

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.01.0015

论著

# 基于 COVID-19 相关基因的肝细胞癌分子分型及预后模型构建与验证

元喆悦<sup>1,2</sup>, 白易<sup>2</sup>, 董文<sup>3</sup>, 张晓雨<sup>3</sup>, 崔壮<sup>1</sup>

(1.天津医科大学公共卫生学院, 天津 300070; 2.天津市第一中心医院肝胆胰外科, 天津 300192; 3.天津医科大学临床医学系, 天津 300070)

**摘要** 目的: 基于新型冠状病毒肺炎(COVID-19)相关基因对肝细胞癌进行分子分型, 并建立预后模型。方法: 收集 GeneCard 数据库中 COVID-19 相关基因, 分析其在肝细胞癌患者癌与癌旁组织的基因表达量差异, 通过一致聚类分析进行分子分型。使用 limma 包计算不同分子亚型之间差异表达基因并进行功能富集分析。使用 R 软件包“ESTIMATE”评估不同分子亚型的免疫评分。使用 Cox 比例风险回归模型和 lasso 回归构建多基因预后模型, 并在其他数据库进行外部验证。结果: 基于 28 个 COVID-19 相关基因将 TCGA 的 365 个肝细胞癌(LIHC)样本分成 3 个亚型, 预后较差的 C2 亚型具有更高的免疫评分。多因素 Cox 回归分析结果说明 5 基因模型是肝细胞癌患者的独立预后危险因素。细胞周期、同源重组等肿瘤相关通路随着风险评分的升高而增加, 提示高风险组具有更强的侵袭性。结论: 构建了基于 COVID-19 相关基因的肝细胞癌分子亚型, 并开发了预后相关的 5 基因模型(VEGFA、CD14、CD209、REN、PSMD1)。

**关键词** 肝细胞癌; COVID-19 基因; 分子分型; 基因标记; 预后

中图分类号 R735.7

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)01-0015-08

## Molecular typing of hepatocellular carcinoma based on COVID-19 related genes and construction and validation of prognostic model

YUAN Zheyue<sup>1,2</sup>, BAI Yi<sup>2</sup>, TONG Wen<sup>3</sup>, ZHANG Xiaoyu<sup>3</sup>, CUI Zhuang<sup>1</sup>

(1.School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2.Department of Hepatobiliary Surgery, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; 3.Department of Clinical Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**Abstract Objective:** To conduct molecular typing of hepatocellular carcinoma based on corona virus disease 2019(COVID-19) related genes and establish a prognostic model. **Methods:** COVID-19 related genes in the GeneCard database were collected, then the difference in gene expression between cancer and adjacent cancer in patients with hepatocellular carcinoma was analyzed, and molecular typing was performed through consensus clustering analysis. Differentially expressed genes between different molecular subtypes were calculated using the limma package and functional enrichment analysis was performed. The immune scores of different molecular subtypes were evaluated using the R package "ESTIMATE". A multigene prognostic model was constructed using Cox proportional hazards regression model and lasso regression, and the model was externally validated in other databases. **Results:** Based on 28 COVID-19-related genes, the 365 liver cell carcinoma(LIHC) samples from TCGA were divided into three subtypes. The C2 subtype, which had a worse prognosis, had a higher immune score. The results of multivariate Cox regression analysis showed that the 5-gene model was an independent prognostic risk factor for patients with liver cancer. Cell cycle, homologous recombination, and other tumor-related pathways increased with the increase of risk score, indicating that the high-risk group was more aggressive. **Conclusion:** Molecular subtypes for hepatocellular carcinoma based on COVID-19 related genes are constructed and a prognostic 5-gene model(VEGFA, CD14, CD209, REN, PSMD1) is developed.

**Key words** hepatocellular carcinoma; COVID-19 genes; molecular typing; gene signature; prognosis

肝细胞癌是全球发病率第五的肿瘤,死亡率却高达第二,且仍有上升趋势<sup>[1]</sup>。最近在中国进行的一项全国性研究显示,肿瘤患者感染新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)后,会较正常人群出现更为严重的临床症状<sup>[2]</sup>。此外免疫状态

改变、炎症通路增加、宿主基因表达增加和表观遗传改变还会让肿瘤患者成为易感人群<sup>[3]</sup>。

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)具有广泛的器官亲和性,并且可在肝脏和许多其他肺外器官中检测到其 RNA 表达<sup>[4]</sup>。原位杂交显示, SARS-CoV-2 病毒粒子在血管管腔和门静脉内皮细胞中富集<sup>[5]</sup>。透射电镜观察到肝细胞细胞质中存在典型的 SARS-CoV-2 病毒颗粒,表现出明显的细胞膜功能障碍、

作者简介 元喆悦(1989-),女,研究实习员,研究生在读,研究方向:流行病与卫生统计学;通信作者:崔壮, E-mail: cuizhuang@tmu.edu.cn。

线粒体肿胀和内质网扩张<sup>[6]</sup>。这些发现表明,SARS-CoV-2可能直接导致肝细胞病变。

COVID-19相关基因是指与SARS-CoV-2感染和COVID-19疾病发展相关的基因。这些基因可以影响病毒的入侵和复制,调控宿主免疫应答以及改变个体对疫苗和药物的治疗反应。通过研究这些基因,可以更好的理解疾病的发病机制、寻找潜在的治疗靶点和开发个体化的治疗策略。如血管紧张素转换酶2(ACE2)是SARS-CoV-2的主要受体,可介导病毒进入细胞<sup>[7]</sup>。肝脏单细胞RNA测序分析显示,ACE2在胆管细胞中的表达水平最高,其次是肝窦内皮细胞(LSECs)和肝细胞<sup>[8]</sup>。肝导管类器官培养显示,部分COVID-19肝损伤可能是由于SARS-CoV-2感染引起的胆管细胞直接损伤和胆汁酸积聚<sup>[9]</sup>。这些数据表明,肝脏是SARS-CoV-2的潜在靶点,SARS-CoV-2直接与胆管细胞结合,导致胆管细胞损伤和胆管功能障碍,可能是肝损伤的机制之一<sup>[10-12]</sup>。

本研究基于COVID-19相关基因对肝细胞癌进行分子亚型分类,并评估不同分子亚型与预后及临床特征的关系,以期寻找肝细胞癌新的治疗靶点提供思路。

## 1 材料与方法

1.1 数据下载及相关基因集的来源 肝细胞癌患者组织的基因表达数据和临床随访信息分别从TCGA、HCCDB18数据库(<http://lifeome.net/database/hccdb/home.html>)及Gene Expression Omnibus(GEO)数据库下载。从NCBI(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)以及genecards(<https://www.genecards.org/>)网站搜集到134个COVID-19相关的基因。

1.2 数据预处理 对TCGA-LIHC的RNA-Seq数据做如下处理:(1)去掉没有临床随访信息、生存时间、生存状态的样本。(2)将Ensembl ID转换为基因名。(3)相同基因具有多个表达值的取均值。(4)过滤掉在样本中的表达量低于1且占比高于50%的基因。

对GEO的数据集做以下处理:(1)去掉没有临床随访信息、生存时间、生存状态的样本。(2)将探针转为基因名。(3)如一个探针对应多个基因,去除该探针。(4)相同基因具有多个表达值的取均值。

对HCCDB18的RNA-Seq数据做如下处理:去除没有临床随访信息、生存时间、生存状态、基因表达数据的样本。

3组数据经预处理后,TCGA-LIHC共有365个样本;HCCDB18数据集共有203个样本;GSE14520共有221个样本。

### 1.3 鉴定COVID-19基因相关肝细胞癌分子亚型

TCGA表达谱数据去除所有样本中表达量小于1且占比低于50%的基因后,有103个COVID-19相关基因。提取这些基因的表达量进行单因素Cox分析,以阈值 $P < 0.05$ 进行过滤,得到预后相关基因。使用ConsensusClusterPlus(V1.48.0;参数:reps=100, pItem=0.8, pFeature=1, distance="euclidean")对TCGA样本进行一致性聚类。D2和欧氏距离分别作为聚类算法和距离度量。

1.4 分子亚型之间的免疫评分比较分析 分别使用R软件包StromalScore、ImmuneScore、ESTIMATEScore以及MCPcounter评估10种免疫细胞的评分。GSEA包的ssGSEA方法计算28种免疫细胞的评分。CIBERSORT包计算22种免疫细胞的评分。

### 1.5 构建基于COVID-19基因的预后风险模型

1.5.1 训练集和验证集划分 首先将TCGA数据集中的365个样本分成训练集和验证集,为避免随机分配偏差影响后续建模的稳定性,预先对所有样本进行100次有放回随机分组,分组抽样按照训练集:验证集=1:1比例进行。根据以下条件挑选最合适的训练集和验证集:(1)在年龄的分布、性别、随访时间以及患者死亡比例上两组相似。(2)随机分组的两个数据集基因表达谱聚类后,二分类样本数量接近。训练集和测试集样本使用 $\chi^2$ 检验进行比较。将HCCDB18数据集及GSE14520数据集作为外部验证集。

1.5.2 Lasso Cox回归分析 使用R软件包glmnet进行lasso Cox回归分析,首先分析每个自变量的变化轨迹,再使用10-fold交叉验证进行模型构建,分析每个lambda下的置信区间,找到模型最优时候的目标基因数目。

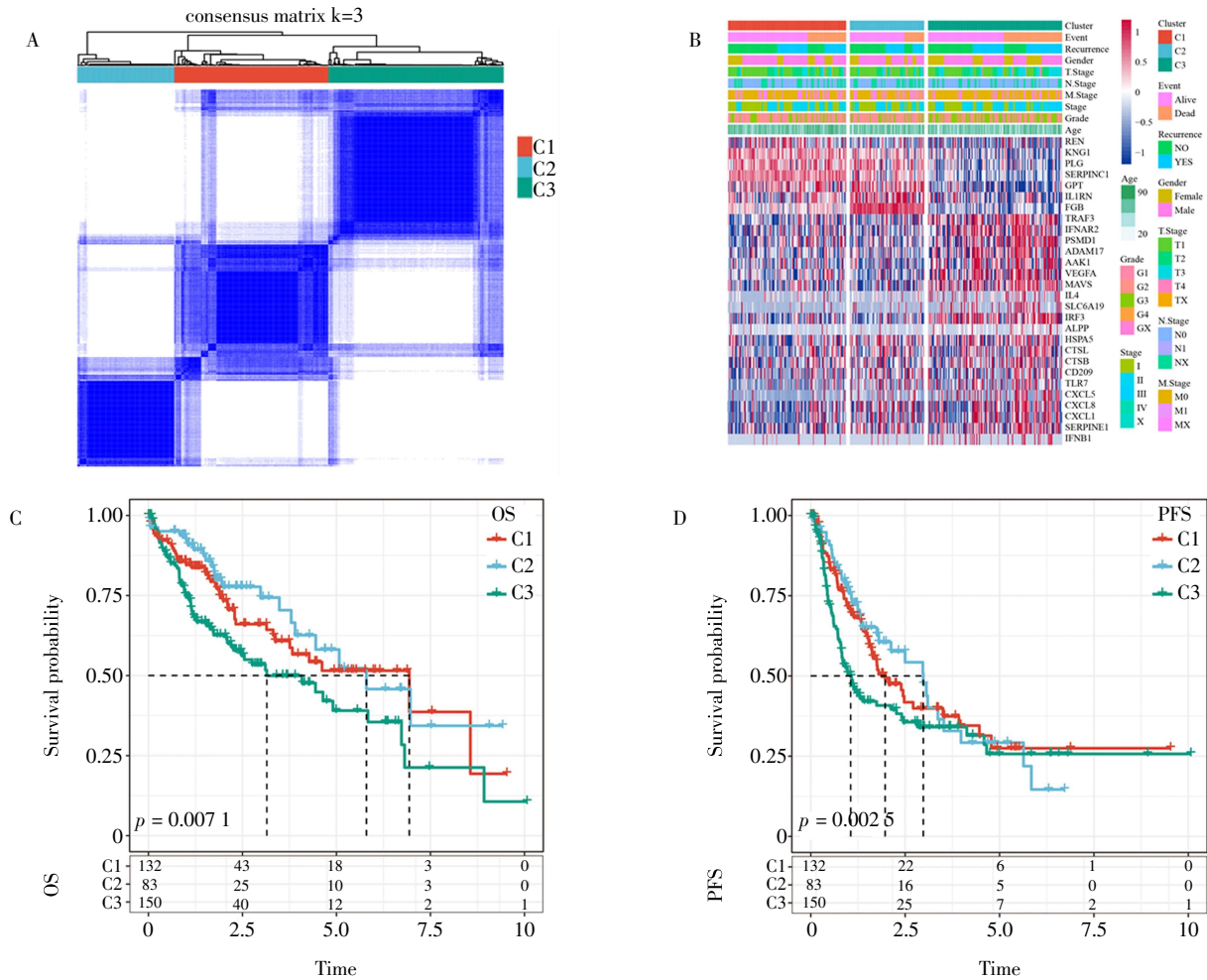
1.6 风险评分与通路的关系 为了观察不同样本的风险得分与生物学功能的关系,选择这些样本对应的基因表达谱,使用R软件包GSVA进行单样本GSEA分析,计算每个样本在不同功能上的得分即得到了每个功能对应各个样本的ssGSEA评分,进一步计算这些功能与风险得分的相关性,选择相关性大于0.45的功能进行聚类分析。

1.7 风险评分与临床特征构建列线图 利用TCGA全部数据集,整合风险评分和其他多因素变量构建列线图模型。并使用校正曲线评估模型的准确性。

## 2 结果

2.1 基于预后基因聚类3个分子亚型 通过预后分析,得到28个与预后相关的COVID-19基因。基于这些基因,使用ConsensusClusterPlus在K=3时的分组,得到了3个分子亚型(C1、C2、C3),见图1A。

同时分析了 28 个基因在不同亚型中的表达热图(图 1B)。结果显示:无论在总生存时间还是在无进展生存时间方面,不同亚型之间均有差异,其中 C2 亚型预后最好(图 1C、D)。



注:A:ConsensusClusterPlus 聚类图(K=3);B:22个预后相关基因聚类热图;C:分子亚型的总生存期预后生存曲线;D:分子亚型的无进展期预后生存曲线;OS:总生存期;PFS:无进展生存期

图1 基于 ConsensusClusterPlus 包对肝细胞癌患者进行分型

Fig.1 Hepatocellular carcinoma patients were typing based on the ConsensusClusterPlus package

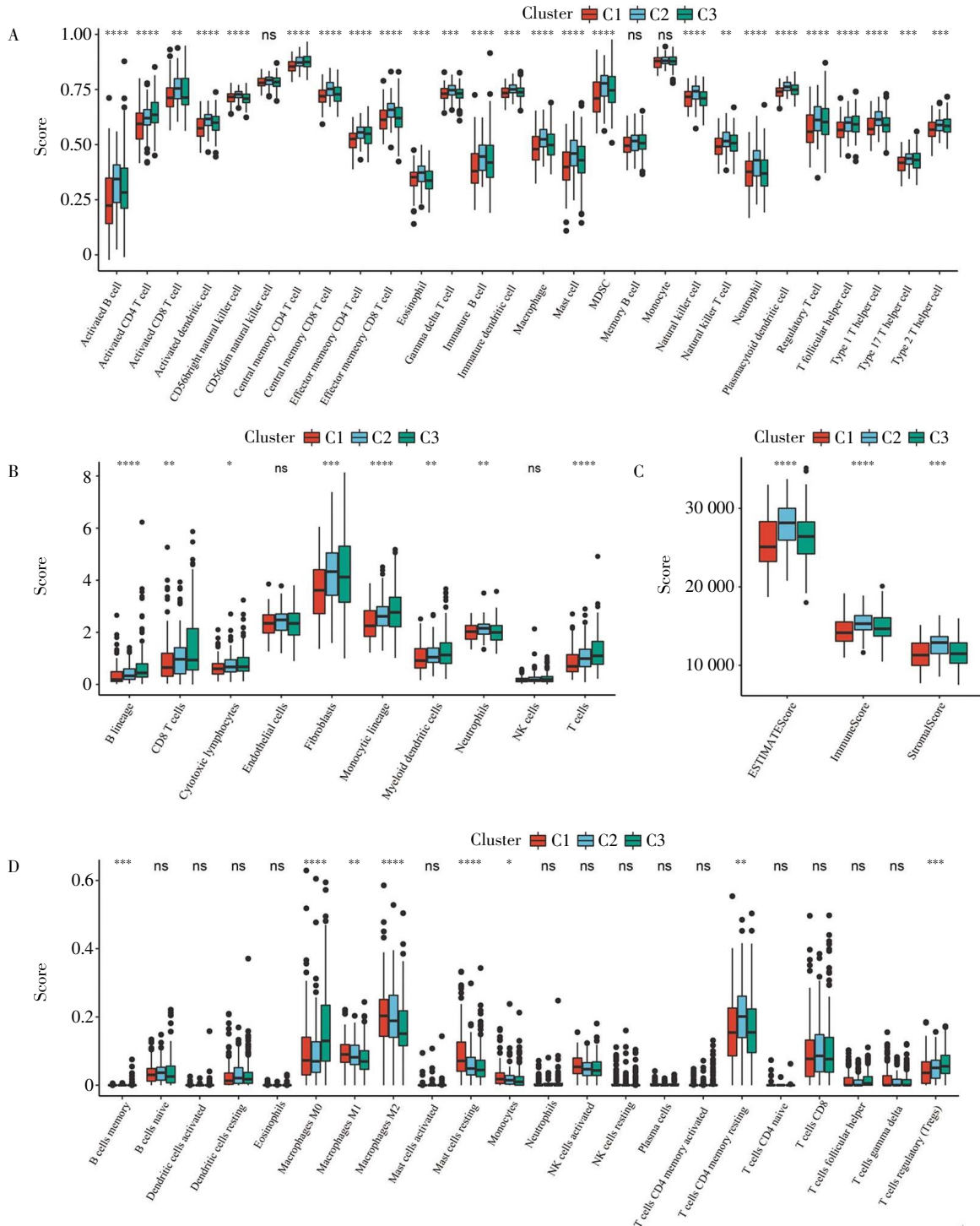
2.2 比较分析不同分子亚型之间的免疫评分 分别使用 StromalScore、ImmuneScore、ESTIMATEScore 和 MCPcounter R 包评估 10 种免疫细胞的评分。GSEA 包的 ssGSEA 方法计算 28 种免疫细胞的评分。CIBERSORT 包计算 22 种免疫细胞的评分。结果显示,4 种方法的免疫评分中 C2 亚型的免疫评分普遍高于 C1 和 C3 亚型(图 2)。

## 2.3 构建基于 COVID-19 基因的肝细胞癌预后模型

2.3.1 训练集样本随机分组 根据方法部分的分组方式,最终训练集数据共 182 个样本,验证集数据共 183 个样本, $\chi^2$  检验结果表明本研究分组合理,组间无统计学差异( $P>0.05$ )。使用训练集数据,针对每 1 个 COVID-19 基因以及生存数据利用 R 包 survival coxph function 构建单变量 Cox 比例风险

回归模型,选择  $P<0.05$  作为阈值进行过滤,最后得到预后相关基因,分别为 VEGFA、CD14、CD209、REN、PSMD1。

2.3.2 预后模型的构建与评估 使用 R 软件包 glmnet 进行 lasso Cox 回归分析,对这 6 个基因进一步降维,以减少风险模型的基因数量。如图 3A 所示,首先分析每个自变量的变化轨迹,可以看出随着 lambda 的逐渐增大,自变量系数趋于 0 的个数也逐渐增多,使用 10-fold 交叉验证进行模型构建,分析每个 lambda 下的置信区间。如图 3B 所示,当 lambda=0.012 时模型达到最优,选择对应的 5 个基因进行后续分析。对筛选的 5 个基因进行多因素 Cox 分析,并计算每一个基因的风险系数,并得到风险得分的公式: 风险得分=(0.227×VEGFA)-(0.125×CD14)+(0.208×CD209)+(-0.124×REN)+(0.034×



注:A:ssGSEA 法;B:MCPcounter 法;C:ESTIMATE 法;D: CIBERSORT 法

图 2 肝细胞癌分子亚型之间免疫评分的比较

Fig.2 Comparison of immune scores among molecular subtypes of hepatocellular carcinoma

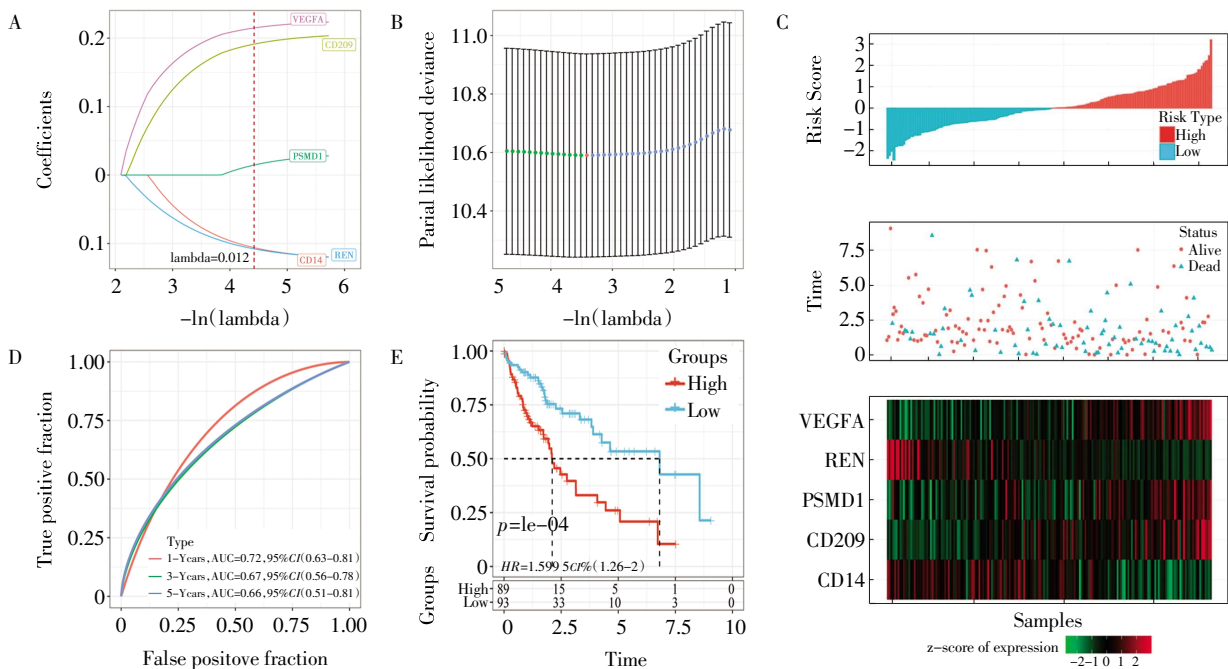
PSMD1)。

如图 3C 所示, 根据样本的表达水平分别计算每个样本的风险评分, 并绘制样本的风险评分分布。此外, 使用 R 包 timeROC 对风险评分用于预后分类的受试者工作特征(ROC)曲线进行分析, 如图 3D 所示, 通过分别分析 1、3、5 年生存率的预后预测效率, 可以看出该模型具有较高的曲线下面积(AUC);

最后对风险评分进行 zscore 分析, 将样本划分为高风险组( $n=89$ , 风险评分 $>0$ )和低风险组( $n=93$ , 风险评分 $<0$ )。此外, 通过绘制 KM 生存曲线可以看出高风险组和低风险组存在显著差异(图 3E,  $P<0.05$ )。

2.3.3 内部数据集验证 5 种基因风险评分的鲁棒性 TCGA 的验证集采用与训练集相同的模型和相同的系数, 根据样本的表达水平分别计算风险得分,



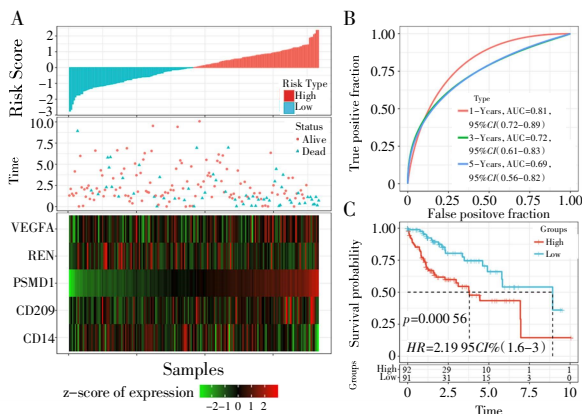


注:A:每个自变量的变化轨迹,横轴代表自变量 lambda 的 log 值,纵轴表示自变量的系数;B: 每个 lambda 下的置信区间;C:TCGA 训练集中风险值、生存时间与存活状态和 5-gene 的表达情况;D: 5-gene signature 分类的 ROC 曲线与 AUC;E:5-gene signature 在训练集中的 KM 生存曲线分布;ROC:受试者工作特征;AUC:曲线下面积

图 3 使用 lasso 回归算法构建预后模型

Fig.3 Constructing a prognostic model using lasso regression algorithm

并绘制 RiskScore 分布(图 4A),由图可见,风险得分高的样本具有更差的预后。1、3、5 年的预后 ROC 分析如图 4B 所示。最后对风险得分进行 zscore 转化,将大于零的样本划分为高风险组,小于零的样本划至低风险组,并绘制 KM 曲线,可以看到显著的生存差异(图 4C,  $P<0.001$ )。



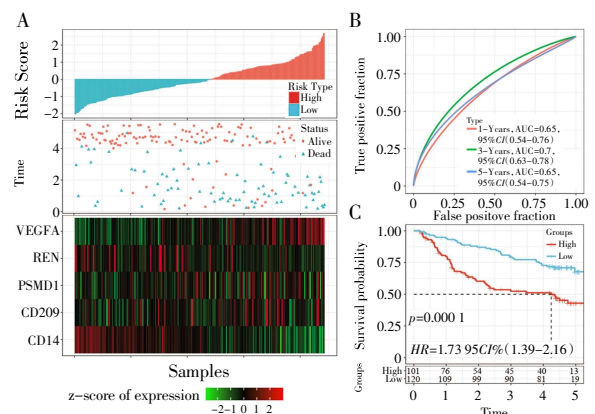
注:A: TCGA 测试集中风险值、生存时间与存活状态和 5 种基因的表达情况;B:5 种基因 e signature 分类的 ROC 曲线与 AUC;C: 5-gene signature 在 TCGA 测试集中的 KM 生存曲线分布;ROC:受试者工作特征曲线;AUC:曲线下面积

图 4 内部数据集验证预后模型的鲁棒性

Fig.4 Internal data sets validated the robustness of the prognostic model

2.3.4 外部数据集验证 5 种基因风险评分的鲁棒性 在外部验证集 GSE14520 和 HCCDB18 中采用

与训练集相同的模型和相同的系数。同样根据样本的表达水平分别计算风险得分,并绘制样本的风险得分分布。如图 5A 所示,风险得分高的样本预后更差。该模型在 GSE14520 集合中的 1、3、5 年的预后预测分类效率如图 5B 所示;对风险得分进行 zscore 转化,将大于零的样本定义为高风险组 ( $n=101$ ),小于零的样本定义为低风险组 ( $n=120$ ),生存



注:A: 独立验证数据集 GSE14520 中风险得分,生存时间与存活状态和 5 种基因的表达情况;B: 5 种基因 signature 分类的 ROC 曲线与 AUC;C:5 种基因 signature 在独立验证数据集 GSE14520 的 KM 生存曲线分布;ROC:受试者工作特征;AUC:曲线下面积

图 5 外部数据集 GSE14520 验证预后模型的鲁棒性

Fig.5 External data set GSE14520 verified the robustness of the prognostic model

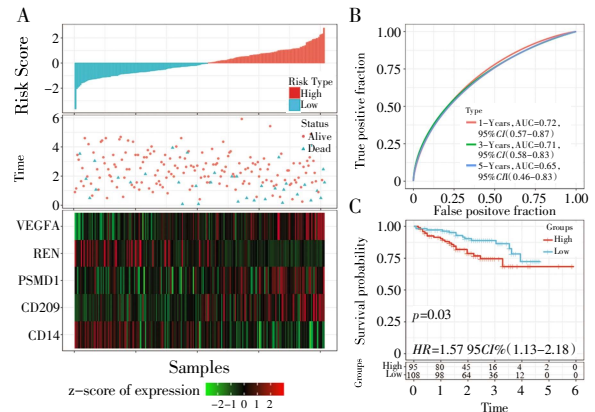
分析显示高风险组患者预后显著劣于低风险组(图 5C,  $P<0.001$ )。

独立验证数据集 HCCDB18 的风险得分分布如图 6A 所示,也得到了相似的结果。进一步使用 timeROC 对风险得分进行预后分类的 ROC 分析,因为该数据集中,5 年生存样本太少,因此只分析了 1、3、4 年的预后预测分类效率(图 6B);最后对风险得分进行 zscore 转化,发现高风险组( $n=95$ )和低风险组( $n=108$ )间具有统计学差异(图 6C,  $P<0.05$ )。

**2.4 风险模型与肝细胞癌患者临床特征的预后分析** 基于血管内皮生长因子  $\alpha$ (*VEGFA*)、*CD14*、*CD209*、*REN* 及 *PSMD1* 构建的 5 基因风险评分模型的临床亚组生存分析显示,该预测模型可以显著区分年龄、性别、T 分期、N0 分期、M0 分期、I + II 期、分级、复发亚组的预后(图 7,  $P<0.05$ )。

**2.5 构建基于风险评分的列线图** 使用多因素 Cox 回归分析 5 基因特征模型在 TCGA 数据集中的临床独立性,结果显示,风险评分(图 8A,  $HR=1.8$ ,  $95\%CI: 1.23\sim 2.65$ ,  $P=0.003$ )与生存显著相关。根据

风险评分构建了列线图模型(图 8B)。校准曲线证明该模型具有准确的预测性能(图 8C)。



注:A: 独立验证数据集 HCCDB18 中的风险得分,生存时间与存活状态和 5 种基因的表达情况;B: 5 种基因 signature 分类的 ROC 曲线与 AUC;C: 5 种基因 signature 在独立验证数据集 HCCDB18 的 KM 生存曲线分布;ROC: 受试者工作特征;AUC: 曲线下面积

图 6 外部数据集 HCCDB18 验证预后模型的鲁棒性

Fig.6 External dataset HCCDB18 verified the robustness of the prognostic mode

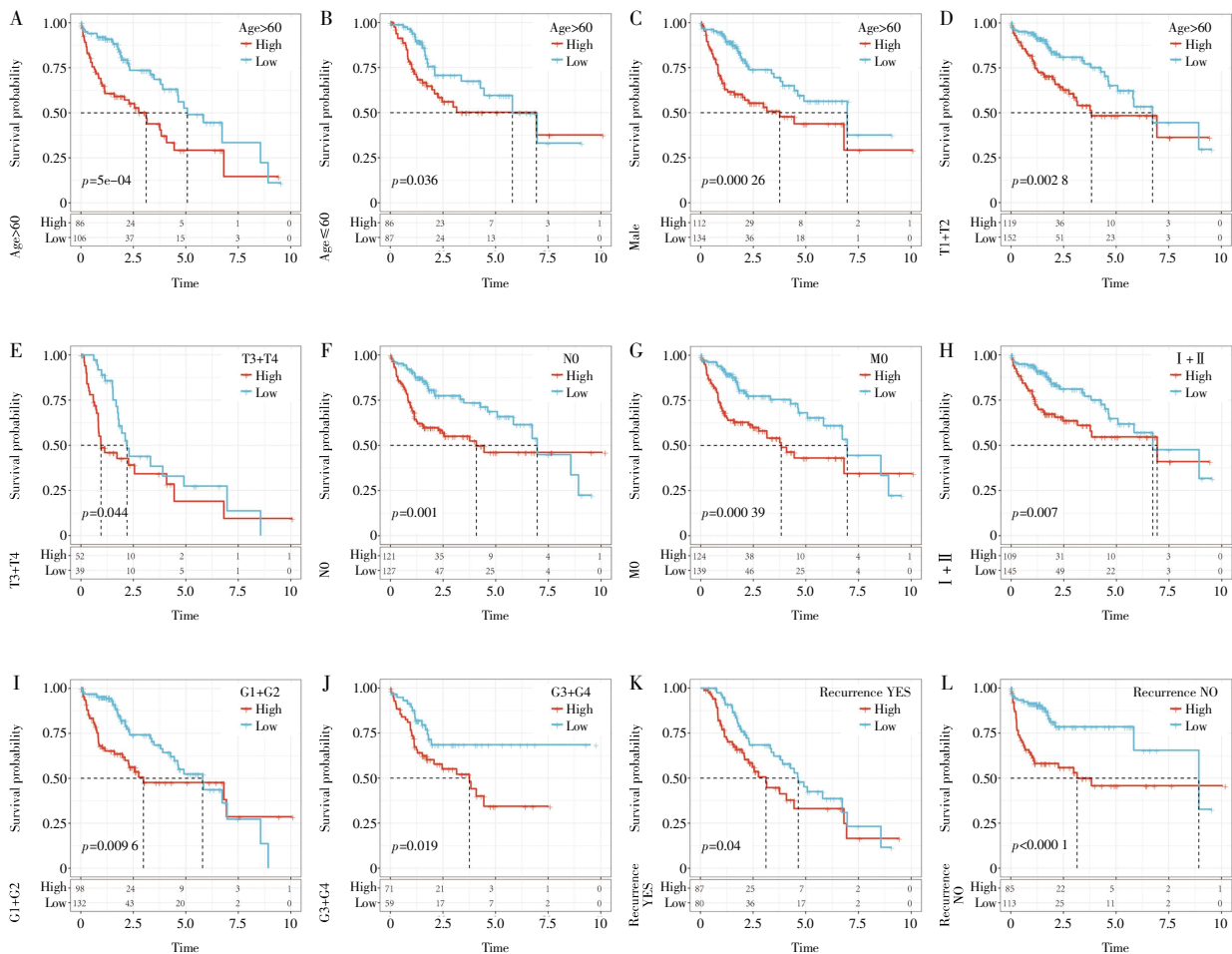
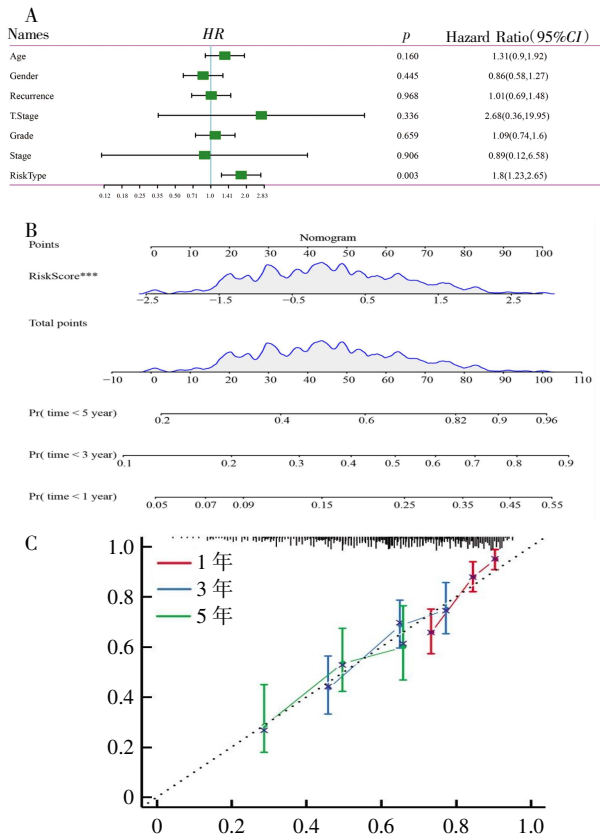


图 7 预后模型在不同临床特征上的表现

Fig.7 The performance of the prognostic model on different clinical features



注:A:临床特征与风险评分的多因素分析结果;B:基于风险评分的临床列线图;C:列线图在1、3、5年校正图

图8 基于5基因预后模型构建列线图及其预测表现的验证

Fig.8 Construction of a nomogram based on a 5-gene prognostic model and validation of its predictive performance

### 3 讨论

由于肝细胞癌的异质性,肝细胞癌患者可能存在与预后相关的不同分子亚型,考虑到肝细胞癌有限的治疗获益和极差的预后,迫切需要建立新的预后模型。本研究基于28个COVID-19预后相关的基因对TCGA的365个肝细胞癌样本进行分子分型,发现可以将这些样本分为3个亚型,且具有不同的临床特征和预后结局。

近年来,关于肝细胞癌预后模型的研究越来越多,但基于COVID-19相关基因对肝细胞癌预后进行评估尚无相关报道。本研究基于COVID-19相关分子分型建立了一个新的5基因模型(包括VEGFA、CD14、CD209、REN、PSMD1)用于肝细胞癌预后预测,并采用内部和外部验证的方法,在多个数据库中得到了验证。其中VEGFA在血管生成过程中起关键作用<sup>[13]</sup>。而血管生成是恶性肿瘤发生、发展的重要过程,与肿瘤的进展和转移有关。肿瘤细胞可以上调VEGFA的表达,促进肿瘤血管生成<sup>[14]</sup>。研究表明,增加VEGFA在肝细胞癌中的表达,可抑制肿瘤细胞的增殖和迁移<sup>[15-18]</sup>。CD14抗原是一种糖基磷

脂酰肌醇连接的糖蛋白,在Toll样受体(TLR)的信号通路中起着至关重要的作用<sup>[19]</sup>。CD14在膀胱癌细胞中的表达可促进细胞因子产生和肿瘤生长<sup>[20]</sup>。CD14阳性巨噬细胞的大量浸润预示着乳腺癌的早期复发<sup>[21]</sup>。研究提示,CD14多态性可能增加幽门螺杆菌感染者患胃癌的风险<sup>[22]</sup>。在肝细胞癌细胞中,CD14的过度表达可以减少肝细胞癌细胞的凋亡,抑制CD14表达可抑制脂多糖/TLR4信号转导,从而明显减轻肝细胞癌的炎症和进展<sup>[23]</sup>。这些研究提示CD14可能是一个潜在的侵袭性生物标志物。DC-SIGN(CD209)是树突状细胞特异性的C型凝集素超家族受体,在感染、树突状细胞迁移和T细胞激活的初始步骤中具有模式识别受体的功能<sup>[24]</sup>。一些证据表明DC-SIGN(CD209)和传染病之间存在联系,例如登革热、结核病和艾滋病和川崎病等<sup>[25-27]</sup>,并且CD209L和CD209在SARS-CoV-2靶器官中广泛表达,可能参与感染和致病过程<sup>[28]</sup>。在肿瘤领域<sup>[29]</sup>,DC-SIGN(CD209)还通过调节Janus激酶2/信号转导和转录激活因子3信号通路介导胃癌进展<sup>[30]</sup>。L-SIGN(CD209L)和DC-SIGN(CD209)介导丙型肝炎病毒对肝细胞的反复感染,而持续感染丙型肝炎病毒可能发展为肝炎或肝硬化,甚至引起肝细胞癌<sup>[31]</sup>。有证据显示,REN基因与终末期肾病相关<sup>[32]</sup>,但尚无肿瘤方面研究。PSMD1和PSMD2都是蛋白酶体26S的重要亚基<sup>[33]</sup>。许多研究也报道了PSMD1在细胞增殖中的作用。例如,PSMD1在未分化的甲状腺癌组织中表达上调<sup>[28]</sup>,可以调节乳腺癌细胞的生长,在乳腺癌细胞对三苯氧胺耐药的发展过程中起重要作用<sup>[34]</sup>。肿瘤内表达PSMD1是胃癌患者无病生存率和总生存期的独立预测因子<sup>[35]</sup>。此外,PSMD1通过促进细胞内脂滴的积累而促进肝细胞性肝细胞癌细胞的增殖,有望成为一个新的治疗靶点<sup>[36]</sup>。本研究构建预测模型中的大部分基因参与了肿瘤的发生、发展过程,并且与肝细胞癌肿瘤细胞的生长、转移或侵袭密切相关,这些发现为进一步研究肝细胞癌的预后和寻找晚期肝细胞癌治疗的分子靶点提供了新的视角。

本研究也存在一定局限性。首先,这些结论基于单一平台,并且是回顾性研究,因此还需要来自不同中心和不同平台的数据来进一步测试评估模型的性能。其次,由于样本数量有限,可能会导致选择偏倚。因此建议开展大规模、多中心、前瞻性的研究来验证本研究结果,并对本研究中鉴定的5种基因进行更深入的细胞实验和动物研究,以确保该模型在肝细胞癌预后和治疗价值方面的作用。

## 参考文献:

- [1] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2022, 400(10360):1345–1362.
- [2] LIANG W, GUAN W, CHEN R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3):335–337.
- [3] AMERE SUBBARAO S. Cancer vs. SARS-CoV-2 induced inflammation, overlapping functions, and pharmacological targeting [J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(2):343–366.
- [4] PUELLES V G, LÜTGEHETMANN M, LINDENMEYER M T, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(6):590–592.
- [5] SONZOGNI A, PREVITALI G, SEGHEZZI M, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations[J]. *Liver Int*, 2020, 40(9):2110–2116.
- [6] WANG Y, LIU S, LIU H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19 [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4):807–816.
- [7] OH K K, ADNAN M, CHO D H. Network pharmacology approach to decipher signaling pathways associated with target proteins of NSAIDs against COVID-19 [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):9606.
- [8] PIROLA C J, SOOKOIAN S. SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: putative mechanisms of liver involvement in COVID-19 [J]. *Liver Int*, 2020, 40(8):2038–2040.
- [9] ZHAO B, NI C, GAO R, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids [J]. *Protein Cell*, 2020, 11(10):771–775.
- [10] HAMID S, ALVARES DA SILVA M R, BURAK K W, et al. WGO guidance for the care of patients with COVID-19 and liver disease [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2021, 55(1):1–11.
- [11] CAO J, CAI X, CHEN M. Liver injury in COVID-19: caution and management [J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(5):625–626.
- [12] ABDULLA S, HUSSAIN A, AZIM D, et al. COVID-19-induced hepatic injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cureus*, 2020, 12(10):e10923.
- [13] KE K, CHEN G, CAI Z, et al. Evaluation and prediction of hepatocellular carcinoma prognosis based on molecular classification [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:5291–5302.
- [14] 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.
- [15] MAJUMDER J, MINKO T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19[J]. *AAPS J*, 2021, 23(1):14.
- [16] LIN J, CAO S, WANG Y, et al. Long non-coding RNA UBE2CP3 enhances HCC cell secretion of VEGFA and promotes angiogenesis by activating ERK1/2/HIF-1 $\alpha$ /VEGFA signalling in hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):113.
- [17] POON R T, HO J W, TONG C S, et al. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Surg*, 2004, 91(10):1354–1360.
- [18] LIU C, XU D, XUE B, et al. Upregulation of RUNX1 suppresses proliferation and migration through repressing VEGFA expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2):1301–1311.
- [19] SUN K, WERNSTEDT ASTERHOLM I, KUSMINSKI C M, et al. Dichotomous effects of VEGF-A on adipose tissue dysfunction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(15):5874–5879.
- [20] HOSHINO Y, HAYASHIDA T, HIRATA A, et al. Bevacizumab terminates homeobox B9-induced tumor proliferation by silencing microenvironmental communication[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:102.
- [21] ZUCMAN-ROSSI J, VILLANUEVA A, NAULT J C, et al. Genetic landscape and biomarkers of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(5):1226–1239.
- [22] WU Z, ZHANG Z, LEI Z, et al. CD14: biology and role in the pathogenesis of disease[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 48:24–31.
- [23] CHEAH M T, CHEN J Y, SAHOO D, et al. CD14-expressing cancer cells establish the inflammatory and proliferative tumor microenvironment in bladder cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(15):4725–4730.
- [24] HEISKALA M, LEIDENIUS M, JOENSUU K, et al. High expression of CCL2 in tumor cells and abundant infiltration with CD14 positive macrophages predict early relapse in breast cancer[J]. *Virchows Arch*, 2019, 474(1):3–12.
- [25] WANG J, GUO X, YU S, et al. Association between CD14 gene polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e100122.
- [26] PU X, DONG C, ZHU W, et al. Silencing stomatin-like protein 2 attenuates tumor progression and inflammatory response through repressing CD14 in liver cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:7361–7373.
- [27] KOIZUMI Y, KAGEYAMA S, FUJIYAMA Y, et al. RANTES-28G delays and DC-SIGN-139C enhances AIDS progression in HIV type 1-infected Japanese hemophiliacs[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, 23(5):713–719.
- [28] RAHIMI N. C-type Lectin CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN: cell adhesion molecules turned to pathogen recognition receptors[J]. *Biology (Basel)*, 2020, 10(1):1.
- [29] HU B, WANG Z, ZENG H, et al. Blockade of DC-SIGN (+) tumor-associated macrophages reactivates antitumor immunity and improves immunotherapy in muscle-invasive bladder cancer[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(8):1707–1719.
- [30] LI X, NA H, XU L, et al. DC-SIGN mediates gastric cancer progression by regulating the JAK2/STAT3 signaling pathway and affecting LncRNA RP11-181G12.2 expression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109644.
- [31] CORMIER E G, DURSO R J, TSAMIS F, et al. L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(39):14067–14072.
- [32] VANNBERG F O, CHAPMAN S J, KHOR C C, et al. CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease[J]. *PLoS One*, 2008, 3(1):e1388.
- [33] YU H R, CHANG W P, WANG L, et al. DC-SIGN (CD209) promoter-336 A/G (rs4804803) polymorphism associated with susceptibility of Kawasaki disease[J]. *Sci World J*, 2012, 2012:634835.
- [34] SARKAR S, GUPTA V, KUMAR A, et al. M235T polymorphism in the AGT gene and A/G (I8-83) substitution in the REN gene correlate with end-stage renal disease[J]. *Nephron*, 2015, 129(2):104–108.
- [35] XIONG Q, FISCHER S, KAROW M, et al. ATG16 mediates the autophagic degradation of the 19S proteasomal subunits PSMD1 and PSMD2[J]. *Eur J Cell Biol*, 2018, 97(8):523–532.
- [36] JONKER P K, VAN DAM G M, OOSTING S F, et al. Identification of novel therapeutic targets in anaplastic thyroid carcinoma using functional genomic mRNA-profiling: paving the way for new avenues[J]. *Surgery*, 2017, 161(1):202–211.

(2023-09-13 收稿)