

DOI:10.3969/j.issn.1672-5565.201705009

数据挖掘技术分析 hMTERF1 在胃癌中的表达及预后作用

孙美涛¹, 自加吉¹, 杨勇琴¹, 严长宝², 戴莉萍², 余敏³, 熊伟^{1*}

(1. 大理大学 基础医学院, 云南 大理 671000; 2. 大理州人民医院 病理科, 云南 大理 671000;
3. 云南大学 生命科学学院, 昆明 530061)

摘要:为了探讨人线粒体转录终止因子1(human mitochondrial transcription termination factor 1, hMTERF1)在胃癌中的表达及预后意义, 利用 BioGPS 数据库分析 hMTERF1 在正常组织中的表达; 利用 Oncomine 数据库检索关于 hMTERF1 基因的信息, 并对 hMTERF1 基因在胃癌中的表达进行荟萃分析; 利用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 hMTERF1 表达对不同 Lauren 分型胃癌患者生存时间的影响。BioGPS 数据库显示, hMTERF1 在人体正常组织中均有表达, 其中在心肌组织、子宫体和骨骼肌组织中含量较高。Oncomine 数据库中共收集了 946 个不同类型的 hMTERF1 研究结果, 其中关于 hMTERF1 表达有统计学差异的研究结果有 152 个, hMTERF1 表达增高的研究有 59 个, 表达降低的研究有 93 个。共有 20 项研究涉及 hMTERF1 在胃癌组织和正常组织中的表达, 包括 798 例临床样本, 与对照组相比, hMTERF1 在胃癌中高表达, 且差异具有统计学意义($P=0.003$)。进一步利用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 hMTERF1 表达对不同 Lauren 分型胃癌患者生存时间的影响发现, 与 hMTERF1 高表达组相比, hMTERF1 低表达组胃癌患者的累积生存时间增高($P=0.045$)。在肠型胃癌患者中, hMTERF1 高表达胃癌患者的生存时间增高($P=0.028$)。而在弥漫型胃癌患者中, hMTERF1 低表达胃癌患者的生存时间增高($P=0.024$)。在混合型胃癌患者中, hMTERF1 高表达患者与低表达患者生存时间的差异无统计学意义($P=0.310$)。研究表明, 大样本数据挖掘能迅速准确地获取胃癌组织中 hMTERF1 表达的相关信息, 为深入研究 hMTERF1 在胃癌发生发展中的作用奠定基础。

关键词: hMTERF1; 胃癌; 数据挖掘; Oncomine 数据库; 预后

中图分类号: R735.2; Q811.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-5565(2017)04-221-08

Analysis of the prognostic roles of hMTERF1 in gastric cancer based on data mining

SUN Meitao¹, ZI Jiagi¹, YANG Yongqin¹, YAN Changbao², DAI Liping², YU Min³, XIONG Wei^{1*}

(1. College of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China; 2. Department of Pathology, Dali Bai Autonomous Prefecture People's Hospital, Dali 671000, Yunnan, China; 3. College of Life Sciences, Yunnan University, Kunming 530061, China)

Abstract: To illustrate the prognostic roles of human mitochondrial transcription termination factor 1 (hMTERF1) expression in gastric cancer based on data mining. Using BioGPS database analyzed hMTERF1 expression in normal tissues. Using Oncomine database analyzed the expression of hMTERF1 in gastric cancer. Using Kaplan-Meier Plotter database analyzed the prognostic roles of hMTERF1 in gastric cancer patients. The BioGPS database shows hMTERF1 expression in all the human normal tissues, and hMTERF1 expression in cardiac myocytes, uterus corpus and skeletal muscle were higher than other tissues. Totally, 946 studies of different types relevant to the expression of hMTERF1 were identified in the Oncomine database. The hMTERF1 expression was statistically significant in 152 studies, overexpressed in 59 studies and underexpressed in the other 93 studies. A total of 20 studies were involved hMTERF1 in gastric cancer tissues and normal tissues, including 798 samples. Overall, hMTERF1 expression in gastric cancer is higher than that in normal tissues. Using Kaplan Meier-Plotter database to analyze the prognostic roles of hMTERF1 in gastric cancer patients, the results showed that low expression of

收稿日期: 2017-05-25; 修回日期: 2017-09-12.

基金项目: 国家自然科学基金(81560458, 31601155, 31760331); 云南省教育厅科学研究基金项目(2016ZDX01, 2016ZDX05); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(2017HB077); 大理大学大学生创新创业计划项目(X-CXCX-2016-13).

作者简介: 孙美涛, 女, 硕士研究生, 研究方向: 肿瘤病理学; E-mail: 1103293583@qq.com.

* 通信作者: 熊伟, 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 肿瘤细胞分子生物学、生物信息学; E-mail: xwailp@163.com.

hMTERF1 could improve the overall survival time of the patients with gastric cancer ($P=0.045$). High hMTERF1 expression could improve the survival time of the patients with intestinal gastric cancer ($P=0.028$). Low hMTERF1 expression could improve the survival time of the patients with diffused gastric cancer ($P=0.024$). No significant changes were found in the survival time of the patients with mixed gastric cancer ($P=0.310$). The information of hMTERF1 expression in gastric cancer was quickly extracted by using data mining.

Keywords: Human MTERF1; Gastric cancer; Data mining; Oncomine database; Prognosis

胃癌是源自胃黏膜上皮的恶性肿瘤,占消化道恶性肿瘤的首位^[1]。中国是胃癌高发国家,每年约有17万人死于胃癌,是一种严重威胁人类身体健康和生命的疾病^[2]。其发生、发展机制颇为复杂,涉及一系列的遗传学改变^[3]。从分子水平研究胃癌发生、发展的机制有利于开发新的治疗手段,对减轻病人的痛苦和延长生命尤为重要。

人线粒体转录终止因子1(human mitochondrial transcription termination factor 1, hMTERF1)基因是人类MTERF超基因家族中最早被发现的第1个成员^[4]。目前,已确定hMTERF1基因位于7q21.2,基因全长7 845 bp,其含有4个外显子和3个内含子^[5]。hMTERF1蛋白由399个氨基酸残基构成,具有3个亮氨酸拉链结构和2个独立的DNA结合区^[6]。该蛋白与线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)上编码16S rRNA基因与tRNA^{LEU(UUR)}基因分界处的一段28 bp的序列特异结合,从而终止mtDNA重链的转录^[7]。有研究发现,与hMTERF1蛋白结合的线粒体tRNA^{LEU(UUR)}基因A3243G位点的碱基突变,将引起老年性糖尿病、线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合症、进行性眼外肌麻痹等线粒体疾病。mtDNA靶序列A3243G点突变引起hMTERF1与DNA亲和力下降,但并不改变线粒体转录产物的比例,但线粒体蛋白质合成能力和细胞的呼吸活性下降将导致线粒体疾病^[8]。但目前为止,关于hMTERF1基因与胃癌的关系尚未见相关报道。本文基于BioGPS数据库、Oncomine数据库以及Kaplan-Meier Plotter数据库的数据挖掘分析hMTERF1基因在胃癌中的表达及意义,为阐明hMTERF1基因在胃癌发生发展中的作用奠定基础。

1 材料与方法

1.1 BioGPS数据库分析hMTERF1在正常组织中的表达

利用BioGPS数据库^[9](<http://biogps.org/>)分析hMTERF1基因(204871_at)在人体正常组织中的表达。

1.2 Oncomine数据库提取数据

Oncomine数据库^[10]是一个基于基因芯片的数据库和整合数据挖掘平台,在此数据库中可根据自己的需要设定筛选条件。本文设定的筛选条件为:1)“Gene: MTERF1”;2)“Analysis Type: Cancer vs. Normal Analysis”;3)“Cancer Type: Gastric Cancer”;4)“Data Type: mRNA and DNA copy number”;5)“Sample Type: Clinical Specimen”;6)临界值设定条件(P value < 0.000 1, fold change 2, gene rank = top 10%)。

1.3 Kaplan-Meier Plotter进行患者生存周期分析

利用Kaplan-Meier Plotter数据库^[11](<http://kmplot.com/analysis/>)的胃癌数据集进行在线生存分析。筛选条件如下:1)“Cancer: Gastric Cancer”;2)“Gene: MTERF1”;3)“Survival: OS”;4)“Lauren classification: all/intestinal/diffuse/mixed”。

1.4 hMTERF1在不同分期胃癌患者中的预后作用

设置截尾数据为OS,然后探针选择为JetSet,所需的有效Affymetrix ID: 204871_at (MTERF1),在Stage选项下面分别选择1、2、3、4期,Lauren classification选项下面分别选择all/intestinal/diffuse/mixed,在线分析hMTERF1在不同临床分期的胃癌患者中的预后作用。

1.5 统计学分析

胃癌组织与正常胃组织中hMTERF1基因表达差异采用 t 检验。hMTERF1基因表达与患者预后的关系采用Kaplan-Meier模型进行生存分析,两组间生存率的比较采用Log-Rank检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果分析

2.1 hMTERF1蛋白在正常组织中的表达

BioGPS数据库显示,hMTERF1蛋白在人体各个正常组织中均有表达,其中在心肌组织、子宫体和骨骼肌组织中含量较高,如图1所示。由此可知,hMTERF1蛋白在机体新陈代谢旺盛的组织中呈现高表达,所以hMTERF1是一种典型的线粒体蛋白质。

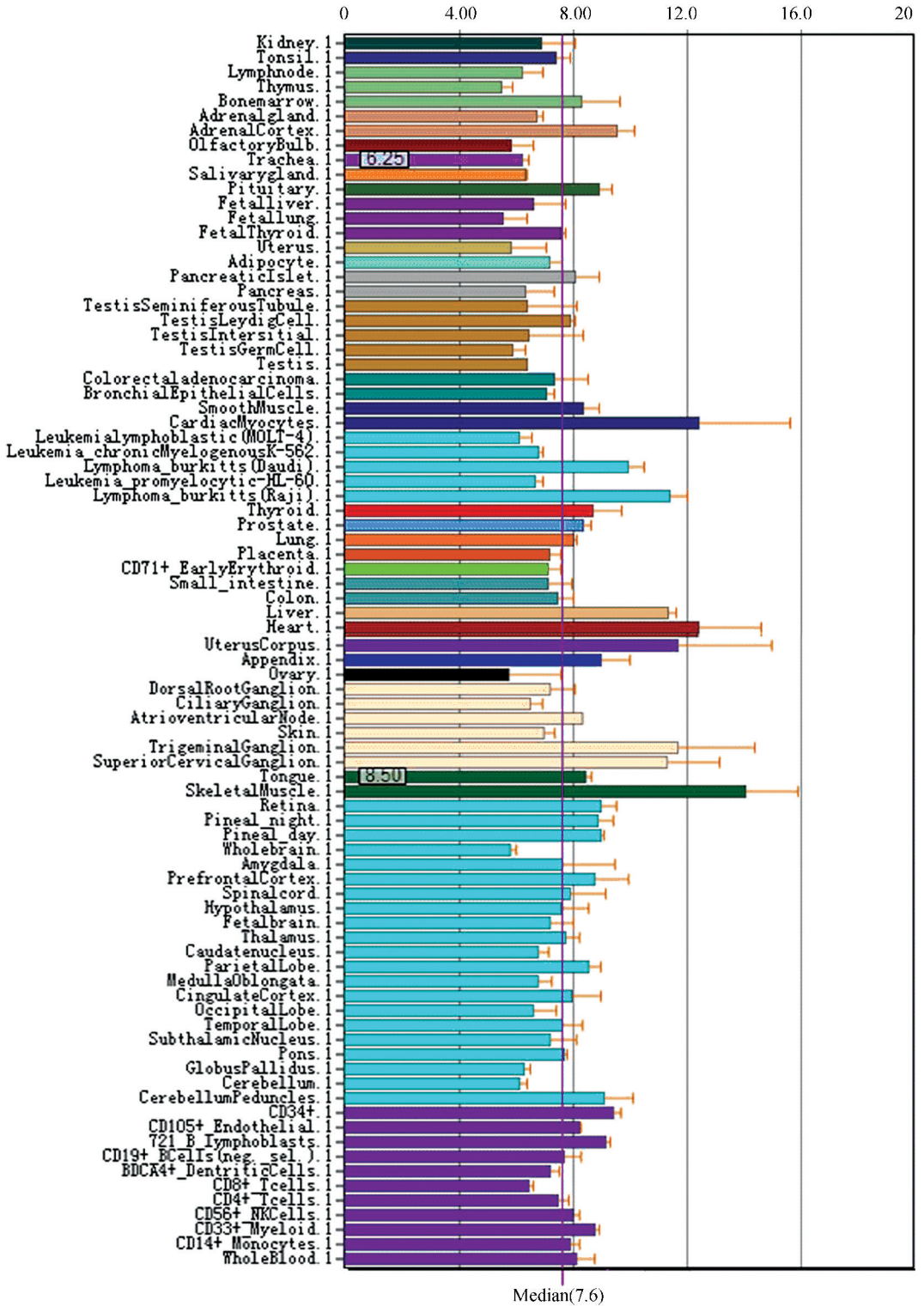


图 1 BioGPS 数据库显示 hMTERF1 在人体各种组织中的表达

Fig.1 BioGPS microarray expression data for hMTERF1 in different human tissues

2.2 hMTERF1 在所有肿瘤类型中的表达

Oncomine 数据库中共收集了 946 个不同类型的基因芯片研究结果,其中关于 hMTERF1 表达有统计学差异的研究结果共 152 个,hMTERF1 表达增高的研究有 59 个,hMTERF1 表达降低的研究有 93

个(如图 2 所示)。在人类消化道系统常见的恶性肿瘤中,食管癌中高表达的研究有 2 个,低表达的研究有 2 个;胃癌中高表达的研究有 4 个,低表达的研究有 5 个;肝癌中高表达的研究有 2 个;结肠直肠癌中高表达的研究有 2 个,低表达的研究有 8 个。

Analysis Type by Cancer	Outlier	
Bladder Cancer	1	1
Brain and CNS Cancer	6	2
Breast Cancer	7	12
Cervical Cancer		3
Colorectal Cancer	2	8
Esophageal Cancer	2	2
Gastric Cancer	4	5
Head and Neck Cancer	2	5
Kidney Cancer	4	4
Leukemia	3	16
Liver Cancer	2	
Lung Cancer	4	5
Lymphoma	2	5
Melanoma	3	5
Myeloma	1	1
Other Cancer	4	8
Ovarian Cancer	3	6
Pancreatic Cancer	3	5
Prostate Cancer	8	4
Sarcoma	3	7
Significant Unique Analyses	59	93
Total Unique Analyses	946	

图 2 hMTERF1 在 Oncomine 数据库所有肿瘤相关研究中的表达

Fig.2 All the related research of tumor the hMTERF1 in Oncomine database

2.3 hMTERF1 在胃癌中的表达结果

Oncomine 数据库中检索发现,从 2003 年至今,共有 20 项研究涉及 hMTERF1 在胃癌组织和正常胃组织中的表达,共计 798 个样本(如图 3 所示)。相关的文献分别发表在 Mol Biol Cell^[12]、Clin Cancer Research^[13]、Nucleic Acids Research^[14]、Gut^[15]、Med Oncol^[16] 期刊。详细分析 20 项研究结果发现,与正常胃组织相比,hMTERF1 在胃癌组织中呈现高表达,中位数值为 4 728.5, $P=0.003$,表明其高表达具有显著性差异。

2.4 hMTERF1 在不同类型胃癌组织和正常胃组织的表达差异

对 Oncomine 数据库的数据挖掘显示,相比正常胃组织,hMTERF1 基因在弥漫型胃癌组织、肠型胃癌组织和混合型胃癌组织中均呈高表达,且差异具有统计学意义($P<0.050$),如图 4 所示。

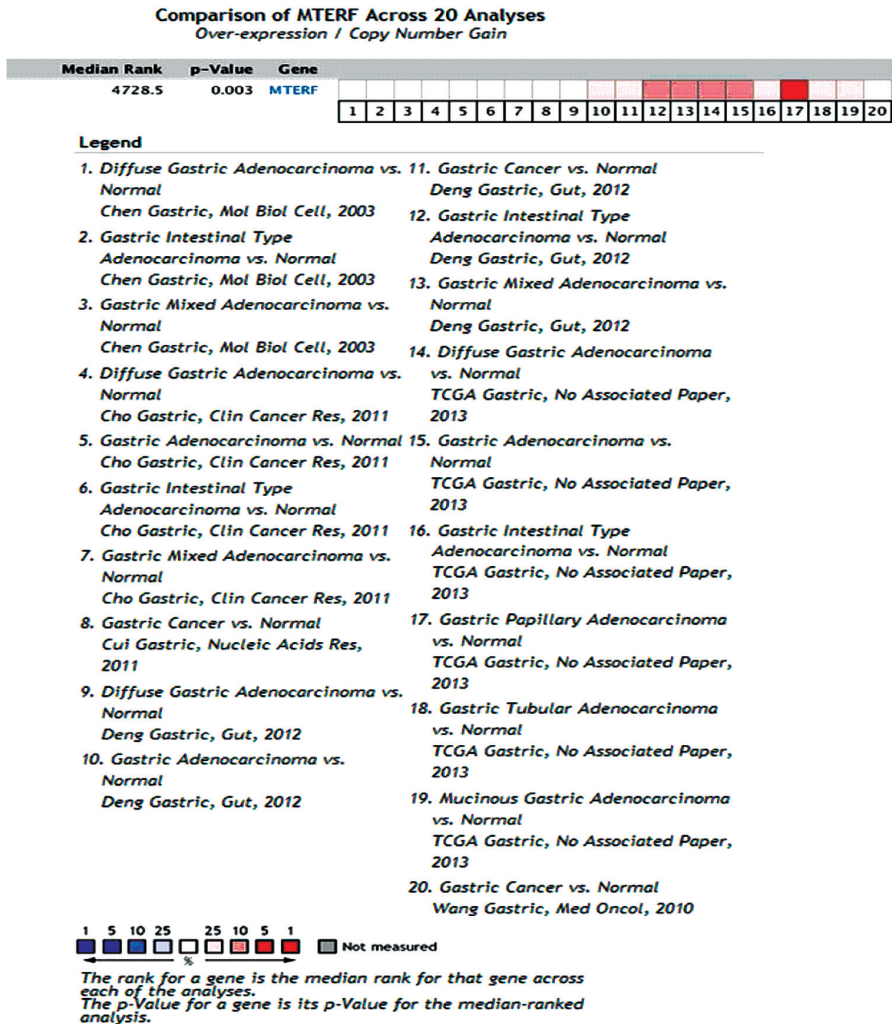


图 3 hMTERF1 在 Oncomine 数据库胃癌研究中的表达

Fig.3 Expression of hMTERF1 in gastric cancer in the studies identified in the Oncomine database

注:1-20 分别表示 20 项研究结果,红色越深表示 hMTERF1 基因在该芯片中表达越高。

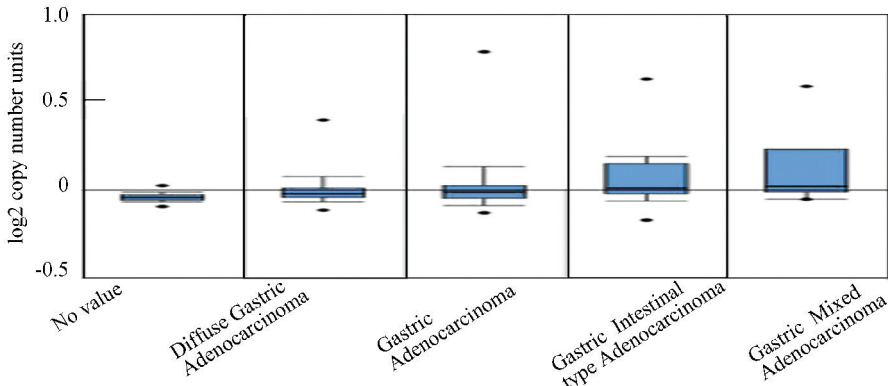


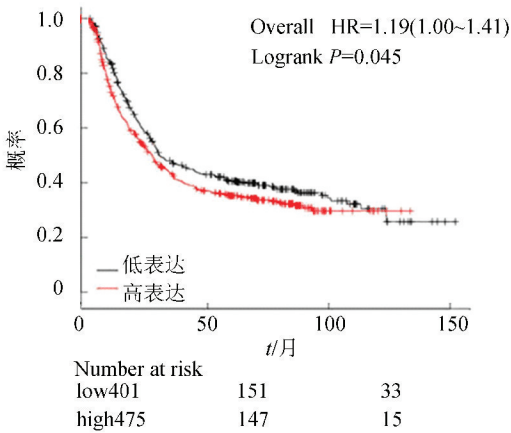
图 4 Oncomine 芯片数据库中 hMTERF1 在不同胃癌组织中的表达情况

Fig.4 Expression of hMTERF1 mRNA evaluated in gastric cancers by using Oncomine database analysis

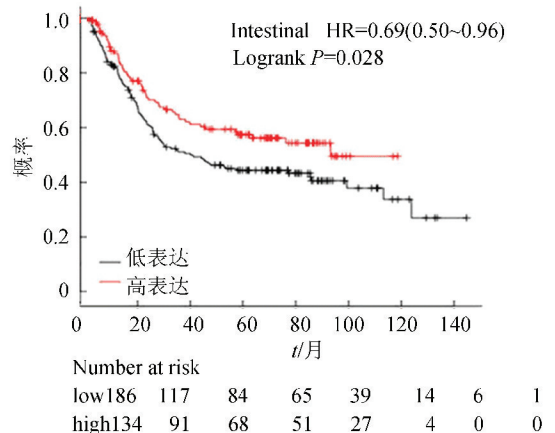
2.5 hMTERF1 表达水平与胃癌患者预后的关系

为进一步明确 hMTERF1 表达水平与胃癌患者预后之间的关系,本文在 Oncomine 数据库中提取 hMTERF1 基因表达水平与胃癌患者预后相关的数据,通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析发现:与 hMTERF1 高表达组相比,hMTERF1 低表达组胃癌患者的累积生存时间增高(HR = 1.19, P = 0.045),说明 hMTERF1 表达是胃癌患者预后的风险因素。在肠型

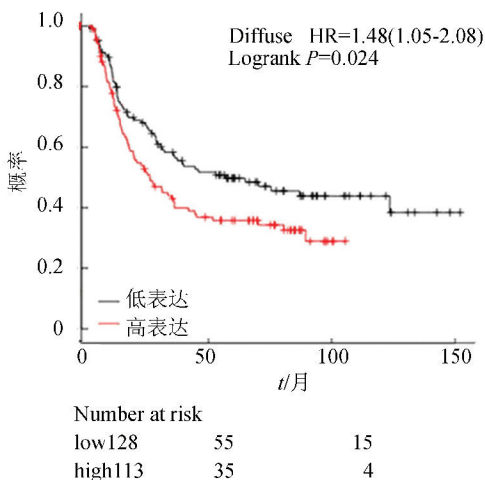
胃癌患者中,hMTERF1 高表达胃癌患者的生存时间增高(HR = 0.69, P = 0.028),说明 hMTERF1 表达是肠型胃癌患者预后的保护因素。在弥漫型胃癌患者中,hMTERF1 低表达胃癌患者的生存时间增高(HR = 1.48, P = 0.024),说明 hMTERF1 表达是弥漫型胃癌患者预后的风险因素。在混合型胃癌患者中,hMTERF1 高表达患者与低表达患者生存时间的差异无统计学意义(HR = 0.57, P = 0.310),如图 5 所示。



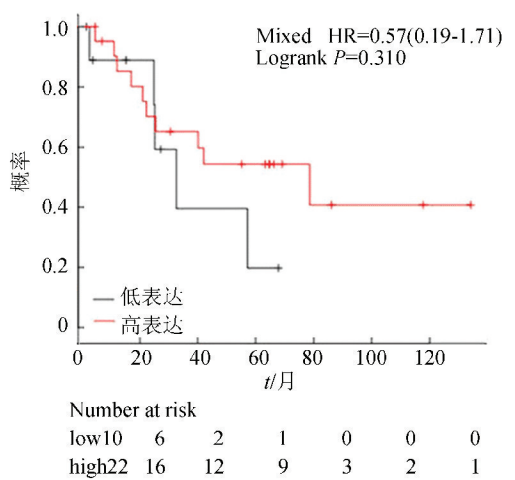
(a)胃癌患者的累积生存率



(b)肠型胃癌患者的累积生存率



(c)弥漫型胃癌患者的累积生存率



(d)混合型胃癌患者的累积生存率

图 5 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析hMTERF1对胃癌患者预后的影响

Fig.5 Relationship between the expression of hMTERF1 and the prognosis of gastric cancer Univariate Kaplan-Meier survival analysis performed using datasets compiled at Kaplan-Meier Plotter

2.6 各个分期胃癌患者的预后与 hMTERF1 mRNA 水平的关系

在所有不同类型的胃癌中,早期胃癌患者(2期) hMTERF1 表达水平越高,患者预后越差(HR>1),说明 hMTERF1 表达对胃癌患者的总体生存率(OS)为风险因素。在肠型胃癌中,早期、中期和晚期 hMTERF1 表达水平越高,患者预后越好(HR<1),说明 hMTERF1 表达对不同分期的肠型胃癌患者均为保护因素。在弥漫型胃癌中,胃癌患者(2期+3期) hMTERF1 表达水平越高,患者预后越差(HR>1)。在混合型胃癌中,由于数据库中的样本量有限,未能获得相关数据,见表1。

表1 各个分期胃癌患者的预后与 hMTERF1 mRNA 水平的关系

Table 1 The relationship of hMTERF1 mRNA levels and the prognosis of different stage of gastric cancer patients

患者类型	阶段	HR 95% C.I.	P-value
胃癌	1(n=67)	0.50(0.19~1.33)	0.160
	2(n=140)	1.63(0.89~3.01)	0.110
	3(n=305)	0.74(0.55~0.99)	0.040
	4(n=148)	0.69(0.44~1.08)	0.110
肠型胃癌	1(n=45)	0.47(0.12~1.81)	0.270
	2(n=75)	0.61(0.23~1.66)	0.330
	3(n=134)	0.77(0.49~1.19)	0.240
	4(n=63)	0.45(0.21~0.97)	0.037
弥漫型胃癌	1(n=14)	-	-
	2(n=53)	1.99(0.70~5.66)	0.190
	3(n=99)	1.49(0.85~2.61)	0.160
	4(n=74)	0.72(0.42~1.24)	0.240
混合型胃癌	1(n=4)	-	-
	2(n=7)	-	-
	3(n=14)	-	-
	4(n=7)	-	-

注:HR 为风险比; 95% C.I. 为 95%可信区间

3 讨论

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤,是严重危害人类健康和生命的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率较高,以中老年居多^[17-18]。在中国,胃癌的死亡率位居所有恶性肿瘤的第3位^[19]。胃癌的发生是一个复杂的过程,是多基因、多因素及其相互作用的结果^[20]。近年来国内外学者对 mtDNA 与恶性肿瘤发生发展之间的关联提出一些假说,已有的研究资料

显示肿瘤的发生不仅取决于核内遗传物质,而且与核外的 mtDNA 有一定的联系。mtDNA 是环境致癌物作用的重要靶标,其损伤程度和突变率显著高于核内 DNA。

MTERF1 蛋白是线粒体转录终止因子(MTERF)蛋白家族的第1个成员,也是最早被发现的 MTERF 蛋白^[21]。MTERF1 蛋白广泛存在于后生动物与植物中。蛋白质相互作用分析表明,MTERF1 蛋白与线粒体转录起始因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)、线粒体 RNA 聚合酶 (mitochondrial RNA polymerase, PLORMT) 和线粒体转录延伸因子 (mitochondrial transcription elongation factor, TEFM) 等蛋白存在相互作用,共同参与线粒体基因复制、转录、氧化磷酸化活性和细胞周期等的调控^[22]。Haväinen 等^[23-24]发现,在人胚肾 293T 细胞内过表达 MTERF1,将导致 mtDNA 复制的终止和 mtDNA 拷贝数的下降,而且 MTERF1 蛋白在协调 mtDNA 的复制和转录过程中发挥重要的作用。Chen 等^[25]对人类宫颈癌 HeLa 细胞株的体外研究发现,hMTERF1 蛋白可调控肿瘤细胞的线粒体基因表达和氧化磷酸化水平,从而促进肿瘤细胞的增殖,这为探讨 hMTERF1 在肿瘤细胞的发生发展提供了新的视角。目前,hMTERF1 在胃癌中的表达及其预后意义还未见相关报道。

BioGPS 数据库是一个在线的基因注释数据库,包含了公共资源的信息以及诺华研究部门所产生的数据。基于 BioGPS 数据库挖掘的结果显示,hMTERF1 蛋白在人体正常组织中均有表达,尤其在心肌组织、子宫体和骨骼肌组织等新陈代谢旺盛的组织中表达较高,是一个典型的线粒体蛋白质。Oncomine 数据库是目前世界上最大的基因芯片数据库和整合数据挖掘平台,其中的所有数据都来自基因芯片,研究方法一致。本文利用该平台避免了因为样本量的问题导致的误差,增加了结论的可信度^[26]。本文分析结果显示,相较于正常胃组织,hMTERF1 在不同类型的胃癌组织中均表达增高,且差异具有统计学意义($P<0.050$)。

1965 年 Lauren 根据胃癌的组织结构和生物学行为,将胃癌分为肠型和弥漫型。肠型胃癌起源于肠化生黏膜,一般具有明显的腺管结构,瘤细胞呈柱状或立方形,可见刷状缘,瘤细胞分泌酸性黏液物质,类似于肠癌的结构;常伴有萎缩性胃炎和肠化生,多见于老年男性,病程较长,发病率较高,预后较好。弥漫型胃癌起源于胃固有黏膜,瘤细胞分化较差,呈弥漫性生长,缺乏细胞连接,一般不形成腺管,许多低分化腺癌和印戒细胞癌属于此型;多见于年轻

女性,易出现淋巴结转移和远处转移,预后较差。Lauren 分型简明有效,常在病理研究中应用。但有 10%~20%的病例兼有肠型和弥漫型的特征,难以归入其中任何一种,从而称为混合型。关于 hMTERF1 蛋白表达水平对胃癌患者预后的影响,目前为止一直缺乏强有力的证据和实验研究。本文通过数据挖掘发现 hMTERF1 在不同 Lauren 分型的胃癌患者中的预后有所差异。与 hMTERF1 高表达组相比, hMTERF1 低表达组胃癌患者的累积生存时间增高,差异有统计学意义($P<0.050$),说明 hMTERF1 表达是胃癌发生的风险因素($HR=1.19$)。在肠型胃癌患者中, hMTERF1 高表达胃癌患者的生存时间增高,差异有统计学意义($P<0.050$),说明 hMTERF1 表达是肠型胃癌的保护因素($HR=0.69$)。而在弥漫型胃癌患者中, hMTERF1 低表达胃癌患者的生存时间增高,差异有统计学意义($P<0.050$),说明 hMTERF1 表达是肠型胃癌的风险因素($HR=1.48$)。在混合型胃癌患者中, hMTERF1 高表达患者与低表达患者生存时间的差异无统计学意义($P>0.050$),既不是预后的保护因素也不是风险因素。目前, hMTERF1 在胃癌发生发展中具体的作用及其分子机制仍不清楚。上述结果表明, hMTERF1 在不同类型的胃癌组织中可能具有不同的病理作用,其表达水平与不同类型胃癌患者的预后关系存在差异,亟待进一步通过免疫组织化学和 Western blot 技术在蛋白质表达水平上分析验证 hMTERF1 在不同类型胃癌组织中的表达水平。hMTERF1 蛋白将有望成为判别不同类型胃癌的一个潜在的生物标记物。

综上所述,本文通过对 BioGPS 数据库、Oncomine 基因芯片数据库和 Kaplan-Meier Plotter 数据库中肿瘤相关基因信息的深入挖掘,提出 hMTERF1 在胃癌组织中高表达,且与胃癌的预后相关。通过对数据库进行大样本量的数据挖掘和分析,可以避免单一研究样本量过小导致的误差,为胃癌的临床治疗提供重要的线索和思路。

4 结 论

1) 利用 BioGPS 数据库分析 hMTERF1 在正常组织中的表达,发现 hMTERF1 在人体正常组织中均有表达,其中在心肌组织、子宫体和骨骼肌组织中含量较高。

2) 利用 Oncomine 数据库对 hMTERF1 基因在胃癌中的表达进行汇总分析,发现与正常胃组织相比, hMTERF1 在胃癌组织中呈现高表达,且差异具有统计学意义($P=0.003$)。

3) 利用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 hMTERF1 表达对不同 Lauren 分型胃癌患者生存时间的影响,结果显示,与 hMTERF1 高表达组相比, hMTERF1 低表达组胃癌患者的累积生存时间增高($P=0.045$)。在肠型胃癌患者中, hMTERF1 高表达胃癌患者的生存时间增高($P=0.028$)。而在弥漫型胃癌患者中, hMTERF1 低表达胃癌患者的生存时间增高($P=0.024$)。在混合型胃癌患者中, hMTERF1 高表达患者与低表达患者生存时间的差异无统计学意义($P=0.310$)。

参考文献 (References)

- [1] FERLAY J, SHIN H, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008[J]. International Journal of Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917. DOI: 10.1002/ijc.25516.
- [2] 王晓瑜. 胃癌研究相关文献热点变化分析[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(9): 955-959. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2015.09.24.
WANG Xiaoyu. The study of gastric cancer was analyzed [J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2015, 43(9): 955-959. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2015.09.24.
- [3] ZHOU Yong, LI Ni, ZHUANG Wen, et al. P53 codon 72 polymorphism and gastric cancer: a meta-analysis of the literature[J]. International Journal of Cancer, 2007, 121(7): 1481-1486. DOI:10.1002/ijc.22833.
- [4] TERZIOGLU M, RUZZENENTE B, HARMEL J, et al. MTERF1 binds mtDNA to prevent transcriptional interference at the light-strand promoter but is dispensable for Rna gene transcription regulation[J]. Cell Metabolism, 2013, 17(4): 618-626. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.006.
- [5] GUSTAFSSON C M, LARSSON N G. MTERF1 gives mtDNA an unusual twist[J]. Cell Metabolism, 2010, 12(1): 3-4. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.06.006.
- [6] 熊伟, 杨勇琴, 张海洋, 等. 人线粒体转录终止因子 1 (hMTERF1) 蛋白的生物信息学分析[J]. 生物信息学, 2015, 13(1): 23-30. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5565.2015.01.05.
XIONG Wei, YANG Yongqin, ZHANG Haiyang, et al. Bioinformatics analysis of human mitochondrial transcription termination factor 1 (hMTERF1) [J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2015, 13(1): 23-30. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5565.2015.01.05.
- [7] KRUSE B, NARASIMHAN N, ATTARDI G. Termination of transcription in human mitochondria; identification and purification of a DNA binding protein factor that promotes termination[J]. Cell, 1989, 58(2): 391-397. DOI: 10.1016/0092-8674(89)90853-2.
- [8] 阳娅玲, 肖红利, 管敏鑫. 人类线粒体 tRNA 生物合成与线粒体疾病[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2013, 29(10): 916-925. DOI: 10.3321/j.issn:1000-3282.2008.

- 08.001.
 YANG Yaling, XIAO Hongli, GUAN Minxin. Human mitochondrial tRNA biosynthesis and mitochondrial disease[J]. China Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2013, 29(10): 916-925. DOI: 10.3321/j.issn:1000-3282.2008.08.001.
- [9] WU Chunlei, OROZCO C, BOYER J, et al. BioGPS: an extensible and customizable portal for organizing and querying gene annotation resources[J]. Genome Biology, 2009, 10(11): R130. DOI: 10.1186/gb-2009-10-11-r130.
- [10] 王巍, 张志常, 宋晓雯, 等. 基于数据挖掘分析 PDCD5 表达对胃癌预后的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(24): 3957-3959. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.24.023.
 WANG Wei, ZHANG Zhichang, SONG Xiaowen, et al. The prognosis roles of PDCD5 in gastric cancer: Evidence from data mining[J]. Modern Oncology, 2016, 24(24): 3957-3959. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.24.023.
- [11] SZASZ A M, LANCZKY A, NAGY A, et al. Cross-validation of survival associated biomarkers in gastric cancer using transcriptomic data of 1,065 patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 49322-49333. DOI: 10.18632/oncotarget.10337.
- [12] CHEN Xin, LEUNG S Y, YUEN S T, et al. Variation in gene expression patterns in human gastric cancers[J]. Mol Biol Cell, 2003, 14(8): 3208-3215. DOI: 10.1091/mbc.E02-12-0833.
- [13] CHO J Y, LIM J Y, CHEONG J H, et al. Gene expression signature-based prognostic risk score in gastric cancer[J]. Clin Cancer Research, 2011, 17(7): 1850-1857. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2180.
- [14] CUI Juan, CHEN Yunbo, CHOU Wenchi, et al. An integrated transcriptomic and computational analysis for biomarker identification in gastric cancer[J]. Nucleic Acids Research, 2011, 39(4): 1197-1207. DOI: 10.1093/nar/gkq960.
- [15] DENG Niantao, GOH L K, WANG H, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets[J]. Gut, 2012, 61(5): 673-684. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301839.
- [16] MA Yanlei, QIN Huanlong, ZHENG QI, et al. Neoadjuvant chemotherapy with a combination of docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin in nonresectable advanced gastric cancer. A short communication[J]. Medical Oncology, 2010, 27(4): 1089-1095. DOI: 10.1007/s12032-009-9340-7.
- [17] CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, ZHANG Siwei, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. Annals of Translational Medicine, 2014, 2(7): 61. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.05.
- [18] 王婕敏, 林三仁. 胃癌研究及诊治新进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2012, 21(1): 3-5. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2012.01.002.
- 1006-5709.2012.01.002.
 WANG Jiemin, LIN Sanren. Progress in the clinical research of gastric cancer[J]. Chinese Journal of gastroenterology and Hepatology, 2012, 21(1): 3-5. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2012.01.002.
- [19] CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, BAADA P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [20] 高燕, 崔艳欣, 姜相君. Dnmt1 基因单核苷酸多态性与胃癌的关系[J]. 中国癌症防治杂志, 2015, 7(6): 394-397. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2015.06.02.
 GAO Yan, CUI Yanxin, JIANG Xiangjun. Association of Dnmt1 single-nucleotide polymorphisms and risk of gastric cancer[J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2015, 7(6): 394-397. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2015.06.02.
- [21] 熊伟, 余敏, 左绍远. 线粒体转录终止因子蛋白家族在线粒体基因表达中的调节作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2015, 31(3): 223-231. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2015.03.01.
 XIONG Wei, YU Min, ZUO Shaoyuan. Regulatory roles of mitochondrial transcription termination factor (MTERF) family proteins in mitochondrial gene expression[J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2015, 31(3): 223-231. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2015.03.01.
- [22] ROBERTI M, POLOSA P L, BRUNI F, et al. MTERF factors: a multifunction protein family[J]. Biomol Concepts, 2010, 1(2): 215-224. DOI: 10.1515/bmc.2010.015.
- [23] HYVÄRINEN A K, POHJOISMAKI J L, REYES A, et al. The mitochondrial transcription termination factor mTERF modulates replication pausing in human mitochondrial DNA[J]. Nucleic Acids Research, 2007, 35(19): 6458-6474. DOI: 10.1093/nar/gkm676.
- [24] HYVÄRINEN A K, KUMANTO M K, MARJAVAARA S K, et al. Effect on mitochondrial transcription of manipulating mTERF protein levels in cultured human HEK293 cells[J]. BMC Molecular Biology, 2010, 11(9): 72-78. DOI: 10.1186/1471-2199-11-72.
- [25] CHEN Guiyuan, DAI Jie, TAN Shirui, et al. MTERF1 regulates the oxidative phosphorylation activity and cell proliferation in HeLa cells[J]. Acta Biochimica Et Biophysica Sinica, 2014, 46(6): 512-521. DOI: 10.1093/abbs/gmu029.
- [26] 王进峰, 卢晓明, 王礼平, 等. 基于 Oncomine 芯片数据库荟萃分析碳酸酐酶 IX 在肾细胞癌中的表达及意义[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2015, 7(4): 231-235. DOI: 10.3870/j.issn.1674-4624.2015.04.011.
 WANG Jinfeng, LU Xiaoming, WANG Liping, et al. Application of data-mining from Oncomine database in the research of renal cell carcinoma[J]. Journal of Contemporary Urologic and Reproductive Oncology, 2015, 7(4): 231-235. DOI: 10.3870/j.issn.1674-4624.2015.04.011.