

整合生物信息学探究 *PTTG1* 基因表达与肝细胞癌的相关性



邹宇惠, 段 慧, 吴静纯, 苏 倩

湘南学院临床学院 (湖南郴州 423000)

【摘要】目的 探究 *PTTG1* 基因表达与肝细胞癌的相关性。**方法** 基于癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库分析 *PTTG1* 基因的 mRNA 表达水平及其与肝细胞癌患者临床病理特征的相关性; 基于 Kaplan-Meier Plotter 数据库研究 *PTTG1* 基因表达与肝细胞癌患者生存之间的关系; 借助 STRING 数据库构建 *PTTG1* 及其相互作用因子交互网络; 基于 LinkedOmics 平台挖掘 *PTTG1* 在肝细胞癌中的共表达网络, 并进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路分析; 利用 c-BioPortal 平台结合 TCGA 数据库分析 *PTTG1* 在肝细胞癌中的基因变异情况。采用 R 4.4.1 软件进行统计分析与数据可视化。**结果** *PTTG1* 基因在肝细胞癌组织中的表达水平显著升高, 且存在变异, 其表达水平与肝细胞癌患者的总体生存期相关 ($P < 0.05$)。在 *PTTG1* 相互作用网络节点中, *ESPL1* 和 *PTTG2* 的节点度更高。在肝细胞癌中, *PTTG1* 主要参与调控细胞周期的转换、物质代谢等。**结论** *PTTG1* 基因的表达、变异及其调控机制可能与肝细胞癌的发生发展及其预后具有一定的关联性, 可为深入探究 *PTTG1* 基因在肝细胞癌中的功能角色提供参考。

【关键词】 *PTTG1* 基因; 肝细胞癌; 生物信息学

【中图分类号】 R 735.7 **【文献标识码】** A

Study of the correlation between *PTTG1* gene expression and hepatocellular carcinoma based on integrative bioinformatics

ZOU Yuhui, DUAN Hui, WU Jingchun, SU Qian

School of Clinical Medicine, Xiangnan University, Chenzhou 423000, Hunan Province, China

Corresponding author: SU Qian, Email: 13787352291@163.com

【Abstract】Objective To explore the correlation between *PTTG1* gene expression and hepatocellular carcinoma. **Methods** The mRNA expression level of *PTTG1* gene and its correlation with clinicopathological characteristics of hepatocellular carcinoma patients were analyzed based on The Cancer Genome Atlas (TCGA) database; the relationship between *PTTG1* gene expression and the survival of hepatocellular carcinoma patients was studied based on the Kaplan-Meier Plotter database; the interaction network of *PTTG1* and its interacting factors was constructed based on the STRING database; the co-expression network of *PTTG1* in hepatocellular carcinoma was mined based on the LinkedOmics platform, and Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis were conducted; the gene variation of

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202502048

基金项目: 湖南省卫生健康委卫生科研课题 (B202304088570); 湘南学院校级大学生创新创业训练计划项目 (X2023067)

通信作者: 苏倩, Email: 13787352291@163.com

PTTG1 in hepatocellular carcinoma was analyzed using the c-BioPortal platform combined with the TCGA database. Statistical analysis and data visualization were conducted using R 4.4.1 software. **Results** The expression level of *PTTG1* gene was significantly increased and showed variations in hepatocellular carcinoma tissues. Its expression level was correlated with the overall survival of hepatocellular carcinoma patients ($P < 0.05$). Among the nodes in the *PTTG1* interaction network, *ESPL1* and *PTTG2* had higher node degrees. In hepatocellular carcinoma, *PTTG1* was mainly involved in regulating cell cycle transition and substance metabolism. **Conclusion** The expression, variations, and regulatory mechanisms of *PTTG1* gene may be associated with the occurrence, progression and prognosis of hepatocellular carcinoma, which provided a reference for the further exploration of its functional role in hepatocellular carcinoma.

【Keywords】 *PTTG1* gene; Hepatocellular carcinoma; Bioinformatics

肝细胞癌在所有癌症中发病率位列全球第六，其死亡率也居高不下，排名第四^[1]。在我国，根据恶性肿瘤发病率与死亡率的统计数据，肝细胞癌在众多恶性肿瘤中的排名居于前列^[2]。肝细胞癌因其恶性程度高、显著的复发倾向及不良的预后，对人类的健康与生命安全构成了严重威胁。尽管大多数发达国家的医疗卫生服务和生活水平不断提高，使得病毒性肝炎发病率下降，但非酒精性脂肪性肝病和酒精相关性肝病的发病率上升，导致终末期肝病病例增加^[3]。

垂体瘤转化基因1 (pituitary tumor transforming gene 1, *PTTG1*) 系源自大鼠垂体瘤细胞，经科学方法分离而得的具有垂体组织特异性的基因^[4]。*PTTG1* 蛋白包含一个 C 端功能域，其末端的 PXXP 基序在生物学过程中发挥着至关重要的作用，尤其是在成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的反式激活过程中扮演关键角色，这一过程对细胞转化及体内肿瘤发生具有显著影响^[5]。*PTTG1* 在多种肿瘤中表现出较高的表达水平，如前列腺癌^[6]、膀胱癌^[7] 和非小细胞肺癌^[8] 等。王晓虹借助 GEPIA 等数据库与基于探针的实时荧光定量聚合酶链反应 (probe-based quantitative real-time polymerase chain reaction, RT-qPCR) 技术分析，发现肝癌的发生与 *PTTG1* 高表达有关^[9]；操利超等利用数据库构建肝癌预后模型，发现肝癌的 *PTTG1* 预后模型高风险评分组的预后明显较差^[10]。本研究通过整合生物信息学进一步探究 *PTTG1* 在肝癌组织中的表达、突变情况及其与肿瘤发生发展和患者预后的相关性，以期 *PTTG1* 基因作为肝细胞癌的诊断、治疗靶点及预后评估

的潜在生物标志物提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 基于TCGA数据库分析*PTTG1*的mRNA表达水平

通过访问癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov>)，利用 Cohort Builder 模块开展数据筛选：首先设定 Program (研究计划，此处选 TCGA，为数据库核心癌症研究项目集合)、Project (具体研究项目，肝细胞癌对应肝癌相关队列)；同时，在 Repository 部分设定 Experimental Strategy (实验策略，RNA-seq 即转录组测序，用于获取基因表达数据)、Data Category (数据类别，transcriptome profiling 对应转录组谱分析，聚焦基因转录层面数据)、Data Type (数据类型，Gene Expression Quantification 为基因表达定量数据，用于后续分析)，且确保权限为公开访问 (Access: open，即数据可无限制获取)，完成上述参数配置后下载 RNA-seq 数据，获得包含 374 例肝细胞癌样本和 50 例癌旁组织样本的信息。随后利用 R 4.4.1 软件分析 *PTTG1* 基因在肝癌组织与癌旁组织中 mRNA 的表达，并绘制相应的表达差异箱式图。

1.2 *PTTG1*与肝细胞癌患者临床病理特征、预后的相关性分析

基于 TCGA 数据库对肝细胞癌患者的临床资料进行筛选，剔除无意义、缺失或重复的记录。利用 R 4.4.1 软件将 374 名肝癌患者的 *PTTG1* 表达水平按中位数分为高表达 (high) 和低表达 (low) 两组。患者共分为三个年龄组：< 40 岁、40~60 岁、> 60 岁；疾病病理分期为 I~IV 期，采用美国癌症联合委员会 (American Joint Committee

on Cancer, AJCC) 的 T~M 分期系统进行分类。利用 R 4.4.1 软件的 survival、tidyverse、jstable、forestploter 等软件包,探究 *PTTG1* 与肝细胞癌患者临床特征的关联性,并绘制森林图。同时,使用 ggplot2 包绘制年龄箱线图,以揭示不同年龄组患者差异及与 *PTTG1* 表达的关系。通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库 (<http://kmplot.com>) 和 R 语言程序包进行统计分析和绘制图形,绘制总生存曲线,分析 *PTTG1* 基因表达对肝细胞癌患者预后的影响。

1.3 基于STRING数据库构建*PTTG1*及其相关蛋白分子的互作网络

STRING 数据库 (<https://STRING-db.org/>) 是一个系统收集和整合蛋白质与蛋白质之间相互作用的共享网络平台。目前该数据库存储约 12 535 个物种的 5 930 万个蛋白质,有超过 20 亿个蛋白的相互作用信息。本研究通过 STRING 数据库制作 *PTTG1* 的蛋白互作网络,以不同颜色连线代表不同相互作用,包括基于认证过的数据库提取、实验验证、基因邻域、共表达、蛋白质同源性和文本挖掘等。

1.4 基于LinkedOmics平台进行*PTTG1*共表达和富集分析

在 LinkedOmics 数据库 (<http://www.linkedomics.org/>) 中,对 *PTTG1* 在肝细胞癌中的共表达网络进行深度挖掘。为了进一步研究共表达基因的功能特性,使用 Pearson 检验法统计 *PTTG1* 在肝细胞癌中的伪发现率 (false discovery rate, FDR) 对其进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 生物功能分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路分析。其中, $FDR \leq 0.05$ 为显著相关, > 0.05 为非显著相关。

1.5 基于cBioPortal数据库分析*PTTG1*基因在肝细胞癌中的变异

c-BioPortal (<http://cbioportal.org>) 是一个促进癌症基因组数据共享的平台,支持深入分析多维癌症基因组数据。研究人员可利用其交互式功能,探究肿瘤基因组的内在关联,进而提出假设并挖掘特定基因组变异对癌症预后及治疗敏感性的潜在影响。本研究充分利用 c-BioPortal 平台的强大功能,针对 *PTTG1* 在肝细胞癌中的突变情况进行系统性探索与分析。

2 结果

2.1 *PTTG1*在肝细胞癌组织及其邻近正常组织中的表达水平

肝细胞癌组织样本中 *PTTG1* 的表达水平显著高于正常癌旁组织,且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。

2.2 *PTTG1*与患者临床病理特征及预后的相关性

根据肝细胞癌组织中 *PTTG1* 表达量的中位数,将患者分为低表达组 ($n=307$) 和高表达组 ($n=67$)。不同性别、N 分期或 M 分期的患者的 *PTTG1* 表达水平均无显著相关性 ($P > 0.05$), T1 分期和病理分期 1 与 *PTTG1* 表达水平显著相关 ($P < 0.05$), 见图 2; *PTTG1* 基因的表达水平在 40~60 岁年龄组存在显著差异 ($P < 0.05$),

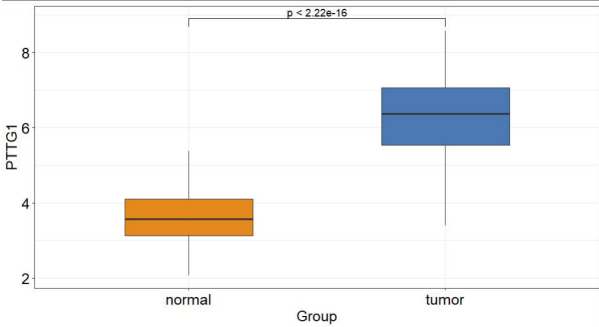


图1 *PTTG1*基因在肝细胞癌组织与正常癌旁组织中的表达
Figure 1. Expression of *PTTG1* gene in hepatocellular carcinoma tissues and adjacent normal tissues

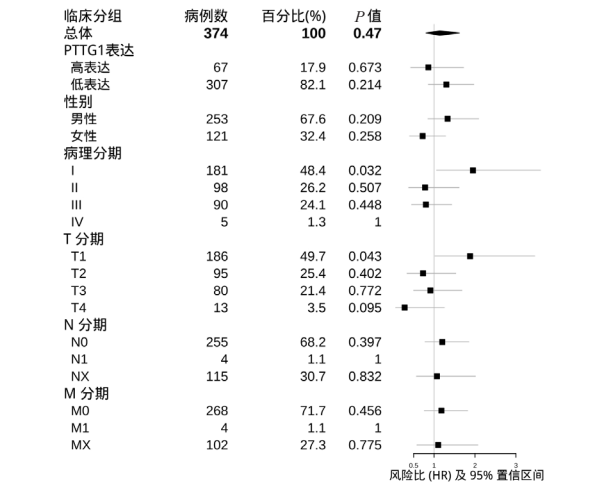


图2 *PTTG1*表达水平与肝细胞癌患者临床病理特征的关系
Figure 2. Relationship between the expression level of *PTTG1* and the clinicopathological characteristics of patients with hepatocellular carcinoma

年龄小于 40 岁和大于 60 岁之间无显著差异 ($P > 0.05$), 见图 3。在大多数肝细胞癌患者中, 相较于 *PTTG1* 基因低表达的患者, *PTTG1* 基因高表达的患者的总生存期 (overall survival, OS) 更短, 高表达 *PTTG1* 基因对肝细胞癌患者的 OS 有不利影响 ($P < 0.05$), 见图 4。

2.3 *PTTG1* 的蛋白交互网络

通过在 STRING 数据库内进行筛选, *PTTG1* 及其相互作用因子相互作用网络节点数为 11, 边数为 21, 平均节点度为 3.82, 平均局部聚类系数为 0.931。结果显示, 与 *PTTG1* 相关的蛋白主要包括 *ESPL1*、*PTTG2*、*CDC20*、*CDC27*、*DECRI*、*ANAPC2* 等, 这些蛋白参与的生物过程广泛, 主要包括促进复合体依赖的分解代谢过程、推动蛋白同化促进复合体的分解代谢进程、调控有丝分裂中姐妹染色单体的分离、参与减数分裂细胞周期的调控及介导蛋白 K11 连接的泛素化等过程, 见图 5。

2.4 *PTTG1* 在肝细胞癌中的表达变异及生物学价值

使用 LinkedOmics 平台分析 *PTTG1* 在肝细胞癌中的表达变异, 以 $P < 0.01$ 为界限, 识别出 19 922 个相关共表达基因 (图 6-A), 其中 *PTTG1* 与 *BIRC5* ($r=0.9186$)、*CDC20* ($r=0.9126$) 及 *CDC25C9* ($r=0.9096$) 等呈显著正相关关系, 而与 *ETFDH* ($r=-0.6053$)、*PDE2A* ($r=-0.6045$) 及 *GALNTL2* ($r=-0.5870$) 等呈显著负相关关系, 见图 6-B、图 6-C。GO 生物过程分析结果显示, 正相关基因集显著富集于染色体分离 (chromosome segregation)、DNA 复制 (DNA replication)、纺锤体组装 (spindle organization) 和细胞周期检查点 (cell cycle checkpoint) 等过程, 而负相关基因主要与脂肪酸代谢 (fatty acid metabolic process)、脂质修饰 (lipid modification)、内皮发育 (endothelium development) 和过氧化物

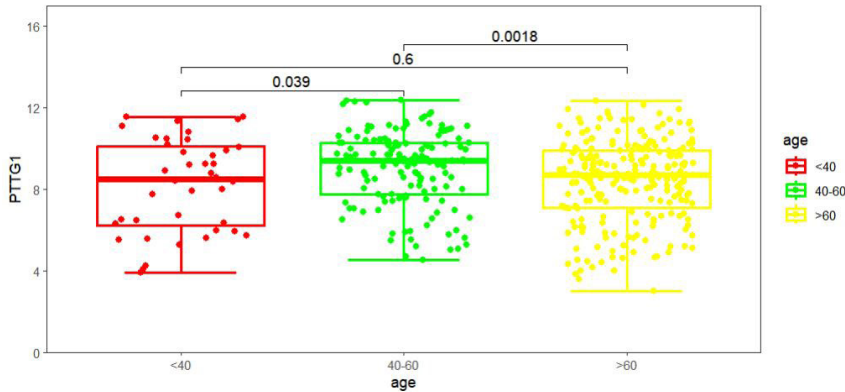


图3 *PTTG1* 基因在不同年龄段的表达水平

Figure 3. Expression levels of *PTTG1* gene in different age groups

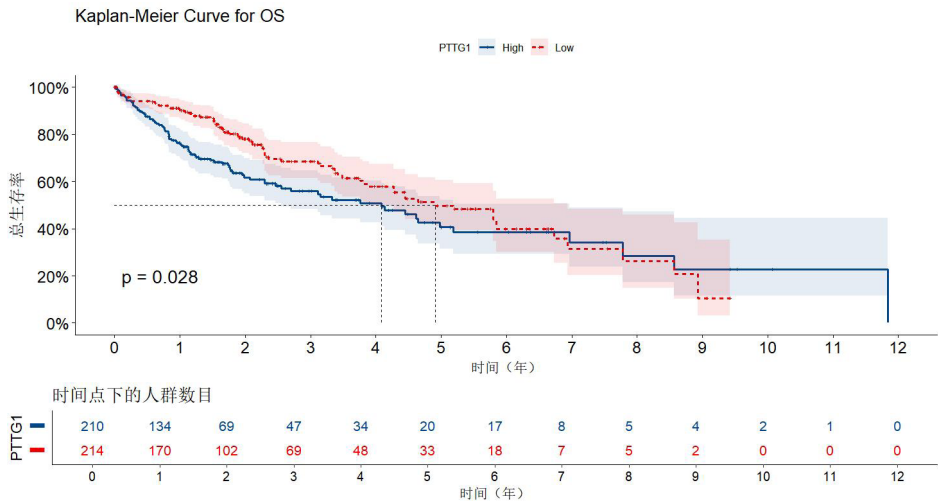


图4 肝细胞癌患者 *PTTG1* 表达水平与总生存期的关系

Figure 4. Relationship between the expression level of *PTTG1* and the overall survival of patients with hepatocellular carcinoma

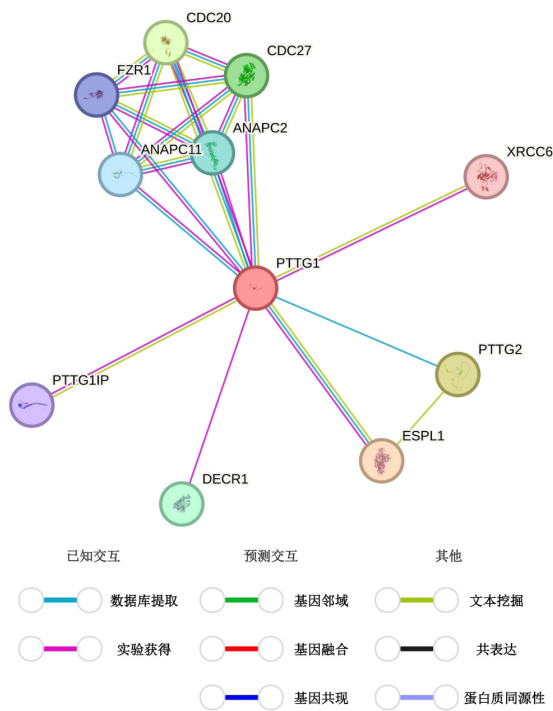


图5 *PTTG1*蛋白交互网络

Figure 5. Protein-protein interaction network of *PTTG1*

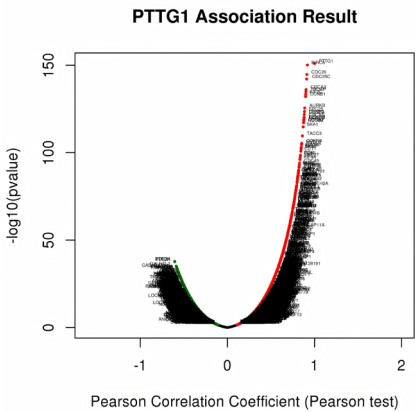
酶体结构 (peroxisome organization) 等生物学过程密切相关, 见图 6-D。KEGG 分析结果显示, 与 *PTTG1* 呈正相关的基因广泛参与了细

胞增殖过程的核心环节, 包括细胞周期 (cell cycle)、剪接体 (spliceosome)、DNA 复制 (DNA replication)、核糖体 (ribosome) 及 Fanconi 贫血途径 (Fanconi anemia pathway) 等; 负相关基因主要参与脂肪酸降解 (fatty acid degradation)、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解 (valine, leucine and isoleucine degradation) 及丙酸代谢 (propanoate metabolism) 等过程, 见图 6-E。综上, *PTTG1* 正相关基因主要与 DNA 复制、细胞周期显著相关, 而负相关基因主要参与细胞代谢过程。

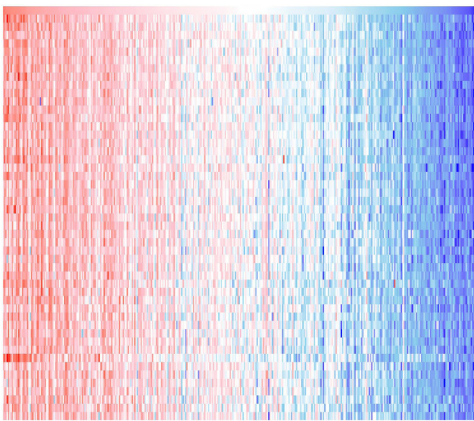
2.5 *PTTG1*在肝细胞癌中的基因组突变

借助 c-BioPortal 平台对肝细胞癌中与 *PTTG1* 相关的基因组突变进行分析。在 TCGA Firehose Legacy 数据集中筛选出具有基因组突变的肝细胞癌病例, 共 379 例。结果显示, 共有 7 例病例检测到 *PTTG1* 突变, 占总病例数的 1.91%; 其中扩增 (Amplification) 占比最高 (1.09%), 见图 7-A。与正常二倍体 (Diploid) 相比, 基因扩增导致 *PTTG1* 的表达水平显著升高, 见图 7-B。对 *PTTG1* 的拷贝数变异 (copy number variation, CNV) 在临床特征、原发灶形态、淋巴浸润和远处转移等不同阶段的患者中的分布频率进行分

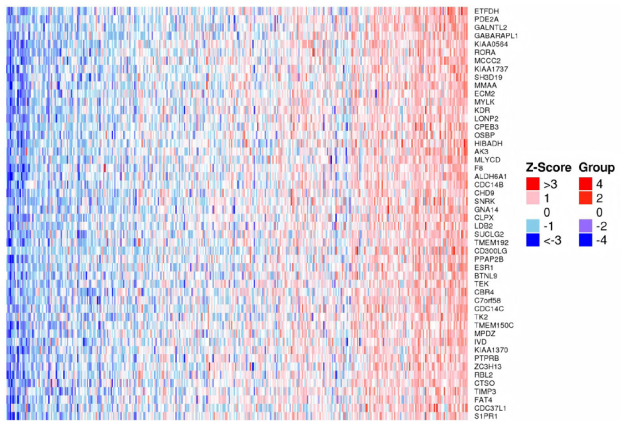
A



B



C



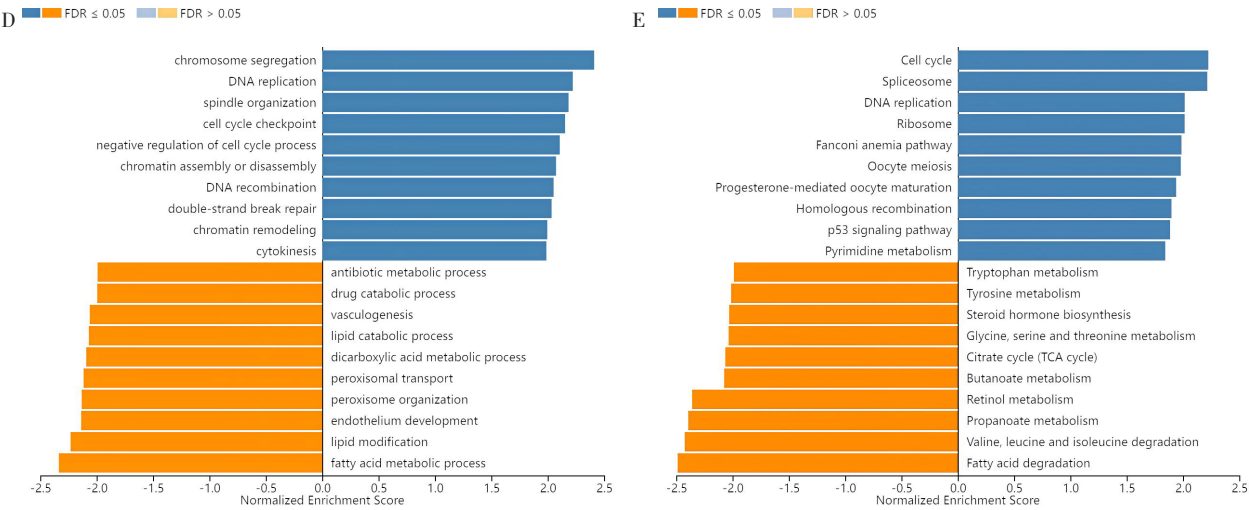
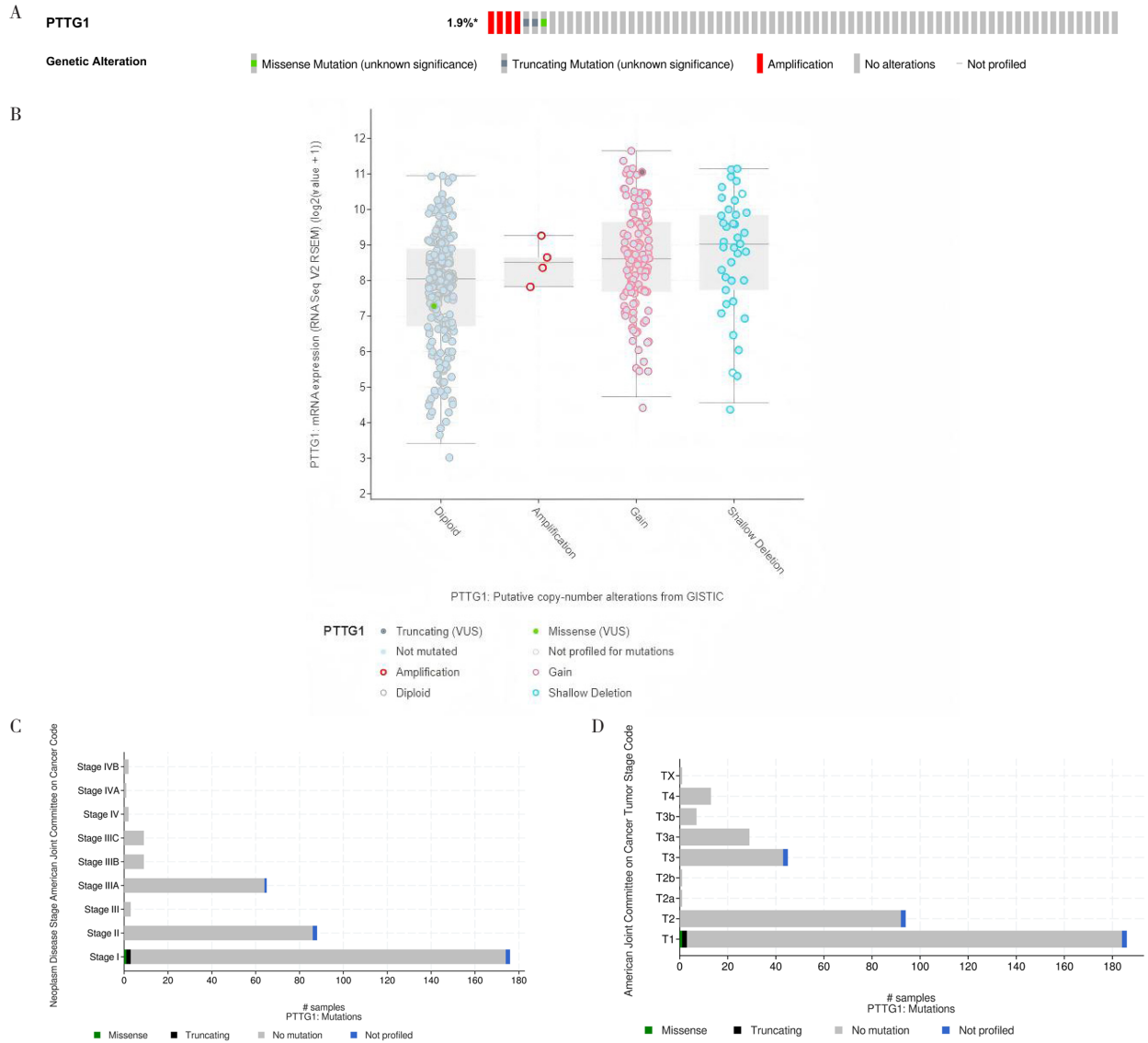


图6 基于LinkedOmics平台的肝细胞癌中的PTTG1共表达网络

Figure 6. The co-expression network of *PTTG1* in hepatocellular carcinoma based on the LinkedOmics platform

注：A. 肝细胞癌中与PTTG1相关联的基因；B. 与PTTG1呈正相关的前50个基因；C. 与PTTG1呈负相关的前50个基因；D. PTTG1的基因本体论生物功能分析；E. PTTG1共表达网络的京都基因与基因组百科全书通路分析。



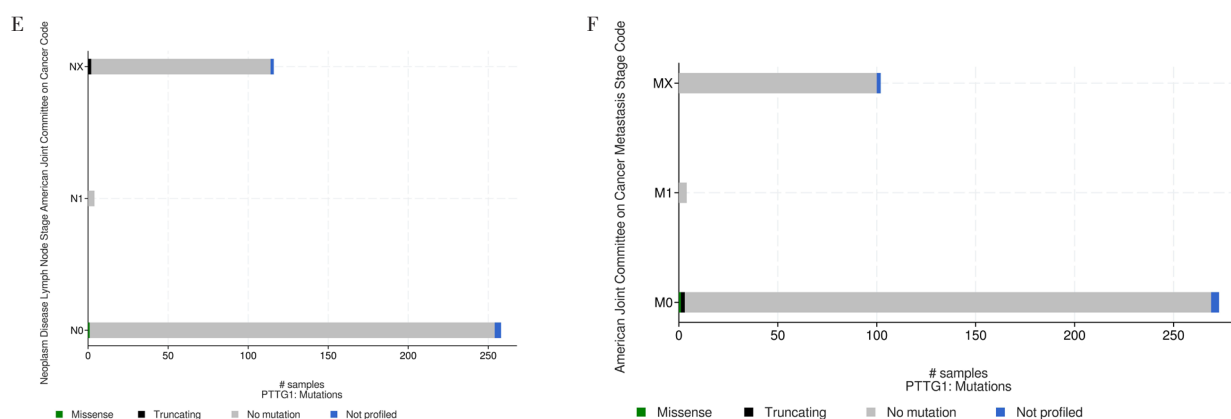


图7 基于c-BioPortal对肝细胞癌中PTTG1基因突变情况的分析

Figure 7. Analysis of gene mutation of *PTTG1* in hepatocellular carcinoma based on c-BioPortal

注：A. TCGA数据库肝细胞癌数据集中PTTG1基因组突变整体分析；B. *PTTG1*在不同拷贝数变异类型中的表达情况；C. *PTTG1*不同拷贝数变异类型肿瘤各临床阶段的情况；D. *PTTG1*不同拷贝数变异类型在肿瘤各病理原发灶分期的情况；E. *PTTG1*不同拷贝数变异类型在肿瘤淋巴浸润各阶段的情况；F. *PTTG1*不同拷贝数变异类型在肿瘤转移各阶段的情况。

析，基因截断（truncating）和缺失（missense）在临床分期中主要与I期相关，分别占1.14%和0.57%（图7-C）；截断和缺失在原发灶形态中主要与T1期相关，分别占1.08%和0.54%（图7-D）；在淋巴浸润方面，截断多发生于NX期（1.72%），而缺失多为N0期（0.39%）（图7-E）；截断和缺失在远处转移方面集中于M0期，分别占0.73%和0.37%（图7-F）。综上可知，*PTTG1*与肝细胞癌发病早期相关，且在肝细胞癌早期的突变率较其他时期更高。

3 讨论

肝细胞癌是我国高发恶性肿瘤之一，主要病因包括病毒性肝炎、酒精性肝病及化学致癌物质（如黄曲霉毒素）等。肝细胞癌的发病过程较为隐蔽，机制复杂，血清甲胎蛋白（alpha-fetoprotein, AFP）是肝细胞癌诊断和疗效监测的首选指标，但仍存在部分患者因AFP阴性而早期诊断困难^[11]，导致许多患者确诊时已错过手术或肝移植治疗的最佳时机。因此，深入研究和开发针对肝细胞癌的早期诊断方法，寻找和验证肿瘤生物标志物尤为关键。

*PTTG1*作为染色体稳定性的重要调节因子，在多种肿瘤中扮演着癌基因的角色。*PTTG1*的过度表达与多种癌症类型的侵袭性密切相关。有研究显示，*PTTG1*上调激活致癌基因*Myc*，*Myc*通过编码一种核磷酸蛋白调节许多参与细胞周期，细胞生长、分化、凋亡、转化，基因稳定性和血管生成的基因的转录，进一步促进肝癌细胞增

殖^[12]。另有研究发现，*PTTG1*在胃癌组织中呈高表达，促进胃癌患者淋巴结转移，降低其生存率^[13]。Fraune等在实验中发现，*PTTG1*是前列腺癌中一个显著且独立的预后指标，可单独用于检测或其他生物标志物联合使用，以评估前列腺癌的侵袭性^[14]。Cui等的研究显示，与健康个体相比，胶质母细胞瘤患者的*PTTG1*表达显著升高，且表达水平较高的患者在血管生成和细胞迁移等生物过程中表现出增强的趋势^[15]。王晴晴等构建*PTTG1*敲低细胞系及过表达细胞系后发现，肝癌细胞的增殖、迁移能力下降，同时能抑制细胞周期，促进细胞凋亡^[16]。然而，*PTTG1*在肝细胞癌中的具体调节机制尚未得到充分明确的阐释。尽管已有研究表明*PTTG1*可能在肿瘤的发生发展中发挥重要作用，但其在肝细胞癌中的具体作用方式、调控路径及与其他分子之间的相互作用仍需进一步深入研究。

本研究基于多个数据库交互分析发现，与正常组织相比，在肝细胞癌组织中*PTTG1*呈显著高表达，提示*PTTG1*基因可能在肝细胞癌的发生发展中发挥重要作用。进一步分析不同年龄组数据发现，*PTTG1*的表达水平在40~60岁年龄区间内更为集中，数据离散程度小于其他年龄段，表明该年龄段*PTTG1*表达水平具有相对较高的稳定性，提示该年龄段可能存在特定的生物学机制调控*PTTG1*基因的表达。在生存分析方面，*PTTG1*高表达的患者总生存率曲线整体显著低于*PTTG1*低表达组，且在5年观察期内，*PTTG1*高表达组的患者人数下降趋势明显快于低表达组，这也侧

面反映出高表达组较差的生存情况。由 STRING 数据库筛选可知, *PTTG1* 与 *ESPL1* 等在肝细胞癌中相互作用, 广泛参与促进复合体依赖的分解代谢、推动蛋白同化、促进复合体的分解代谢和调控有丝分裂中姐妹染色单体分离等生物过程。这些研究结果显示, *PTTG1* 的高表达与肝细胞癌的病情进展密切相关, 可能成为引发该疾病的潜在风险因素。基于此, 利用免疫抑制、单克隆抗体等特定技术手段下调 *PTTG1* 的表达水平, 或阻断 *PTTG1* 与 *ESPL1* 等其他基因的相互作用进程, 或可为分子靶向治疗开辟新方向, 对于抑制肝细胞癌发展、改善患者预后可能具有重要临床意义。

GO 分析结果表明, *PTTG1* 正相关基因主要参与 DNA 复制、细胞周期等过程, 负相关基因主要参与脂质代谢及血管发生、发展等过程。此结果与既往研究^[17]所证实的 *PTTG1* 作为转录因子, 在维持 β -catenin 的稳定性及促进其核内积累, 导致 Wnt/ β -catenin 信号传导异常激活, 促进细胞增殖和转移的角色相一致。KEGG 分析结果显示, 与 *PTTG1* 呈正相关的基因广泛参与细胞周期调控、DNA 复制等细胞增殖过程的核心环节, 提示其在细胞生长与分裂方面具有重要作用; 负相关基因主要参与物质的分解代谢等生物过程, 这些过程可能与肝细胞癌的病理生理变化及治疗反应密切相关。*PTTG1* 通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 抑制 FOXO 转录因子, 进而降低 p27 的表达以促进细胞周期进程, 且能够与启动子结合, 促进天冬酰胺合成酶的转录, 提升天冬酰胺的水平, 进而激活 mTOR 信号通路的活性以促进肝细胞癌进展^[18-19]。*PTTG1* 能够通过多种机制对肝细胞癌的发生发展产生影响, 这也提示了可以通过更多途径来探究 *PTTG1* 在肝癌中的表达模式及意义。本研究还探讨了 *PTTG1* 在肝细胞癌患者中的突变情况, 发现约 1.9% 的肝细胞癌患者发生 *PTTG1* 突变, 突变种类中基因扩增占比最高。*PTTG1* 基因突变在肝细胞癌早期患者中较为常见, 这种突变可能会导致肝脏细胞的异常增殖和癌变, 与陶恒等^[20]的研究结果一致, 且该研究提出 *PTTG1* 缩短了肝细胞癌患者的 OS 和无病生存期的观点。这提示阻断 *PTTG1* 基因突变或将延缓肝细胞癌进展, 改善患者预后。

本研究存在一定局限性, 其主要基于公共数据库进行分析, 不同数据库在数据采集与标准化

方面存在差异, 个体研究结果可能存在差异。因此, 有必要进一步开展体内及体外实验补充实验数据, 定量分析 *PTTG1* 的表达与肝细胞癌的相关性。*PTTG1* 与 *ESPL1* 等在肝细胞癌发生发展中关系密切, 但本研究未对其在肝细胞癌中具体相互作用机制进行说明, 有待进一步实验进行具体分析和论证, 从细胞和分子及更多维度深入探究 *PTTG1* 在肝细胞癌患者中的作用机制, 为临床研制靶向药阻断肝细胞癌进展, 改善患者预后提供新思路。

综上所述, *PTTG1* 在肝细胞癌中高表达, 并与肝细胞癌患者的预后有关, 有望成为肝细胞癌诊断和治疗的生物标志物。本研究为深入探讨 *PTTG1* 基因与肝细胞癌的关系奠定了基础, 但 *PTTG1* 基因能否作为治疗肝细胞癌的潜在临床靶点或分子生物学标志, 尚需进一步研究加以验证。

参考文献

- 1 Llovet JM, Pinyol R, Kelley RK, et al. Molecular pathogenesis and systemic therapies for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Cancer, 2022, 3(4): 386-401. DOI: [10.1038/s43018-022-00357-2](https://doi.org/10.1038/s43018-022-00357-2).
- 2 Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590. DOI: [10.1097/CM9.0000000000002108](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108).
- 3 Xiao J, Wang F, Wong NK, et al. Global liver disease burdens and research trends: analysis from a Chinese perspective[J]. J Hepatol, 2019, 71(1): 212-221. DOI: [10.1016/j.jhep.2019.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.004).
- 4 Chen L, Puri R, Lefkowitz EJ, et al. Identification of the human pituitary tumor transforming gene (hPTTG) family: molecular structure, expression, and chromosomal localization[J]. Gene, 2000, 248(1-2): 41-50. DOI: [10.1016/s0378-1119\(00\)00096-2](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(00)00096-2).
- 5 吴念平, 黄惠利, 周快乐, 等. PTTG1 在肿瘤发病机制中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2023, 43(9): 1448-1452. [Wu NP, Huang HL, Zhou KL, et al. Advances on the role of PTTG1 in the pathogenesis of tumors[J]. Basic & Clinical Medicine, 2023, 43(9): 1448-1452.] DOI: [10.16352/j.issn.1001-6325.2023.09.1448](https://doi.org/10.16352/j.issn.1001-6325.2023.09.1448).
- 6 Fraune C, Yehorov S, Luebke AM, et al. Upregulation of PTTG1 is associated with poor prognosis in prostate cancer[J]. Pathol Int, 2020, 70(7): 441-451. DOI: [10.1111/pin.12938](https://doi.org/10.1111/pin.12938).
- 7 Xiang W, Wu X, Huang C, et al. PTTG1 regulated by miR-146a-3p promotes bladder cancer migration, invasion, metastasis and growth[J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 664-678. DOI: [10.18632/oncotarget.13507](https://doi.org/10.18632/oncotarget.13507).
- 8 Yang S, Wang X, Liu J, et al. Distinct expression pattern and prog-nostic values of pituitary tumor transforming gene family

- genes in nonsm-all cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4481–4494. DOI: [10.3892/ol.2019.10844](https://doi.org/10.3892/ol.2019.10844).
- 9 王晓虹. 基于数据挖掘分析 PTTG1 在肝癌中的表达及其对 HepG2 细胞生物学功能的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2023. [Wang XH. The expression of PTTG1 in liver cancer was analyzed based on data mining and its effect on biological function of HepG2 cells[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2023.] DOI: [10.27288/d.cnki.gsxyu.2023.000251](https://doi.org/10.27288/d.cnki.gsxyu.2023.000251).
 - 10 操利超, 巴颖, 谌芳, 等. 基于生物信息学分析 PTTG1 和 UBE2C 与肝癌预后的相关性 [J]. *临床检验杂志*, 2025, 43(1): 50–58. [Cao LC, Ba Y, Zhan F, et al. Correlations of PTTG1 and UBE2C with prognosis of liver cancer based on bioinformatics analysis[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2025, 43(1): 50–58.] DOI: [10.13602/j.cnki.jcls.2025.01.10](https://doi.org/10.13602/j.cnki.jcls.2025.01.10).
 - 11 汤钰宏, 范松松, 曹俊, 等. 《原发性肝癌诊疗指南 (2024 年版)》更新要点 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2024, 36(10): 583–588. [Tang YH, Fan SS, Cao J, et al. The update key points of guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. *Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery*, 2024, 36(10): 583–588.] DOI: [10.11952/j.issn.1007-1954.2024.10.002](https://doi.org/10.11952/j.issn.1007-1954.2024.10.002).
 - 12 Perramón M, Carvajal S, Reichenbach V, et al. The pituitary tumour tra-nsforming gene 1/delta-like homologue 1 pathway plays a key role in liverfibrogenesis[J]. *Liver Int*, 2022, 42(3): 651–662. DOI: [10.1111/liv.15165](https://doi.org/10.1111/liv.15165).
 - 13 张锐, 唐纪全. 胃癌组织中 KLF6 和 PTTG1 的表达与胃癌淋巴结转移及预后的关系 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2023, 26(11): 869–872, 885. [Zhang R, Tang JQ. Relationship between the expression of KLF6 and PTTG1 and lymph node metastasis and prognosis in gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2023, 26(11): 869–872, 885.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-9905.2023.11.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-9905.2023.11.007).
 - 14 Fraune C, Yehorov S, Luebke AM, et al. Upregulation of PTTG1 is associated with poor prognosis in prostate cancer[J]. *Pathol Int*, 2020, 70(7): 441–451. DOI: [10.1111/pin.12938](https://doi.org/10.1111/pin.12938).
 - 15 Cui L, Ren T, Zhao H, et al. Suppression of PTTG1 inhibits cell angio-genesis, migration and invasion in glioma cells[J]. *Med Oncol*, 2020, 37(8): 73. DOI: [10.1007/s12032-020-01398-2](https://doi.org/10.1007/s12032-020-01398-2).
 - 16 王晴晴, 黄唯一, 胡良昌, 等. PTTG1 在肝细胞癌中的分子机制研究 [J]. *南开大学学报 (自然科学版)*, 2023, 56(4): 30–34. [Wang QQ, Huang WY, Hu LC, et al. Study on the Molecular Mechanism of PTTG1 in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Journal of Nankai University (Natural Science)*, 2023, 56(4): 30–34.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChVQZXJpb2RpY2FsQ0hJMjA5NTA2MjJISDw5ZHZgMDIzMDQwMDYyCDFieDg5azVn>
 - 17 Zhang X, Wu N, Huang H, et al. Phosphorylated PTTG1 switches its s-ubcellular distribution and promotes β -catenin stabilization and subsequent transcription activity[J]. *Oncogene*, 2023, 42(32): 2439–2455. DOI: [10.1038/s41388-023-02767-7](https://doi.org/10.1038/s41388-023-02767-7).
 - 18 Huang JL, Cao SW, Ou QS, et al. The long non-coding RNA PTTG3P promotes cell growth and metastasis via up-regulating PTTG1 and activating PI3K/AKT signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 93. DOI: [10.1186/s12943-018-0841-x](https://doi.org/10.1186/s12943-018-0841-x).
 - 19 Zhou Q, Li L, Sha F, et al. PTTG1 reprograms asparagine metabolism to promote hepatocellular carcinoma progression[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(14): 2372–2386. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-22-3561](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-3561).
 - 20 陶恒, 杨月, 陈洁, 等. 垂体瘤转化基因 1(PTTG1) 在肝细胞癌组织高表达且与预后不良相关 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(4): 337–343. [Tao H, Yang Y, Chen J, et al. Pituitary tumor transforming gene 1 (PTTG1) is highly expressed and associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2020, 36(4): 337–343.] DOI: [10.13423/j.cnki.cjemi.009003](https://doi.org/10.13423/j.cnki.cjemi.009003).

收稿日期: 2025 年 02 月 16 日 修回日期: 2025 年 07 月 09 日
 本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 邹宇惠, 段慧, 吴静纯, 等. 整合生物信息学探究 *PTTG1* 基因表达与肝细胞癌的相关性 [J]. *数理医药学杂志*, 2025, 38(7): 518–526. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202502048](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202502048).

Zou YH, Duan H, Wu JC, et al. Study of the correlation between *PTTG1* gene expression and hepatocellular carcinoma based on integrative bioinformatics [J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2025, 38(7): 518–526. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202502048](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202502048).