

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.08.011

· 临床研究 ·

## 基于 GEO 数据库筛选胃癌分子标志物

胡鑫<sup>1</sup>, 高悦<sup>1</sup>, 田欣涓<sup>2</sup>, 韩明盛<sup>1</sup>, 李瑞华<sup>1</sup>, 付西峰<sup>3</sup>, 马艳琴<sup>1</sup> (1. 山西农业大学 生命科学学院, 山西 太谷 030801; 2. 中国药科大学 药学院, 江苏 南京 211198; 3. 山西白求恩医院 普通外科, 山西 太原 030032)

**[摘要]** **目的:** 运用生物信息学方法结合基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)筛选参与胃癌发生发展的关键基因, 以获得用于胃癌诊断、治疗靶标选择及预后判断相关分子标志物。**方法:** 从 GEO 数据库中下载与胃癌(gastric cancer, GC)相关芯片数据集, 筛选差异表达基因(differentially expressed gene, DEG), 对 DEG 做功能富集分析, 构建蛋白互作网络(protein-protein interaction network, PPI), 筛选关键基因(key gene), 进而构建共表达网络、生存曲线以及层次聚类分析。**结果:** 共筛选出 261 个 GC 相关 DEG, 通过分析获得 14 个关键基因, 分别为 PLOD1、PLOD3、COL1A1、COL1A2、COL2A1、COL3A1、COL4A1、COL4A2、COL8A1、COL12A1、COL15A1、ITGA2、LUM、SERPINH1。关键基因主要参与胶原纤维的组织、细胞外基质的组织、细胞外结构的组织、皮肤形态发生、胶原的合成及血管的发育等生物学过程。生存曲线分析表明, 基因 COL3A1 ( $P=0.0241$ ) 表达的改变显著降低了胃癌患者整体生存率; 基因 ITGA2 ( $P=0.0679$ ) 的表达改变也显示与 GC 患者的无病生存率降低有关。与正常胃组织相比, 层次聚类分析表明, GC 组织中基因 PLOD1、PLOD3、COL3A1、ITGA2、COL1A2、COL1A1、COL4A1、LUM、COL12A1、SERPINH1、COL8A1 表达上调。**结论:** 经筛选获得的关键基因可作为潜在分子标志物用于 GC 的早期诊断、治疗靶点选择和预后判断, 并为后续的研究提供参考。

**[关键词]** 胃癌; 分子标志物; GEO 数据库; 差异表达基因

**[中图分类号]** R735.2; R730 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)08-0903-08

## Screening of molecular markers in gastric cancer based on GEO database

HU Xin<sup>1</sup>, GAO Yue<sup>1</sup>, TIAN Xinjuan<sup>2</sup>, HAN Mingsheng<sup>1</sup>, LI Ruihua<sup>1</sup>, FU Xifeng<sup>3</sup>, MA Yanqin<sup>1</sup> (1. College of Life Science, Shanxi Agricultural University, Taigu 030801, Shanxi, China, 2. College of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu, China, 3. Department of General Surgery, Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan 030032, Shanxi, China)

**[Abstract]** **Objective:** Bioinformatics combined with Gene Expression Omnibus (GEO) was used to screen key genes involved in the development of gastric cancer in order to obtain molecular markers for diagnosis, target selection and prognosis prediction of gastric cancer. **Methods:** The chip data sets related to gastric cancer (GC) from the GEO database were downloaded, and differentially expressed genes (DEG) were screened. Functional enrichment analysis on DEG was performed, and protein-protein interaction network (PPI) was constructed to screen key genes. Then, co-expression networks were further constructed, and survival curves were drawn and hierarchical clustering analysis was performed. **Results:** A total of 261 GC-related DEGs were selected, and 14 key genes were obtained through analysis, which were PLOD1, PLOD3, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL8A1, COL12A1, COL15A1, ITGA2, LUM and SERPINH1. Key genes are mainly involved in biological processes such as generation of collagen fiber tissues, extracellular matrix tissues, extracellular structure tissues, skin morphogenesis, collagen biosynthesis and vascular development. Survival curve analysis showed that the change in the expression of COL3A1 ( $P=0.0241$ ) significantly reduced the overall survival rate of patients with gastric cancer; the change in the expression of ITGA2 ( $P=0.0679$ ) also showed a correlation with the reduction of disease-free survival in gastric cancer patients. Compared with normal gastric tissues, hierarchical cluster analysis showed that the expressions of genes PLOD1, PLOD3, COL3A1, ITGA2, COL1A2, COL1A1, COL4A1, LUM, COL12A1, SERPINH1 and COL8A1 in GC tissues were up-regulated. **Conclusion:** The key genes obtained after screening can be used as potential molecular markers for early diagnosis, treatment target selection and prognosis judgment of gastric cancer, which provide reference for subsequent research.

**[Key words]** gastric cancer; molecular marker; Gene Expression Omnibus (GEO) database; differentially expressed gene

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(8): 903-910. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.08.011]

**[基金项目]** 山西省自然科学基金资助项目(No.201901D111412, 201901D111232); 山西省研究生教育创新项目资助(No.2020SY197)。Project supported by the Natural Science Foundation of Shanxi Province (No. 201901D111412, 201901D111232), and the Graduate Education Innovation Project of Shanxi Province (No.2020SY197)

**[作者简介]** 胡鑫(1995-), 女, 硕士生, 主要从事生物信息学研究, E-mail: 1499640944@qq.com

**[通信作者]** 马艳琴(MA Yanqin, corresponding author), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事生物化学相关研究, E-mail: mayanqin466@163.com

胃癌(gastric cancer, GC)是消化道最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率在所有癌症中均位列第二,且中晚期GC患者所占比例较高,有不断上升的趋势,疗效极差<sup>[1]</sup>。预计2020年中国GC发病率为24.30/10万<sup>[2]</sup>,可见我国GC防控局势严峻。目前,GC的诊断主要通过内镜检查、影像学检查并结合肿瘤标志物筛查。GC治疗方式主要有外科手术、内镜、化学药物、基因及综合治疗等。肿瘤分子标志物是肿瘤细胞或组织自身产生和释放的某种物质,常以抗原、酶、激素等代谢产物的形式存在于肿瘤细胞内或宿主体液内<sup>[3]</sup>。发现GC高危预警、早期诊断和有效治疗的分子标志物,对GC的临床治疗具有重要意义<sup>[4]</sup>。本研究从基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中下载与GC有关的数据集,筛选差异表达基因(differentially expressed gene, DEG),对DEG做相关生物信息学分析,筛选可能参与GC发生发展的关键基因(key gene),以期对GC的诊断、治疗及预后判断提供更多有效的靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据的获取

从GEO数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中获取与GC相关的3组数据集:GSE33651、GSE26899和GSE2701。GSE33651共有52个样本,包括GC组40个、正常组12个;GSE26899共有108个样本,包括GC组96个、正常组12个;GSE2701共有49个样本,包括GC组44个、正常组5个。

### 1.2 GC相关DEG的筛选

利用GEO2R(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)以 $|\log_2FC| > 1$ 且校正后 $P$ 值(adj.  $P$  value) $< 0.05$ 为筛选标准分别对三组数据集进行DEG筛选。利用R软件包绘制火山图。为降低假阳性率,对3组数据的DEG取交集绘制维恩图。

### 1.3 GO和KEGG富集分析

利用DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/>)对DEG进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能注释,同时进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路分析,以 $P < 0.05$ 为截取标准。

### 1.4 蛋白互作网络(protein-protein interaction network, PPI)构建及关键基因获取

利用STRING数据库(<https://string-db.org/>)对DEG进行PPI构建,将此PPI数据导入Cytoscape软件,利用MCODE插件筛选DEG中的关键基因。筛选条件为MCODE score $> 5$ , degree cut-off=2, node score cut-off=0.2, Max depth=100, k score=2,获得关键基因。

### 1.5 关键基因共表达分析及生存率分析

利用cBioPortal在线分析工具(<https://www.cbioportal.org/>)对筛选得到的关键基因进行共表达网络分析、整体生存率及无病生存率分析。

### 1.6 关键基因生物学过程分析

利用Cytoscape中的BINGO(Biological Networks Gene Oncology Tool)插件分析关键基因参与的生物学过程和功能。

### 1.7 关键基因的层次聚类分析

使用UCSC(University of California Santa Cruz, <http://genome.ucsc.edu/>)对关键基因进行层次聚类,分析关键基因与肿瘤发生或性别等的关系。

## 2 结果

### 2.1 筛选得出216个GC相关DEG

通过GEO2R对3组数据集进行分析,得到表达上、下调的DEG,绘制火山图(图1)。数据集GSE33651共筛选出6067个DEG,其中上调基因4075个,下调基因1992个(图1A);数据集GSE26899共筛选出2248个DEG,其中上调基因1066个,下调基因1182个(图1B);数据集GSE2701共2627个DEG,其中上调基因1540个,下调基因1087个(图1C)。将3个数据集筛选结果取交集制作维恩图(图1D),得到差异共表达基因216个,其中上调基因153个,下调基因108个。

### 2.2 DEG涉及的生物学过程与信号通路

GO分析结果(表1)表明,261个差异共表达基因主要在对药物的反应、防御病毒、细胞增殖、各种器官组织的发育、血管生成、胶原蛋白的合成与分解、氧化还原等生物学过程富集。分子功能的变化主要集中在蛋白质结合、蛋白质同源二聚活性、钙离子结合上。细胞组成变化主要集中在细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、细胞质核周区、细胞器膜、外泌体、基底膜、内质网及溶酶体等。KEGG通路分析结果(表2)表明,DEG主要富集于ECM受体相互作用、蛋白质消化吸收、局部黏附、阿米巴病、PI3K-Akt信号通路及癌症通路等。

### 2.3 PPI的构建及关键基因的获取

通过STRING网站对差异共表达基因构建PPI(图2A),可见该网络有多个关键模块。

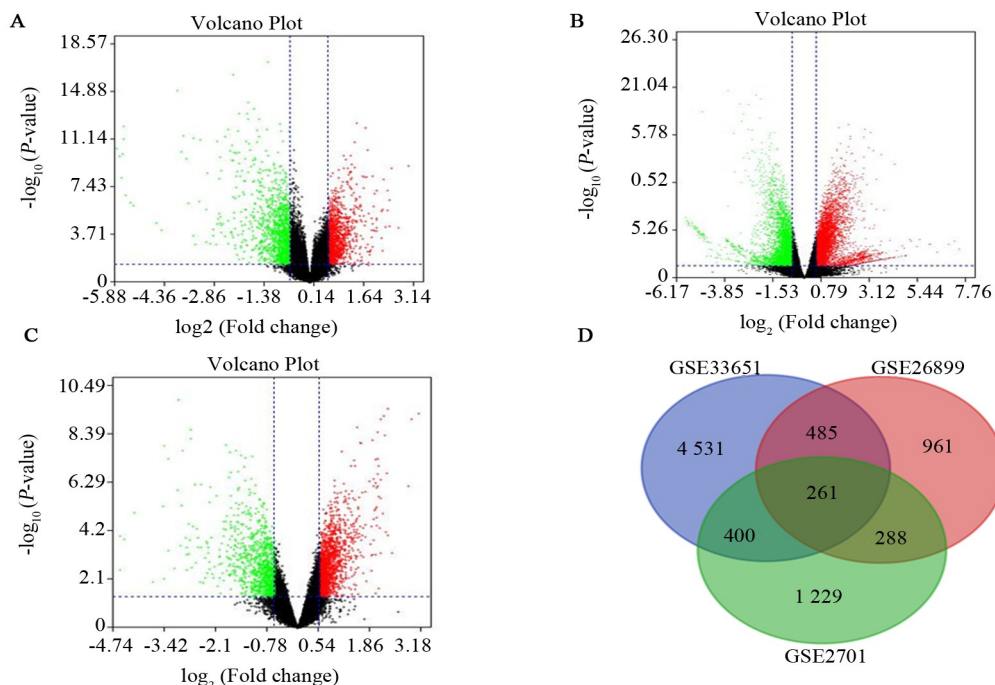
通过Cytoscape中的MCODE插件寻找密集连接的区域,筛选PPI中最重要的模块,共获得14个关键基因,分别是:PLOD1、PLOD3、COL1A1、COL1A2、COL2A1、COL3A1、COL4A1、COL4A2、COL8A1、COL12A1、COL15A1、ITGA2、LUM、SERPINH1(图2B)。

### 2.4 基因共表达分析及生存曲线的构建

使用 cBioPortal 网站分析上述 14 个关键基因及其共表达网络, 结果见图 3。图中粗体黑色圆圈节点代表本试验中的关键基因, 细框黑色节点代表其共表达基因。从图中可以看出, 部分基因有着紧密的联系, 分子网络密集。

利用 cBioPortal 中的数据分析关键基因表达改

变对 GC 患者整体生存率和无进展生存率的影响, 结果见图 4 和图 5。基因 COL3A1 ( $P=0.0241$ ) 表达的改变显著降低了 GC 患者整体生存率; 基因 ITGA2 ( $P=0.0679$ ) 的表达改变与 GC 患者的无进展生存率降低相关; 其他基因表达的改变对 GC 患者的整体生存率和无进展生存率无明显影响。



A, B and C: Volcanic maps of the data sets GSE33651, GSE26899 and GSE2701, respectively;  
D: Wayne map of differentially co-expressed genes

图1 GC 相关 DEGs 的筛选

Fig.1 Screening of DEGs related to GC

表1 GC 样本中 DEGs 的 GO 分析

Tab.1 GO analysis of DEGs in gastric cancer samples

GO ID	Description	Count	P
GO:0042493	Response to drug	13	1.07E-05
GO:0051607	Defense response to virus	10	1.12E-05
GO:0001501	Skeletal system development	7	0.00109
GO:0008283	Cell proliferation	11	0.00111
GO:0005518	Collagen binding	9	3.64E-08
GO:0001525	Angiogenesis	15	4.11E-06
GO:0055114	Oxidation-reduction process	18	0.005086
GO:0070062	Extracellular exosome	84	3.38E-12
GO:0005764	Lysosome	8	0.038789
GO:0005604	Basement membrane	9	1.38E-05
GO:0031090	Organelle membrane	5	0.032981
GO:0048471	Perinuclear region of cytoplasm	16	0.027347
GO:0005783	Endoplasmic reticulum	22	0.005795
GO:0005515	Protein binding	159	1.31E-05
GO:0042803	Protein homo dimerization activity	23	8.04E-04
GO:0042802	Identical protein binding	26	7.29E-05
GO:0005509	Calcium ion binding	23	6.33E-04



表2 GC样本中DEG的KEGG分析  
Tab.2 KEGG analysis of DEGs in gastric cancer samples

Pathway ID	Description	Count	P
Hsa04512	ECM receptor interaction	12	2.35E-09
Hsa04974	Protein digestion and absorption	8	5.13E-05
Hsa04510	Focal adhesion	11	8.88E-05
Hsa05200	Pathways in cancer	10	0.03053
Hsa04145	Phagosome	7	0.040735
Hsa05146	Amoebiasis	9	3.91E-04
Hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	12	0.030495

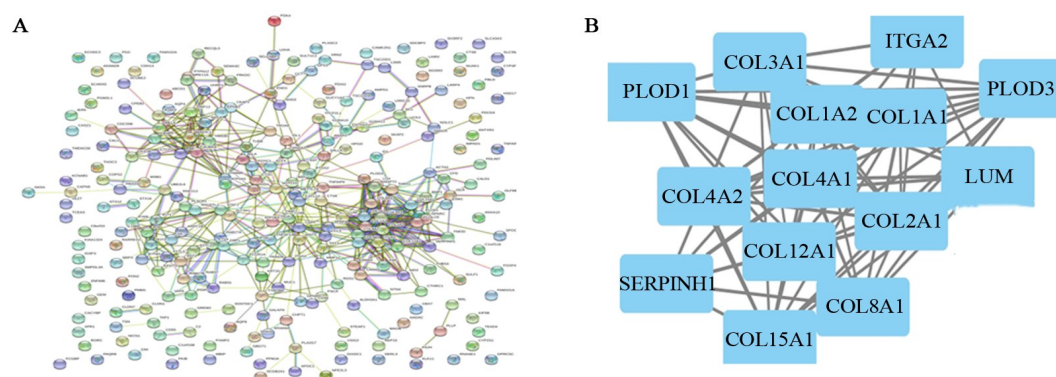
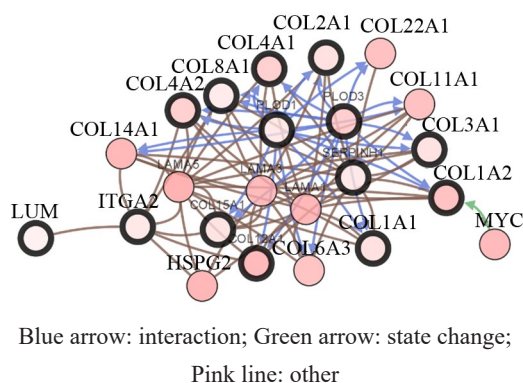


图2 PPI网络图(A)及紧密连接度最高的基因模块(B)  
Fig.2 PPI network (A) and the gene module with the highest connection degree (B)



Blue arrow: interaction; Green arrow: state change;  
Pink line: other

图3 cBioPortal分析共表达网络  
Fig.3 Key genes and their co-expression genes were analyzed using cBioPortal

2.5 关键基因的生物学过程分析

对关键基因参与的生物学过程分析结果如图6所示,节点颜色深浅代表显著性大小,节点大小表示本体中涉及的基因数量。获得的14个关键基因主要参与胶原纤维的组织、ECM的组织、细胞外结构的组织、皮肤形态发生、胶原的生物合成过程及血管的发育等生物学过程。

2.6 关键基因的层次聚类分析

经UCSC对关键基因进行层次聚类分析,结果见图7。GC患者中男性的发病人数明显多于女性。与正常胃组织相比,GC组织中基因 PLOD1、PLOD3、

COL3A1、ITGA2、COL1A2、COL1A1、COL4A1、LUM、COL12A1、SERPINH1、COL8A1 表达上调,表明这些基因的表达增加可能与GC的发生有很大的关系。

3 讨论

GC是常见的恶性肿瘤之一,具有易复发、早转移、高死亡率的特点<sup>[5]</sup>。为深入了解其中的分子机制,筛选可用于GC诊断和药物治疗的靶点的关键基因,本研究采用生物信息学方法对GEO数据库中的3组GC相关数据集进行分析,得到差异共表达基因216个。通过构建DEG的PPI并分析连接最紧密的模块,共获得14个关键基因。这些关键基因主要参与胶原纤维的组织、ECM的组织、细胞外结构的组织、皮肤形态发生、胶原的生物合成过程及血管的发育等生物学过程。

ECM是肿瘤微环境中重要的成分,其蛋白质的沉积和交联为癌细胞增殖、迁移及浸润提供了必要的生物化学和生物物理的支持。胶原蛋白是ECM的主要成分,胶原蛋白的交联与ECM的硬度有关,能够增强癌细胞的迁移、侵袭和粘附性<sup>[6-7]</sup>。研究<sup>[8-9]</sup>表明,肿瘤微环境中胶原蛋白的状态(含量、成熟度、形态和结构)发生变化,胶原的特征可作为预测GC早期淋巴结转移的独立指标。有研究<sup>[10]</sup>发现, COL12A1

表达升高与 GC 的发生、侵袭、转移及临床分期高度相关。本研究中筛选到的 14 个关键基因中有 9 个属于胶原蛋白基因, 层次聚类分析表明, 基因 COL1A1、COL1A2、COL3A1、COL4A1、COL8A1、COL12A1 的表达增加与 GC 的发生有很大的关系。进一步对 GC

患者生存率的分析表明 COL3A1 表达的改变与 GC 患者的不良预后高度相关。上述研究结果提示本研究所筛选的一组胶原蛋白作为 GC 检测、预后判断及治疗靶标的应用价值。

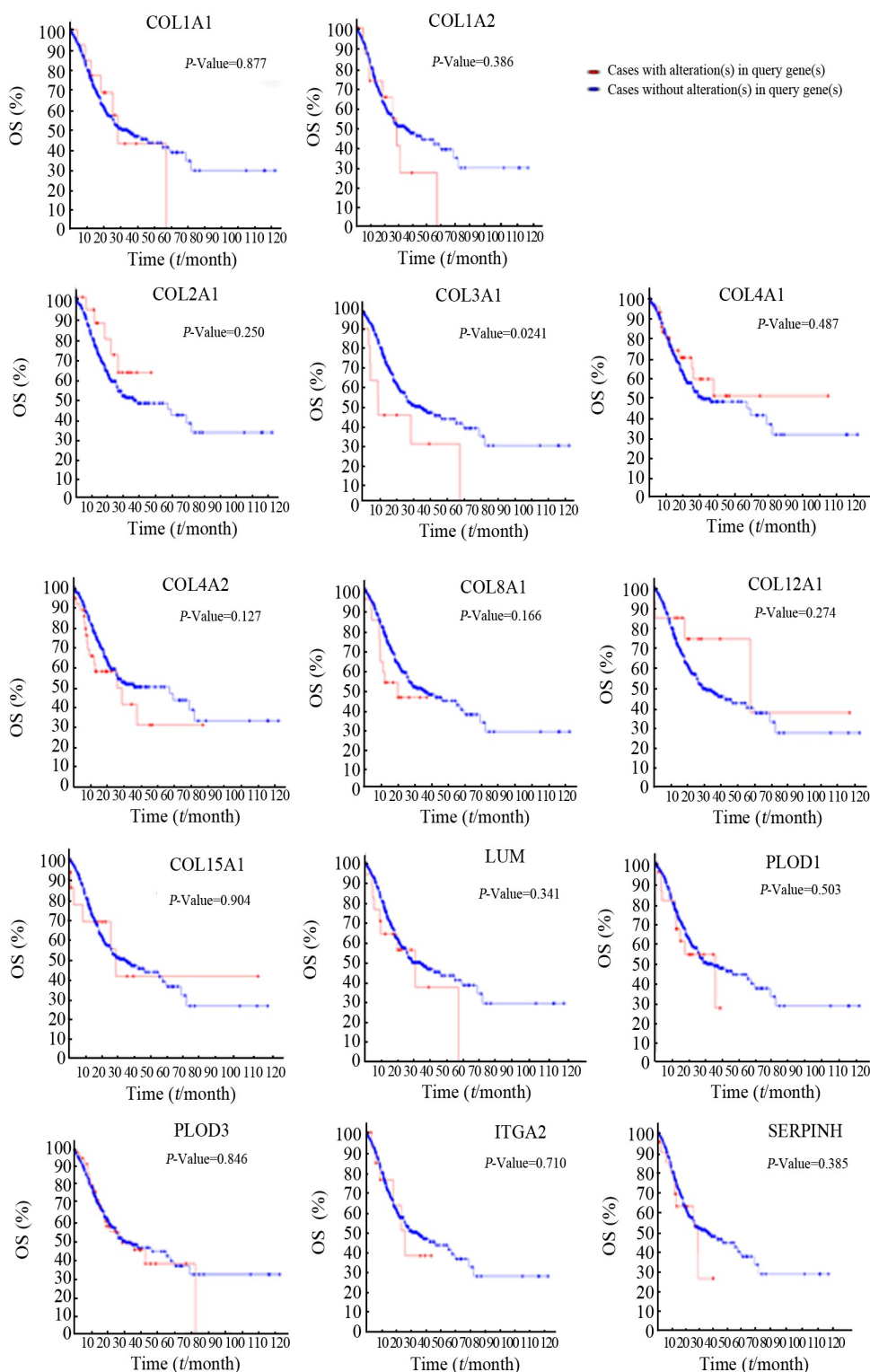


图4 cBioPortal分析关键基因表达改变对GC患者OS的影响

Fig.4 Overall survival analysis of key genes by cBioPortal

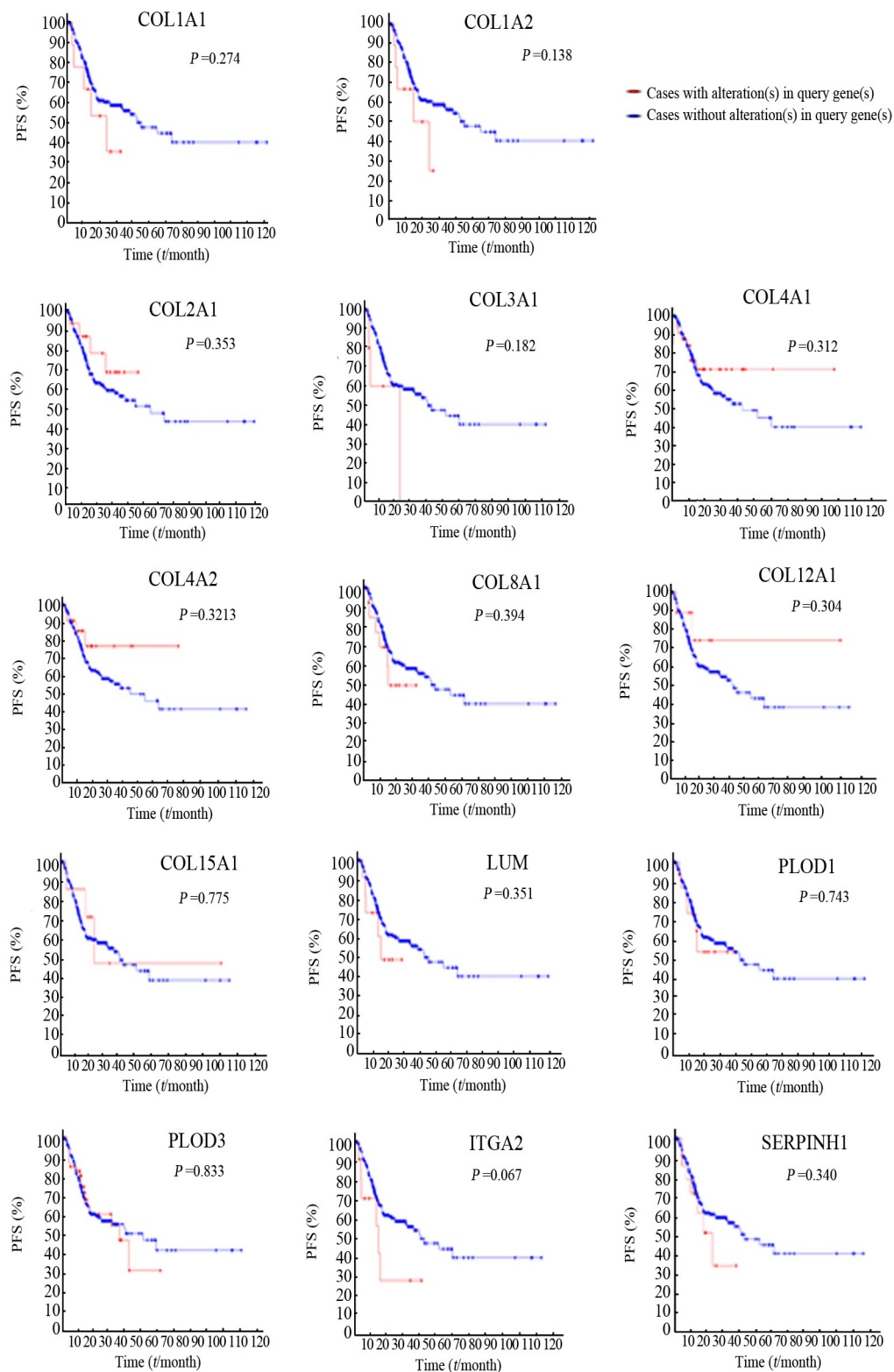


图5 cBioPortal分析关键基因表达改变对GC患者无进展生存率的影响

Fig.5 Progression-free survival analysis of key genes by cBioPortal

PLOD编码赖氨酰羟化酶,对于胶原蛋白的生物合成、交联和沉积至关重要<sup>[11]</sup>,人类基因组 PLOD 包括 PLOD1~3 三个成员。膀胱癌中检测到 PLOD1 异常表达,并且通过 siRNA 介导的敲除或 PLOD1 抑制剂处理显著降低了膀胱癌细胞的恶性表型<sup>[12]</sup>。最新的一项生物信息研究<sup>[13]</sup>表明,PLOD 家族基因表达的

升高与 GC 患者生存率呈高度负相关。SERPINH1 定位于内质网,作为胶原蛋白特异的分子伴侣参与胶原蛋白的生物合成,进而促进 ECM 形成。在 GC 中表达明显增高,且与肿瘤浸润深度、预后明显相关,可作为癌症标志物<sup>[14-15]</sup>。ITGA2 编码整联蛋白  $\alpha 2$  亚单位,可和  $\beta 1$  亚单位形成异二聚体的穿膜受体,与

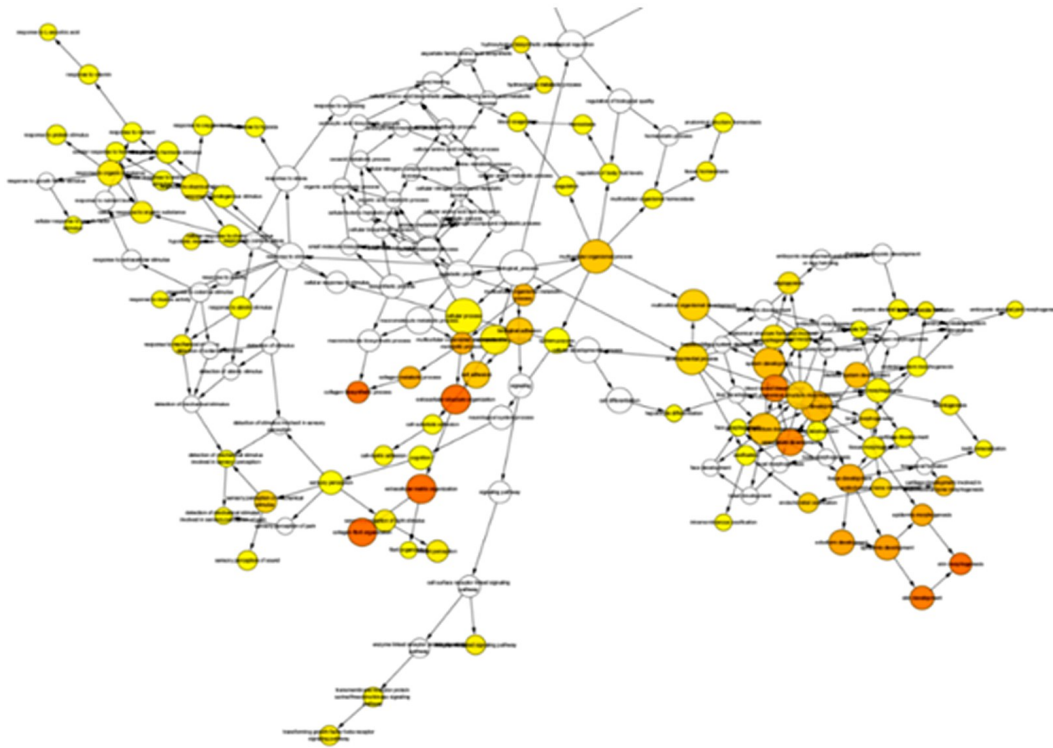


图6 Cytoscape 分析关键基因参与的生物学过程

Fig.6 Biological process network of key genes analyzed by Cytoscape

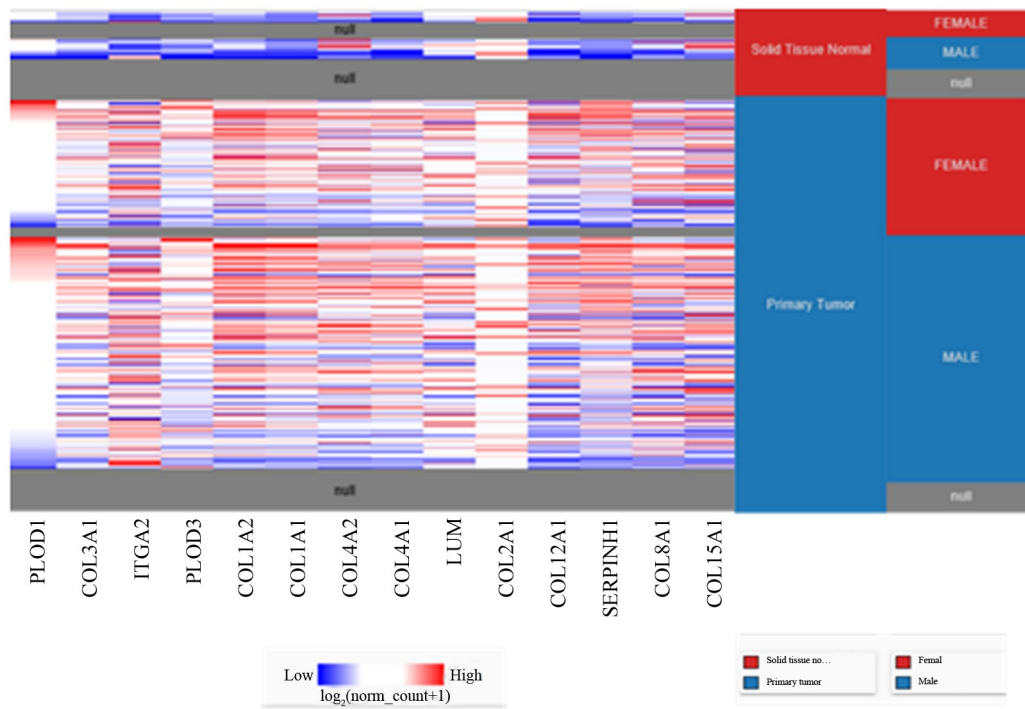


图7 关键基因的层次聚类分析

Fig.7 Hierarchical clustering analysis of key genes

ECM 的胶原蛋白、层粘连蛋白等结合。 $\alpha 2\beta 1$  整联蛋白在多种癌细胞中高表达,从而促进癌细胞的迁移、浸润及血管新生<sup>[16-17]</sup>。通过特异性抗体阻断 ITGA2 可以抑制体外 GC 细胞的增殖和迁移<sup>[18]</sup>。LUM 是富

含白氨酸的小蛋白酶家族的成员,作为肿瘤基因和肿瘤抑制基因具有双重作用<sup>[19]</sup>。研究<sup>[20]</sup>表明,成纤维细胞来源的 LUM 通过激活整联蛋白  $\beta 1$  介导的 FAK 信号通路而促进 GC 细胞的增殖、迁移和浸润。本研



究中聚类分析表明,与正常组织相比,GC组织中PLOD1、PLOD3、SERPINH1、LUM、ITGA2基因表达显著升高。生存曲线分析表明,ITGA2表达升高的GC患者无病生存率明显低于低表达的GC患者。这些结果提示这5个基因可作为GC治疗的潜在靶点及预后判断的分子标志物。

综上所述,本研究运用生物信息学的方法对GC芯片数据进行挖掘,筛选出可能参与GC发生和发展的关键基因,这些基因作为潜在分子标志物将有助于GC的早期诊断、治疗靶点选择和预后判断,并为后续的研究提供指导。此外,本研究为利用生物信息学方法对现有数据的二次挖掘,为阐明GC发生、浸润、转移等机制还需进一步的实验室和临床验证。

### [参考文献]

- [1] 张玲倩, 卢宁. miR-200c在胃癌早期诊断中的作用研究现状及展望[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(06): 382-388. DOI: 10.11569/wcjd.v27.i6.382.
- [2] 杨之洵, 郑荣寿, 张思维, 等. 中国胃癌发病趋势及预测[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(5): 321-326.
- [3] 杭佑宝, 姜从桥. 胃癌相关肿瘤标志物的现状和研究进展[J]. 中华全科医学, 2012, 10(04):610-611. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2012.04.087.
- [4] 丽敏, 刘险峰, 孙鲁山, 等. 胃癌分子标志物在临床中的研究进展[J]. 中国医学工程, 2018, 26(09): 25-29. DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2018.09.007.
- [5] AKAGI T, SHIRAISHI N, KITANO S. Lymph node metastasis of gastric cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2011, 3(2): 2141-2159. DOI: 10.3390/cancers3022141.
- [6] DU H Z, PANG M, HOU X Y, et al. PLOD2 in cancer research[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 670-676. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.023.
- [7] PEINADO H, MORENO-BUENO G, HARDISSON D, et al. Lysyl oxidase-like 2 as a new poor prognosis marker of squamous cell carcinomas[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(12): 4541-4550. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6345.
- [8] ZHOU Z H, JI C D, XIAO H L, et al. Reorganized collagen in the tumor microenvironment of gastric cancer and its association with prognosis [J]. *J Cancer*, 2017, 8(8): 1466-1476. DOI:10.7150/jca.18466.
- [9] CHEN D X, CHEN G, JIANG W, et al. Association of the collagen signature in the tumor microenvironment with lymph node metastasis in early gastric cancer[J/OL]. *JAMA Surg*, 2019, 154(3): e185249[2020-02-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439641/>. DOI:10.1001/jamasurg.2018.5249.
- [10] JIANG X X, WU M J, XU X, et al. COL12A1, a novel potential prognostic factor and therapeutic target in gastric cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3103-3112. DOI:10.3892/mmr.2019.10548.
- [11] QI Y F, XU R. Roles of PLODs in collagen synthesis and cancer progression[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 66. DOI: 10.3389/fcell.2018.00066.
- [12] YAMADA Y, KATO M, ARAI T, et al. Aberrantly expressed PLOD1 promotes cancer aggressiveness in bladder cancer: a potential prognostic marker and therapeutic target[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(9): 1898-1912. DOI:10.1002/1878-0261.12532.
- [13] LI S S, LIAN Y F, HUANG Y L, et al. Overexpressing PLOD family genes predict poor prognosis in gastric cancer[J]. *J Cancer*, 2020, 11(1): 121-131. DOI:10.7150/jca.35763.
- [14] QI Y J, ZHANG Y, PENG Z Q, et al. SERPINH1 overexpression in clear cell renal cell carcinoma: association with poor clinical outcome and its potential as a novel prognostic marker[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2): 1224-1235. DOI:10.1111/jcmm.13495.
- [15] ZHENG S X, YANG L H, DAI Y S, et al. Screening and survival analysis of hub genes in gastric cancer based on bioinformatics[J]. *J Comput Biol*, 2019, 26(11): 1316-1325. DOI:10.1089/cmb.2019.0119.
- [16] GONG J, LU X Y, XU J, et al. Coexpression of UCA1 and ITGA2 in pancreatic cancer cells target the expression of miR-107 through focal adhesion pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12884-12896. DOI:10.1002/jcp.27953.
- [17] XU Y, SHEN L F, LI F J, et al. MicroRNA-16-5p-containing exosomes derived from bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit proliferation, migration, and invasion, while promoting apoptosis of colorectal cancer cells by downregulating ITGA2[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 21380-21394. DOI:10.1002/jcp.28747.
- [18] CHUANG Y C, WU H Y, LIN Y L, et al. Blockade of ITGA2 induces apoptosis and inhibits cell migration in gastric cancer[J/OL]. *Biol Proceed Online*, 2018, 20: 10[2020-02-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928594/>. DOI: 10.1186/s12575-018-0073-x.
- [19] CHEN X W, LI X, HU X J, et al. LUM expression and its prognostic significance in gastric cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 605 [2020-02-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242722/>. DOI:10.3389/fonc.2020.00605.
- [20] WANG X F, ZHOU Q, YU Z J, et al. Cancer-associated fibroblast-derived Lumican promotes gastric cancer progression via the integrin  $\beta$ 1-FAK signaling pathway[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(5): 998-1010. DOI:10.1002/ijc.30801.

[收稿日期] 2020-03-03

[修回日期] 2020-06-29

[责任编辑] 黄静怡