

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103251

· 论著 ·

载脂蛋白 C1 在甲状腺乳头状癌中的临床表达及生物信息学分析

李超友¹, 罗亚星¹, 孙新民¹, 薛刚¹, 吴靖芳²

(河北北方学院 1. 耳鼻咽喉头颈外科; 2. 组织胚胎学教研室, 河北 张家口 075000)

摘要: **目的** 研究载脂蛋白 C1 (APOC1) 在甲状腺乳头状癌 (PTC) 和癌旁 (PC) 组织的表达水平及临床意义。**方法** 利用 UALCAN 数据库比较 PTC 及 PC 组织 APOC1 mRNA 的表达差异; Kaplan-Meier Plotter 数据库预测 APOC1 对 PTC 的预后价值; HPA 数据库预测 APOC1 在蛋白层面的表达情况; TIMER 数据库研究 APOC1 与免疫细胞的相关性; Linked Omics 数据库和 GeneMANIA 数据库研究与 APOC1 密切相关的基因; GSCALite 数据库对 PTC 中前 5 关键基因的药物靶标和癌症相关通路进行分析; 最后对 APOC1 基因进行单基因 GSEA 分析。**结果** PTC 组织中 APOC1 mRNA 表达水平显著高于 PC 组织; APOC1 mRNA 表达水平在不同临床分期、年龄、性别、淋巴结转移的 PTC 中显著升高; APOC1 mRNA 表达水平与预后和免疫浸润相关; APOC1 与多条癌症通路相关, 并可受到 abiraterone、GSK-J4、SR8278 抑制调节; GSEA 单基因的功能富集分析显示, APOC1 功能富集在丙酸代谢、缬氨酸和异亮氨酸、三羧酸循环、牛磺酸代谢、JAK-STAT 信号通路、自身免疫性甲状腺病、凋亡、癌症信号通路、NOTCH 信号通路、MAPK 信号通路 ($P < 0.05$)。**结论** APOC1 基因在 PTC 中高表达, 与预后、免疫浸润相关, 可以作为 PTC 诊断、预后、药物治疗的潜在靶点。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 载脂蛋白 C1; 免疫浸润; 生物信息学

中图分类号: R736.1

Bioinformatics analysis of the clinical expression of APOC1 in papillary thyroid carcinoma

LI Chaoyou¹, LUO yaxing¹, SUN Xinmin¹, XUE Gang¹, WU Jingfang²

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery; 2. Department of Histology and Embryology, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression level and clinical significance of Apolipoprotein C1 (APOC1) in papillary thyroid carcinoma (PTC) and paracarcinoma (PC) tissues. **Methods** UALCAN database and the HPA database were adopted to compare the differential expression of APOC1 mRNA in PTC and PC tissues, Kaplan-Meier Plotter database to predict the value APOC1 for PTC prognosis, and TIMER database to study the association of APOC1 with immune cells. The drug targets and cancer-related pathways of the top 5 key genes in PTC were analyzed using the GSCALite database. Finally, GSEA analysis was performed on the APOC1 gene. **Results** APOC1 mRNA expression level in PTC tissue was significantly higher than that in PC tissue, and the expression levels in PTC tissues of different clinical stages, patients' age and gender, and lymph node metastasis were significantly higher than those in PC tissue respectively. APOC1 was associated with prognosis and immune infiltration of PTC. APOC1 was associated with multiple cancer pathways and could be suppressed by abiraterone, GSK-J4, and SR8278. And GSEA single-gene functional enrichment analysis revealed that APOC1 functions enriched in propionic acid metabolism, valine and isoleucine, tricarboxylic acid cycle, taurine metabolism, JAK-STAT signaling pathway, autoimmune thyroid disease, apoptosis, cancer signaling pathway, NOTCH signaling pathway, MAPK signaling pathway ($P < 0.05$). **Conclusion** The APOC1 gene is highly expressed in

基金项目:河北省财政厅专科带头人培养项目(361009);张家口市科技计划项目(19110191D)。

第一作者简介:李超友,女,在读硕士研究生,住院医师。

通信作者:薛刚,Email:xgwj@163.com

PTC and associated with prognosis and immune infiltration of PTC, which indicates that APOC1 may be a potential target for PTC diagnosis, prognosis, and drug therapy.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma; APOC1; Immune infiltration; Bioinformatics analysis

甲状腺癌是头颈部肿瘤中最为常见的内分泌性肿瘤之一,其发病率和死亡率逐年升高^[1]。甲状腺乳头状癌(thyroid papillary carcinoma, PTC)作为甲状腺癌最常见的病理分型,女性的发病率比男性高出3倍左右^[2]。虽然 PTC 恶性程度低、手术效果好,但伴随颈淋巴结转移或远处转移的 PTC 患者通常预后较差,约 10% ~ 15% PTC 患者可演变为致命的复发性疾病^[3-4]。目前 PTC 具体分子发病机制,尤其是特定基因对 PTC 的免疫调节机制尚不明确^[5]。有学者指出,PTC 的进程伴随着巨噬细胞和 T 淋巴细胞介导的免疫调节和癌细胞免疫浸润;免疫调节蛋白如细胞程序性死亡 - 配体 1 (programmed cell death ligand1, PDL1)、PDL2、程序性死亡受体 1 (programmed death receptor1, PD1)、淋巴细胞活化基因-3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3) 和 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 (T cell immunoglobulin and mucin-containing molecule 3, TIM-3) 均在 PTC 中异常表达^[6]。

载脂蛋白 C1 (apolipoprotein C1, APOC1) 是载脂蛋白 C 家族的成员之一,主要表达于肝脏,可参与高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 和极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL) 的代谢,并且在单核细胞向巨噬细胞分化时被激活^[7]。另有研究指出,因 APOC1 蛋白 N 端序列与一种可以抑制胆固醇酯转移蛋白的多肽的序列相似,使其在血浆中具有抑制 HDL 向低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 的转变作用。既往研究表明,APOC1 与阿尔茨海默病、肾小球硬化、1 型或 2 型糖尿病等多种疾病的进展有关^[8-9]。此外,APOC1 在乳腺癌、结直肠癌、肾癌和肺癌中出现异常表达并调控其进展^[10-13]。然而,APOC1 在 PTC 中的作用尚未阐明。

1 资料与方法

1.1 UALCAN 数据库挖掘

基于 TCGA 数据库的 UALCAN 分析网站可以在线分析 31 种常见癌症的临床数据,获得特定基因在不同组织中的表达情况。还可以分析基因生存情况和甲基化水平^[14]。本研究数据下载自 UALCAN

网站,并用 GraphPad Prism 7 软件重新可视化,分析 PTC 样本与正常组织中 APOC1 的 mRNA 水平差异,分析 APOC1 的表达在不同临床阶段、年龄、性别、淋巴结转移中的差异及意义。

1.2 Kaplan-Meier Plotter 数据库挖掘

Kaplan-Meier 数据库整合了 TCGA 数据库和 GEO 数据库中的数据,可以为常见癌症的 mRNA、miRNA、蛋白和 DNA 提供生存分析^[15]。本实验使用 Kaplan-Meier 数据库对 TCGA 数据库中 502 例 PTC 患者 APOC1 的总生存期 (overall survival, OS) 和无复发生存期 (relapse-free survival, RFS) 进行了分析。

1.3 HPA 数据库和 TIMER 数据库挖掘

HPA (the human protein atlas) 是一个基于组织学技术观察目标蛋白在特定组织中表达情况的数据库。TIMER 数据库是基于 TCGA 数据库根据其独特算法对特定基因进行免疫细胞浸润分析的网站^[16]。本实验中,我们通过 HPA 探索了 APOC1 在 PTC 与 PC 组织中的表达情况,并且通过 TIMER 数据库分析了在 PTC 中 APOC1 与常见免疫细胞的相关性。

1.4 Linked Omics 数据库和 GeneMANIA 数据库挖掘

Linked Omics 数据库通过收集多组学数据完成了对 32 种癌症数据的整合,可以提供基因表达、甲基化、miRNA 相关性分析等多种分析^[17]。GeneMANIA 数据库可以预测基因的功能并且根据基因功能的优先程度建立蛋白 - 蛋白相互作用网络^[18]。通过 Linked Omics 数据库分析了与 APOC1 基因密切相关的 Top-50 基因,并把与 APOC1 基因前 4 正相关的基因作为关键基因,进而利用 GeneMANIA 数据库分析了 APOC1、APOE、APOC1P1、APOC4 和 FBXW8 之间的蛋白 - 蛋白相互作用网络。

1.5 GSCALite 数据库挖掘

GSCALite 网站是一个可用于分析基因表达,甲基化,单核苷酸变异,途径活性和药物靶标的多组学数据库^[19]。使用 GSCALite 数据库对 PTC 中 APOC1、APOE、APOC1P1、APOC4 和 FBXW8 的药物靶标和癌症相关通路进行了分析。

1.6 GSEA 软件分析

GSEA 是一种基于基因集的富集分析方法,根

据基因表达数据与表型的相关性对基因的功能进行富集分析。本实验对 *APOC1* 基因进行单基因 GSEA 分析,以 $FDR < 0.05$ 为标准筛选富集结果。

1.7 统计学分析

UALCAN 数据库中 *APOC1* mRNA 表达差异采用 *t* 检验或单因素方差分析;Kaplan-Meier 生存采用 Log-rank 检验;与 *APOC1* 具有正、负相关共表达的基因采用 Pearson 相关性分析。所有数据库分析 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *APOC1* mRNA 在 PTC 和 PC 组织中的表达

利用 UALCAN 数据库比较 *APOC1* mRNA 在 PTC 和癌旁 (para carcinoma, PC) 组织中的表达差异,如图 1A 所示:PTC 组织中 *APOC1* mRNA 表达水平显著高于 PC 组织。并且 *APOC1* 免疫组织化学染色结果与 UALCAN 数据库结果一致(图 1B)。异常高表达的 *APOC1* 初步可以作为诊断 PTC 的潜在生物学标志物。

2.2 甲状腺癌组织中不同影响因素对 *APOC1* 表达的影响

比较不同临床分期、年龄、性别、淋巴结转移情况下 PTC 组织与 PC 组织 *APOC1* 的表达显示如图 2A~D;*APOC1* mRNA 水平在临床 I~IV 期 PTC 患者显著高于 PC 组织;21~40 岁、41~60 岁、61~80 岁、81~100 岁年龄组均高于 PC 组织、男性和女性患者 *APOC1* mRNA 水平均高于 PC 组织;NO、N1 期淋巴结转移中显著高于 PC 组织, $P < 0.001$ 。提示 PTC 中 *APOC1* mRNA 的异常表达与癌症进程有关,有望成为阻断 PTC 发展的药物靶点。

2.3 PTC 组织中 *APOC1* mRNA 的表达与预后、免疫细胞的关系

通过 Kaplan-Meier 数据库对 *APOC1* mRNA 表达与 PTC 患者预后的关系分析,如图 3 所示:低表达 *APOC1* mRNA 与更差的 OS ($P = 0.005$,图 3A) 和 RFS ($P = 0.0081$,图 3B) 显著相关。TIMER 数据库对 *APOC1* 与常见免疫细胞的关联性分析如图 4 所示:PTC 中 *APOC1* 与 B 细胞 (Cor = 0.287, $P < 0.05$), $CD8^+$ T 细胞 (Cor = 0.161, $P < 0.05$), $CD4^+$ T 细胞 (Cor = 0.128, $P < 0.05$),巨噬细胞 (Cor = 0.186, $P <$

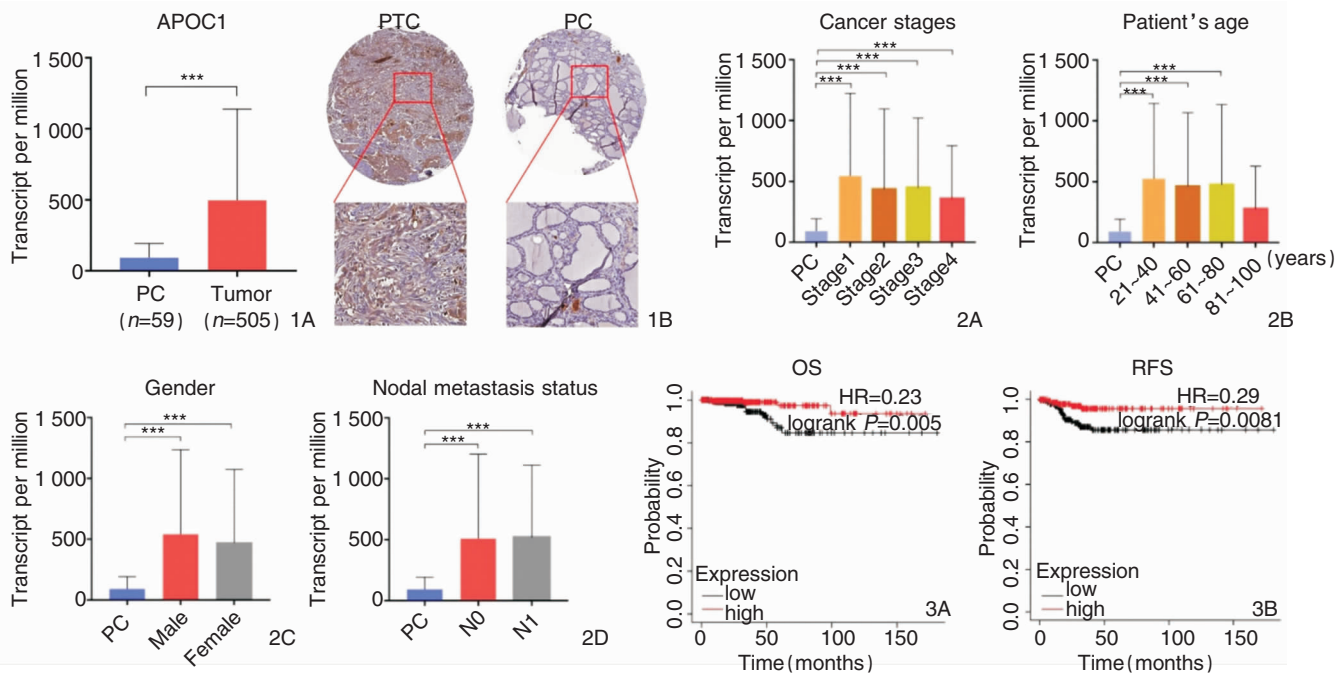


图 1 *APOC1* mRNA 在 PTC 和 PC 组织中的表达 1A: UALCAN 数据库中的表达量比较; 1B: 免疫组织化学染色结果 ($\times 100$) 图 2 *APOC1* mRNA 的表达与临床病理参数 2A: *APOC1* mRNA 的表达; 2B: *APOC1* mRNA 的表达与年龄; 2C: *APOC1* mRNA 的表达与性别; 2D: *APOC1* mRNA 的表达与淋巴结转移 图 3 *APOC1* mRNA 表达与 PTC 患者预后的关系 3A: *APOC1* mRNA 表达水平与 OS 的关系; 3B: *APOC1* mRNA 表达水平与 RFS 的关系

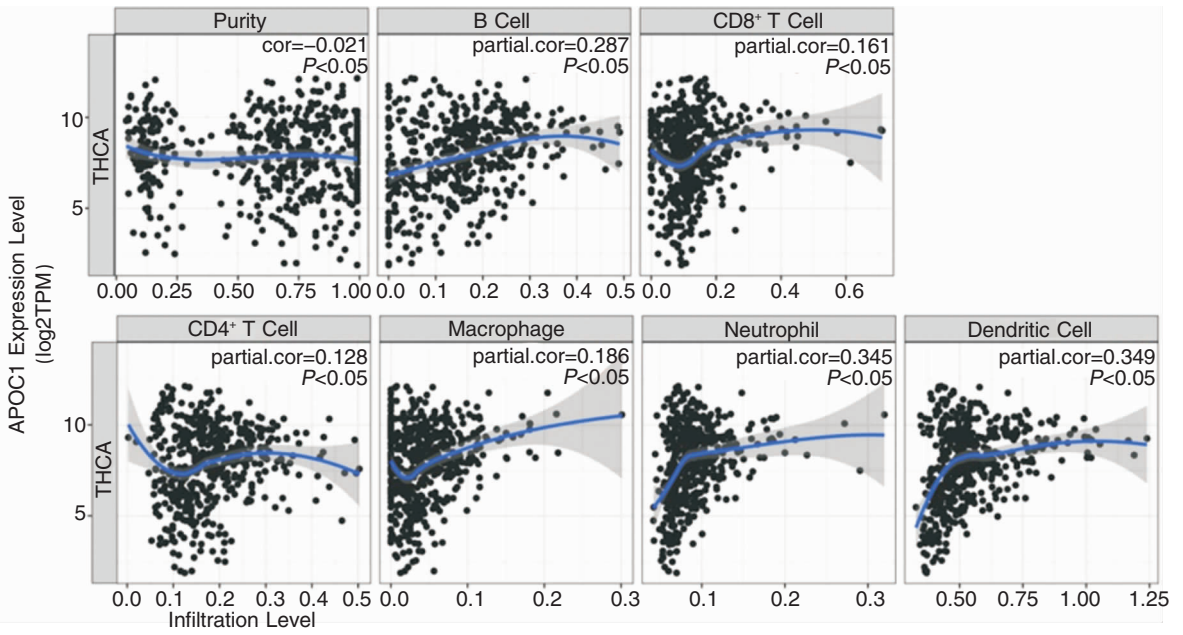


图 4 APOC1 mRNA 与常见免疫细胞相关性分析

0.05), 中性粒细胞 (Cor = 0.345, $P < 0.05$) 和树突细胞 (Cor = 0.349, $P < 0.05$) 均呈正相关。

2.4 PTC 中 APOC1 的共表达基因分析

为了从分子层面上揭示 PTC 的发生机制, 我们通过 LinkedOmics 数据库分析了与 APOC1 相关正、负相关的前 50 个基因 (图 5), 并把 APOC1 基因连同与其最显著正相关的基因 (APOE、APOC1P1、APOC4 和 FBXW8) 作为关键基因。为明确这 5 个关键基因之间存在潜在联系, 本实验通过 GeneMANIA 网站分析了 APOC1、APOE、APOC1P1、APOC4 和 FBXW8 之间的蛋白-蛋白互作网络 (图 6)。

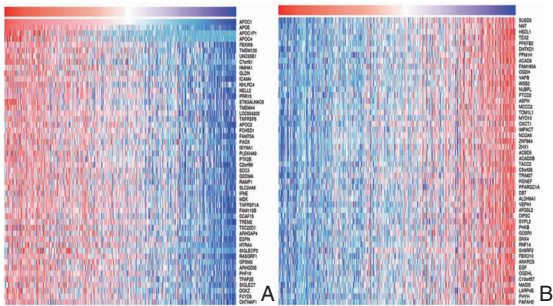


图 5 APOC1 的共表达基因 A: APOC1 的正相关基因; B: APOC1 的负相关基因

2.5 APOC1 对癌症相关通路及调节药物的影响

对 5 个关键基因的癌症相关通路进行了分析, APOC1 可以激活 EMT、Hormone ER、Hormone AR、DNA Damage Response、Cell Cycle、Apoptosis 信号通

路, 抑制 PI3K/AKT、RAS/MAPK、TSC/mTOR 和 RTK 信号通路。并且 APOC1 可以被一些小分子药物或肽 (abiraterone、GSK-J4、SR8278) 抑制。见图 6。

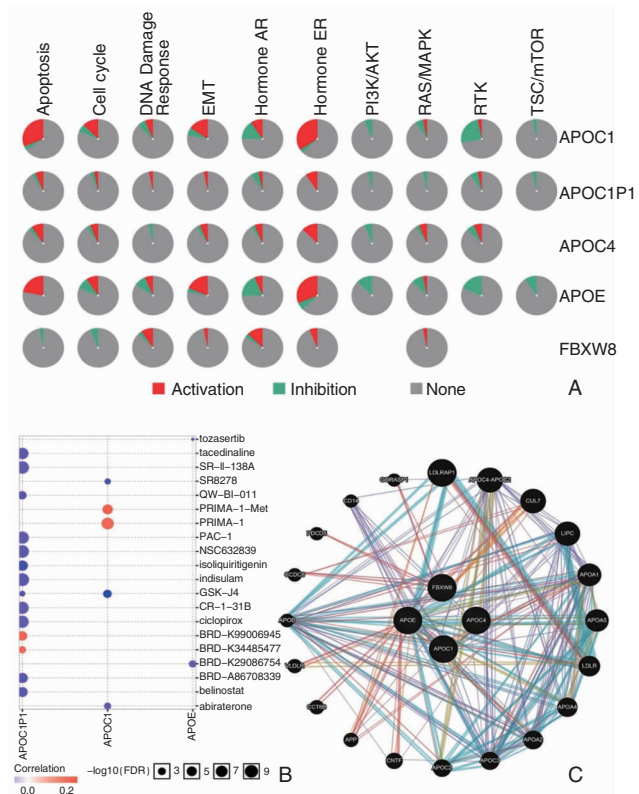


图 6 APOC1 基因作用分子机制 A: APOC1 参与的主要癌症相关通路; B: 调节关键基因的药物; C: 关键基因的蛋白蛋白互作网络

2.6 GSEA 对 *APOC1* 基因的功能富集分析

如表 1 与图 7 所示:*APOC1* 在 PTC 中的 GSEA 分析富集到以下与癌症相关通路:丙酸代谢、缬氨酸和异亮氨酸、三羧酸循环、牛磺酸代谢、JAK-STAT 信号通路、自身免疫性甲状腺病、凋亡、癌症信号通路、NOTCH 信号通路、MAPK 信号通路($P < 0.05$)。

表 1 GSEA 分析结果中前 10 位富集的通路

名称	ES	NES	FDR q-val
丙酸代谢	0.852 971	2.048 054	0.014 391
缬氨酸和异亮氨酸	0.814 251	1.991 140	0.016 079
三羧酸循环	0.859 115	1.933 617	0.026 389
牛磺酸代谢	0.728 172	1.908 532	0.024 570
JAK-STAT 信号通路	-0.559 370	-1.999 550	0.007 764
自身免疫性甲状腺病	-0.693 980	-1.904 380	0.014 299
凋亡	-0.494 120	-2.600 730	0.041 690
癌症信号通路	-0.410 940	-1.923 120	0.013 367
NOTCH 信号通路	-0.528 150	-1.933 120	0.049 940
MAPK 信号通路	-0.642 140	-1.633 120	0.031 458

注:ES(富集得分);NES(均一化富集得分);FDR q-val(假阳性发现率 q 值)。

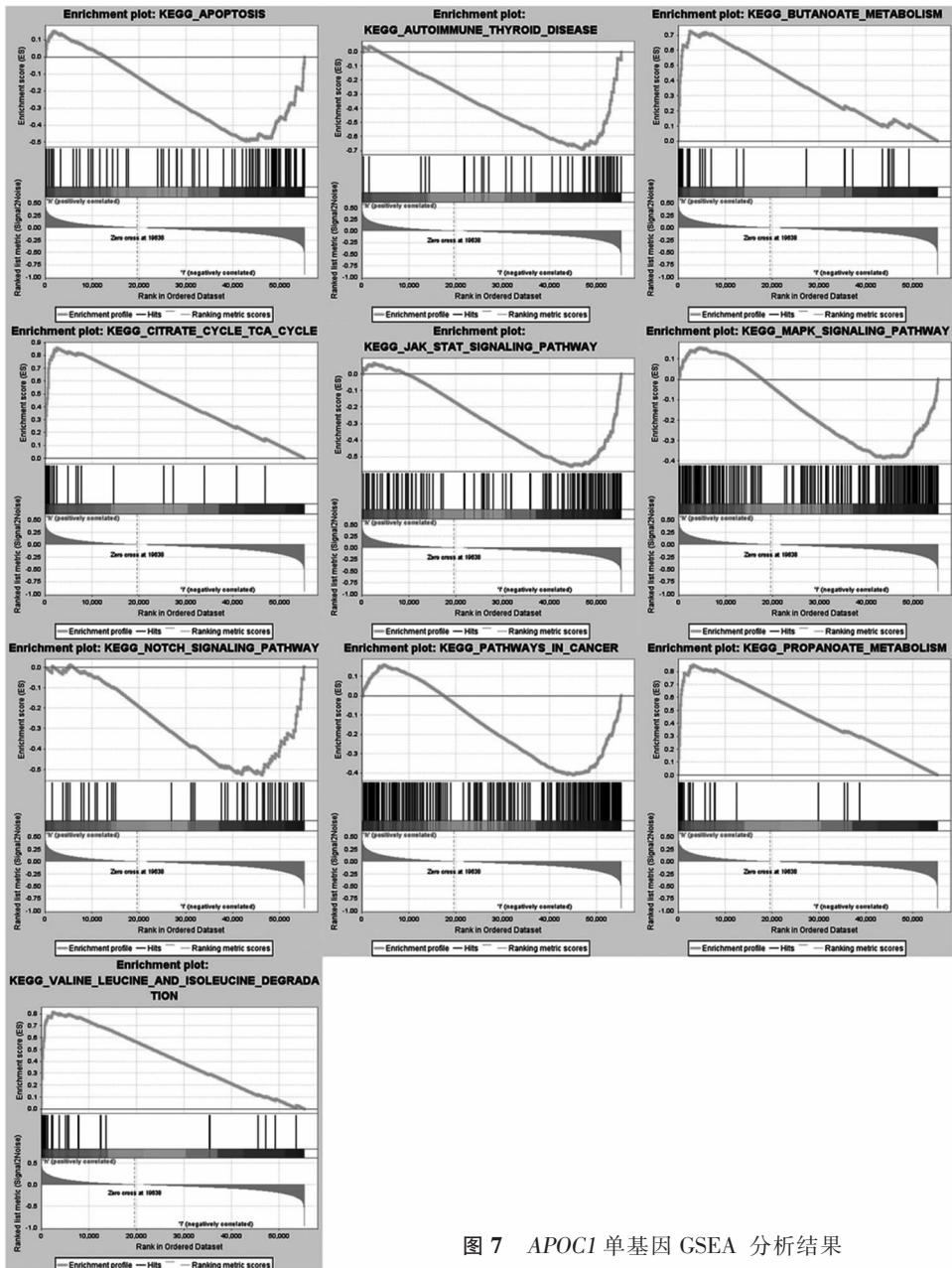


图 7 *APOC1* 单基因 GSEA 分析结果

3 讨论

本研究通过使用 UALCAN 数据库比较 PTC 组织和 PC 组织中 APOC1 的表达水平,发现与 PC 组织相比,其在 PTC 中的表达水平出现异常增高。进一步研究发现,APOC1 对 PTC 患者的预后具有指示价值,低表达 APOC1 mRNA 与更差的 OS 和 RFS 显著相关。这些都提示出 APOC1 可能对 PTC 中具有诊断价值和治疗价值。为了进一步研究 APOC1 基因在 PTC 中进展中的作用,接下对不同临床分期(I~IV)、年龄、性别、有无淋巴结转移情况下 APOC1 的表达情况进行了分析。结果表明,相比于 PC 组织,APOC1 在不同临床分期、年龄、性别、伴随淋巴结转移时显著升高,这些结果表明,PTC 中 APOC1 mRNA 的异常表达与癌症进程有关,有望成为阻断 PTC 发展的药物靶点。有学者指出 APOC1 可在体外促进前列腺癌细胞中的细胞增殖^[20]。并且小细胞肾癌中,APOC1 具有诊断和预后的价值^[11]。鉴于上述结果都是通过生物信息学从 mRNA 水平的分析,为了在蛋白水平验证数据库分析的结果,我们使用 HPA 数据库从组织水平上对 APOC1 在 PTC 及 PC 组织中的表达水平。结果所示,APOC1 免疫组织化学染色结果与 UALCAN 数据库结果一致。所以,APOC1 可能参与了 PTC 的发生、发展。

随着对肿瘤免疫细胞浸润的全面深入研究,免疫逃逸目前被认为是肿瘤发生发展的重要机制之一。有学者指出,免疫细胞浸润在肿瘤的进展和转移中起着重要作用,可以从多方面影响患者的预后^[21]。为了进一步明确 APOC1 对 PTC 可能的调节作用,首先研究了 APOC1 与免疫细胞的相关性。本实验对 APOC1 与常见免疫细胞的相关性分析显示:在 PTC 中 APOC1 与 B 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突细胞均呈正相关,提示 APOC1 基因可能参与了 PTC 细胞的免疫浸润调节,以增加癌细胞免疫逃逸,加大了癌细胞侵袭的风险。另外,已有文献指出胆固醇的异常代谢参与了癌症的发生^[22]。Liu 等^[23]认为胆固醇可通过诱导 KLF5 的表达,降低 FBXW7 的表达来显著促进肾癌细胞增殖、侵袭和迁移的能力。而作为脂蛋白之间的可交换载脂蛋白,APOC1 存在于乳糜微粒,VLDL 和 HDL 中,可以直接调节胆固醇水平。APOC1 调节胆固醇代谢可能是一种新颖的治疗方法。

另外,考虑到癌症的发生机制是一个多分子共同作用的复杂过程,本研究把 APOC1 和与其前 4 个正相关的基因作为关键基因,构建了蛋白质相互作用网络,并且研究了这 5 个基因可能参与的相关癌症通路。如结果所示,这 5 个基因在不同程度上参与了 EMT、Hormone ER、Hormone AR、DNA Damage Response、Cell Cycle、Apoptosis 信号通路,PI3K/AKT 信号通路,RAS/MAPK 信号通路,TSC/mTOR 信号通路和 RTK 信号通路的调节。再者,考虑到这 5 个基因,特别是 APOC1 可能作为潜在治疗 PTC 的药物靶点,我们对数据库调查显示 abiraterone, GSK-J4, SR8278 可以作为抑制 APOC1 的药物。最后,为了明确 APOC1 对 PTC 作用的具体机制,进行了单基因 GSEA 功能富集分析显示:APOC1 基因的功能主要富集在丙酸代谢、缬氨酸和异亮氨酸、三羧酸循环、牛磺酸代谢、JAK-STAT 信号通路、自身免疫性甲状腺病、凋亡、癌症信号通路、NOTCH 信号通路、MAPK 信号通路上。Ren 等^[12]指出在大肠癌中 APOC1 可以通过 MAPK 信号通路传导发挥其增殖活性。而在胰腺癌细胞中 MAPK 信号通路可以抑制凋亡的发生^[24],与我们的部分研究结果一致。综上所述,APOC1 也许可用作 PTC 的潜在诊断标记和药物靶点,并且结合胆固醇阻断癌症进展,为临床治疗提供了新的思路。

参考文献:

- [1] Asa SL. The current histologic classification of thyroid cancer[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1):1-22.
- [2] Qian ZJ, Jin MC, Meister KD, et al. Pediatric thyroid cancer incidence and mortality trends in the United States, 1973-2013[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 145(7):617-623.
- [3] Zhang LL, Liu B, Sun FF, et al. Papillary thyroid carcinoma with hyperthyroidism and multiple metastases: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(30):e21346.
- [4] Wagner K, Abraham E, Tran B, et al. Lymphovascular invasion and risk of recurrence in papillary thyroid carcinoma[J]. *ANZ J Surg*, 2020, 90(9):1727-1732.
- [5] Zhao Y, Zhong L, Yi H. A review on the mechanism of iodide metabolic dysfunction in differentiated thyroid cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 479:71-77.
- [6] Kim K, Jeon S, Kim TM, et al. Immune gene signature delineates a subclass of papillary thyroid cancer with unfavorable clinical outcomes[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(12):494.
- [7] Frossard PM, Coleman RT, Malloy MJ, et al. Human apolipoprotein C1 (apoC1) gene locus: DraI dimorphic site[J]. *Nucleic Acids Res*, 1987, 15(4):1884.

- [8] Mckay GJ, Savage DA, Patterson CC, et al. Association analysis of dyslipidemia-related genes in diabetic nephropathy [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e58472.
- [9] Ki CS, Na DL, Kim DK, et al. Genetic association of an apolipoprotein C-I (APOC1) gene polymorphism with late-onset Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2002, 319(2):75-78.
- [10] Sun Y, Zhang J, Guo F, et al. Identification of apolipoprotein C-I peptides as a potential biomarker and its biological roles in breast cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:1152-1160.
- [11] Cui Y, Miao C, Hou C, et al. Apolipoprotein C1 (APOC1): a novel diagnostic and prognostic biomarker for clear cell renal cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1436.
- [12] Ren H, Chen Z, Yang L, et al. Apolipoprotein C1 (APOC1) promotes tumor progression via MAPK signaling pathways in colorectal cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:4917-4930.
- [13] Ko HL, Wang YS, Fong WL, et al. Apolipoprotein C1 (APOC1) as a novel diagnostic and prognostic biomarker for lung cancer: A marker phase I trial[J]. *Thorac Cancer*, 2014, 5(6):500-508.
- [14] Chandrashekar DS, Bachel B, Balasubramanya SAH, et al. UALCAN: A portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(8):649-658.
- [15] Nagy Á, Lánckzy A, Menyhart O, et al. Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9227.
- [16] Li T, Fan J, Wang B, et al. TIMER: A web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21):e108-e110.
- [17] Vasaikar SV, Straub P, Wang J, et al. LinkedOmics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1):D956-D963.
- [18] Warde-Farley D, Donaldson SL, Comes O, et al. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(Web Server issue):W214-220.
- [19] Liu CJ, Hu FF, Xia MX, et al. GSCALite: a web server for gene set cancer analysis[J]. *Bioinformatics*, 2018, 34(21):3771-3772.
- [20] Su WP, Sun LN, Yang SL, et al. Apolipoprotein C1 promotes prostate cancer cell proliferation in vitro[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2018:e22158.
- [21] Yang S, Liu T, Nan H, et al. Comprehensive analysis of prognostic immune-related genes in the tumor microenvironment of cutaneous melanoma[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2):1025-1035.
- [22] Preta G. New insights into targeting membrane lipids for cancer therapy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:571237.
- [23] Liu Z, Liu X, Liu S, et al. Cholesterol promotes the migration and invasion of renal carcinoma cells by regulating the KLF5/miR-27a/FBXW7 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(1):69-75.
- [24] Takano S, Yoshitomi H, Togawa A, et al. Apolipoprotein C-I maintains cell survival by preventing from apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. *Oncogene*, 2008, 27(20):2810-2822.

(收稿日期:2020-10-20)

本文引用格式:李超友,罗亚星,孙新民,等. 载脂蛋白 C1 在甲状腺乳头状癌中的临床表达及生物信息学分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(4):445-451. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103251

Cite this article as: LI Chaoyou, LUO yaxing, SUN Xinmin, et al. Bioinformatics analysis of the clinical expression of APOC1 in papillary thyroid carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021,27(4):445-451. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202103251