



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.008
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.008
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(11):1327-1333.

· 基础研究 ·

甲状腺乳头状癌潜在关键基因的生物信息学分析

赵珍¹, 邢琰², 张风华³, 刘妍¹, 景尚华¹

(1. 河北医科大学第四医院耳鼻咽喉-头颈外科, 河北石家庄 050000; 2. 河北省石家庄人民医院普通外科三病区, 河北石家庄 050000; 3. 河北省人民医院腺体外科, 河北石家庄 050000)

摘要

背景与目的: 甲状腺癌是近年来发病率增长最快的疾病, 甲状腺乳头状癌 (PTC) 是甲状腺癌最常见的一种亚型。目前, 亟需寻找与 PTC 相关的生物标志物分子, 以提高预后诊断和提供高效的治疗靶标。

方法: 检索并分析 GEO 数据库 PTC 相关的微阵列数据集 (GSE60542, GSE33630 和 GSE3467), 通过 GEO 数据库的 GEO2R 工具筛选 PTC 和正常甲状腺组织的差异表达基因。对差异基因行全基因组的富集分析, 这些差异基因蛋白质之间的相互作用通过线上数据库工具分析, 通过 Cytoscape 软件进行可视化处理。通过 Chioportal 分析工具评估关键基因对 PTC 的预后价值并进一步行实验验证。

结果: 共鉴定 62 个上调和 40 个下调差异基因, 挑选出 10 个具有高度连通性的关键基因, 其中, KIT 降低与 PTC 的预后不良相关 ($P < 0.01$)。通过 qRT-PCR 检测 52 例 PTC 组织和癌旁正常组织中 KIT 的表达, 结果显示, KIT 在癌组织中表达较癌旁正常组织显著降低 ($P < 0.001$), KIT 的表达与临床分期 ($P = 0.008$) 和淋巴结转移明显相关 ($P = 0.023$)。

结论: KIT 在 PTC 组织中表达较正常甲状腺组织降低, 其可能是 PTC 患者预后不良的关键基因, 并有望成为 PTC 的治疗靶标和分子生物学标志物。

关键词

甲状腺肿瘤; 甲状腺癌, 乳头状; 基因表达谱; 计算生物学
中图分类号: R736.1

Bioinformatics analysis of potential hub genes in papillary thyroid carcinoma

ZHAO Zhen¹, XING Yan², ZHANG Fenghua³, LIU Yan¹, JING Shanghua¹

(1. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2. the Third Ward of General Surgery, Shijiazhuang Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China; 3. Department of Glandular Surgery, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract

Background and Aims: Thyroid cancer is the disease with the fastest increase in incidence in recent years. Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common subtype of thyroid cancer. There is an urgent need to find relevant biomarker molecules of PTC, so as to improve the prognosis diagnosis and provide highly specific therapeutic targets.

Methods: The microarray data sets (GSE60542, GSE33630 and GSE3467) related to PTC in GEO

基金项目: 河北省青年科技基金资助项目 (20160670)。

收稿日期: 2020-12-25; **修订日期:** 2021-10-16。

作者简介: 赵珍, 河北医科大学第四医院主治医师, 主要从事头颈外科、颅底外科、甲状腺肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 景尚华, Email: jingsh2009@sina.com

database were retrieved and analyzed, and the differentially expressed genes between PTC and normal thyroid tissue were screened using the GEO2R tool of the GEO database. The genome-wide enrichment analysis of differential genes was performed, and the interactions of proteins of these differential genes were analyzed by online database tools and visualized by Cytoscape software. The prognostic values of the hub genes for PTC were evaluated by Cbioportal analysis tool and further verified by validation experiments.

Results: A total of 62 up-regulated and 40 down-regulated differential genes were identified, and 10 hub genes with high connectivity were selected. Among the hub genes, the decrease of KIT was associated with poor prognosis of PTC ($P<0.01$). The expression of KIT was detected in 52 specimens of PTC tissue and normal adjacent tissue by qRT-PCR. The results showed that the expression of KIT in PTC tissue was significantly lower than that in normal adjacent tissue ($P<0.001$); the expression of KIT was significantly related to the clinical stage ($P=0.008$) and lymph node metastasis ($P=0.023$).

Conclusion: The expression of KIT in PTC is lower than that in normal tissues. It is probably a key gene for poor prognosis of PTC patients, and is expected to serve as a therapeutic target and molecular biomarker.

Key words

Thyroid Neoplasms; Thyroid Cancer, Papillary; Gene Expression Profiling; Computational Biology

CLC number: R736.1

甲状腺癌是近年来增长最快的内分泌恶性肿瘤，发病率大于5%^[1]。其中，80%~85%为甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma, PTC）。PTC的治疗方式有手术切除，放射性碘消融等。尽管大多数PTC患者预后良好，PTC的5年总生存率为95%，但仍有20%~30%的患者会出现复发和进展^[2]。

PTC的形成是一个十分复杂的生物化学过程，其特征是各种分子的异常^[3-4]。大规模基因组研究表明遗传改变在PTC的发生发展中起着关键作用^[5-7]。目前对其持续高发的原因尚未明确^[8]。目前，我国多数地区将甲状腺超声筛查甲状腺癌作为常规体检项目。由于受检查医师主观认知水平限制较大，仍有很多的甲状腺癌误诊或漏诊，导致过度医疗和延误治疗。临床应用于诊疗PTC的分子生物标志物在特异度和敏感度方面很低，对于临床的价值不大^[9-11]。PTC发病人数的迅速增长迫切需要开发新的有效的用于PTC诊断和预后的分子标志物和治疗靶标。

本研究试图找到检测PTC患者的新的高效的分子生物指标，使之能够提高临床的诊断和预后，成为潜在的治疗靶标。通过检测从Gene Expression Omnibus (GEO) 数据库 (GSE60542, GSE33630 和 GSE3467) 中PTC和正常甲状腺组织之间的差异表达基因，应用生物信息学方法分析基因的表达数

据谱，对筛选出的基因进行基因本体论 (gene ontology, GO) 功能注释分析。建立蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络来鉴别与PTC相关的关键基因。这些关键基因的生存分析使用在线数据库Cbioportal工具进行，并进一步研究验证。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本研究中分析的基因表达数据集是从GEO数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) 获得的。从数据库中检索到总共2 079个关于人类甲状腺癌的文章。经过仔细审查，选择了3个基因表达谱 (GSE60542, GSE33630 和 GSE3467)。

1.2 差异基因的数据处理

使用GEO2R在线分析工具 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r>) 检测PTC和正常样品之间的差异基因。对每个数据集进行统计分析，调整 P 值和 $|\logFC|$ 以符合临界标准。筛选出 $P<0.05$ 和 $|\logFC|\geq 2.0$ 的基因被视为差异基因，其中 $\logFC\geq 2$ 代表基因表达上调， $\logFC\leq -2$ 代表基因表达下调。Venn图网络工具 (bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn) 确定重合的基因。

1.3 差异基因的GO功能富集分析

使用注释,可视化和集成发现数据库(DAVID)工具(<https://david.ncifcrf.gov>)进行差异基因的GO注释分析,供研究者挖掘大量基因背后的生物学价值。 $P < 0.01$ 和基因计数 ≥ 10 具有统计学意义。

1.4 PPI网络建设与关键基因识别

对于筛选出的差异基因,使用搜索工具(String)数据库(<http://string-db.org>)用于PPI信息分析。以 >0.15 的组合分数提取PPI。通过Cytoscape软件(www.cytoscape.org)将PPI网络可视化处理。在本研究中,筛选出前10个具有高连通性的节点基因,即为PTC的关键基因。

1.5 关键基因对于PTC的生存分析

cBioPortal(<https://www.cbioportal.org>)在线工具可以通过可视化的形式展示癌症研究样本的基因组数据,同时也可以帮助研究人员探索样本、基因和通路之间的遗传变化,并与临床结果相结合。本研究使用cBioPortal评估筛选出的关键基因在PTC的预后价值。 $P < 0.01$ 表示具有统计学意义的结果。

1.6 关键基因在临床标本中的验证

1.6.1 临床标本收集 52例PTC组织和与之匹配的相邻正常甲状腺组织样本(距肿瘤边缘 ≥ 2 cm)是我院进行手术的患者中收集的。手术标本立即保存在液氮中直至使用。本研究中所有患者均签署知情同意书。我院医学伦理委员会批准此项研究。

1.6.2 qRT-PCR检测 TRIzol(碧云天)提取组织中的总RNA。NanoDrop ND-1000分光光度计测量RNA浓度及纯度。通过PrimeScript™RT试剂盒(碧云天)合成cDNA。采用SYBR Green qPCR

SuperMix-UDG(碧云天)和ABI 7500实时PCR系统(Applied Biosystems)进行实时PCR。使用GAPDH作为内参,进行3次独立的实验。KIT的比较采用 ΔCt 方法。引物序列由Sangon Biotech(上海,中国)合成。

1.7 统计学处理

用SPSS2.0.0软件和GrapPad Prism 8.0软件进行统计分析。计量数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。关键基因在PTC癌组织和癌旁正常甲状腺组织表达的比较采用配对 t 检验。PTC癌组织中关键基因表达与临床病理特征相关性比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 筛选差异基因

在3个基因表达谱中,GSE60542包含33个PTC样本和30个正常甲状腺正常样本,GSE33630和GSE3467分别包含49个、9个PTC样本和45个、9个正常甲状腺样本。根据标准,从基因芯片GSE60542中总共鉴定出307个差异基因,包括168个上调基因和139个下调基因。在基因芯片GSE33630中,鉴定出了323个差异基因,其中197个基因上调,而126个基因下调。从GSE3467中鉴定出了155个差异基因,包括93个上调基因和62个下调基因。通过将PTC样本与正常甲状腺样本进行比较来识别所有的差异基因。随后,进行Venn分析以获得差异基因轮廓的交集(图1)。最后,组中有102个差异基因表达,其中62个明显上调的基因和40个明显下调的基因。

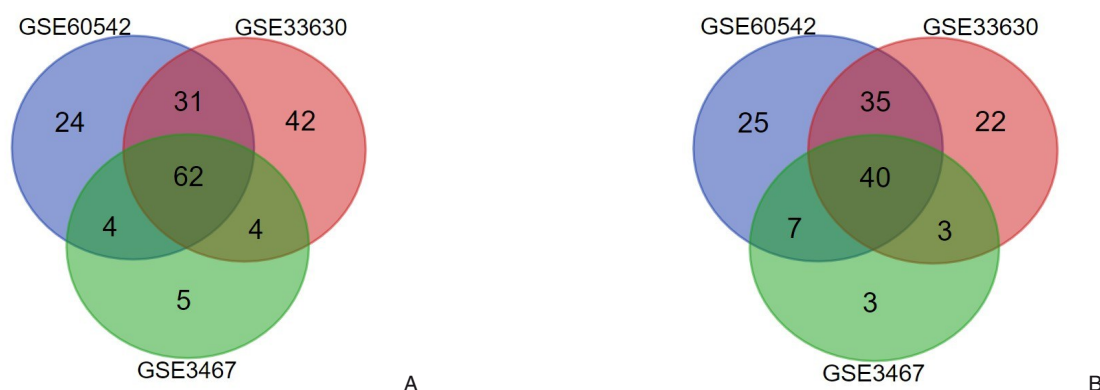


图1 3个GEO数据集共有的差异基因的Venn图 A: 上调的差异基因; B: 下调的差异基因

Figure 1 Venn diagram of the differentially expressed genes shared by the three datasets A: Up-regulated genes; B: Down-regulated genes

2.2 差异基因的GO功能富集分析

GO是一个国际化的基因功能分类系统，全面描述生物体内基因和基因产物的性质。GO共

有3个本体论，描述基因的分子功能、细胞的位置和所涉及的生物过程。使用DAVID对差异基因进行GO功能富集分析(图2)。

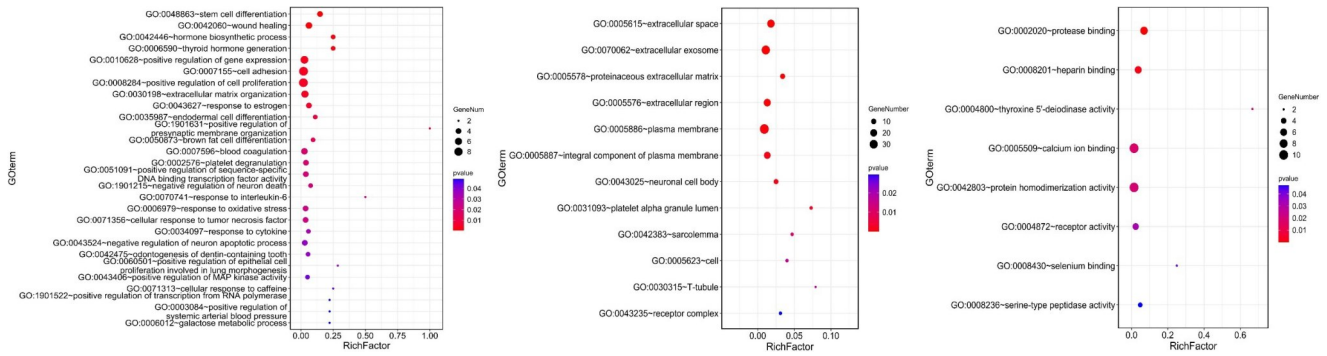


图2 差异基因的GO功能富集分析

Figure 2 Significantly enriched GO terms of the differentially expressed genes

2.3 PPI网络建设与关键基因识别

Cytoscape软件用于计算每个蛋白质节点的连通程度，通常有较高连通性的节点对整个网络的稳定性具有更重要的作用。STRING检索先前确定的差异基因提取PPI(图3)，并通过对提取的PPI网络进行可视化处理(图4)。此研究中，前10个具有高连通性的节点基因被鉴定为关键基因。

2.4 关键基因对于PTC的生存分析

cBioPortal是一种可视化和分析多维度癌症基因组数据的在线工具。其整合了多个肿瘤基因组研究的数据，还包括临床预后等表型的信息。使

研究人员不仅能够获取大量的癌症基因组学数据，还能够将这些数据转化为图形化的结果，使复杂的癌症基因组学资料更易理解和接受。将10个关键基因于cBioPortal进行生存分析示，其中KIT具有统计学意义($P < 0.01$) (图5)。

2.5 临床标本验证结果

KIT表达水平在PTC组织较癌旁正常甲状腺组织表达明显降低($P < 0.001$) (图6)。在PTC组织中，KIT与患者临床分期和淋巴结转移的差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)，而与年龄、性别、组织分化方面的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表1)。

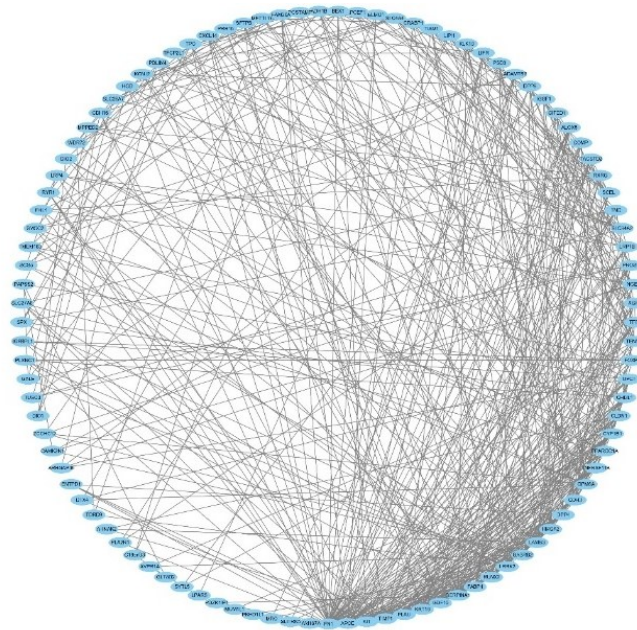


图3 用差异表达基因构建的PPI

Figure 3 PPI constructed based on the differentially expressed genes

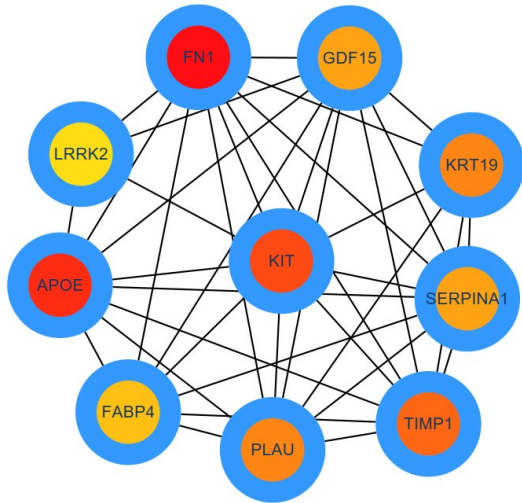


图 4 具有较高连通性的 10 个关键基因

Figure 4 The 10 hub genes with high connectivity

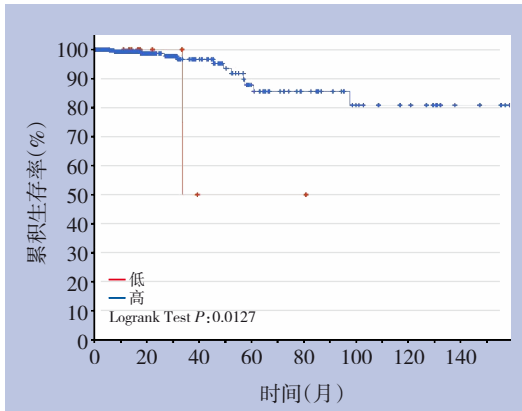


图 5 KIT 与患者生存的关系

Figure 5 Relationship between KIT and survival of the patients

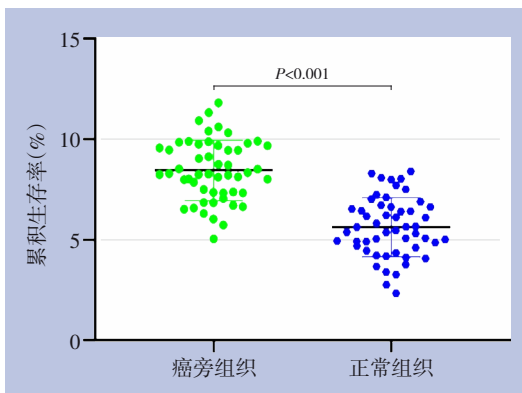


图 6 KIT 在 PTC 及癌旁正常甲状腺组织中的表达

Figure 6 KIT expressions in PTC and normal adjacent thyroid tissues

表 1 PTC 中 KIT 的表达和临床病理参数的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Relationship between the expression of KIT and clinicopathologic parameters in PTC ($\bar{x} \pm s$)

参数	例数(n)	值	t	P
年龄(岁)				
≤55	30	8.64±1.53	0.958	0.709
>55	26	7.29±2.48		
性别				
男	25	7.93±1.32	0.892	0.653
女	31	6.74±1.75		
分化程度				
高/中	29	7.84±1.38	1.112	0.132
低	27	6.36±2.52		
临床分析				
I/II	38	5.18±1.05	4.273	0.008
III	18	8.26±1.53		
淋巴结转移				
无	19	4.83±1.32	3.753	0.023
有	38	9.25±1.46		

3 讨论

PTC 是甲状腺癌最常见的肿瘤亚型，主要发生在中老年人，发生的中位年龄是 50 岁^[12]。PTC 的主要特征之一是它能够侵入邻近的淋巴管等结构^[13-15]。约有 27% 在就诊时出现同侧的颈侧区淋巴结转移^[16]。手术是 PTC 主要的治疗手段，通常具有良好的预后^[17-19]。但是，有些临床病理和背景特征可能导致不良预后^[20]。在分子水平上进一步阐明 PTC 在肿瘤行为方面的发病机制，找到 PTC 诊疗和预后的分子生物标志物有着重要的临床意义。

本研究通过公开的数据库资源进行基因表达和蛋白质-蛋白质表达的分析，筛选鉴定与 PTC 相关的潜在的关键基因。依据 GEO 数据库的基因表达数据，筛选出 PTC 与正常甲状腺组织之间的差异基因，并确定了上调和下调的差异基因。进一步进行了差异基因的 GO 功能富集分析。通过构建 PPI 网络研究差异基因的相互关系，10 个基因被鉴定为关键基因。使用 cBioPortal 在线工具来预测关键基因表达与 PTC 患者预后之间的关系，发现 PTC 中 KIT 基因的下调与 PTC 患者的预后不良有关。

收集我院 52 例 PTC 手术患者样本，通过实时 PCR 检测 KIT 在癌组织和癌旁正常组织中的表达。结果表明 KIT 在 PTC 组织中的表达明显降低，统计具有统计学意义 ($P < 0.01$)，与以上生信分析结果

一致。KIT的表达与PTC患者的临床分期和淋巴结转移相关,临床分期III期的PTC比I/II期,淋巴结转移比未转移的PTC患者KIT表达下调的更明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

KIT是一种III型受体酪氨酸激酶,位于染色体4q12,存在于Cajal间质细胞、生殖细胞、造血祖细胞等多种细胞中,具有调节细胞的增殖和迁移等功能,在人体发生发育和生理调节中起着重要的作用^[21]。KIT在癌症的发生和增殖中起着至关重要的作用^[22-23]。具有活化的KIT的肿瘤是伊马替尼和其他选择性酪氨酸激酶抑制剂的潜在靶标^[24-26]。在胃间质瘤中发现了突变的KIT, KIT突变是胃间质瘤预后不良的标志,突变的KIT的存在可预测疾病对伊马替尼的反应性^[27-30]。

基于GEO数据库获得的基因表达数据集进行数据分析,筛选PTC与正常甲状腺组织的差异基因。鉴定出10个基因为PTC潜在的关键基因,其中KIT下调与PTC患者的不良预后相关,需要进一步的研究证实研究的结果。KIT可能是治疗PTC的治疗靶标和分子生物标志物。

参考文献

- [1] Seib CD, Sosa JA. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1): 23-35. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.002.
- [2] Cheng Q, Li X, Acharya CR, et al. A novel integrative risk index of papillary thyroid cancer progression combining genomic alterations and clinical factors[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 16690-16703. doi: 10.18632/oncotarget.15128.
- [3] He H, Liyanarachchi S, Li W, et al. Transcriptome analysis discloses dysregulated genes in normal appearing tumor-adjacent thyroid tissues from patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14126. doi: 10.1038/s41598-021-93526-9.
- [4] Ma W, Zhao P, Zang L, et al. CircTP53 promotes the proliferation of thyroid cancer via targeting miR-1233-3p/MDM2 axis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(2): 353-362. doi: 10.1007/s40618-020-01317-2.
- [5] Masoodi T, Siraj A K, Siraj S, et al. Evolution and Impact of Subclonal Mutations in Papillary Thyroid Cancer[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(5): 959-973. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.09.026.
- [6] Ahmed AA, Essa MEA. Potential of epigenetic events in human thyroid cancer[J]. *Cancer Genet*, 2019, 239: 13-21. doi: 10.1016/j.cancergen.2019.08.006.
- [7] Landa I, Pozdeyev N, Korch C, et al. Comprehensive genetic characterization of human thyroid cancer cell lines: a validated panel for preclinical studies[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(10): 3141-3151. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2953.
- [8] Kim J, Gosnell J E, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(1): 17-29. doi: 10.1038/s41574-019-0263-x.
- [9] Liang M, Yu S, Tang S, et al. A panel of plasma exosomal mirnas as potential biomarkers for differential diagnosis of thyroid nodules[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 449. doi: 10.3389/fgene.2020.00449.
- [10] Duan Y, Zhang Y, Peng W, et al. MiR-7-5p and miR-451 as diagnostic biomarkers for papillary thyroid carcinoma in formalin-fixed paraffin-embedded tissues[J]. *Pharmazie*, 2020, 75(6): 266-270. doi: 10.1691/ph.2020.0335.
- [11] Yang X, Xu J, Sun J, et al. Clinical value of color Doppler ultrasound combined with serum tumor markers for the diagnosis of medullary thyroid carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(1): 561. doi: 10.3892/ol.2021.12822.
- [12] Ellison LF, Bushnik T. Changing trends in thyroid cancer incidence in Canada: A histologic examination, 1992 to 2016[J]. *Health Rep*, 2020, 31(1): 15-25. doi: 10.25318/82-003-x202000100002-eng.
- [13] Garnier L, Gkoutidi A O, Hugues S. Tumor-associated lymphatic vessel features and immunomodulatory functions[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 720. doi: 10.3389/fimmu.2019.00720.
- [14] Kabasawa T, Ohe R, Aung NY, et al. Potential role of M2 TAMs around lymphatic vessels during lymphatic invasion in papillary thyroid carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1150. doi: 10.1038/s41598-020-80694-3.
- [15] 杨进宝, 李小毅, 商中华. 甲状腺乳头状癌各亚型临床病理特点的研究进展[J]. *癌症进展*, 2015, 13(1): 55-60. doi: 10.11877/j.issn.1672-1535.2015.13.01.11.
- [15] Yang JB, Li XY, Shang ZH. Research progress of clinicopathologic characteristics of various subtypes of thyroid papillary cancer[J]. *Oncology Progress*, 2015, 13(1): 55-60. doi: 10.11877/j.issn.1672-1535.2015.13.01.11.
- [16] Rahmat F, Kumar Marutha Muthu A, Raja Gopal NS, et al. Papillary Thyroid Carcinoma as a Lateral Neck Cyst: A Cystic Metastatic Node versus an Ectopic Thyroid Tissue[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2018, 2018: 5198297. doi: 10.1155/2018/5198297.
- [17] Ze Y, Zhang X, Shao F, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid carcinoma: a promising strategy requiring additional evidence[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(11): 2751-2759. doi: 10.1007/s00432-019-03021-y.
- [18] Arianpoor A, Asadi M, Amini E, et al. Investigating the prevalence of risk factors of papillary thyroid carcinoma recurrence and disease-free survival after thyroidectomy and central neck

- dissection in Iranian patients[J]. *Acta Chir Belg*, 2020, 120(3):173–178. doi: 10.1080/00015458.2019.1576447.
- [19] Sakai T, Sugitani I, Ebina A, et al. Active surveillance for T1bN0M0 papillary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2019, 29(1):59–63. doi: 10.1089/thy.2018.0462.
- [20] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Overall Survival of Papillary Thyroid Carcinoma Patients: A Single-Institution Long-Term Follow-Up of 5897 Patients[J]. *World J Surg*, 2018, 42(3):615–622. doi: 10.1007/s00268–018–4479–z.
- [21] Falchi L, Verstovsek S. Kit Mutations: New Insights and Diagnostic Value[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2018, 38(3):411–428. doi: 10.1016/j.iac.2018.04.005.
- [22] Pathania S, Pentikäinen OT, Singh PK. A holistic view on c-Kit in cancer: Structure, signaling, pathophysiology and its inhibitors[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2):188631. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188631.
- [23] Rahimi M, Keyhani E, Behjati F. The Relation between Exon Variations of KIT Gene and Clinical Pathological Factors of Breast Cancer[J]. *J Obstet Gynecol Cancer Res*, 2020, 5(4):137–148. doi: 10.30699/jogcr.5.4.137
- [24] Chu CL, Lee YP, Pang CY, et al. Tyrosine kinase inhibitors modulate dendritic cell activity via confining c-Kit signaling and tryptophan metabolism[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82:106357. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106357.
- [25] Pottier C, Fresnais M, Gilon M, et al. Tyrosine kinase inhibitors in cancer: breakthrough and challenges of targeted therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3):731. doi: 10.3390/cancers12030731.
- [26] Weisberg E, Meng C, Case AE, et al. Comparison of effects of midostaurin, crenolanib, quizartinib, gilteritinib, sorafenib and BLU-285 on oncogenic mutants of KIT, CBL and FLT3 in haematological malignancies[J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(4):488–501. doi: 10.1111/bjh.16092.
- [27] Cho S, Kitadai Y, Yoshida S, et al. Deletion of the KIT gene is associated with liver metastasis and poor prognosis in patients with gastrointestinal stromal tumor in the stomach[J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(6):1361–1367.
- [28] Liu X, Wang G, Yan X, et al. Preclinical development of HQP1351, a multikinase inhibitor targeting a broad spectrum of mutant KIT kinases, for the treatment of imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9:88. doi: 10.1186/s13578–019–0351–6.
- [29] Wei X, Mao L, Chi Z, et al. Efficacy evaluation of imatinib for the treatment of melanoma: evidence from a retrospective study[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(4):495–501. doi: 10.3727/096504018X1533163433914.
- [30] 糜睿, 丁杰, 董奇, 等. 胃肠道间质瘤的基因研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(10):1341–1347. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.2018.10.018.
- Mi R, Ding J, Dong Q, et al. Research progress of genes associated with gastrointestinal stromal tumors[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(10):1341–1347. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.2018.10.018.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 赵珍, 邢琰, 张风华, 等. 甲状腺乳头状癌潜在关键基因的生物信息学分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(11):1327–1333. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2021.11.008

Cite this article as: Zhao Z, Xing Y, Zhang FH, et al. Bioinformatics analysis of potential hub genes in papillary thyroid carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(11):1327–1333. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.2021.11.008