因此, 我们进行了药物敏感性分析, 探索对HCC患者可能有效的小分子药物。我们识别了7种药物, 阿昔替尼 (Axitinib)、环巴胺 (Cyclopamine)、拉帕替尼 (Lapatinib)、二甲双胍 (Metformin) 和西罗莫司脂化物 (Temsirrolimus)、阿霉

素 (Doxorubicin) 和吉西他滨 (Gemcitabine)。近期研究表明, 阿昔替尼作为多受体酪氨酸激酶抑制剂, 通过抑制血管内皮生长因子受体、血小板源性生长因子受体和表皮生长因子受体可用于治疗多种癌症⁽³²⁾。Lin等人报道阿昔替尼作为一种有效用于治疗晚期HCC患者的第二线治疗药物⁽³³⁾。二甲双胍不仅用于治疗糖尿病, 还被用于治疗肿瘤。例如, 二甲双胍通过AMPK非依赖方式, 通过靶向mTOR复合物1抑制肿瘤细胞的增殖⁽³⁴⁾。DeWaal等报道二甲双胍可以通过靶向mTOR诱导HCC细胞的细胞周期停滞⁽³⁵⁾。这些研究表明, 二甲双胍的非依赖AMPK途径的抗癌作用可能是一个新的发现。总体而言, 本研究及其他临床前研究揭示了这些小分子药物在治疗HCC方面可能具有潜在的有效性, 需要进一步的临床试验来验证这些结果。

5. 结论

我们创建并验证了一个基于HRGP的HCC预后预测模型, 和已发表的两个预后模型相比, 其在预测HCC患者的OS方面准确性更好。此外, 我们还筛选了7种小分子药物, 可能在治疗HCC方面具有有效性。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

数据来源: 本研究数据来源于多个公共数据库, 包括TCGA数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>)、ICGC数据库 (<https://dcc.icgc.org/>)、GSEA (<http://www.gseamsigdb.org/gsea/index.jsp>)、以及CistromeCancer (<http://cistrome.org/CistromeCancer/>)。

参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
- Joliat GR, Allemann P, Labgaa I, *et al.* Treatment and outcomes of recurrent hepatocellular carcinomas. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402:737-744.
- Tirpe AA, Gulei D, Ciortea SM, *et al.* Hypoxia: Overview on hypoxia-mediated mechanisms with a focus on the role of HIF genes. *Int J Mol Sci.* 2019;20:6140.
- Schliekelman MJ, Taguchi A, Zhu J, *et al.* Molecular portraits of epithelial, mesenchymal, and hybrid states in lung adenocarcinoma and their relevance to survival. *Cancer Res.* 2015;75:1789-1800.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971;285:1182-1186.
- Al Tameemi W, Dale TP, Al-Jumaily RMK, *et al.* Hypoxia-modified cancer cell metabolism. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7:4.
- Yang L, Roberts D, Takhar M, *et al.* Development and validation of a 28-gene hypoxia-related prognostic signature for localized prostate cancer. *EBioMedicine.* 2018;31:182-189.
- Huo J, Wu L, Zang Y. Eight-gene prognostic signature associated with hypoxia and ferroptosis for gastric cancer with general applicability. *Epigenomics.* 2021;13:875-890.
- Heinäniemi M, Nykter M, Kramer R, *et al.* Gene-pair expression signatures reveal lineage control. *Nat Methods.* 2013;10:577-583.
- Xu Y, Wang Z, Li F. Survival prediction and response to immune checkpoint inhibitors: A prognostic immune signature for hepatocellular carcinoma. *Transl Oncol.* 2021;14:100957.
- Liu T, Wu H, Qi J, *et al.* Seven immune-related genes prognostic power and correlation with tumor-infiltrating immune cells in hepatocellular carcinoma. *Cancer Med.* 2020;9:7440-7452.
- Fang F, Wang X, Song T. Five-CpG-based prognostic signature for predicting survival in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Bio Med.* 2018;15:425-433.
- Jin GZ, Zhang Y, Cong WM, *et al.* Phosphoglucomutase 1 inhibits hepatocellular carcinoma progression by regulating glucose trafficking. *PLoS Biol.* 2018;16:e2006483.
- Li X, Jiang F, Ge Z, *et al.* Fructose-bisphosphate aldolase a regulates hypoxic adaptation in hepatocellular carcinoma and involved with tumor malignancy. *Dig Dis Sci.* 2019;64:3215-3227.
- Fu H, Gao H, Qi X, *et al.* Aldolase A promotes proliferation and G(1)/S transition via the EGFR/MAPK pathway in non-small cell lung cancer. *Cancer Commun (London).* 2018;38:18.
- Jiang Z, Wang X, Li J, *et al.* Aldolase A as a prognostic factor and mediator of progression via inducing epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *J Cell Mol Med.* 2018;22:4377-4386.
- Gao H, Liang J, Duan J, *et al.* A prognosis marker SLC2A3 correlates with EMT and immune signature in colorectal cancer. *Front Oncol.* 2021;11:638099.
- Jun YJ, Jang SM, Han HL, *et al.* Clinicopathologic significance of GLUT1 expression and its correlation with Apaf-1 in colorectal adenocarcinomas. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1866-1873.
- Kuo MH, Chang WW, Yeh BW, *et al.* Glucose transporter 3 is essential for the survival of breast cancer cells in the brain. *Cells.* 2019;8:1568.
- Flavahan WA, Wu Q, Hitomi M, *et al.* Brain tumor initiating cells adapt to restricted nutrition through preferential glucose uptake. *Nat Neurosci.* 2013;16:1373-1382.
- Xu B, Bai Z, Yin J, *et al.* Global transcriptomic analysis identifies SERPINE1 as a prognostic biomarker associated with epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer. *PeerJ.* 2019;7:e7091.
- Li YL, Gao YL, Niu XL, *et al.* Identification of subtype-specific metastasis-related genetic signatures in sarcoma. *Front Oncol.* 2020;10:544956.
- Yang J, Wang C, Zhao F, *et al.* Loss of FBP1 facilitates aggressive features of hepatocellular carcinoma cells through the Warburg effect. *Carcinogenesis.* 2017;38:134-143.
- Xie H, Tong G, Zhang Y, *et al.* PGK1 drives hepatocellular carcinoma metastasis by enhancing metabolic process. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1630.
- Fu D, He C, Wei J, *et al.* PGK1 is a potential survival biomarker and invasion promoter by regulating the HIF-1 α -mediated epithelial-mesenchymal transition process in breast cancer. *Cellular Physiol Biochem.* 2018;51:2434-2444.
- Goldstein M, Kastan MB. The DNA damage response: Implications for tumor responses to radiation and chemotherapy. *Annual Rev Med.* 2015;66:129-143.
- Wang Q, Yang ZL, Zou Q, *et al.* SHP2 and UGP2 are biomarkers for progression and poor prognosis of gallbladder cancer. *Cancer Invest.* 2016;34:255-264.
- Bi X, Lin Q, Foo TW, *et al.* Proteomic analysis of colorectal cancer reveals alterations in metabolic pathways: Mechanism of tumorigenesis. *Mol Cell Proteomics.* 2006;5:1119-1130.
- Hu Q, Shen S, Li J, *et al.* Low UGP2 expression is associated

- with tumour progression and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Dis Markers*. 2020;2020:3231273.
30. Ji M, Wang Z, Chen J, *et al*. Up-regulated ENO1 promotes the bladder cancer cell growth and proliferation via regulating β -catenin. *Biosci Rep*. 2019;39:BSR20190503.
31. Yang H, Liu Y, Zhao MM, *et al*. Therapeutic potential of targeting membrane-spanning proteoglycan SDC4 in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*. 2021;12:492.
32. Cancer Genome Atlas Network Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517:576-582.
33. Lin ZZ, Chen BB, Hung YP. *et al*. A multicenter phase II study of second-line axitinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma failing first-line sorafenib monotherapy. *Oncologist*. 2020;25:e1280-e1285.
34. Kalender A, Selvaraj A, Kim S. *et al*. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell Metab*. 2010;11:390-401.
35. DeWaal D, Nogueira V, Terry A R, *et al*. Hexokinase-2 depletion inhibits glycolysis and induces oxidative phosphorylation in hepatocellular carcinoma and sensitizes to metformin. *Nat Commun*. 2018;9:446.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 毛树花, 黎航, 程宗柄, 莫增益, 冯宇健, 杨学伟, 宋泽兵. 建立并验证缺氧相关基因对模型预测肝细胞癌预后及潜在治疗肝细胞癌小分子药物的筛选. *医学新视角*. 2024;1(4):190-198. doi:10.5582/npjm.2024.01028
- Shuhua Mao, Hang Li, Zengyi Mo, Zongbing Cheng, Yujian Feng, Xuewei Yang, Zebing Song. An identified gene pair signature associated with hypoxia to predict outcomes and potential small molecule drugs to treat hepatocellular carcinoma. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(4):190-198. doi:10.5582/npjm.2024.01028