



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.008
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.008
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(2):179-187.

· 基础研究 ·

谷胱甘肽过氧化物酶 1 在肝癌组织中的表达及其意义的生物信息学分析

王烁, 陈波, 苗雄鹰

(中南大学湘雅二医院 普外肝胆专科, 湖南 长沙 410011)

摘要

目的: 通过生物信息学的方法分析谷胱甘肽过氧化物酶 1 (GPX1) 在肝癌组织中的表达及意义。

方法: 从 Ualcan 数据库获取正常肝组织及原发性肝癌组织 GPX1 表达数据, 在 LinkedOmics 中检索 GPX1 的共表达基因, 并通过 GO 富集分析、KEGG 通路分析确定这些基因的参与的生物学过程及功能, 利用 STRING 数据库分析相关基因编码蛋白的互作网络。最后利用 GEPIA 数据库分析 GPX1 表达与肝癌患者预后的关系。

结果: 与正常肝组织比较, 不同分期(IV 期除外)、不同年龄患者肝癌组织中 GPX1 表达水平均明显升高, 且男性肝癌患者肝癌组织中 GPX1 表达明显高于女性患者(均 $P < 0.05$)。GPX1 共表达基因主要参与基因转录、翻译、蛋白泛素化、蛋白质磺酰化、mRNA 稳定性调节、蛋白酶体复合体、线粒体翻译等分子生物学过程, 并参与 TGF- β 、mTOR、WNT、MAPK、HIF-1 α 、NF- κ B、VEGF、Notch 等信号通路及各种癌症疾病通路。10 个肝癌相关基因编码的蛋白与 GPX1 所编码的蛋白存在互作关系。GPX1 高表达患者的总生存率、无病生存率均明显低于 GPX1 低表达患者($P=0.048$ 、 $P=0.035$)。

结论: GPX1 在肝癌组织中高表达, 且与肝癌的发生、发展及预后密切相关, 可以作为肝癌筛选、预后预测的标志物之一。

关键词

肝肿瘤; 谷胱甘肽过氧化物酶; 生物标记; 肿瘤; 计算生物学

中图分类号: R735.7

Bioinformatics analysis of glutathione peroxidase 1 expression in liver cancer tissue and its significance

WANG Shuo, CHEN Bo, MIAO Xiongying

(Division of Hepatobiliary Surgery, Department of General Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract

Objective: To analyze the expression of glutathione peroxidase 1 (GPX1) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissue and its significance by bioinformatics approaches.

Methods: The expression data of GPX1 in normal liver tissue and HCC tissue were obtained in Ualcan database, the co-expressed genes of GPX1 were retrieved in LinkedOmics, and the biological processes and functions of these genes were determined by GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis. Then, the interaction

收稿日期: 2018-10-12; 修订日期: 2019-01-15。

作者简介: 王烁, 中南大学湘雅二医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 苗雄鹰, Email: xy2mxy@163.com

network of the proteins encoded by the relevant genes was analyzed by using STRING. Finally, the relationship between GPX1 expression and the prognosis of the HCC patients was analyzed based on GEPIA database.

Results: Compared with normal liver tissue, the expression levels of GPX1 in HCC tissues from patients with different disease stages (except stage IV) or different ages were significantly increased, further the GPX1 expression levels in HCC tissues from male patients were significantly higher than that from female patients (all $P < 0.05$). The co-expressed genes of GPX1 mainly participated in the biochemical processes such as the transcription and translation of genes, ubiquitination and sulfonylation of proteins, regulation of mRNA stability, and translation of proteasome complex and mitochondria, and were involved in the TGF- β , mTOR, WNT, MAPK, HIF-1 α , NF- κ B, VEGF and Notch pathways as well as cancer-related pathways. Ten proteins encoded by HCC-related genes were found having interactions with GPX1 encoded protein. The overall survival rates and disease-free survival rates in HCC patients with high GPX1 expression were significantly lower than those in HCC patients with low GPX1 expression ($P=0.048$, $P=0.035$).

Conclusion: GPX1 expression is increased in HCC tissue, and its expression is closely related to the occurrence and development as well as prognosis of HCC. So, it can be used as a marker for screening and prognosis estimation of HCC.

Key words

Liver Neoplasms; Glutathione Peroxidase; Biomarkers, Tumor; Computational Biology

CLC number: R735.7

肝细胞癌（以下简称肝癌）是世界上最常见的恶性肿瘤之一^[1]，它以恶性程度高，浸润性和转移性强，预后差，严重威胁人民健康，随着医疗技术的不断发展，肝癌治疗已发展为多学科综合治疗模式^[2-3]，其有效治疗的可能性很大程度上取决于症状发生前早期的检测^[4]。目前已有研究表明谷胱甘肽过氧化物酶1（glutathione peroxidase 1, GPX1）在乳腺癌、前列腺癌、肺癌和结肠癌等肿瘤组织中表达上调，可能有利于肿瘤的进展和扩散^[5-6]，但是GPX1在肝癌中的研究较少，尚无研究系统全面分析其在肝癌中的临床价值，而实现肝癌的早期诊断对于肝癌的有效治疗和改善预后非常重要，通过基因技术手段进行肿瘤分子标志物的筛选和基因治疗，是目前治疗肝癌的研究方向和热点。

GPX1基因位于染色体3p21上，表达产物主要存在于氧张力较高的组织中如肺、肝、肾等^[7]。GPX1在过氧化氢的解毒中起作用，是人体最重要的抗氧化酶之一。这种蛋白是高等脊椎动物中仅有的几种含有硒半胱氨酸的蛋白之一。此外，该蛋白在N端区域以多丙氨酸序列多态性为特征，该序列中包括3个具有5、6或7个丙氨酸重复序列的等位基因。GPX1的主要功能是降解活性氧（ROS），保护细胞免受氧化应激^[8-9]，而ROS在肿瘤的发生发展过程中起到了重要的推动作用。相比正常细胞肿瘤细胞内存在更高水平的ROS^[10]，肿瘤细胞可通过多种途径产生过量的ROS^[11-12]。过

量的ROS能够刺激肿瘤细胞发生、增殖、侵袭、迁移及血管生成，且能够启动逃避凋亡的机制，并诱导化疗药物耐药性的产生，涉及的相关机制包括导致点突变，活化原癌基因、促进上皮间充质转化、介导间质结构破坏、血管内皮细胞通透性增强、刺激缺氧诱导因子1 α （hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α ）表达等^[13-14]。

目前GPX1在肝癌中的研究较少，尚无研究对其在肝癌中的临床价值进行系统全面的分析，因此，本研究旨在通过生物信息学的方法分析GPX1在肝癌中的表达情况以及GPX1对肝癌早期筛选、预后的价值。

1 资料与方法

1.1 数据来源

从Ualcan数据库（<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>）获取50例正常肝组织及371例原发性肝癌组织的GPX1表达数据。肝癌组织中I期168例，II期84例，III期82例，IV期6例；男245例，女117例；21~40岁27例，41~60岁140例，61~80岁181例，81~100岁10例。部分患者无法准确分期或缺性别信息，以及<20岁和>100岁的患者例数过少均未纳入统计。

1.2 研究方法

分析肝癌组织与正常组织及肝癌患者不同分期、

性别、年龄不同分组间GPX1的表达差异,并于LinkedOmics数据库(<http://www.linkedomics.org>)中检索GPX1共表达基因,得出与GPX1正相关及负相关表达基因热图,同时对共表达基因做GO富集分析、KEGG通路分析,并基于STRING10.5(<https://string-db.org>)进行相关基因编码蛋白的相互作用网络分析。最后基于GEPID数据库数据(<http://gepia.cancer-pku.cn>)分析GPX1与肝癌患者总体生存率(OS)、无病生存时间(DFS)的关系,绘制GPX1表达水平与预后生存曲线。

1.3 统计学处理

GPX1的表达水平经四分位数分成四等份并分别绘制成箱线图进行比较,数据以中位数(四分位间距)[M(P25, P75)]表示,采用秩和检验。GEPID数据库使用Kaplan-Meier生存分析法来计算生存时间及生存率并绘制OS及DFS曲线,采用Log-rank检验比较不同表达水平的生存差异从而得出P值。

2 结果

2.1 GPX1在肝癌与正常肝组织中表达情况

Ualcan数据库中50例正常肝组织GPX1表达水平为266.211(231.986, 316.004);371例肝癌组织中GPX1表达水平为446.254(325.771, 637.913)。肝癌组织中GPX1表达水平明显高于正常肝组织($P<0.05$) (图1)。

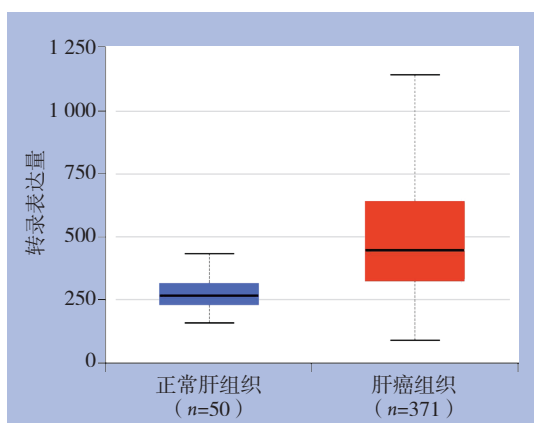


图1 肝癌与正常肝组织GPX1表达水平

Figure 1 GPX1 expression levels in liver cancer and normal liver tissues

2.2 GPX1在肝癌不同分期中表达情况

Ualcan数据库中168例I期肝癌组织中GPX1

表达水平为418.032(319.815, 608.761);84例II期肝癌组织中GPX1表达水平为527.488(406.292, 708.117);82例III期肝癌组织中GPX1表达水平为396.883(292.728, 586.859);6例IV期肝癌组织中GPX1表达水平为571.242(536.796, 719.670)。I、II、III期肝癌组织中GPX1表达水平均明显高于正常肝组织(均 $P<0.05$),而IV期肝癌组织中GPX1表达水平与正常肝组织差异无统计学意义($P=0.09$)。各期肝癌组织组中GPX1表达水平两两比较结果显示,II期肝癌组织GPX1表达水平高于I期肝癌组织($P<0.01$),其余各分期之间GPX1表达水平无统计学差异(均 $P>0.05$) (图2)。

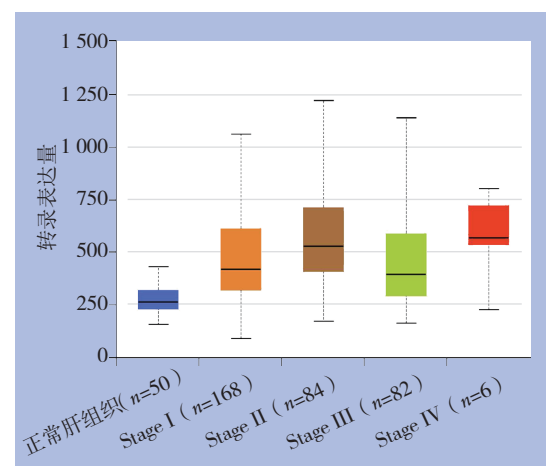


图2 不同分期肝癌GPX1表达水平

Figure 2 GPX1 expression levels in liver cancer tissues of different stages

2.3 GPX1在肝癌不同性别分组中表达情况

Ualcan数据库中245例男性肝癌患者肝癌组织中GPX1表达水平为477.440(333.705, 689.337);117例女性患者肝癌组织中GPX1表达水平为418.591(269.648, 524.148)。男性肝癌患者肝癌组织中GPX1表达水平明显高于女性肝癌患者($P=0.02$) (图3)。

2.4 GPX1在肝癌不同年龄分组中表达情况

Ualcan数据库中27例21~40岁患者肝癌组织中GPX1表达水平为396.302(257.820, 578.551);140例41~60岁患者肝癌组织中GPX1表达水平为420.743(286.715, 651.264);181例61~80岁患者肝癌组织中GPX1表达水平为469.043(356.222, 652.360);10例81~100岁患者肝癌组织中GPX1表达水平为443.651(314.771, 506.432)。各年

龄段患者肝癌组织GPX1表达水平均明显高于正常肝组织（均 $P < 0.05$ ）。尽管GPX1的表达水平随着

年龄的增加有升高趋势，但是各年龄组之间GPX1表达水平无统计学差异（ $P > 0.05$ ）（图4）。

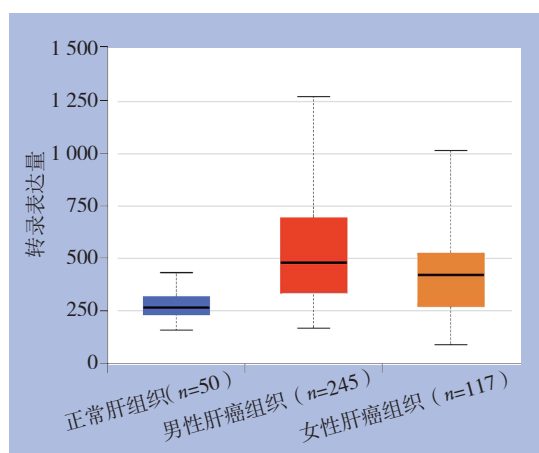


图 3 不同性别肝癌患者 GPX1 表达水平

Figure 3 GPX1 expression levels in liver cancer tissues from patients of different sexes

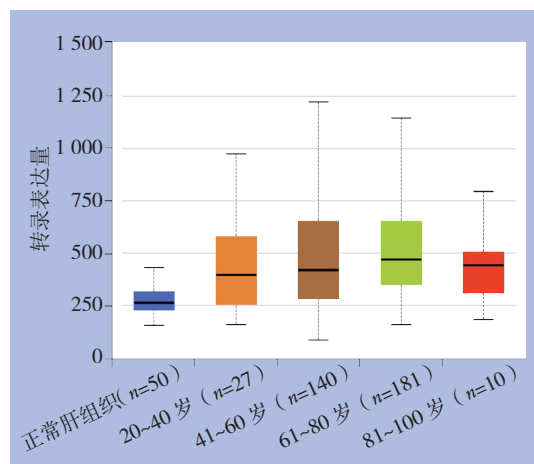


图 4 不同年龄肝癌患者 GPX1 表达水平

Figure 4 GPX1 expression levels in liver cancer tissues from patients of different ages

2.5 GO 富集分析

于LinkedOmics中检索到3 061个与GPX1共表达基因，对相关系数 > 0.3 的共表达基因进行分析，GO富集结果发现，这些共表达基因主要集中在转录、翻译、蛋白泛素化、蛋白质磺酰化等生物学

过程（表1）；细胞质、细胞核仁、中心体、蛋白酶体复合体等细胞成分（表2）；RNA结合、蛋白质结合、癌基因结合蛋白、螺旋酶活性等分子功能（表3）。

表 1 生物学过程

Table 1 Biological process

条目	计数	P	富集倍数	伪发现率
GO: 0006351~ 转录, DNA 模板	482	3.56E-35	1.672736	6.79E-32
GO: 0006355~ 转录调控 DNA 模板	370	2.36E-26	1.669095	4.50E-23
GO: 0070125~ 线粒体翻译伸长	45	1.15E-15	3.591872	2.12E-12
GO: 0070126~ 线粒体翻译终止	44	1.17E-14	3.471214	2.22E-11
GO: 0000209~ 蛋白质泛素化	70	1.83E-14	2.581116	3.47E-11
GO: 0006120~ 线粒体电子传递	31	1.01E-13	4.292327	1.93E-10
GO: 0016032~ 病毒过程	92	2.48E-12	2.087584	4.73E-09
GO: 0032981~ 线粒体呼吸链复合物 I 组装	34	2.67E-12	3.661555	5.09E-09
GO: 0043161~ 蛋白酶体介导的泛素依赖蛋白分解过程	68	3.88E-11	2.272689	7.39E-08
GO: 0043488~ mRNA 稳定性调节	43	1.09E-10	2.832425	2.07E-07
GO: 0006521~ 细胞氨基酸代谢过程的调控	27	1.20E-09	3.591872	2.29E-06
GO: 0002479~ 通过 MHC I 类、TAP 依赖的外源肽抗原的抗原处理和表达	29	1.42E-08	3.123091	2.71E-05
GO: 0016567~ 蛋白的泛素化	94	1.69E-08	1.776481	3.22E-05
GO: 0000398~ mRNA 剪接, 通过剪接小体	66	1.79E-08	2.017057	3.41E-05
GO: 0006974~ 细胞对 DNA 损伤刺激的反应	63	1.81E-08	2.054965	3.46E-05
GO: 0051436~ 泛素 - 蛋白连接酶活性在有丝分裂细胞周期中的负调节作用	31	1.84E-08	2.96231	3.51E-05
GO: 0031145~ 后期促进复杂依赖分解过程	32	8.46E-08	2.748211	1.61E-04
GO: 0016925~ 蛋白质磺酰化	41	1.10E-07	2.377526	2.10E-04
GO: 0051437~ 泛素 - 蛋白连接酶活性对有丝分裂细胞周期转换的正调节作用	31	1.17E-07	2.767422	2.22E-04
GO: 0006368~ RNA 聚合酶 II 启动子的转录延伸	31	2.57E-06	2.445628	0.004895
GO: 0032543~ 线粒体翻译	18	3.57E-06	3.392323	0.0068
GO: 0045893~ 转录阳性调控 DNA 模板	114	5.57E-06	1.501844	0.010613
GO: 0006511~ 泛素依赖的蛋白质分解过程	51	5.78E-06	1.901192	0.011015
GO: 0000122~ RNA 聚合酶 II 启动子转录的负调控	149	9.75E-06	1.404045	0.018589
GO: 0051603~ 细胞蛋白质分解过程中的蛋白质分解	20	2.29E-05	2.826936	0.04369
GO: 0006383~ RNA 聚合酶 III 启动子的转录	16	2.38E-05	3.289526	0.045275

表2 细胞成分

Table 2 Cellular component

条目	计数	P	富集倍数	伪发现率
GO: 0005654~ 核原形质, 核浆	715	1.27E-69	1.81129	1.98E-66
GO: 0005634~ 中心, 核心	1 094	1.37E-49	1.424853	2.15E-46
GO: 0005743~ 线粒体内膜	149	1.13E-25	2.382862	1.76E-22
GO: 0005829~ 细胞溶质, 胞液	640	5.00E-20	1.361594	7.83E-17
GO: 0005737~ 细胞质, 细胞浆	918	1.71E-16	1.239815	3.44E-13
GO: 0005747~ 线粒体呼吸链复合体 I	32	3.56E-15	4.6058	5.56E-12
GO: 0005739~ 线粒体	283	3.15E-13	1.499545	4.94E-10
GO: 0000502~ 蛋白酶体复合体	31	4.53E-11	3.64386	7.10E-08
GO: 0016607~ 核斑点	64	3.29E-10	2.245614	5.15E-07
GO: 0005730~ 核仁	186	1.12E-09	1.530676	1.76E-06
GO: 0005762~ 线粒体大核糖体亚基	25	3.95E-09	3.673246	6.19E-06
GO: 0005839~ 蛋白酶体核复合体	15	5.56E-08	5.037594	8.70E-05
GO: 0016020~ (动物或植物体内的) 薄膜	391	3.64E-07	1.253445	5.70E-04
GO: 0005694~ 染色体	36	5.27E-07	2.418045	8.26E-04
GO: 0005622~ 细胞内的	251	8.61E-07	1.328987	0.001349
GO: 0005813~ 中心体	98	9.41E-07	1.622436	0.001474
GO: 0031965~ 核膜	61	1.08E-06	1.878649	0.001688
GO: 0016605~ PML 体	33	2.65E-06	2.374866	0.004147
GO: 0005761~ 线粒体核蛋白体	15	7.19E-06	3.778195	0.011253
GO: 0005677~ 染色质沉默复合物	8	3.16E-05	6.269006	0.049401

表3 分子功能

Table 3 Molecular function

条目	计数	P	富集倍数	伪发现率
GO: 0005515~ 蛋白结合	1 592	1.07E-37	1.224636	1.79E-34
GO: 0003677~ 癌基因结合蛋白	403	2.10E-26	1.626879	3.51E-23
GO: 0003676~ 核酸结合	266	1.03E-24	1.824951	1.72E-21
GO: 0044822~ 聚(A)RNA 结合	294	1.34E-24	1.759783	2.25E-21
GO: 0046872~ 结合重金属离子	464	1.70E-23	1.515525	2.84E-20
GO: 0008137~ NADH 脱氢酶(辅酶)活性	30	4.73E-13	4.223629	7.91E-10
GO: 0004842~ 泛素-蛋白转移酶活性	96	2.88E-11	1.971883	4.82E-08
GO: 0003700~ 转录因子活性, 序列特异性 DNA 结合	216	7.24E-11	1.518924	1.21E-07
GO: 0061630~ 泛素蛋白连接酶活性	59	1.23E-08	2.132142	2.06E-05
GO: 0003713~ 转录辅激活物活性	72	1.33E-08	1.961944	2.22E-05
GO: 0004386~ 螺旋酶活性	34	4.90E-08	2.703122	8.19E-05
GO: 0004298~ 苏氨酸型内切酶活性	15	9.64E-08	4.827004	1.61E-04
GO: 0003682~ 染色质结合	98	1.03E-07	1.693772	1.73E-04
GO: 0003723~ RNA 结合	122	2.18E-06	1.507226	0.003652
GO: 0016874~ 连接酶活性	69	4.58E-06	1.726995	0.007656
GO: 0004402~ 组蛋白乙酰转移酶活性	21	5.93E-06	2.95654	0.009914
GO: 0008270~ 锌离子结合	227	6.85E-06	1.312252	0.011459
GO: 0004674~ 蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性	87	1.72E-05	1.563641	0.028773
GO: 0032452~ 组蛋白脱乙酰酶活性	13	2.93E-05	3.81963	0.049

2.6 KEGG 通路分析

KEGG通路分析结果显示这些基因明显富集于 TGF- β 信号通路、MAPK信号通路、HIF-1 α 信号通路、NF- κ B信号通路、VEGF信号通路、Notch 信号通路、RAS信号通路及各种癌症(胰腺癌、前

列腺癌、结直肠癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、小细胞型肺癌、非小细胞型肺癌、甲状腺癌、阿尔兹海默症、非酒精性脂肪肝、乙肝病毒性肝炎、急性髓样白血病)途径明显有关(均 $P < 0.05$) (表4)。

表 4 通路分析
Table 4 Pathway analysis

条目	ID	输入数	P	校正 P
代谢途径	hsa01100	220	3.00E-32	4.32E-30
癌症途径	hsa05200	64	7.18E-09	1.59E-07
TGF-β 信号通路	hsa04350	24	8.09E-08	1.37E-06
ErbB 信号通路	hsa04012	23	5.66E-07	8.15E-06
mTOR 信号通路	hsa04150	30	2.67E-06	3.32E-05
调节干细胞多能性的信号通路	hsa04550	28	4.63E-06	4.69E-05
甲状腺激素信号通路	hsa04919	25	4.98E-06	4.79E-05
Wnt 信号通路	hsa04310	28	5.20E-06	4.83E-05
FoxO 信号通路	hsa04068	26	1.28E-05	9.67E-05
胰岛素信号通路	hsa04910	26	2.22E-05	0.0001562
MAPK 信号通路	hsa04010	37	7.30E-05	0.0004043
mRNA 监视通路	hsa03015	19	8.76E-05	0.0004761
HIF-1α 信号通路	hsa04066	20	0.000121	0.0006218
催乳素信号通路	hsa04917	16	0.000149	0.0007406
NF-κB 信号通路	hsa04064	18	0.000268	0.001243
鞘脂信号通路	hsa04071	21	0.000323	0.0014515
T 细胞受体信号通路	hsa04660	19	0.000386	0.0016605
B 细胞受体信号通路	hsa04662	15	0.000489	0.0020725
GnRH 信号通路	hsa04912	17	0.000558	0.0023284
肿瘤坏死因子信号通路	hsa04668	19	0.000639	0.0025912
幽门螺杆菌感染中的上皮细胞信号转导	hsa05120	14	0.000732	0.0029278
RIG-I 受体信号通路	hsa04622	14	0.000936	0.0035957
磷脂酰肌醇信号系统	hsa04070	17	0.001152	0.0041484
cAMP 信号通路	hsa04024	27	0.001561	0.0054164
RAS 信号通路	hsa04014	28	0.004631	0.0134707
cGMP-PKG 信号通路	hsa04022	22	0.005479	0.0153197
VEGF 信号通路	hsa04370	11	0.006293	0.0166266
胞浆 DNA 传感通路	hsa04623	11	0.008553	0.0221909
Notch 信号通路	hsa04330	9	0.010406	0.0256143
Nod 样受体信号通路	hsa04621	10	0.010537	0.0257182
Toll 样受体信号通路	hsa04620	15	0.011396	0.0273493
催产素信号通路	hsa04921	19	0.020717	0.0452002

2.7 GPX1 共表达基因热图

检索LinkedOmics中与GPX1相关的共表达基

因，根据与GPX1表达的相关性绘制出共表达基因热图（图5）。

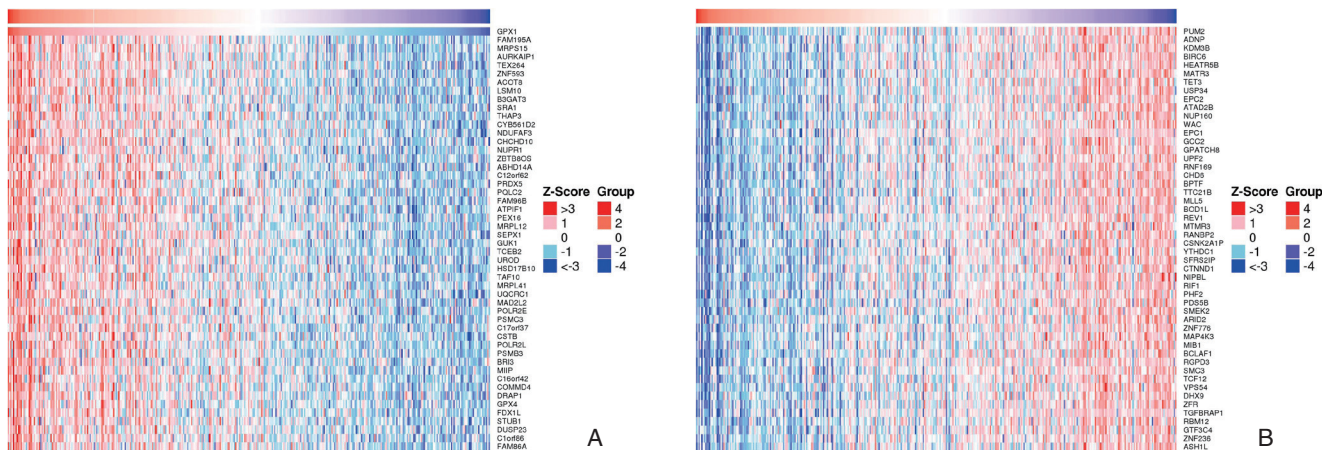


图 5 共表达基因热图 A: 正相关基因; B: 负相关基因

Figure 5 The heat maps of the co-expressed genes A: Positively correlated genes; B: Negatively correlated genes

2.8 编码蛋白相互作用网络分析

STRING 10.5 数据库检索 GPX1 相关基因, 结果显示谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GSR)、超氧化物歧化酶 1~3 (superoxide dismutase SOD 1-3)、谷胱甘肽合成酶 (glutathione synthetase, GSS)、谷胱甘肽S-转移酶类 (glutathione S-transferase theta pseudogene 1, GSTT1P; glutathione S-transferase theta 2B, GSTT2B; glutathione S-transferase pi, GSTP1; glutathione S-transferase mu 1,

GSTM1)、造血前列腺素D合成酶 (hematopoietic prostaglandin D synthase, HPGDS) 等10个肝癌相关基因编码的蛋白与GPX1所编码的蛋白存在相互作用关系 (图6)。

2.9 GPX1 表达与肝癌预后的关系

利用GEPIA数据库绘制出GPX1表达水平与肝癌患者预后生存曲线图, 分析GPX1表达水平与OS、DFS之间的关系。结果显示, GPX1高表达患者OS、DFS均明显低于GPX1低表达患者 ($P=0.048$ 、 $P=0.035$) (图7)。

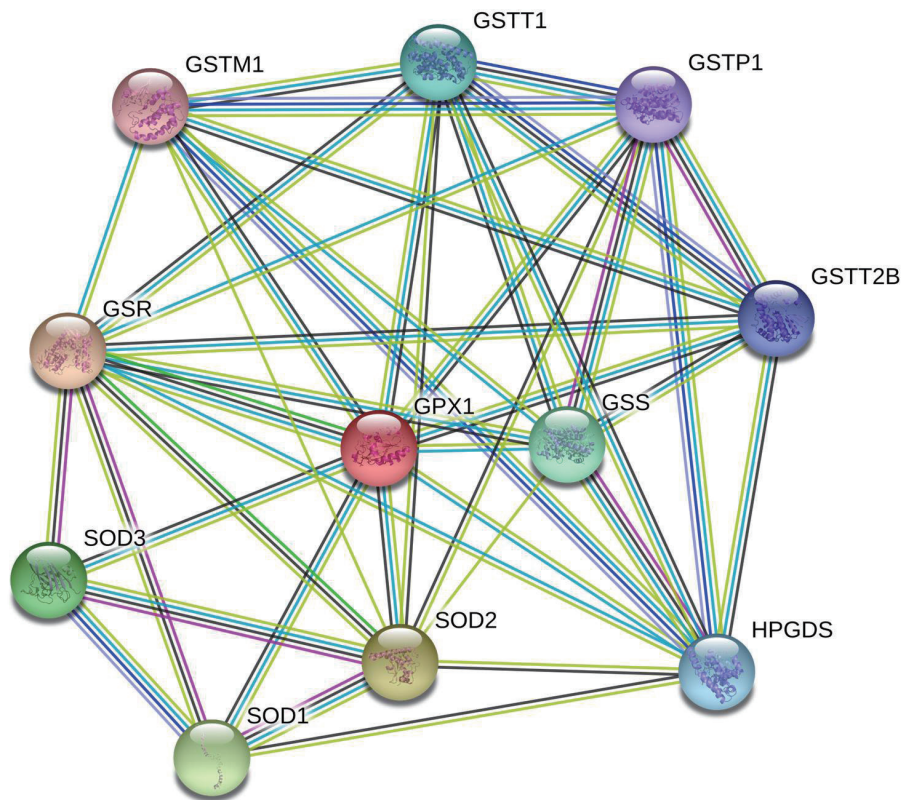


图6 肝癌相关基因编码的蛋白与GPX1所编码的蛋白网络

Figure 6 Interaction network of the proteins encoded by liver cancer related genes and GPX1

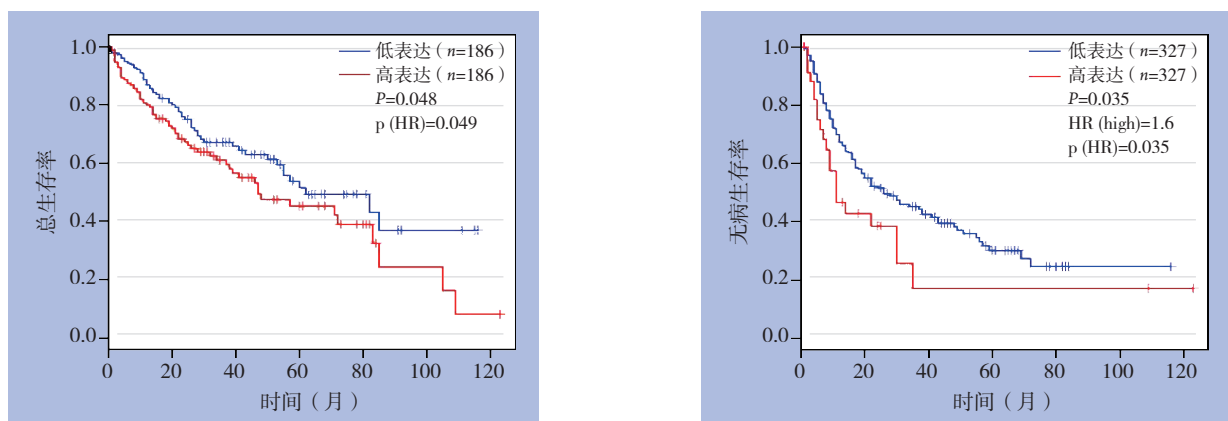


图7 不同GPX1表达情况患者生存曲线

Figure 7 Survival curves of patients with different GPX1 expression profiles

3 讨论

本研究结果显示,肝癌组织中GPX1表达水平高于正常肝脏组织。I、II、III期肝癌组织中GPX1表达水平均高于正常肝组织,而IV期肝癌组织GPX1表达水平与正常肝脏组织表达水平无统计学差异,考虑出现该现象的原因可能为晚期肿瘤组织多伴有坏死、机化,局部氧化应激反应相对早、中期肝癌减少,遂与氧化应激反应相关的GPX1表达水平亦随之下降。I期肝癌组织中GPX1表达水平与II期肝癌组织有统计学差异,表现为II期肝癌组织GPX1表达水平高于I期肝癌组织,其余各分期之间GPX1表达水平无统计学差异。肝癌患者中男性患者GPX1表达水平较女性患者更高。不同年龄患者肝癌组织GPX1表达水平高于正常患者GPX1表达水平,尽管随着年龄的增加,GPX1的表达水平逐渐升高,但是各年龄组之间GPX1表达水平无明显统计学差异。GPX1高表达患者OS、DFS均低于GPX1低表达患者。

Zhao等^[15]分析了肝癌细胞和正常肝细胞之间GPX1的表达情况,结果表明,人肝癌HepG2细胞中GPX1上调,提示该基因可能在肝癌发生的发生和发展中起重要作用。Su等^[16]发现了增加的氧化剂负担与肝癌发生有关,并且抗氧化酶抵消潜在的氧化损伤。因此,编码抗氧化酶的基因中的GPX1可能在肝癌的发展中起重要作用。影响肝癌预后的因素很多,大致可分为患者因素、肿瘤本身因素、治疗相关因素等几大类^[17],所以分析肝癌发生发展的机理及参与的多个通路非常重要,这可以为肝癌的治疗靶点提供新的方向。GO富集及KEGG通路分析发现GPX1共表达基因主要参与基因转录、翻译、蛋白泛素化、蛋白质磷酸化、mRNA稳定性调节、蛋白酶体核复合体、线粒体翻译等分子生物学过程,并参与TGF- β 、mTOR、WNT、MAPK、HIF-1 α 、NF- κ B、VEGF、Notch等信号通路及各种癌症疾病通路发生过程。TGF- β 信号通路在肝脏肿瘤中起着重要和复杂的作用,这些包括许多不同的功能,如维持干细胞内稳态、促进纤维化、免疫调节、作为肿瘤抑制物和矛盾地作为肿瘤进展物^[18-19]。RAS/MAPK信号通路在大多数肝癌患者中被激活,并且与预后不良相关,肝癌Ras通路异常激活的主要细胞内机制及其潜在的治疗意义,RAS/MAPK通路效应被认为可能是肝癌的潜在治疗靶点^[20]。肝癌的发病机制与肝细胞持续死亡、炎性细胞浸润和代偿性肝

再生密切相关,NF- κ B信号通路在发育和成年肝脏中均可促进肝细胞存活,它还通过控制一系列生长因子和细胞因子的表达,在肝脏炎症反应中发挥关键作用,该信号通路也有作为治疗靶点的潜力^[21-22]。HIF-1 α 和VEGF在原发性肝癌组织中的mRNA和蛋白水平均有较高的表达,HIF-1 α 和VEGF的表达与肿瘤分期、淋巴结转移和肺转移相关。HIF-1 α 在原发性肝癌中的表达与VEGF表达呈正相关($r=0.665$, $P<0.05$)。HIF-1 α 和VEGF均与总生存率显著相关,而HIF-1 α 是独立的预后因子,HIF-1 α 和VEGF可作为肝癌TACE疗效和原发性肝癌转移的预测因子,是肝癌晚期的生物标志物,提示肝癌患者预后不良,HIF-1 α 和VEGF可能是改善原发性肝癌预后的靶点^[23]。Notch信号通路在肝癌的转移、复查、预后中亦有重要作用,在肝癌组织中,Notch1高表达与肿瘤大小、分级、侵袭、转移、血管侵犯及TNM分期均显著相关^[24]。此外,Notch1在肝转移癌组织中异常高表达,Notch1及其下游分子HES1在肝癌组织中均呈高表达状态^[25]。

综上所述,GPX1在肝癌组织中高表达,且与肝癌的发生、发展密切相关。因此,GPX1可以作为肝癌筛选、预后预测的标志物之一。

参考文献

- [1] Tang A, Hallouch O, Chernyak V, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(1):13-25. doi: 10.1007/s00261-017-1209-1.
- [2] 李相成, 王宏伟, 李长贤, 等. 肝癌综合治疗的现状与展望[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(5):433-436. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.05.004.
Li XC, Wang HW, Li CX, et al. Present situation and prospect of comprehensive treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2018, 17(5):433-436. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.05.004.
- [3] 陈世发, 赵礼金. 肝癌发生发展机制的研究进展及其治疗现状[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(7):910-923. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.016.
Chen SF, Zhao LJ. Research progress on mechanisms for occurrence of liver cancer and its treatment status[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(7):910-923. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.016.
- [4] Riordan SM, Williams R. Medical management of hepatocellular carcinoma[J]. *Methods Mol Med*, 2000, 45:21-34. doi: 10.1385/1-

- 59259-079-9:21.
- [5] Król MB, Galicki M, Grešner P, et al. The ESR1 and GPX1 gene expression level in human malignant and non-malignant breast tissues[J]. *Acta Biochim Pol*, 2018, 65(1):51-57. doi: 10.18388/abp.2016_1425. Epub 2018 Mar 15.
- [6] Miar A, Hevia D, Muñoz-Cimadevilla H, et al. Manganese superoxide dismutase (SOD2/MnSOD)/catalase and SOD2/GPx1 ratios as biomarkers for tumor progression and metastasis in prostate, colon, and lung cancer[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 85:45-55. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.001.
- [7] Arsova-Sarafinovska Z, Matevska N, Eken A, et al. Glutathione peroxidase 1 (GPX1) genetic polymorphism, erythrocyte GPX activity, and prostate cancer risk[J]. *Int Urol Nephrol*, 2009, 41(1):63-70. doi: 10.1007/s11255-008-9407-y.
- [8] Ahwach SM, Thomas M, Onstead-Haas L, et al. The glutathione mimic ebselen inhibits oxidative stress but not endoplasmic reticulum stress in endothelial cells[J]. *Life Sci*, 2015, 134:9-15. doi: 10.1016/j.lfs.2015.05.004.
- [9] Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(5):3289-3303. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.
- [10] Tan SM, Stefanovic N, Tan G, et al. Lack of the antioxidant glutathione peroxidase-1 (GPX1) exacerbates retinopathy of prematurity in mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1):555-562. doi: 10.1167/iovs.12-10685.
- [11] Kang SW, Lee S, Lee EK. ROS and energy metabolism in cancer cells: alliance for fast growth[J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(3):338-345. doi: 10.1007/s12272-015-0550-6.
- [12] Li WJ, Nie SP, Yao YF, et al. Ganoderma atrum Polysaccharide Ameliorates Hyperglycemia-Induced Endothelial Cell Death via a Mitochondria-ROS Pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(37):8182-8191. doi: 10.1021/acs.jafc.5b03462.
- [13] Vital P, Castro P, Ittmann M. Oxidative stress promotes benign prostatic hyperplasia[J]. *Prostate*, 2016, 76(1):58-67. doi: 10.1002/pros.23100.
- [14] Basu S, De D, Dev Khanna H, et al. Lipid peroxidation, DNA damage and total antioxidant status in neonatal hyperbilirubinemia[J]. *J Perinatol*, 2014, 34(7):519-523. doi: 10.1038/jp.2014.45.
- [15] Zhao H, Tang J, Xu J, et al. Selenoprotein Genes Exhibit Differential Expression Patterns Between Hepatoma HepG2 and Normal Hepatocytes LO2 Cell Lines[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2015, 167(2):236-241. doi: 10.1007/s12011-015-0323-6.
- [16] Su S, He K, Li J, et al. Genetic polymorphisms in antioxidant enzyme genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese population: a case-control study[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(6):4627-4632. doi: 10.1007/s13277-015-3110-2.
- [17] 汪晋, 马金良. 肝癌预后相关影响因素[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(2):270-274. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.022.
- Wang J, Ma JL. Prognostic factors in liver cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(2):270-274. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.022.
- [18] Katz LH, Likhter M, Jogunoori W, et al. TGF- β signaling in liver and gastrointestinal cancers[J]. *Cancer Lett*, 2016, 379(2):166-172. doi: 10.1016/j.canlet.2016.03.033.
- [19] 刘磊, 韩文豪, 陈涛, 等. 晚期肝癌患者血清转化生长因子 β 1在肝动脉化疗栓塞术前后变化及对预后的意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(1):94-100. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.01.015.
- Liu L, Han WH, Chen T, et al. Changes in serum transforming growth factor β 1 level in patients with advanced primary hepatic carcinoma before and after transcatheter arterial chemoembolization and its prognostic significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(1):94-100. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.01.015.
- [20] Delire B, Stärkel P. The Ras/MAPK pathway and hepatocarcinoma: pathogenesis and therapeutic implications[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(6):609-623. doi: 10.1111/eci.12441.
- [21] He G, Karin M. NF- κ B and STAT3 - key players in liver inflammation and cancer[J]. *Cell Res*, 2011, 21(1):159-168. doi: 10.1038/cr.2010.183.
- [22] 李艳, 黄祥, 伊航, 等. Smad4和NF- κ Bp65蛋白在肝癌组织中的表达及意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(7):934-938. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.019.
- Li Y, Huang X, Yin H, et al. Expressions of Smad4 and NF- κ Bp65 proteins in liver cancer tissue and their significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(7):934-938. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.019.
- [23] Guo LY, Zhu P, Jin XP. Association between the expression of HIF-1 α and VEGF and prognostic implications in primary liver cancer[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2). doi: 10.4238/gmr.15028107.
- [24] Tanimizu N, Miyajima A. Notch signaling controls hepatoblast differentiation by altering the expression of liver-enriched transcription factors[J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 15):3165-3174. doi: 10.1242/jcs.01169.
- [25] Zhou L, Zhang N, Li QJ, et al. Associations between high levels of Notch1 expression and high invasion and poor overall survival in hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(1):543-553. doi: 10.1007/s13277-012-0580-3.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 王烁, 陈波, 苗雄鹰. 谷胱甘肽过氧化物酶1在肝癌组织中的表达及其意义的生物信息学分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(2):179-187. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.008
Cite this article as: Wang S, Chen B, Miao XY. Bioinformatics analysis of glutathione peroxidase 1 expression in liver cancer tissue and its significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(2):179-187. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.008