

# 基于数据库探索 GPX4 基因在泛癌中的潜在价值\*

余水红<sup>1</sup> 李帆<sup>1</sup> 金耀<sup>1</sup> 马军<sup>1</sup> 王晓梅<sup>2</sup> 龚莉<sup>3</sup>

(<sup>1</sup> 安庆医药高等专科学校, 安庆 246052; <sup>2</sup> 深圳大学医学院, 深圳 518061; <sup>3</sup> 安庆师范大学生命科学学院, 安庆 246502)

**摘要** 目的 探索介导肿瘤铁死亡过程中的关键基因 GPX4 在泛癌中的潜在价值。方法 采用 UALCAN 和 TIMER 数据库分析 GPX4 基因的 mRNA 表达水平; cBioPortal 分析 GPX4 在泛癌中的基因变异情况; GEPIA 分析 GPX4 表达与患者生存之间的关系; LinkedOmics 分析靶向调控 GPX4 基因表达的 MIR 种类及 KEGG 通路分析; TIMER 和 GEPIA 数据库研究 GPX4 基因与免疫细胞浸润的相关性及与免疫细胞标记基因的相关性。结果 GPX4 基因在 15 种肿瘤组织中异常表达, 12 种癌组织中存在变异, 其表达与结肠癌 (COAD)、胃癌 (STAD) 及甲状腺癌 (THCA) 患者生存期相关, MIR-503 及 MIR-127 共同正向调节 COAD、STAD 及 THCA 中 GPX4 的表达, 14 种 MIR 共同负向调节 GPX4 表达。在 COAD、STAD 及 THCA 中, GPX4 参与氧化磷酸化、磷脂酰肌醇信号系统、赖氨酸退化、谷胱甘肽代谢、JAK-STAT 信号通路及 MicroRNAs 调节等过程。在 THCA 中, GPX4 与 B 细胞、CD4<sup>+</sup> T、CD8<sup>+</sup> T 细胞及巨噬细胞浸润水平有相关性。结论 GPX4 基因的表达、突变及调节与 COAD、STAD 及 THCA 的发生发展、患者的预后、肿瘤免疫有一定的相关性, 为进一步研究其在泛癌中的作用奠定了基础。

**关键词** 泛癌; GPX4 基因; 数据库

中图分类号: R73 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2022)08-278-06

## Potential value of GPX4 gene in pan-cancer based on database

YU Shuohong<sup>1</sup>, LI Fan<sup>1</sup>, JIN Yao<sup>1</sup>, MA Jun<sup>1</sup>, WANG Xiaomei<sup>2</sup>, GONG Li<sup>3</sup>

(<sup>1</sup> Anqing Medical College, Anqing 246052, China;

<sup>2</sup> School of Medicine, Shenzhen University, Shenzhen 518061, China;

<sup>3</sup> College of Life Sciences, Anqing Normal University, Anqing 246052, China)

**Abstract: Objective** GPX4 is identified as a key regulator of the ferroptosis in cancers. However its potential value still needs to be further explored. **Methods** The mRNA expression level of GPX4 was verified in UALCAN and TIMER databases. The GPX4 genetic alteration was analyzed with cBioportal. The relationship between GPX4 expression and patient survival was investigated via GEPIA. The types of Mir targeted the regulation of GPX4 gene expression and KEGG pathway were analyzed by LinkedOmics. TIMER and GEPIA were applied to investigate the relationship between GPX4 and immune cell infiltration and immune cell marker genes. **Results** The GPX4 gene is abnormally expressed in 15 kinds of tumor tissues. There are 12 kinds of mutations in tumors. GPX4 expression is associated with survival of colon cancer, gastric cancer and thyroid cancer. Mir-503 and Mir-127 jointly positively regulate the expression of GPX4 in COAD, STAD and THCA. 14 kinds Mir jointly negatively regulated GPX4 expression. In COAD, STAD and THCA, GPX4 is involved in oxidative phosphorylation, phosphatidy linoitol signaling system, lysine degradation, glutathione metabolism, JAK-STAT signaling pathway and Micro RNAs regulation. In THCA, GPX4 was correlated with B cells, CD4<sup>+</sup> T cells, CD8<sup>+</sup> T cells and macrophage infiltration. **Conclusion** The expression, mutation and regulation of GPX4 gene are correlated with the occurrence and development of COAD, STAD and THCA, the prognosis of patients and tumor immunity, which lays a good foundation for further in-depth study for GPX4 gene in Pan-Cancer.

**Keywords:** Pan-Cancer; GPX4 gene; Database

\* [基金项目] 安徽省高校优秀人才项目 (gxyq2021266); 安徽省教育厅项目 (2020jxtd158; 2019cxtd012)

细胞死亡对于机体维持正常发育、抑制肿瘤细胞过度增殖等生理病理过程具有重要的意义<sup>[1]</sup>, 铁死亡是 2012 年发现的新型细胞死亡形式, 其分子机制主要是依赖细胞内脂质过氧化物的产生和消除, 当细胞内活性氧无法有效消除, 积累的氧化性的脂类物质诱发细胞铁死亡<sup>[2]</sup>, 激活铁死亡可抑制诸多肿瘤细胞增殖和侵袭等特性。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidases 4, GPX4) 是调控体内谷胱甘肽的代谢, 介导肿瘤铁死亡过程中关键的基因。研究表明越来越多的肿瘤表现出抗凋亡的特性<sup>[3-4]</sup>, 探索新的细胞死亡形式——铁死亡在肿瘤治疗领域中具有潜在的应用价值。

本文借助多个在线肿瘤数据库对 GPX4 基因进行了泛癌分析, 以探索 GPX4 基因在泛癌组织中的表达、突变及潜在调控机制与肿瘤发生发展、患者的预后、肿瘤免疫潜在的相关性, 以期 GPX4 基因能够作为泛癌诊断、治疗靶点及预后的潜在候选生物标志物提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

数据库: UALCAN 数据库 (<http://ualcan.path.uab.edu>), TIMER 数据库 (<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>), GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/>), cBioPortal 数据库 (<http://www.cbioportal.org/>), LinkedOmics 数据库 (<http://www.linkedomics.org/login.php>)。

### 1.2 方法

**1.2.1 UALCAN 及 TIMER 数据库分析 GPX4 mRNA 表达水平** UALCAN 及 TIMER 数据库界面输入 GPX4, 选择泛癌分析, 通过其分析 GPX4 基因在泛癌组织与癌旁组织中 mRNA 的表达。

**1.2.2 cBioPortal 数据库分析 GPX4 基因在泛癌中变异** 在 cBioPortal 数据库类型中选择“TCGA database”, 分别选择泛癌类型, 基因选择“GPX4”, 分析 GPX4 在泛癌中的变异类型、变异数目。

**1.2.3 GEPIA 数据库分析 GPX4 基因与泛癌患者预后的关系** 在 GEPIA 数据库生存分析界面输入 GPX4, 依次选择泛癌类型及生存分析类别, 分析比较患者样本高 GPX4 表达组及低表达组的生存预后。

**1.2.4 LinkedOmics 数据库分析 GPX4 参与通路**

及其靶向调节的 miRNA 在 Linked Omics 数据库界面依次选择 1) 肿瘤类型; 2) 数据类型选择 RNAseq; 3) 数据属性, 选择 GPX4; 4) 靶数据类型, 选择 RNAseq; 5) 统计学方法, 选择非参数检验。分析 GPX4 参与通路及其靶向调节的 miRNA。

**1.2.5 TIMER 数据库分析 GPX4 基因与免疫细胞的关系** 在 TIMER 数据库“Gene”界面“Gene Symbol”框中输入“GPX4”, 在“Cancer Types”框中同时选择“COAD、STAD、THCA”, 分析 GPX4 在结肠癌、胃癌及甲状腺癌中的表达与免疫浸润的相关性, 包括 B 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞以及肿瘤纯度。

**1.2.6 GEPIA 数据库分析 GPX4 与免疫细胞标记基因的相关性** 在 GEPIA 数据库“Correlation”界面“Gene A”框中输入“GPX4”, 在“Gene B”框中分别选择免疫细胞标记基因, 在“TCGA Tumor”框中分别选择“COAD、STAD、THCA”肿瘤, 分析 GPX4 在结肠癌、胃癌及甲状腺癌中免疫细胞标记基因的相关性。

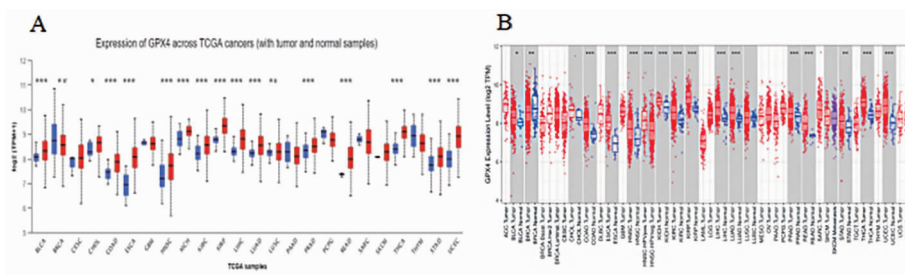
### 1.3 统计学方法

实验结果数据均来自以上数据库, 采用系统默认的统计学方法, 计算危险比 (Hazard Ratio, HR) 及 95%CI, Longrank 检验差异,  $P < 0.05$  示差异具有统计学意义。

## 2 结果与分析

### 2.1 GPX4 基因在泛癌中的表达

与正常组织相比, 在 BLCA、CHOL、COAD、ESCA、HNSC、KICH、KIRC、KIRP、LIHC、LUAD、PRAD、READ、THCA、STAD 及 UCEC 癌症中高表达 ( $P < 0.05$ ), 在 BRCA 及 LUSC 癌症中低表达 ( $P < 0.05$ ), 在 CESC、GBM、PAAD、PCPG、SARC、SKCM、THYM 癌症中表达无意义 ( $P > 0.05$ ) (图 1A-B)。利用 TIMER 数据进一步分析, GPX4 在 BLCA、COAD、ESCA、HNSC、KICH、KIRC、KIRP、LIHC、LUAD、PRAD、READ、THCA、STAD 及 UCEC 泛癌中的高表达 ( $P < 0.05$ ), 在 BRCA 癌症中低表达 ( $P < 0.05$ ), 因此 GPX4 可能是通过铁死亡途径调节 BLCA、COAD、ESCA、HNSC、KICH、KIRC、KIRP、LIHC、LUAD、PRAD、READ、THCA、STAD、UCEC 及 BRCA 15 种癌症死亡过程的重要基因。



注: A. UALCAN, B. LinkedOmics. \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ ; \*\*\*  $P < 0.001$

图 1 GPX4 基因在泛癌组织和正常组织中的表达分析

2.2 GPX4 基因在泛癌中的变异

GPX4 基因在泛癌中变异率在 2% 以上有 BLCA 及 STAD 两种肿瘤, LUAD、ESCA、BRCA 及 HNSC 4 种肿瘤的变异率在 1%~2%, LIHC、UCEC、COAD、THCA、KIRC 及 PRAD 6 种肿瘤的变异率在 0%~1%, GPX4 基因在 KICH、KIRP 及 READ 3 种肿瘤中无突变; GPX4 基因在泛癌中的变异类型有扩增变异、缺失变异和错义突变, 其中缺失变异是 GPX4 基因的主要变异类型。见表 1。

2.3 GPX4 基因与泛癌患者预后的相关性

高表达 GPX4 不利于 STAD 患者 OS 和 DFS ( $OS: HR = 1.5, \chi^2 = 0.021$ ;  $DFS: HR = 1.5, \chi^2 = 0.035$ ); 高表达 GPX4 不利于 COAD 患者 OS ( $HR = 1.6, \chi^2 = 0.0059$ ), 与患者 DFS 无显著相关性; 高表达的 GPX4 利于 THCA 患者 OS ( $HR = 0.2, \chi^2 = 0.043$ ), 与患者 DFS 无显著相关性; GPX4 表达与

其他泛癌患者 OS 和 DFS 均无相关性 ( $P > 0.05$ )。因此, GPX4 可能作为 COAD、STAD 和 THCA 患者预后的候选基因。见图 2。

表 1 GPX4 基因在泛癌中的变异

肿瘤	变异类型及数目			肿瘤样本数	突变率 /%
	扩增突变	缺失突变	错义突变		
BLCA	0	3	0	127	2.4
STAD	3	5	0	393	2.0
LUAD	1	3	0	230	1.7
ESCA	1	2	0	186	1.6
BRCA	2	10	0	963	1.2
HNSC	0	4	2	504	1.2
LIHC	0	3	0	366	0.8
UCEC	1	1	0	242	0.8
COAD	0	1	0	220	0.5
THCA	0	1	0	399	0.3
PRAD	1	0	0	492	0.2
KIRC	0	0	1	418	0.2
KICH	0	0	0	66	0.0
KIRP	0	0	0	280	0.0
READ	0	0	0	296	0.0

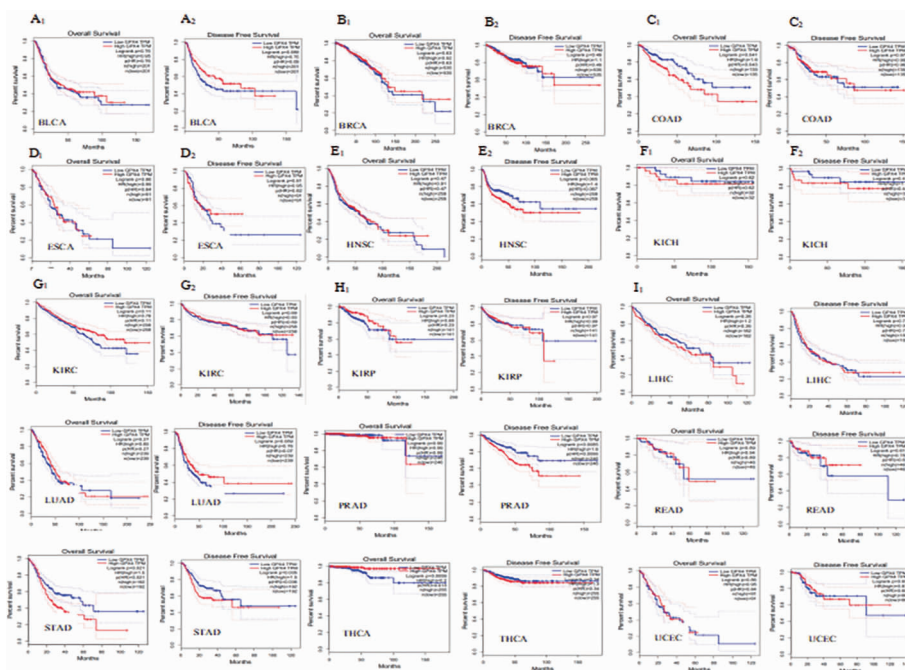


图 2 GPX4 的表达和多种癌患者总生存期和无病生存期的关系 (GEPIA)

2.4 MIR 靶向调控 GPX4 基因表达

在 COAD、STAD 和 THCA 中正向调节 GPX4 表达的主要 MIR 分别有 4 种、6 种及 5 种,负向正向调节的 MIR 分别有 42 种、66 种及 54 种,其中 MIR-503 及 MIR-127 共同正向调节 GPX4 表达, MIR-495、MIR-25、MIR-32、MIR-92、MIR-363、MIR-130A、MIR-141、MIR-200A、MIR-519A、MIR-519B、

MIR-519C、MIR-18A、MIR-18B 及 MIR-18C 共同负向调节 GPX4 表达。见图 3。

2.5 GPX4 及相关基因 KEGG 通路富集

在 COAD、STAD 和 THCA 中 GPX4 及相关基因共同参与核糖体、氧化磷酸化、磷脂酰肌醇信号系统、赖氨酸退化、谷胱甘肽代谢、JAK-STAT 信号通路及 MicroRNAs 调节等 14 个过程。见表 2。

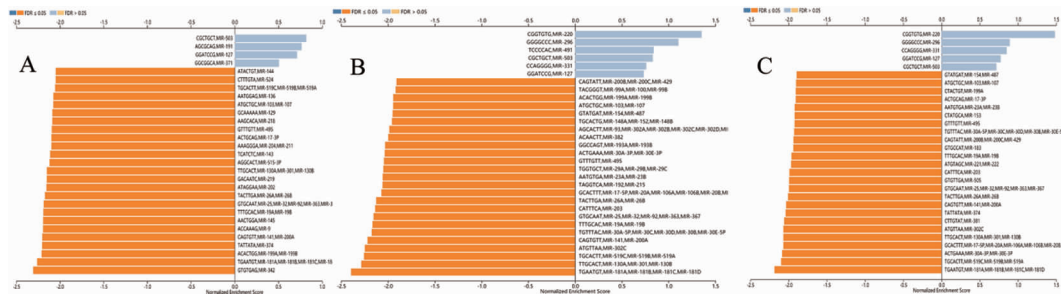


图 3 靶向调控 GPX4 基因 MIR 分析

表 2 GPX4 及相关基因 KEGG 通路富集 (LinkedOmics)

基因集	通路名称	基因数	临近基因数目	富集评分	校正富集评分	P 值	错误发现率
hsa03010	Ribosome	131	105	0.86678	2.8104	<0.001	0
hsa05012	Parkinson disease	114	60	0.67042	2.126	<0.001	0
hsa03050	Proteasome	44	29	0.78299	2.0975	<0.001	0
hsa00190	Oxidative phosphorylation	103	57	0.73332	2.2999	<0.001	0
hsa04070	Phosphatidylinositol signaling system	97	41	-0.51973	-1.4683	<0.001	0.0019271
hsa04630	JAK-STAT signaling pathway	158	32	-0.46912	-1.4001	<0.001	0.0075706
hsa04630	JAK-STAT signaling pathway	158	32	-0.46912	-1.4001	<0.001	0.0080295
hsa00562	Inositol phosphate metabolism	74	31	-0.52935	-1.4516	<0.001	0.0084309
hsa00310	Lysine degradation	44	22	-0.59659	-1.4875	<0.001	0.0094259
hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	142	62	0.51355	1.6964	<0.001	0.011325
hsa00983	Drug metabolism	66	11	0.50846	1.4917	<0.001	0.013382
hsa04122	Sulfur relay system	8	5	0.9092	1.7198	0.010	0.052906
hsa03040	Spliceosome	115	39	0.56611	1.7857	0.005	0.11973
hsa00480	Glutathione metabolism	55	13	0.61899	1.8423	0.029	0.12351

2.6 GPX4 基因与 COAD、STAD 和 THCA 中免疫细胞的相关性

GPX4 在 COAD 中与 CD8<sup>+</sup>T 细胞的表达负相关,与肿瘤纯度、B 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及树突状细胞的表达无统计学意义; GPX4 在 STAD 中与 B 细胞的表达呈负相关,与肿

瘤纯度、CD8<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及树突状细胞的表达无统计学意义; GPX4 在 THCA 与 B 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、巨噬细胞及树突状细胞的表达呈负相关 (P<0.05), 与 CD8<sup>+</sup>T 细胞呈正相关,与肿瘤纯度及中性粒细胞的表达无统计学意义 (P>0.05)。见图 4。

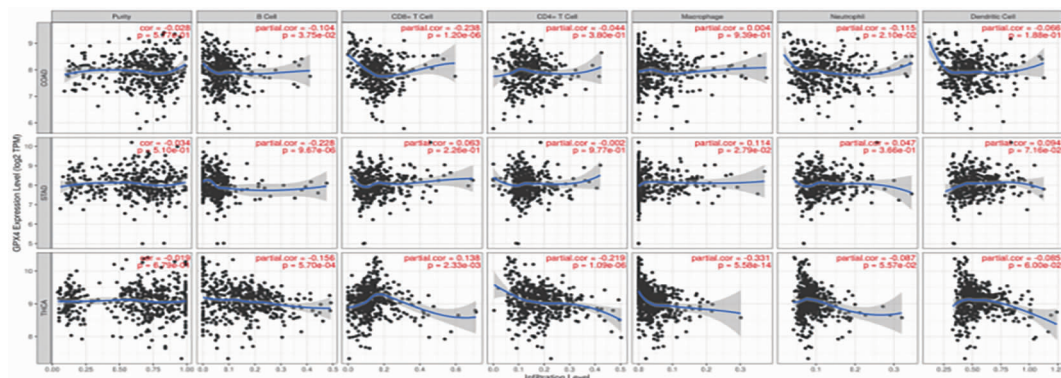


图 4 GPX4 基因与 COAD、STAD 和 THCA 免疫细胞间的相关性 (TIMER)

## 2.7 GPX4 基因与 COAD、STAD 和 THCA 中免疫细胞标记基因的相关性

GPX4 在 COAD 中与 CD8<sup>+</sup>T 细胞的标记基因 CD8A 呈正相关( $P < 0.05$ ),与标记基因 CD8B 无统计学意义( $P > 0.05$ );GPX4 在 STAD 中与 CD8<sup>+</sup>T 细胞的标记基因 CD19 及 CD79A 均无统计学意义( $P > 0.05$ );GPX4 在 THCA 与 B 细胞(CD19 和 CD79A)、CD8<sup>+</sup>T 细胞(CD8A 和 CD8B)、CD4<sup>+</sup>T 细胞(CD4)及巨噬细胞(NOS2、IRF5、MS4A4A)标记基因有统计学意义( $P < 0.05$ ),与巨噬细胞(PTGS2、CD163 和 VSIG4)无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4~6。

表 4 GPX4 与 THCA 免疫细胞标记基因相关性分析(GEPIA)

免疫细胞	标记基因	r	P
B 细胞	CD19	-0.15	<0.001
	CD79A	-0.25	<0.001
CD8 <sup>+</sup> T 细胞	CD8A	-0.26	<0.001
	CD8B	-0.098	0.026
CD4 <sup>+</sup> T 细胞	CD4	-0.18	<0.001
M1 巨噬细胞	NOS2	-0.096	0.03
	IRF5	0.21	<0.001
	PTGS2	0.0059	0.89
M2 巨噬细胞	CD163	-0.079	0.074
	VSIG4	-0.064	0.15
	MS4A4A	-0.12	0.006

表 5 GPX4 与 STAD 免疫细胞标记基因相关性分析(GEPIA)

免疫细胞	标记基因	r	P
B 细胞	CD19	-0.06	0.23
	CD79A	-0.043	0.38

表 6 GPX4 与 COAD 免疫细胞标记基因相关性分析(GEPIA)

免疫细胞	标记基因	r	P
CD8 <sup>+</sup> T 细胞	CD8A	0.15	0.01
	CD8B	0.066	0.27

## 3 讨论

GPX4 基因是调节铁死亡途径的关键基因,越来越多的研究表明众多基因调控 GPX4 表达在肿瘤的发生发展过程中起着重要的作用。ZEB1、mir-1287 调控 GPX4 转录,促进乳腺癌增殖<sup>[5-6]</sup>,circKIF4A 通过上调 GPX4 促进甲状腺乳头状癌增殖<sup>[7]</sup>,过表达 KLF9 增加 GPX4 和活性氧水平抑制 SKOV3 人卵巢癌细胞凋亡<sup>[8]</sup>,CREB 促进 GPX4 表达抑制肺腺癌增殖<sup>[9]</sup>。然而 GPX4 基因的潜在价

值仍需进一步挖掘分析。

基因异常表达及基因变异是癌症发生发展的内在因素<sup>[10]</sup>,GPX4 在 15 种癌症中异常表达,在 12 种癌症中存在基因变异,其高表达不利于结肠癌和胃癌患者预后,原因可能是基因直接或间接调控 GPX4 高表达,使活性氧积累,抑制肿瘤凋亡,从而不利于患者预后;GPX4 异常表达与 BLCA、BRCA、ESCA、HNSC、KICH、KIRC、KIRP、LIHC、LUAD、PRAD、READ 及 UCEC 患者预后无相关性,可能 GPX4 异常表达仅影响泛癌的发生,不影响泛癌的发展;GPX4 高表达利于甲状腺癌的预后,调节其表达机制还有待探索。

基因潜在作用的发挥受其他基因或 MIR 直接或间接调控<sup>[11]</sup>,GPX4 及相关基因参与了氧化磷酸化、磷脂酰肌醇信号系统、赖氨酸退化、谷胱甘肽代谢及 MicroRNAs 调节,这些发现与铁死亡代谢的研究的基本一致<sup>[1]</sup>,研究表明 JAK-STAT 信号影响 COAD、STAD 和 THCA 增殖侵袭等特性,但 GPX4 在 JAK-STAT 信号中的作用是如何影响这三种肿瘤特性尚未研究。COAD、STAD 和 THCA 中共同靶向调节的 16 种 MIR 参与多种肿瘤发生发展,但尚未有基础实验研究其靶向调控 GPX4 表达影响 COAD、STAD 和 THCA 的增殖侵袭等特性。

肿瘤免疫细胞影响化疗疗效、放疗疗效、基因治疗疗效、混合治疗疗效及患者生存期长短。本研究表明 GPX4 与 COAD、STAD 和 THCA B 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、巨噬细胞免疫细胞中的相关性有所不同,而与这些免疫细胞标记基因的有一定的相关性,可能在抗肿瘤免疫应答或免疫逃逸过程中起着不同的作用。

总之,本研究通过生物信息分析从多个层次探讨 GPX4 的在泛癌中潜在的作用,其在多数肿瘤中异常表达与突变,但仅与 COAD、STAD 和 THCA 患者的预后相关。此外 GPX4 基因在 COAD、STAD 和 THCA 在免疫调节、免疫治疗和免疫逃逸中也具有重要作用。但 GPX4 异常表达与癌症的发生机制和 GPX4 高表达利于 THCA 的预后的机制仍需深入研究。

## 参考文献:

- [1] 徐畅,黄楠,孙奋勇.铁死亡在肿瘤中的研究进展[J].同济大学学报(医学版),2021,42(3):432-440.

(下转第 288 页)

pegylated arginase resistance in small cell lung cancer through induction of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 12030. DOI: 10. 1038/s41598-019-48476-8.

- [24] Alkhatami AG, Verma AK, Alfaifi M, et al. Role of miRNA-495 and NRXN-1 and CNTN-1 mRNA expression and its prognostic importance in breast cancer patients [J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 9657071. DOI: 10. 1155/2021/9657071.
- [25] Chen DH, Yu JW, Wu JG, et al. Significances of contactin-1 expression in human gastric cancer and knockdown of contactin-1 expression inhibits invasion and metastasis of MKN45 gastric cancer cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141 (12): 2109-2120. DOI: 10. 1007/s00432-015-1973-7.

[26] 张瑞婕. 接触蛋白-1 在肺腺癌获得性多药耐药中作用及机制研究[D]. 重庆: 陆军军医大学, 2015.

- [27] Wang B, Yang X, Zhao T, et al. Upregulation of contactin-1 expression promotes prostate cancer progression [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19 (2): 1611-1618. DOI: 10. 3892/ol. 2019. 11244.
- [28] 赵冀, 周超, 李宏敏. 肝细胞癌患者 CNTN1 检测的临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27 (12): 50-54.
- [29] 吴生华, 俞继卫, 郑林海, 等. CNTN-1、VEGF-C 和 VEGFR-3 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18 (2): 142-148.

(收稿日期 2022-01-05)

(本文编辑:石俊强)

(上接第 282 页)

- [2] 罗曼辉, 彭虹, 郭德银. 铁死亡机制及其在肿瘤治疗中的应用[J]. *生命的化学*, 2021, 41 (1): 10-18.
- [3] Sharma A, Lee MG, Shi H, et al. Overcoming drug resistance by targeting cancer bioenergetics with an activatable prodrug [J]. *Chem*, 2018, 4 (10): 2370-2383. DOI: 10. 1016/j. chempr. 2018. 08. 002.
- [4] Tan S, Schubert D, Maher P. Oxytosis: a novel form of programmed cell death [J]. *Curr Top Med Chem*, 2001, 1 (6): 497-506. DOI: 10. 2174/1568026013394741.
- [5] Han X, Duan X, Liu Z, et al. ZEB1 directly inhibits GPX4 transcription contributing to ROS accumulation in breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 188 (2): 329-342. DOI: 10. 1007/s10549-021-06301-9.
- [6] 张伟, 刘洋, 田艳妮, 等. miR-1287 通过干扰 GPX4 的表达调控乳腺癌细胞的增殖 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29 (7): 1124-1129.
- [7] Chen W, Fu J, Chen Y, et al. Circular RNA circKIF4A facilitates the malignant progression and suppresses ferroptosis by sponging miR-1231 and upregulating GPX4

in papillary thyroid cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13 (12): 16500-16512. DOI: 10. 18632/aging. 203172.

- [8] 彭映然, 刘娟, 田小飞, 等. 过表达 KLF9 增加 GPX4 和活性氧 (ROS) 水平抑制悬浮培养的 SKOV3 人卵巢癌细胞凋亡 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37 (4): 337-343.
- [9] Wang Z, Zhang X, Tian X, et al. CREB stimulates GPX4 transcription to inhibit ferroptosis in lung adenocarcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45 (6): 88. DOI: 10. 3892/or. 2021. 8039.
- [10] 余水红, 李艳, 钱燕, 等. 基于肿瘤数据库分析 SOX 基因家族在肝癌中的表达及预后意义 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2020, 33 (11): 1270-1275.
- [11] Urrutia E, Chen H, Zhou Z, et al. Integrative pipeline for profiling DNA copy number and inferring tumor phylogeny [J]. *Bioinformatics*, 2018, 34: 2126-2128. DOI: 10. 1093/bioinformatics/bty057.

(收稿日期 2021-11-26)

(本文编辑:石俊强)