



# 肝癌转移相关基因预后模型的建立与验证

刘燕群<sup>1,2</sup>, 熊 蓉<sup>2,3</sup>, 肖 婷<sup>2,3</sup>, 杨 燕<sup>4</sup>,  
刘 康<sup>2</sup>, 冯 刚<sup>2</sup>, 宋桂芹<sup>1,2\*</sup>

(1. 川北医学院基础医学院 四川 南充 637100; 2. 南充市中心医院·川北医学院第二临床医学院组织工程与干细胞研究所 四川 南充 637000;  
3. 川北医学院医学影像学院 四川 南充 637000; 4. 四川驰鼎盛通生物科技有限公司 成都 610000)

**【摘要】**肝细胞肝癌(HCC)是一种具有高侵袭性和转移性的恶性肿瘤。采用Cox分析和Lasso回归分析逐步建立基于转移相关基因的预测模型,分析了风险评分与HCC患者的生存和临床特性的关系。构建了包含4个转移相关基因的预后模型。在TCGA训练集中,低风险组HCC患者的风险评分更低,死亡病例数更少,5年生存率更高( $P < 0.01$ ),Cox分析表明该模型可独立于其他临床特征预测HCC患者的生存( $P < 0.01$ ),时间依赖性ROC曲线预测分析1年、2年和3年的AUC值均大于0.74。同时,验证集获得与训练集一致的模型评估结果。最后,构建了肝癌转移相关基因的预后模型,有望成为一个独立的因素对HCC患者预后进行预测判断。

**关键词** 肝细胞肝癌; 转移相关基因; 预后模型; 验证

**中图分类号** TP391; R73 **文献标志码** A **doi**:10.12178/1001-0548.2021301

## Construction and Validation of a Metastasis-Related Prognostic Model for Hepatocellular Carcinoma Patients

LIU Yanqun<sup>1,2</sup>, XIONG Rong<sup>2,3</sup>, XIAO Ting<sup>2,3</sup>, YANG Yan<sup>4</sup>,  
LIU Kang<sup>2</sup>, FENG Gang<sup>2</sup>, and SONG Guiqin<sup>1,2\*</sup>

(1. School of Basic Medicine, North Sichuan Medical College Nanchong Sichuan 637100;

2. Institute of Tissue Engineering and Stem Cells, The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong Central Hospital  
Nanchong Sichuan 637000;

3. School of Medical Imaging, North Sichuan Medical College Nanchong Sichuan 637000;

4. Sichuan Chidingshengtong Biotechnology Co., Ltd Chengdu 610000)

**Abstract** Hepatocellular carcinoma is a malignant tumor with high aggressiveness and metastasis. This study aims to construct a predictive model based on metastasis-related genes (MTGs). Cox analysis and Lasso regression analysis were used to build the prognostic model, and the relationship between the risk score of this model and the survival and clinical characteristics of hepatocellular carcinoma (HCC) patients was analyzed. The results of the study constructed a prognostic model containing four MTGs. In the the cancer genome atlas (TCGA) training set, HCC patients in the low-risk group had lower risk scores, fewer deaths and higher 5-year survival ( $P < 0.01$ ), Cox analysis showed that the model could predict survival of HCC patients independently of other clinical characteristics ( $P < 0.01$ ), and the AUC values of 1-, 2- and 3-years were all greater than 0.74 in the time-dependent ROC curve prediction analysis. Meanwhile, the validation set also confirmed the above results. Taken together, we constructed a MTGs prognostic model and it was expected to be an independent prognostic factor for prognostic prediction judgment of HCC patients.

**Key words** hepatocellular carcinoma; metastasis-related genes; prognostic model; validation

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是原发性肝癌中最常见的类型, 约占 75%~80%。2018 年全球的新发病例约 84.1 万, 居恶性肿瘤第六位,

约 78.2 万死亡病例, 居恶性肿瘤的第四位, 发病率和死亡率有逐年增长的趋势<sup>[1]</sup>。在中国, 肝细胞肝癌发病率和死亡率分别位居恶性肿瘤的第四位和

收稿日期: 2021-10-22; 修回日期: 2021-12-26

基金项目: 四川省科技厅科研项目 (2018SZ0377, 2019YFS0314); 四川省卫健委卫生健康科研课题 (20PJ177); 四川省医学会科研课题 (S20007)

作者简介: 刘燕群 (1997-), 女, 主要从事肿瘤基础发病机制方面的研究。

\*通信作者: 宋桂芹, E-mail: songguiqin@nsmc.edu.cn

第三位,恶性程度极高<sup>[2]</sup>。目前,临床上肝癌的治疗手段以外科手术为主,辅以介入治疗、放化疗及靶向药、免疫治疗的多学科综合治疗。尽管治疗方式众多,由于复发与转移等因素的影响,肝癌患者的预后较差,5年生存率低于18%<sup>[3-4]</sup>。在临床诊疗过程中,TNM分期是评估患者预后情况的经典方法,但由于只能从宏观层面对患者预后进行分析,有一定的局限性。随着医疗水平的提高,基因检测、分子靶向治疗等深入临床,分子水平的预后评判方法是目前的一个研究热点<sup>[5]</sup>。

转移是一个涉及多步骤的复杂生物学过程,是癌细胞从原发部位向外扩散、侵袭的过程,具有直接浸润、淋巴道转移及血行转移等形式<sup>[6]</sup>。文献<sup>[7-8]</sup>发现,转移是肝细胞肝癌的主要生物学特征之一,也是其预后不良的主要原因。近年来,随着高通量测序以及生物信息技术的发展,已有越来越多的肝癌预后模型被建立,以协助判断HCC患者的预后<sup>[9-11]</sup>,但暂时还没有关于转移相关基因的预后模型的报道。因此,本文基于转移相关基因数据集,结合肝细胞癌(the cancer genome atlas, TCGA)的转录组数据和临床数据,构建关于转移相关基因的预后预测模型,并验证该模型的准确性和特异性,以在HCC的预后预测中发挥作用,对肝癌的临床诊疗工作有一定的指导作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据来源

从TCGA数据库下载了374例HCC肿瘤样本和50例癌旁样本,ICGC数据库下载了243例HCC肿瘤样本和202例癌旁样本,临床信息分别包含年龄、性别、病理分期及患者的生存时间和生存状态。随后,将临床信息不全及生存时间小于30天的HCC样本删除。从人类癌症转移数据库(the human cancer metastasis, HCMDB)下载了转移相关的基因<sup>[12]</sup>,其中有1905个基因在TCGA数据集有表达值,用于风险模型的进一步构建。

### 1.2 差异分析及功能注释分析

利用“Wilcoxon”秩和检验对转移相关的HCC表达矩阵进行差异表达分析,设定筛选标准为 $|\log_2(FC)| > 2$ ,  $FDR < 0.05$ 。采用“pheatmap”包绘制了差异表达的火山图和热图。使用“clusterProfiler”包对差异表达的转移相关基因进行基因本体(gene ontology, GO)功能注释和京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes

and genomes, KEGG)通路富集分析,设定矫正后 $P < 0.05$ 作为富集条件。进行蛋白质互作网络构建,并利用Cytoscape软件可视化互作网络。最后,通过网络节点基因筛选TCGA数据集和ICGC数据集共同的互作基因。

### 1.3 风险预后模型的构建及验证

首先,结合HCC-TCGA样本的生存时间和生存状态,利用单因素Cox分析方法和Kaplan-Meier筛选有预后意义的转移相关基因。随后,为降低模型的拟合度,使用Lasso回归对单因素结果进行筛选。最后,将Lasso回归结果进行随机分组,分为TCGA训练集( $n=172$ )和TCGA验证集( $n=171$ ),采用多因素Cox分析对TCGA训练集构建了预后模型。随后,按照风险评分公式计算每位患者的风险评分,根据患者风险评分的中位值,将TCGA训练集和验证集、ICGC验证集的患者分为高风险组和低风险组。采用“survival”“survminer”包及“time ROC”软件包,分别绘制模型的预后生存曲线、风险评分曲线及时间依赖性受试者工作曲线(receiver operator characteristic, ROC)以评估模型的准确性和特异性。结合患者的临床信息,采用单因素和多因素Cox分析各数据集的风险值是否可作为HCC的独立预后因子。最后,采用人类蛋白图谱数据库(the human protein atlas, HPA)<sup>[13]</sup>对模型基因的临床组织表达水平进行了验证。

### 1.4 统计学分析

采用R软件进行统计分析和图形绘制。差异分析采用“Wilcoxon”秩和检验,模型构建采用Cox分析和Lasso回归分析,生存分析采用Kaplan-Meier分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 差异表达分析和功能富集分析

通过差异表达分析,获得了222个差异表达基因,其中39个上调基因,182个下调基因,如图1a和1b所示。将筛选获得的差异基因进行GO功能注释和KEGG通路富集分析,发现差异表达的转移基因主要参与调节上皮细胞增生,胶原分解代谢以及间质发育等生物学过程,其产物主要参与染色体固缩,转录调节复合体等细胞组分,发挥信号转导受体激活和生长因子激活等生物学分子功能,如图2a所示。KEGG通路富集分析表明差异表达的转移相关基因主要参与了细胞因子-细胞因子受体相互作用通路,IL-17和Hippo信号通路,如图2b

所示。随后, 为了进一步了解差异基因的相互关系, 构建了蛋白质互作网络 (protein-protein interaction networks, PPI)。通过分析, 获得蛋白质互作网络, 删除了部分单个存在的基因节点。采用 Cytoscape

软件进行蛋白质网络的可视化, 共获得了 194 个节点基因, 其中红色表示上调基因, 蓝色表示下调基因, 如图 2c 所示。其中 Generatio 是指富集到这个 GO 条目的基因数目比上所有富集分析的基因数目。

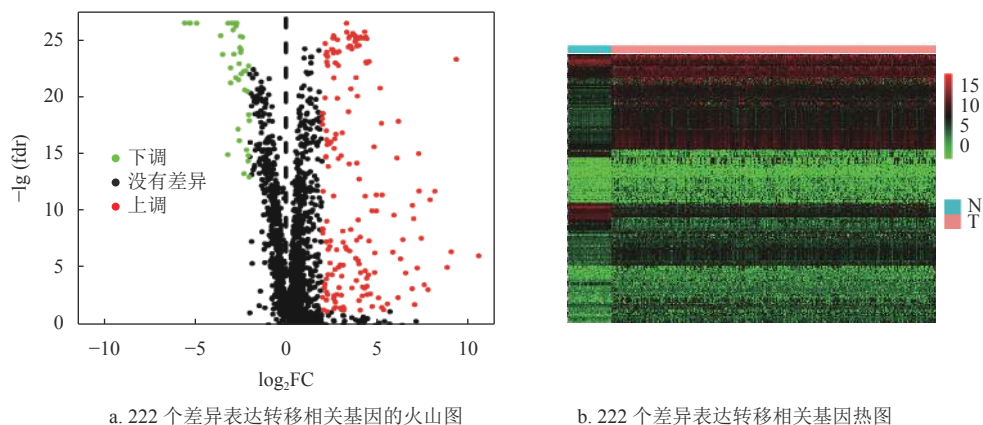
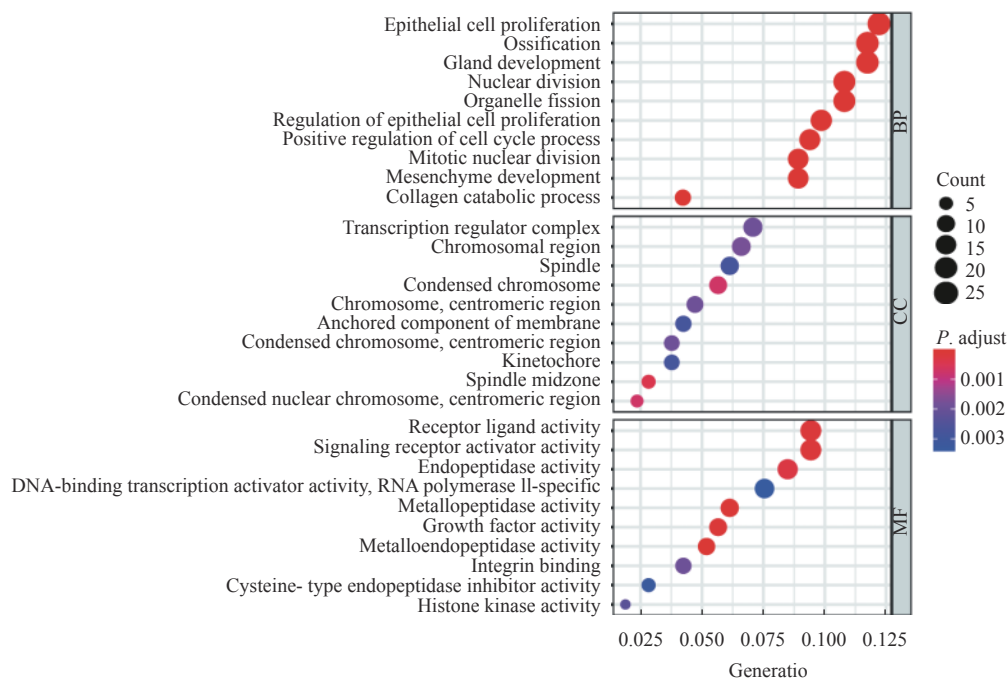
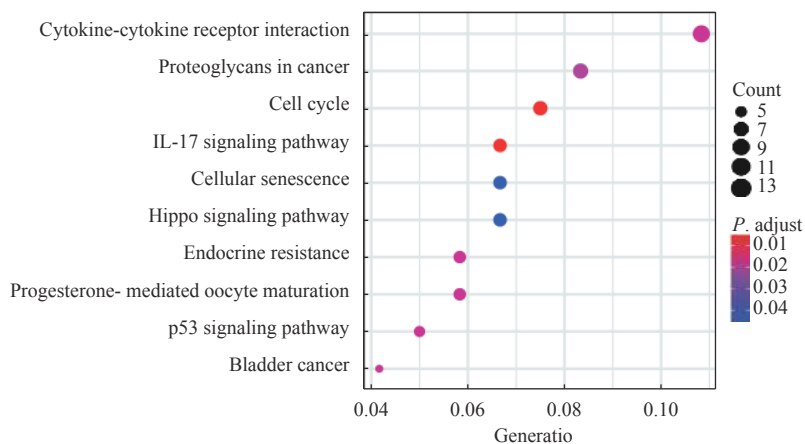


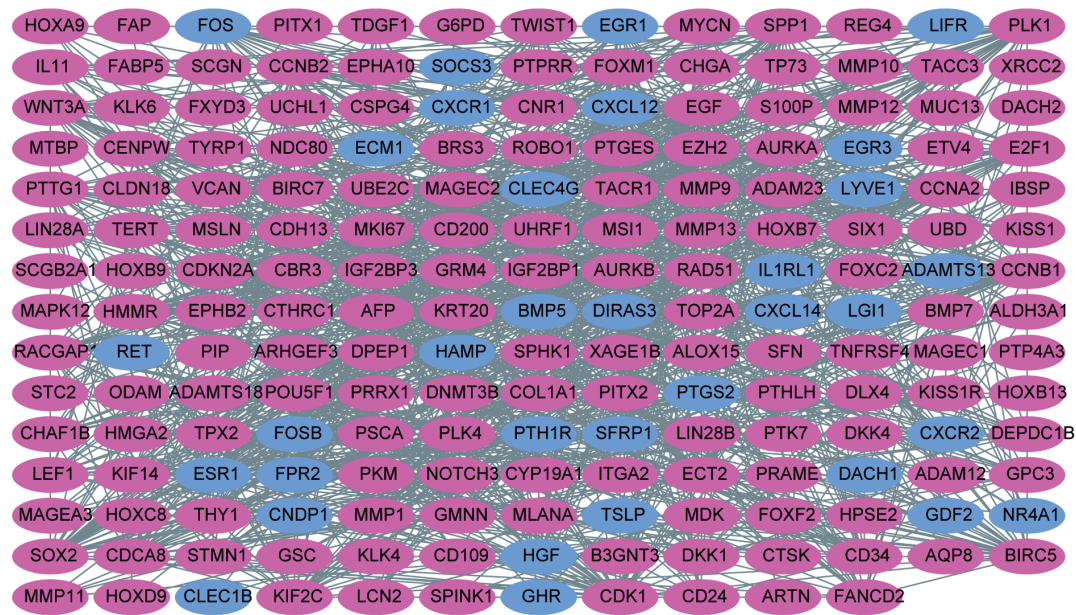
图 1 癌组织和癌旁组织中转移相关基因的差异分析



a. GO 富集分析



b. KEGG 富集分析



c. PPI 蛋白互作网络

图 2 功能富集分析和构建蛋白质互作网络

2.2 构建转移相关的多基因预后模型

基于蛋白质互作网络的节点基因，采用单因素 Cox 和 Kaplan-Meier 分析获得了 53 个预后相关的转移基因，如表 1 所示。为降低模型的拟合度，采用 Lasso 回归分析对预后相关的转移基因进一步筛选，如图 3a 和 3b 所示，将筛选结果随机分组。TCGA 训练集纳入多因素 Cox 分析，构建了

包含 4 个转移相关基因的多基因预后模型，如图 3c 所示。

2.3 该预后模型对 HCC 患者预后的影响

根据模型公式分别计算 TCGA 训练集，TCGA 验证集及 ICGC 验证集的风险评分，风险评分=0.36×STC2 表达值+0.23×CDCA8 表达值+0.20×CTHRC1 表达值+0.22×HOXD9 表达值。

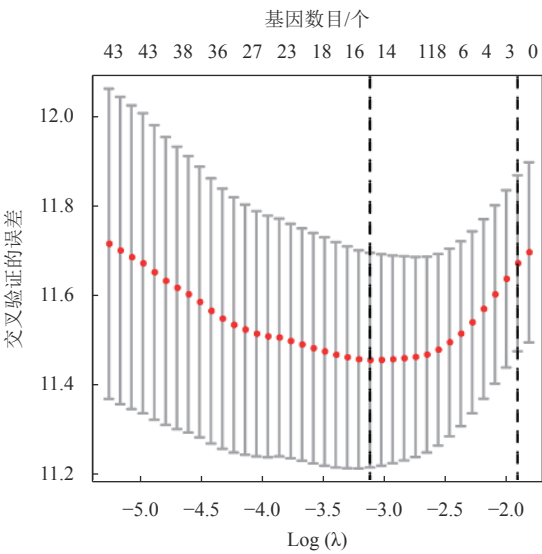
表 1 经单因素 Cox 筛选得到的 53 个转移相关基因

基因名称	风险比	风险比95%置信区间上限	风险比95%置信区间下限	P
ADAM12	1.244	1.099	1.407	0.001
KRT20	1.109	1.030	1.194	0.006
CHGA	1.212	1.100	1.335	P < 0.001
STC2	1.405	1.187	1.663	P < 0.001
FOXM1	1.320	1.120	1.556	0.001
SPP1	1.146	1.081	1.214	P < 0.001
CD24	1.137	1.040	1.242	0.005
MAGEA3	1.090	1.030	1.153	0.003
ESR1	0.809	0.723	0.905	P < 0.001
G6PD	1.474	1.287	1.689	P < 0.001
CCNB1	1.425	1.198	1.696	P < 0.001
KIF14	1.316	1.093	1.585	0.004
CDCA8	1.623	1.331	1.980	P < 0.001
CHAF1B	1.279	1.068	1.531	0.007
FANCD2	1.323	1.073	1.631	0.009
LIN28B	1.116	1.038	1.201	0.003
DEPDC1B	1.303	1.126	1.509	P < 0.001
EZH2	1.547	1.224	1.956	P < 0.001
STMN1	1.394	1.175	1.654	P < 0.001
UHRF1	1.315	1.114	1.553	0.001
MKI67	1.372	1.158	1.626	P < 0.001

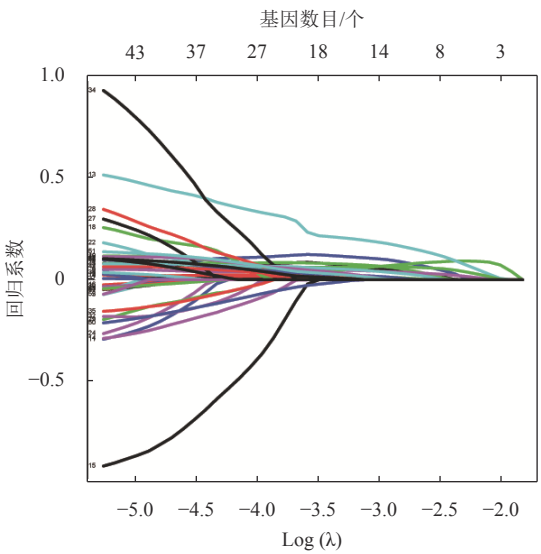


续表

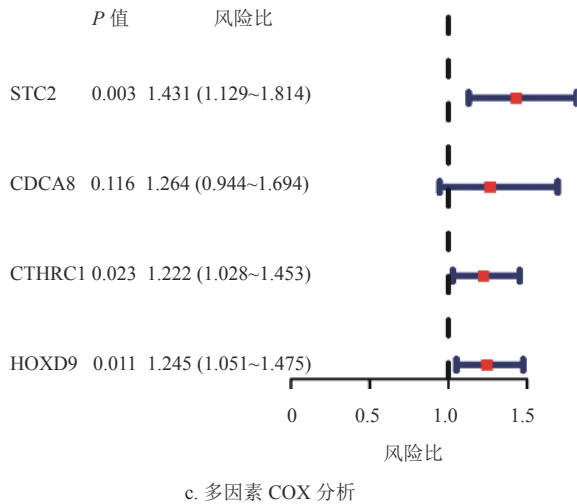
基因名称	风险比	风险比95%置信区间上限	风险比95%置信区间下限	<i>P</i>
ECT2	1.456	1.206	1.757	<i>P</i> < 0.001
RACGAP1	1.502	1.201	1.880	<i>P</i> < 0.001
TOP2A	1.275	1.107	1.469	0.001
KIF2C	1.492	1.258	1.770	<i>P</i> < 0.001
CCNA2	1.304	1.116	1.523	0.001
NDC80	1.483	1.216	1.808	<i>P</i> < 0.001
HMMR	1.347	1.127	1.609	0.001
PTTG1	1.270	1.098	1.469	0.001
UBE2C	1.300	1.128	1.498	<i>P</i> < 0.001
PLK1	1.440	1.210	1.714	<i>P</i> < 0.001
BIRC5	1.308	1.128	1.517	<i>P</i> < 0.001
CDK1	1.341	1.136	1.584	0.001
TPX2	1.526	1.274	1.829	<i>P</i> < 0.001
TACC3	1.414	1.161	1.722	0.001
CYP19A1	1.167	1.074	1.267	<i>P</i> < 0.001
SFN	1.140	1.044	1.244	0.004
UCHL1	1.129	1.039	1.226	0.004
CLDN18	1.175	1.049	1.316	0.005
CLEC1B	0.805	0.713	0.909	0.001
MMP12	1.161	1.063	1.267	0.001
CTHRC1	1.237	1.098	1.393	0.001
MMP1	1.333	1.182	1.504	<i>P</i> < 0.001
PITX2	1.179	1.069	1.300	0.001
MMP10	1.266	1.135	1.412	<i>P</i> < 0.001
KLK6	1.226	1.067	1.409	0.004
ETV4	1.159	1.052	1.276	0.003
GHR	0.782	0.699	0.874	<i>P</i> < 0.001
FOSB	0.866	0.778	0.965	0.009
PTPRR	0.766	0.639	0.919	0.004
HOXD9	1.162	1.045	1.291	0.005
XRCC2	1.317	1.086	1.598	0.005
IL1RL1	0.799	0.700	0.912	0.001



a. 交叉验证



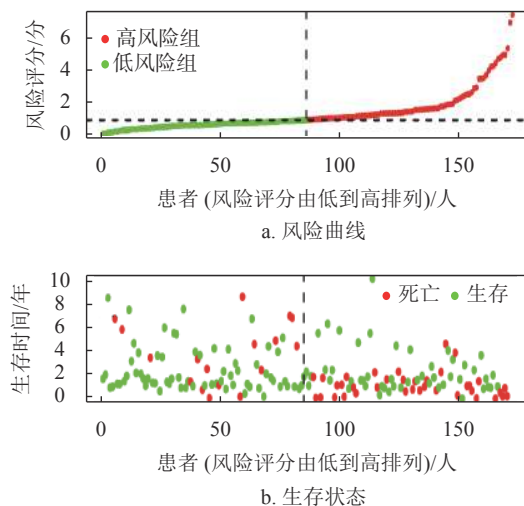
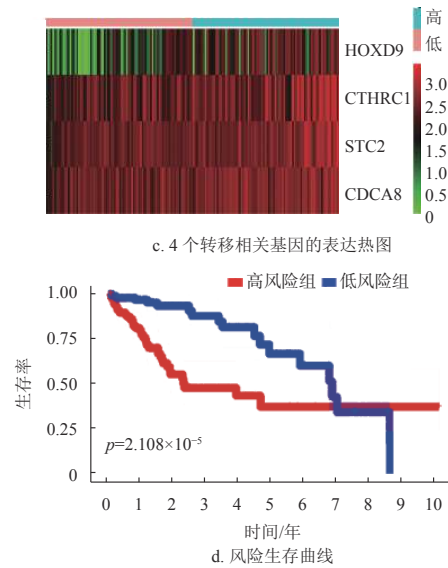
b. Lasso 回归分析



c. 多因素 COX 分析

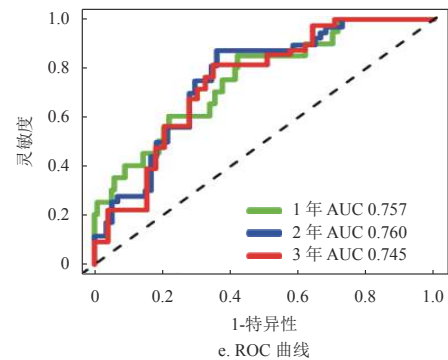
图3 转移相关的多基因预后模型的构建

在 R 语言环境下, 本文首先分析了 TCGA 训练集的风险曲线, 生存状态以及 4 个转移相关基因的表达热图如图 4a~4c 所示。结果表明随着患者的风险评分增加, 患者的死亡人数也增加。生存分析结果表明低风险组的患者 5 年总体生存率比高风险组患者高, 如图 4d 所示, 同时采用 ROC 曲线进一步分析了该模型的特异性和敏感性, 该模型 1 年、2 年和 3 年的 AUC 值分别为 0.757、0.760 和 0.745, 表明该模型能对肝癌患者的生存状态进行一定的预测, 如图 4e 所示。此外, 结合 HCC 患者的临床信息, 评估该模型是否能作为预测 HCC 患者预后的独立因素。单因素和多因素 Cox 分析结果均表明该模型的风险评分能独立于患者的临床特征而影响 HCC 患者的预后, 如图 4f~4g 所示。

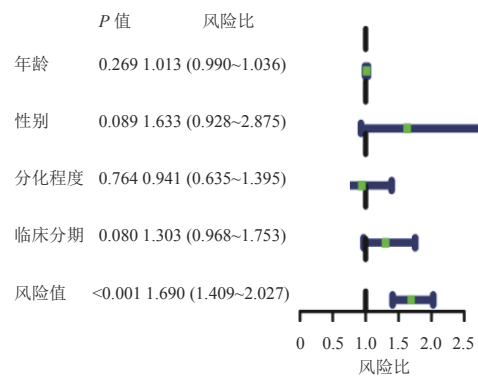
a. 风险曲线  
b. 生存状态

c. 4 个转移相关基因的表达热图

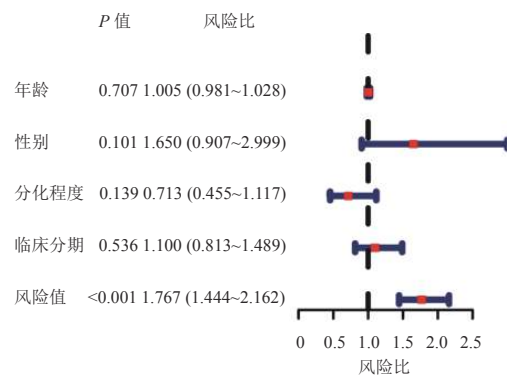
d. 风险生存曲线



e. ROC 曲线



f. 单因素独立预后分析



g. 多因素独立预后分析

图4 TCGA 训练集的预后分析

## 2.4 转移相关基因预后模型的验证

为了进一步验证该模型的准确性和特异性,在 TCGA 验证集 ( $n=171$ ) 和 ICGC 数据集 ( $n=230$ ) 分别再次进行了验证。结果表明,TCGA 验证集的结果与 TCGA 训练集的结果一致,随着风险评分增加,患者的生存越差,低风险组的患者拥有更好的生存,1 年、2 年和 3 年的 ROC 曲线的 AUC 值分别为 0.715、0.748 和 0.698,再次验证了该模型的特异性和敏感性。同时独立预后分析结果也表明该模型可以作为 HCC 患者的独立预后因素,如图 5 所示。此外,通过分析外部验证集 ICGC,本文也获得了与 TCGA 训练集和验证集相同的结果,如图 6 所示。结合 HPA 数据库发现,STC2、CDCA8 及 CTHRC1 在肝癌患者临床组织中高表达,在癌旁组织中低表达,如图 7 所示。同时,据文献 [14] 的研究,HOXD9 基因在肝癌组织中高表达,癌旁组织中低表达。

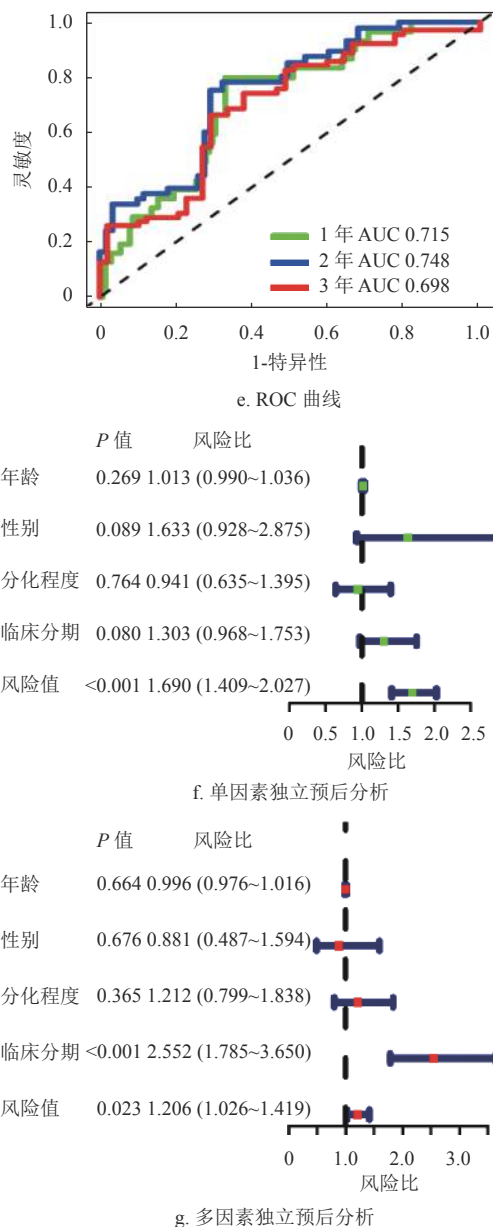
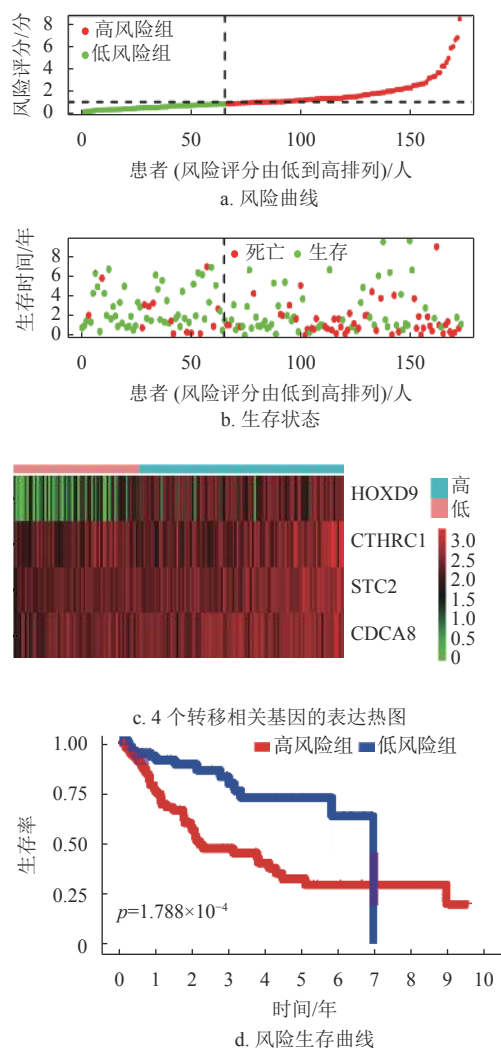
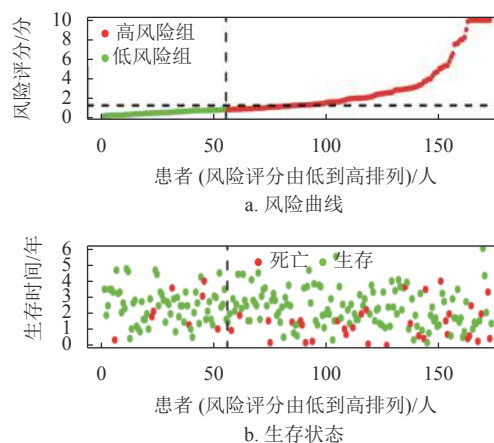


图 5 TCGA 验证集的预后分析



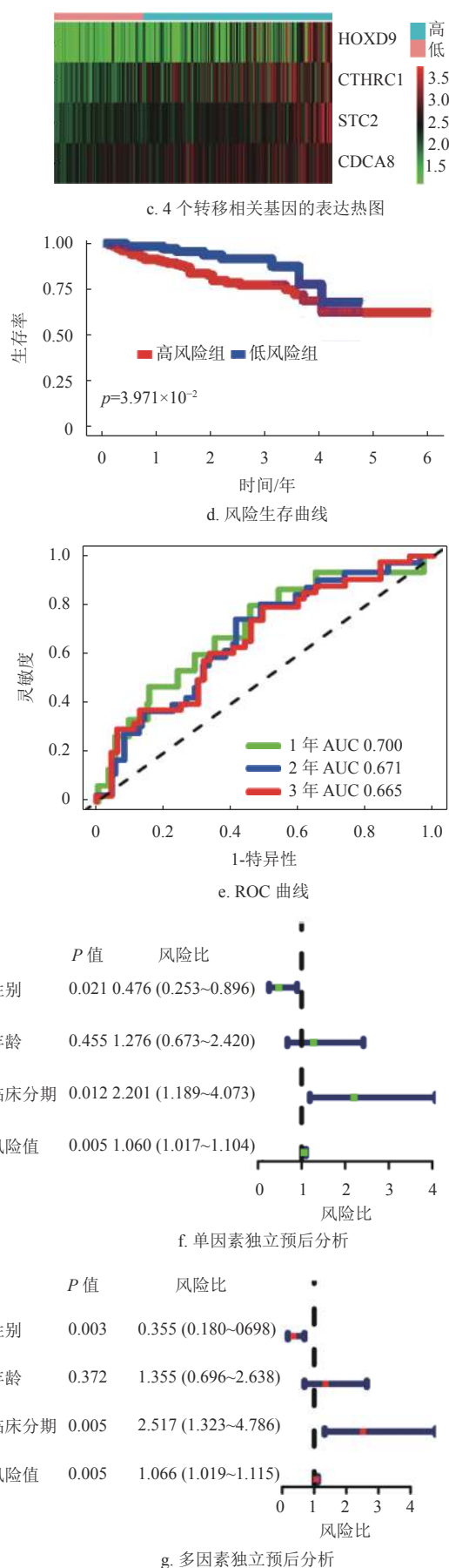


图6 ICGC 验证集的预后分析

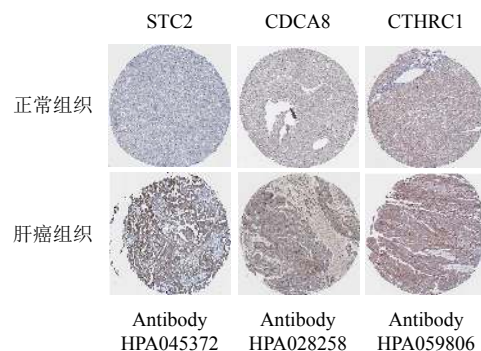


图7 模型基因在组织水平的表达差异

### 3 讨论

近年来,随着高通量测序技术的发展和公共数据库的开放,可通过定量检测分子预后标记以预测肿瘤的进展。文献[15]研究发现转移相关基因的预后模型在预测胰腺癌患者的预后方面有一定优势。因此,通过整合多个转移相关基因来构建转移相关基因预后模型对 HCC 患者的预后进行判断,将有助于指导临床决策。

本文采用 TCGA 和 ICGC 数据库中的 HCC 数据集,结合转移相关基因数据集,探讨 HCC 患者转移相关基因的预后作用。首先,筛选出 222 个差异表达的转移相关基因,并对这些差异基因进行 GO 和 KEGG 功能注释,发现主要富集在上皮细胞增生,胶原分解代谢和间质发育等过程,这与肝癌具有高度侵袭和转移的特性一致,而 KEGG 通路富集分析发现主要参与了影响肿瘤细胞侵袭迁移的通路,如细胞因子-细胞因子受体相关作用通路[15], IL-17[16] 和 Hippo 信号通路[17]。同时,通过 PPI 蛋白质互作网络,筛选出 TCGA 与 ICGC 共同的节点基因,并逐步建立了风险预后模型。模型性能评估结果显示 TCGA 训练集、TCGA 验证集以及 ICGC 外部验证集的分析结果一致。高风险组的患者生存时间和生存状态都明显比低风险组患者的生存时间和生存状态差。各数据集的 1 年、2 年和 3 年的 ROC 曲线均大于 0.6,表明该模型具有很好的特异性和敏感性。此外,独立预后分析结果表明,该模型的风险评分可独立于其他临床性状,作为 HCC 患者的独立预后因素。同时,通过临床组织水平的验证,本文发现该模型基因在肝癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织,提示其可能作为促癌基因影响肝癌患者的病情进展。基于上述结果,本文发现该转移相关基因预后模型可以为 HCC 患者的预后提供可靠预测,协助临床个性化治疗方案



的制定,并为 HCC 的基础研究提供潜在的研究靶点。

构成该预后模型的 4 个转移相关的基因分别是 STC2、CDCA8、CTHRC1 和 HOXD9,其中 STC2 和 HOXD9 在 HCC 中已有研究报道。研究发现,斯钙素-2(STC2)参与了多种癌症的发生和发展,如结直肠癌<sup>[18]</sup>、乳腺癌<sup>[19]</sup>、肝癌<sup>[20]</sup>及头颈部鳞状细胞癌<sup>[21]</sup>。文献[22]发现 STC2 可通过 AKT-ERK 信号通路促进结直肠癌的上皮间质转化,从而影响结直肠癌患者的生存进展。文献[19]发现 STC2 可通过 PKC/claudin-1 信号通路抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭,有望成为乳腺癌转移和靶向治疗的生物标志物。细胞分裂周期相关蛋白 8(CDCA8)作为癌基因,在多种肿瘤中表达上调<sup>[23-25]</sup>,文献[24]研究发现,过表达 CDCA8 基因将促进皮肤黑色素瘤的恶性进展,并导致不良预后。文献[25]发现磷酸化的 CDCA8 明显促进了肺癌细胞的生长,并且 CDCA8 的过表达与肺癌患者的不良预后密切相关。胶原蛋白的三螺旋重复序列-1(CTHRC1)与肿瘤的发生和转移密切相关,文献[26]发现 CTHRC1 可通过 HIF-1 $\alpha$ /CXXR4 信号通路促进胃癌的转移;文献[27]表明,CTHRC1 可通过与整合素  $\beta$ 3-Akt 信号通路相互作用促进子宫肌层的侵袭,还可通过上调巨噬细胞中的趋化因子受体 CX3CR1 的表达促进 M2 样肿瘤相关巨噬细胞的浸润。同时,CTHRC1 可促进宫颈鳞状细胞癌的淋巴结转移<sup>[28]</sup>,促进结直肠癌的 EMT 转化<sup>[29]</sup>以及可激活  $\beta$ 3/FAK 信号通路促进卵巢癌的转移<sup>[30]</sup>。此外,在文献[14]中,同源框基因 9(HOXD9)作为癌基因,在肝细胞癌中高表达,并可直接靶向下游基因 ZEB1 调控 HCC 的 EMT 过程和肿瘤转移。文献[31]也发现 miR-205 可直接靶向抑制 HOXD9 表达,从而抑制人脑胶质瘤 EMT 过程和肿瘤生长。可见,STC2 和 HOXD9 在 HCC 患者中的作用机制已有深入研究,与本文的发现一致,均能影响 HCC 患者预后,但暂时缺少关于 CDCA8 和 CTHRC1 对 HCC 患者预后的影响研究。本文发现 CDCA8 和 CTHRC1 也参与了 HCC 患者的预后判断,可作为 HCC 患者独立预后因素。

## 4 结束语

综上,基于 TCGA-HCC 数据集和 ICGC-HCC 数据集,结合转移相关基因,本文构建了一个转移相关基因的预后模型,并验证了该模型的性能。该

模型能预测 HCC 患者的预后,其 1 年、2 年和 3 年的 ROC 曲线都显示了其具有很好的特异性和敏感性,独立预后分析也表明该模型能作为 HCC 患者的独立预后因素,为 HCC 患者的预后提供判断。但研究尚存在不足,仍需进一步的基础实验来阐明该模型基因在 HCC 中的作用机制。

## 参 考 文 献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32.
- [3] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1450-1462.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, FEDEWA S A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177-193.
- [5] DIMITROULIS D, DAMASKOS C, VALSAMI S, et al. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(29): 5282-5294.
- [6] LAMBERT A W, PATTABIRAMAN D R, WEINBERG R A. Emerging biological principles of metastasis[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 670-691.
- [7] ZHANG X P, JIANG Y B, ZHONG C Q, et al. PRMT1 promoted HCC growth and metastasis in vitro and in vivo via activating the STAT3 signalling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(4): 1643-1654.
- [8] LIN J, LIN W S, YE Y B, et al. Kindlin-2 promotes hepatocellular carcinoma invasion and metastasis by increasing Wnt/beta-catenin signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 134.
- [9] 陈圣, 赵继森, 李靖华, 等. 肝细胞癌自噬相关长链非编码 RNA 预后模型的建立与分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(7): 839-848.  
CHEN S, ZHAO J S, LI J H, et al. Construction and analysis of prognostic model for hepatocellular carcinoma based on autophagy-related long non-coding RNAs[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(7): 839-848.
- [10] LIU G M, ZENG H D, ZHANG C Y, et al. Identification of a six-gene signature predicting overall survival for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 138.
- [11] LONG J Y, ZHANG L, WAN X S, et al. A four-gene-based prognostic model predicts overall survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12): 5928-5938.
- [12] ZHENG G T, MA Y J, ZOU Y, et al. HCMDB: The human cancer metastasis database[J]. *Nucleic Acids Res*,

- 2018, 46(D1): 950-955.
- [13] WANG H, MA X L, LIU J H, et al. Prognostic value of an autophagy-related gene expression signature for endometrial cancer patients[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 306.
- [14] LYU X P, LI L L, LYU L, et al. HOXD9 promotes epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis by ZEB1 regulation in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 133.
- [15] WU M W, LI X B, LIU R, et al. Development and validation of a metastasis-related gene signature for predicting the overall survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Cancer*, 2020, 11(21): 6299-6318.
- [16] ZHANG Q, LIU S, PARAJULI K R, et al. Interleukin-17 promotes prostate cancer via MMP7-induced epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Oncogene*, 2017, 36(5): 687-699.
- [17] WANG M N, DAI M L, WANG D, et al. The regulatory networks of the Hippo signaling pathway in cancer development[J]. *J Cancer*, 2021, 12(20): 6216-6230.
- [18] LI Q Y, ZHOU X K, FANG Z Y, et al. Effect of STC2 gene silencing on colorectal cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(2): 977-984.
- [19] HOU J, WANG Z L, XU H, et al. Stanniocalcin 2 suppresses breast cancer cell migration and invasion via the PKC/claudin-1-mediated signaling[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122179.
- [20] WANG Y, WU J, XU J Y, et al. Clinical significance of high expression of stanniocalcin-2 in hepatocellular carcinoma[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): BSR20182057.
- [21] YANG S W, JI Q H, CHANG B, et al. STC2 promotes head and neck squamous cell carcinoma metastasis through modulating the PI3K/AKT/Snail signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 5976-5991.
- [22] CHEN B, ZENG X, HE Y, et al. STC2 promotes the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells through AKT-ERK signaling pathways[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(44): 71400-71416.
- [23] BI Y Q, CHEN S, JIANG J Z, et al. CDCA8 expression and its clinical relevance in patients with bladder cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(34): e11899.
- [24] CI C, TANG B, LYU D, et al. Overexpression of CDCA8 promotes the malignant progression of cutaneous melanoma and leads to poor prognosis[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 404-412.
- [25] HAYAMA S, DAIGO Y, YAMABUKI T, et al. Phosphorylation and activation of cell division cycle associated 8 by aurora kinase B plays a significant role in human lung carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4113-22.
- [26] DING X S, HUANG R H, ZHONG Y M, et al. CTHRC1 promotes gastric cancer metastasis via HIF-1 $\alpha$ /CXCR4 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109742.
- [27] LI L Y, YIN K M, BAI Y H, et al. CTHRC1 promotes M2-like macrophage recruitment and myometrial invasion in endometrial carcinoma by integrin-Akt signaling pathway[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2019, 36(4): 351-363.
- [28] LI N, CHEN L C, LIU C Y, et al. Elevated CTHRC1 expression is an indicator for poor prognosis and lymph node metastasis in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2019, 85: 235-241.
- [29] NI S J, REN F, XU M D, et al. CTHRC1 overexpression predicts poor survival and enhances epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(11): 5643-5654.
- [30] GUO B Y, YAN H, LI L Y, et al. Collagen triple helix repeat containing 1 (CTHRC1) activates Integrin  $\beta$ 3/FAK signaling and promotes metastasis in ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2017, 10(1): 69.
- [31] DAI B, ZHOU G H, HU Z Q, et al. MiR-205 suppresses epithelial-mesenchymal transition and inhibits tumor growth of human glioma through down-regulation of HOXD9[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20181989.

编辑 刘飞阳