

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.24.005
文章编号: 1005-8982 (2021) 24-0025-07

消化系统疾病专题·论著

结直肠癌差异基因筛选及功能预测*

谷媛¹, 项荣武¹, 翟玉莹¹, 魏峰², 杨雪莹², 关婷婷², 李晓慧², 韩涛³

(1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016; 2. 北部战区总医院 医疗保障中心医学信息数据室, 辽宁 沈阳 110003; 3. 中国医科大学附属第一医院 肿瘤二科, 辽宁 沈阳 110000)

摘要: 目的 基于美国癌症肿瘤基因组图谱(TCGA)数据库分析结直肠癌组织及正常组织的差异表达基因, 并探讨其相关分子机制。**方法** 从TCGA数据库下载所有结直肠癌中mRNA转录组数据。共包含样本740例, 其中, 结直肠癌组织为571例, 正常组织为169例。在R语言环境下, 采用edgeR工具包处理数据, 得到差异表达基因。利用DAVID数据库对差异表达的前1000个基因进行GO分析及KEGG通路富集分析。对显著差异表达的前200个差异表达基因进行分析, 基于Cytoscape绘制蛋白互作网络图。比较关键基因在癌组织及正常组织中的表达水平。以关键基因的中位表达水平为界值, 将关键基因分为高表达组与低表达组, 比较高表达组与低表达组的生存情况。**结果** 共筛选出5073个差异表达基因, 其中, 上调基因2136个, 下调基因2937个。GO分析结果显示, 其生物过程主要在细胞增殖、转运、rRNA加工、受体介导的内吞作用等功能富集。KEGG富集分析结果表明, 差异表达基因的信号通路主要有细胞周期、转录失调、胆汁分泌、甲状腺激素信号通路、血小板活化等信号通路。筛选出的前7位关键基因为PLK1、BRD4、EHMT2、HIST2H4B、PRPF19、SUV39H1、TRIM28。进一步分析显示, 癌组织中PLK1、PRPF19、SUV39H1表达均高于正常组织($P < 0.05$)。从生存分析曲线可知, PLK1和SUV39H1高表达组总生存时间与低表达组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); HIST2H4B低表达组总生存时间高于HIST2H4B高表达组($P < 0.05$)。**结论** 基于TCGA数据库分析出PLK1在结直肠癌组织中高表达, 其参与细胞增殖、有丝分裂细胞周期的G2/M转换等生物过程, 通过P53信号通路发挥作用, 在结直肠癌的发生、发展中起重要作用, 有望成为诊断结直肠癌的肿瘤标志物。

关键词: 结直肠癌; 细胞增殖; 细胞周期; 信号通路; 关键基因; 治疗结果

中图分类号: R735.35

文献标识码: A

Screening and functional prediction of differentially expressed genes in colorectal cancer*

Yuan Gu¹, Rong-wu Xiang¹, Yu-Xuan Zhai¹, Feng Wei², Xue-ying Yang²,
Ting-ting Guan², Xiao-hui Li², Tao Han³

(1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning 110016, China; 2. Medical Information Data Room, Medical Security Center, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang, Liaoning 110003, China; 3. Department of Oncology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110000, China)

Abstract: Objective To analyze the differentially expressed genes between colorectal cancer tissues and normal tissues based on The Cancer Genome Atlas (TCGA) and to explore the related molecular mechanisms.

Methods We downloaded all mRNA transcriptome data about colorectal cancer from the TCGA database, and

收稿日期: 2021-07-26

* 基金项目: 辽宁省科学技术计划项目 (No: 2019-ZD-1072); 辽宁省“兴辽英才计划”项目 (No: XLYC2005014); 沈阳药科大学药品监管科学研究院专项基金项目 (No: 2021jgkx008)

[通信作者] 翟玉莹, E-mail: 106030316@syphu.edu.cn

obtained data on a total of 740 cases, including 571 cases of colorectal cancer tissues and 169 cases of normal tissues. The edgeR package in R was used to process the data and to screen differentially expressed genes. The DAVID database was applied to perform the enrichment analysis of Gene Ontology (GO) terms and KEGG pathways on the top 1,000 differentially expressed genes. The top 200 differentially expressed genes were used to establish the protein-protein interaction network based on the Cytoscape software. The expression of hub genes in cancer tissues and normal tissues was compared. The cases were then divided into high expression group and low expression group according to the expression of the hub genes, with the median expression levels of these genes as the cut-off values. The survival between the high expression group and low expression group was compared.

Results A total of 5,073 differentially expressed genes were screened, including 2,136 up-regulated genes and 2,937 down-regulated genes. GO analysis showed that the biological processes were mainly enriched in cell proliferation, transport, rRNA processing, and receptor-mediated endocytosis. KEGG enrichment analysis showed that the signaling pathways of differentially expressed genes were mainly associated with cell cycle, transcriptional misregulation in cancer, bile secretion, thyroid hormone signaling pathway, and platelet activation. The top seven hub genes were *PLK1*, *BRD4*, *EHMT2*, *HIST2H4B*, *PRPF19*, *SUV39H1*, and *TRIM28*. A further verification exhibited that the expression of *PLK1*, *PRPF19*, and *SUV39H1* in colorectal cancer tissues was higher than that in normal tissues ($P < 0.05$). According to the survival analysis, there was no significant difference in the overall survival between the groups with the high expression and the low expression of *PLK1* and *SUV39H1* ($P > 0.05$), while the overall survival was greater in the group with the low expression of *HIST2H4B* than that in the group with the high expression of *HIST2H4B* ($P < 0.05$).

Conclusions Based on the TCGA database, *PLK1* is highly expressed in colorectal cancer tissues. It is involved in cell proliferation, G2/M transition of the mitotic cell cycle, and other biological processes. Through the P53 signaling pathway, *PLK1* plays a role in the development and progression of colorectal cancer and is expected to be a tumor marker for the diagnosis of colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer; cell proliferation; cell cycle; signaling pathway; hub genes; prognosis

结直肠癌又称大肠癌，是最常见恶性肿瘤之一，在消化道肿瘤中，其发病率仅次于胃癌，并呈逐年上升的趋势。发生结直肠癌的危险因素包括饮食、肥胖、抽烟、运动量不足等，患有炎症性肠病(溃疡性结肠炎或克罗恩病)者患结肠癌的风险明显增加^[1-2]。结直肠癌治疗方式包括手术、放射治疗、化学治疗、靶向治疗，然而其发病机制复杂，临床对于其病因研究仍在不断的探索中。由于结直肠癌早期症状不明显，且缺乏早期诊断的生物标志物，多数患者确诊多为中晚期，5年生存率仅为 15.8%~27.9%，严重威胁患者的生命健康^[3]。而早期检测为结直肠癌患者的存活率约为晚期癌症的 5 倍。因此，寻找新的、早期诊断的结直肠癌肿瘤标志物至关重要。有研究表明，多种 mRNA 参与结直肠癌发生、发展过程。本研究基于美国癌症肿瘤基因图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库对结肠癌组织及正常组织中的差异表达基因进行筛选，并探讨其相关分子机制。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 数据提取

从 TCGA 数据库 (<https://www.cancer.gov>) 下载所有结直肠癌 mRNA 转录组数据,数据均为原始 Count 数据。将下载的转录组数据转移至同一目录,然后将数据整合处理成包含样本 ID、样本名、患者一般资料、生存资料等数据的矩阵,共包含样本 740 例,其中,结直肠癌组织有 571 例,正常组织有 169 例。

1.2 差异表达分析

对 mRNA 转录组数据进行正常组织与癌症组织的差异表达分析。将整理后的数据导入 R 语言,利用 edge R 工具包读取文件,校正因子、估算变异系数、计算出所有数据的倍数变化(fold change, FC)值以及伪发现率(false discovery rate, FDR)。然后,筛选出 FC 值 < 1 ,且 $P < 0.05$ 的 mRNA 作为正常组织与癌组织有表达差异的基因,输出差异基因校正后表达值。FC 值 > 0 的基因为上调基因;FC 值 < 0 的基因为下调基因。最后,根据 edge R 工具包筛选出的结果将所有的 mRNA 转录组数据所对应的 FC 值以及 P 值取以 10 为底数的对数后,以 $-\log_{10}(\text{FDR})$

为横轴, 以 $\log_{10}(\text{FC})$ 为纵轴, 对所有的 mRNA 转录组数据进行散点图及热图绘制。本次计算的筛选条件: $\text{FC}=1$, $P=0.05$ 。

1.3 GO 及 KEGG 信号通路分析

为探讨筛选出的差异基因的具体作用及通路, 将根据测序分析 FC 值筛选出的差异基因导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>), 设定筛选条件。最后将具有统计学意义的 GO 及 KEGG 富集通路作为差异基因的富集通路。注意 KEGG 富集通路的筛选条件为 $P < 0.05$ 。

1.4 关键基因筛选

由于 mRNA 直接调控特定蛋白的合成, 所以基于这些 mRNA 差异表达基因, 研究其相对应的蛋白的相互关系是必要的。通过 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 对 FDR 值前 200 个的 mRNA 差异基因进行分析, 构建蛋白互作网络图。采用 Cytoscape 3.4.0 软件对蛋白互作网络进行可视化并调整图片格式。在 R 语言环境下, 将网络节点从高到低排序, 筛选出节点排在前 7 位的 mRNA 作为结直肠癌研究的关键基因进行分析。

1.5 基因表达水平及生存分析

比较关键基因在癌组织及正常组织中的表达水平。以关键基因的中位表达水平为界值, 将关键基因分为高表达组与低表达组, 比较高表达组与低表达组的生存情况: 以 PLK1 相对表达量中位值 (7.02) 为界, 将样本分为 PLK1 高表达组 ($n=135$) 与 PLK1 低表达组 ($n=134$); 以 SUV39H1 相对表达量中位值 (7.28) 为界, 将样本分为 SUV39H1 高表达组 ($n=181$) 与 SUV39H1 低表达组 ($n=181$); 以 HIST2H4B 相对表达量中位值 (8.66) 为界, 将样本分为 HIST2H4B 高表达组 ($n=180$) 与 HIST2H4B 低表达组 ($n=181$)。

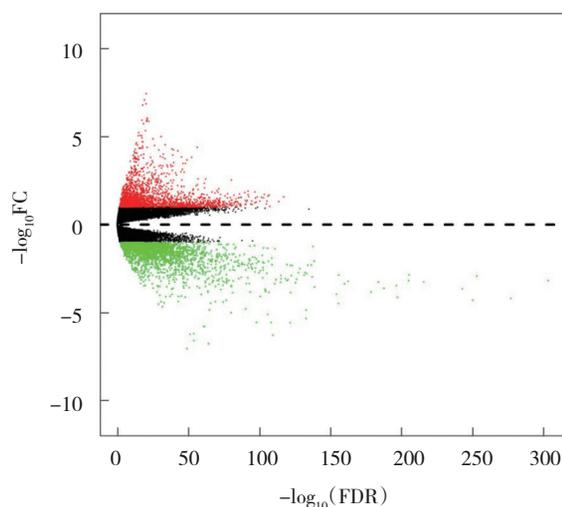
1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件及 R 语言软件包处理数据。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制关键基因高表达与低表达的生存曲线, 比较采用 Log rank χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

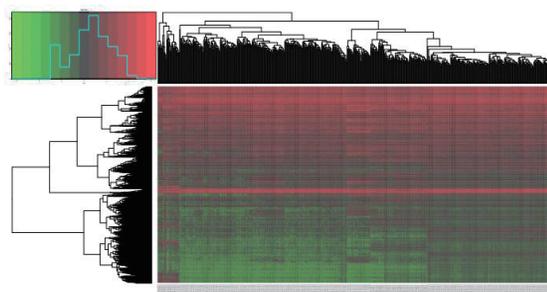
2.1 差异基因筛选结果

根据差异基因的筛选条件, 共筛选出 5 073 个差异表达基因, 其中, 上调基因 2 136 个, 下调基因 2 937 个。见图 1、2。



红色为上调基因, 绿色为下调基因。

图 1 基因差异表达散点图



红色为上调基因, 绿色为下调基因。

图 2 基因差异表达热图

2.2 GO 及 KEGG 富集分析结果

GO 分析结果显示, 其生物过程主要在细胞增殖 (GO:0008283)、转运 (GO:0006810)、rRNA 加工 (GO:0006364)、受体介导的内吞作用 (GO:0006898) 等功能富集 (见图 3 和表 1)。KEGG 富集分析结果表明, 差异表达基因的信号通路主要有细胞周期、转录失调、胆汁分泌、甲状腺激素、血小板活化等信号通路 (见表 2 和图 4)。

2.3 蛋白互作网络结果

STRING 数据库分析结果显示, 共发现 115 个

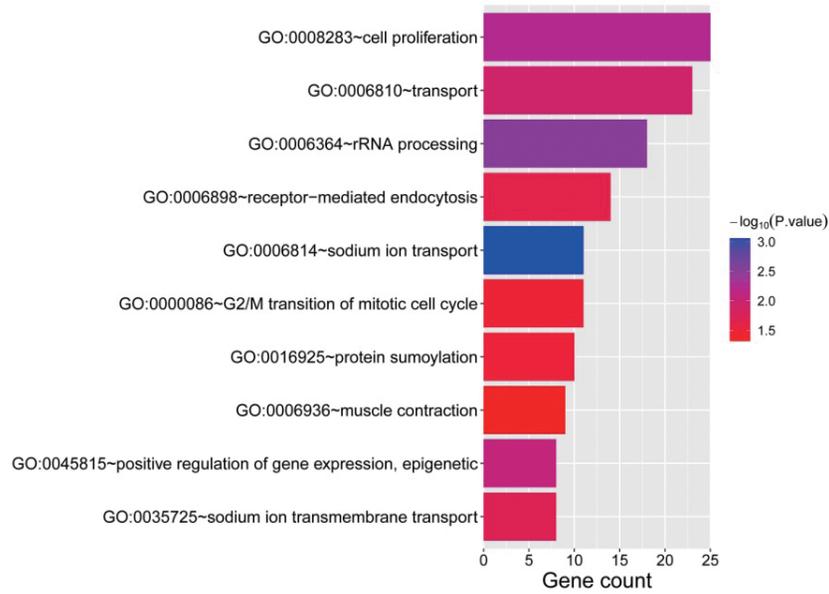


图 3 差异表达基因 GO 分析结果

表 1 差异表达基因 GO 富集列表(前 4)

GO 检索号	描述	基因数	背景基因数	基因
0008283	细胞增殖	25	888	<i>ENPEP, SH2D2A, BRAT1, IL5RA, AURKB, MYC, FPGS, CD276, LGI1, CD160, ENTPD5, H3F3A, PLK1, SCRIB, MIF, BYSL, SKI, PYY, BOP1, KAT2A, ZEB1, TACC3, PENT, ARHGEF1, TP53</i>
0006810	转运	23	888	<i>TMEM184B, AQP8, SLC10A2, SLC51A, ABCA8, ABCB11, LYVE1, MFSD12, SLC4A4, MFSD10, SLC7A5, TCOF1, AKAP9, CREBRF, SLC25A10, PMP2, NPTX1, MFSD2B, SLC25A34, GABRD, SLC25A22, CLCA4, ABCG2</i>
0006364	rRNA 加工	18	888	<i>WDR18, SUV39H1, RRP1, NOC4L, NPM3, BYSL, NOL6, BOP1, TBL3, EXOSC5, EXOSC4, GEMIN4, DHX37, CCDC86, RPL28, RPL39, RPL17, PELP1</i>
0006898	受体介导的内吞作用	14	888	<i>SCARB1, CUBN, CD163LI, SCARA5, APOA1, IGKVID-39, CLEC9A, IGKVID-33, CXCL16, JCHAIN, IGKV2D-28, IGKV1-39, APOB, IGKV2-30</i>

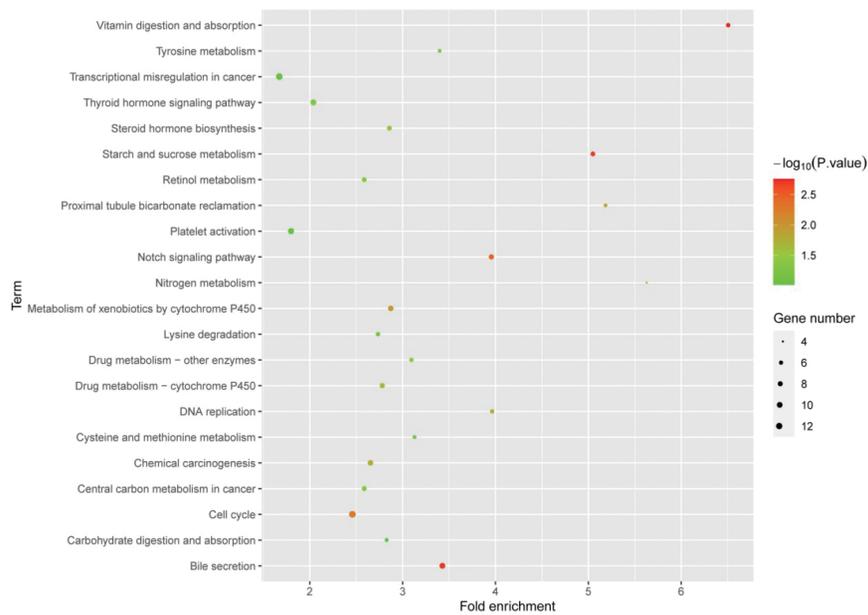


图 4 差异表达基因 KEGG 信号通路分析结果

表 2 KEGG 富集分析列表(前 5)

ID	描述	基因数	背景基因数	基因
hsa04110	细胞周期	13	888	<i>CDKN2B, PLK1, PKMYT1, CDC25B, MAD2L2, CDC20, FZR1, ESPL1, MYC, MCM5, ATM, TP53, MCM2</i>
hsa05202	转录失调	12	888	<i>JUP, MYC, H3F3A, ASPSCR1, ATM, MLLT1, TCF3, WNT16, TP53, ETV4, PML, MEN1</i>
hsa04976	胆汁分泌	10	888	<i>SCARB1, CA2, AQP8, SLC10A2, ATP1A2, SLC51A, SLC51B, ABCB11, SLC4A4, ABCG2</i>
hsa04919	甲状腺激素	10	888	<i>KAT2B, NOTCH3, KAT2A, PLN, MED24, MYC, ATP1A2, TP53, ACTB, ACTG1</i>
hsa04611	血小板活化	10	888	<i>P2RY12, COL1A1, COL5A1, P2RY1, PRKG2, ORAI1, ARHGEF1, ACTB, ACTG1, MYLK</i>

节点蛋白和 99 条相互作用网络, 其中 PLK1 蛋白在网络图中处于核心地位。将网络节点从高到低排序, 筛选出节点排在第 7 位关键基因分别为 *PLK1*、*BRD4*、*EHMT2*、*HIST2H4B*、*PRPF19*、*SUV39H1*、*TRIM28*。见图 5。

2.4 关键基因表达水平验证

癌组织 *PLK1* 相对表达量为 (7.04 ± 0.53) , 正常组织为 (6.16 ± 0.30) , 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($t=5.707, P=0.000$), 癌组织高于正常组织。癌组织 *PRPF19* 相对表达量为 $(1\ 963.45 \pm 513.12)$, 正常组织为 $(1\ 169.50 \pm 343.43)$, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义

($t=7.272, P=0.000$), 癌组织高于正常组织。癌组织 *SUV39H1* 相对表达量为 (7.22 ± 0.38) , 正常组织为 (6.69 ± 0.15) , 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($t=5.144, P=0.000$), 癌组织高于正常组织。

2.5 关键基因生存分析

PLK1 高表达组与 *PLK1* 低表达组 5 年生存率分别为 70.37% (95/135) 和 60.45% (81/134), 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=2.972, P=0.087$)。 *SUV39H1* 高表达组与 *SUV39H1* 低表达组 5 年生存率分别为 58.56% (106/181) 和 64.64% (117/181), 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.413, P=0.235$)。 *HIST2H4B* 高

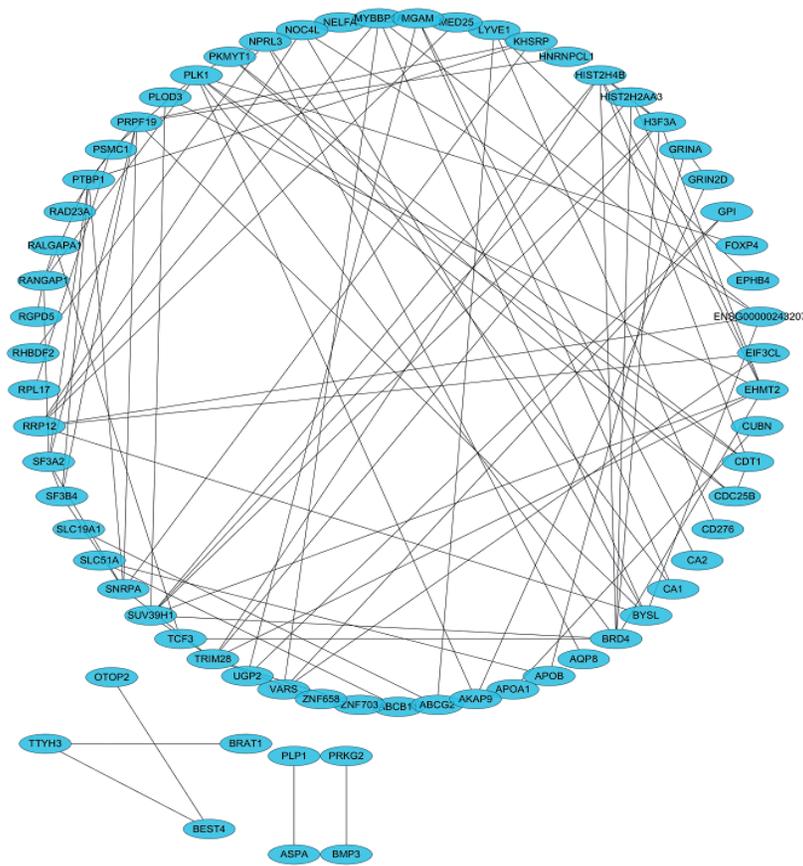


图 5 蛋白相互作用网络图

表达组与 HIST2H4B 低表达组 5 年生存率分别为 57.22%(103/180)和 74.58%(135/181), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义($\chi^2=12.113, P=0.001$)。

PLK1 高表达组总生存时间为 47.25 个月(95% CI: 44.146, 50.362), PLK1 低表达组总生存时间为 42.71 个月(95% CI: 39.987, 45.434), 经 Log rank χ^2 检验, 差异无统计学意义($\chi^2=3.957, P=0.083$)。SUV39H1 高表达组总生存时间为 35.07 个月(95% CI:

31.364, 38.784), SUV39H1 低表达组总生存时间为 33.50 个月(95% CI: 29.762, 37.239), 经 Log rank χ^2 检验, 差异无统计学意义($\chi^2=0.134, P=0.820$)。HIST2H4B 高表达组总生存时间为 34.32 个月(95% CI: 32.841, 47.265), HIST2H4B 低表达组总生存时间为 41.58 个月(95% CI: 38.541, 51.517), 经 Log rank χ^2 检验, 差异有统计学意义($\chi^2=8.670, P=0.015$), HIST2H4B 低表达组长于 HIST2H4B 高表达组。见图 6。

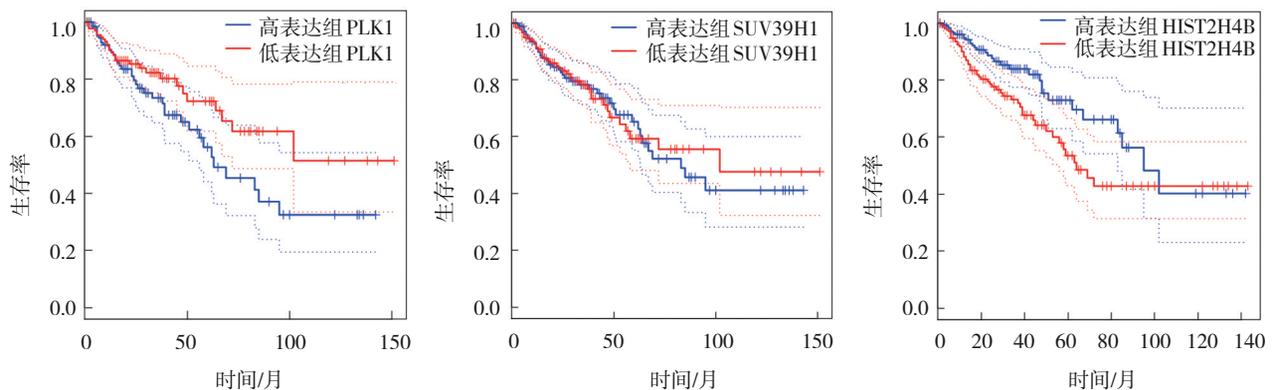


图 6 生存曲线图

3 讨论

结直肠癌发生的危险因素多样。目前通过早期筛查高危人群、改变不良的饮食生活习惯等方式预防直肠癌发病, 且可通过靶向治疗、化学治疗、放射治疗、外科手术、免疫治疗等综合方法对其进行治疗, 但总体预后欠佳。因此, 探索与结直肠癌发病机制、预后相关的关键分子标志物对其早期诊断及治疗十分重要。本研究采用生物信息学方法从 TCGA 数据库中提取 571 个结直肠组织样本, 169 个正常组织样本, 经过筛选得到 5 037 个差异表达基因, 其中上调基因 2 136 个, 下调基因 2 937 个, 蛋白互作网络结果筛选出前 7 位关键基因为 *PLK1*、*BRD4*、*EHMT2*、*HIST2H4B*、*PRPF19*、*SUV39H1*、*TRIM28*。功能富集分析发现, 关键基因主要涉及细胞增殖、转运、rRNA 加工、受体介导的内吞作用; 信号通路分析结果显示, 关键基因参与细胞周期、转录失调、胆汁分泌、甲状腺激素、血小板活化等过程。进一步生存分析发现, HIST2H4B 高表达组与 HIST2H4B 低表达组总生存时间有差异。

PLK1 为保守的丝/苏氨酸激酶家族成员, 广泛

存在于真核细胞中, 富集在细胞周期通路, 参与细胞增殖、有丝分裂细胞周期的 G2/M 转换等生物过程, 可直接磷酸化 Cdc25 和 Cyclin B1, 在有丝分裂中起重要作用, 其表达量与有丝分裂的活性呈正相关, 可能通过 P53 信号通路发挥作用^[4]。多项研究表明, PLK1 在神经胶质瘤、乳腺癌、甲状腺癌、结直肠癌、食管癌等癌症中呈高表达, 且其高表达与患者预后相关^[5-7]。本研究中, PLK1 在结直肠癌组织中表达显著上调。HAN 等^[8]研究表明, PLK1 在结直肠癌组织中阳性表达, 且与 Duke 分期、肿瘤大小、浸润程度、淋巴结转移有关, PLK1 水平在快速增殖的细胞中普遍升高, PLK1 缺失可抑制结直肠癌细胞 SW1116 的迁移和侵袭能力, 此外, 对 PLK1 进行干扰可显著抑制肿瘤细胞转移、侵袭。

BRD4 是溴结构域和超末端结构家族成员, 在炎症反应、转录调控、细胞周期进展、肿瘤恶性进展等生物过程中发挥重要作用^[9]。EHMT2 是组蛋白赖氨酸甲基化转移酶, 在膀胱癌、乳腺癌、神经母细胞瘤等肿瘤中呈现异常高表达, 与肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭等生物学功能有关^[10], 但其在结直肠癌中的表达研究较少。SUV39H1 是一种专

门负责组蛋白 H3K9 三甲基化修饰的组蛋白甲基化酶, 催化甲基从 s-腺苷蛋氨酸转移到组蛋白 (特别是组蛋白 H3 和 H4) 赖氨酸残基上, 在有丝分裂期定位于着丝粒, 在有丝分裂进行中起重要的调控作用, 参与异染色质的形成和基因沉默, 且 H3K9 的甲基化是一个非常保守的表观修饰, 是异染色质形成和转录沉默的标志。甲基化的失调在癌症的发展过程中至关重要。有研究表明, 在宫颈癌及卵巢癌组织中 Suv39H1 蛋白均呈高表达^[11], 且与原发高草尿症 I 型和视网膜母细胞瘤等疾病进展相关。另有研究表明, SUV39H1siRNA 能抑制急性髓系白血病细胞株 KG-1 细胞的增殖, 诱导凋亡, 有望成为白血病治疗的新靶点^[12]。TRIM28 是包含多个结构域的大分子蛋白, 属于人类三聚体蛋白家族中的一员, 以存在 4 个保守结构域即 RING 指和 B-box 1 型、2 型及亮氨酸卷曲螺旋结构为主要特征。TRIM28 主要与含 KRAB 结构域的转录因子相互作用, 从而发挥转录共激活或共抑制作用, 并在肿瘤发生、细胞分化、胚胎发育的调控中发挥重要作用^[13]。

综上所述, 基于 TCGA 数据库分析出 PLK1 在结直肠癌组织中高表达, 其参与细胞增殖、有丝分裂细胞周期的 G2/M 转换等生物过程, 通过 P53 信号通路发挥作用, 有望成为诊断结直肠癌的肿瘤标志物。

参 考 文 献 :

- [1] 辛磊, 柏愚, 李兆申. 结直肠癌危险因素研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(12): 1214-1218.
- [2] 李小升, 雷海科, 谭婧宇, 等. 直肠癌患者生存随访调查及预后影响因素研究[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(10): 44-50.
- [3] 林延宗, 黄云霞, 应敏刚, 等. C-kit mRNA 的表达与直肠癌术后

患者预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(9): 667-671.

- [4] SCHMIT T, ZHONG W, NIHAL M, et al. Polo-like kinase 1 (Plk1) in non-melanoma skin cancers[J]. Cell Cycle, 2009, 8(17): 2697-2702.
- [5] RAMANI P, NASH R, SOWA-AVUGRAH E, et al. High levels of polo-like kinase 1 and phosphorylated translationally controlled tumor protein indicate poor prognosis in neuroblastomas[J]. J Neurooncol, 2015, 125(1): 103-111.
- [6] KING S I, PURDIE C A, BRAY S E, et al. Immunohistochemical detection of polo-like kinase-1 (PLK1) in primary breast cancer is associated with TP53 mutation and poor clinical outcome[J]. Breast Cancer Res, 2012, 14(2): R40.
- [7] CHENG M W, WANG B C, WENG Z Q, et al. Clinicopathological significance of polo-like kinase 1 (PLK1) expression in human malignant glioma[J]. Acta Histochem, 2012, 114(5): 503-509.
- [8] HAN D P, ZHU Q L, CUI J T, et al. Polo-like kinase 1 is overexpressed in colorectal cancer and participates in the migration and invasion of colorectal cancer cells[J]. Med Sci Monit, 2012, 18(6): 237-249.
- [9] 王泽瑜, 陈卓, 李乾斌. 溴结构域蛋白 4 及其抑制剂的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2017, 15: 1293-1300.
- [10] 叶明, 王忆勤, 王照凡, 等. 膀胱癌组织 MAGE-A3 表达变化机制研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(22): 1562-1566.
- [11] 王佩琦, 张一帆, 吕育纯. SUV39H1 在卵巢癌中的表达及其对卵巢癌细胞增殖能力的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(5): 53-54.
- [12] 马旭东, 赵婷, 黄轶群. 沉默 SUV39H1 基因对急性髓系白血病 KG-1 细胞凋亡的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 1(1): 82.
- [13] 刘晔, 王尹瑜, 许晶晶, 等. TRIM28 在肿瘤发生及胚胎发育中的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(7): 127-132.

(李科 编辑)

本文引用格式: 谷媛, 项荣武, 翟玉萱, 等. 结直肠癌差异基因筛选及功能预测[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(24): 25-31.

Cite this article as: GU Y, XIANG R W, ZHAI Y X, et al. Screening and functional prediction of differentially expressed genes in colorectal cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(24): 25-31.