

• 临床研究 •

基于 Oncomine 数据库荟萃分析 COL1A2 在胃癌患者中的表达及其临床意义

肖毓, 张洪攀, 谭榜宪[△]

637000 四川 南充, 川北医学院 临床医学系(肖毓、张洪攀), 医学影像学院(谭榜宪); 637000 四川 南充, 川北医学院附属医院 肿瘤科(谭榜宪)

[摘要] 目的: 通过对 Oncomine 数据库进行挖掘, 分析 I 型胶原 $\alpha 2$ 链 (collagen type1 alpha2, COL1A2) 基因在胃癌中的表达及其临床意义。方法: 收集 Oncomine 数据库中 COL1A2 基因在胃癌组织中的表达信息, 并进行荟萃分析。利用 Kaplan Meier-Plotter 进行患者生存周期分析。使用基于 TCGA 数据集的 UALCAN 在线数据库对 COL1A2 在胃癌患者中的表达及预后进行验证。结果: Oncomine 数据库中收集了有关 COL1A2 表达在 348 项不同肿瘤中的研究结果, 其中关于 COL1A2 表达有统计学差异的研究结果有 102 个。有 9 项研究显示 COL1A2 在胃癌组织与正常组织中的表达有差异, 包括 478 个样本。荟萃分析发现, 与正常胃组织相比, COL1A2 在胃癌组织中高表达, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。生存分析显示 COL1A2 表达量与胃癌患者总体生存率存在相关性, 高表达 COL1A2 的患者总体生存期较低表达者缩短 ($P < 0.001$)。亚组分析发现, 高表达 COL1A2 的肠型胃癌患者的总体生存期较低表达者缩短 ($P < 0.001$)。TCGA 数据集验证显示 COL1A2 在胃癌组织中的表达量与预后相关。结论: COL1A2 基因在胃癌中高表达, 且其表达水平与胃癌患者总体生存相关。COL1A2 是与胃癌预后相关的生物标志物, 有望成为胃癌精准治疗的靶点。

[关键词] COL1A2; 胃癌; Oncomine; TCGA

[中图分类号] R735.2; R730.231 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.06.006

引文格式: Xiao Y, Zhang HP, Tan BX. Expression of COL1A2 in gastric cancer and its clinical significance: analysis based on data mining of oncomine [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(6):503-510. [肖毓, 张洪攀, 谭榜宪. 基于 Oncomine 数据库荟萃分析 COL1A2 在胃癌患者中的表达及其临床意义 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(6):503-510.]

Expression of COL1A2 in Gastric Cancer and Its Clinical Significance: Analysis Based on Data Mining of Oncomine

Xiao Yu, Zhang Hongpan, Tan Bangxian

School of Clinical Medicine (Xiao Yu, Zhang Hongpan), School of Medical Imaging (Tan Bangxian), North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China; Department of Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China (Tan Bangxian)

Corresponding author: Tan Bangxian, E-mail: tbx_nsmc@126.com

[Abstract] **Objective:** To analyze the expression and clinical significance of the collagen type 1 alpha2 (COL1A2) gene in gastric cancer by mining the Oncomine database. **Methods:** The expression of COL1A2 in gastric cancer tissue was collected from Oncomine and meta analysis was done. Survival analysis was performed using Kaplan Meier-Plotter. Expression and prognosis of COL1A2 in gastric cancer patients were verified using the UALCAN online database based on the TCGA dataset. **Results:** A total of 348 types of studies were collected in Oncomine, of which 102 achieved statistical significance in COL1A2 expression. Nine studies showed that COL1A2 was differently expressed in gastric cancer and normal tissues, respectively. In total, 478 samples were included. Meta analysis found that COL1A2 was highly expressed in gastric cancer tissue compared with normal tissue ($P < 0.001$). Survival analysis showed that the expression of COL1A2 was correlated with the overall survival of patients with gastric cancer. The overall survival of patients with high expression of COL1A2 was poorer ($P < 0.001$). Subgroup analysis found that patients with intestinal type gastric cancer with high expression of COL1A2 had shorter overall survival ($P < 0.001$). TCGA validation showed that the expression of COL1A2 in gastric cancer

[收稿日期] 2019-02-18 **[修回日期]** 2019-04-24

[通讯作者] [△]谭榜宪, E-mail: tbx_nsmc@126.com

tissue was associated with prognosis. **Conclusion:** The expression of COL1A2 in gastric cancer is high, and its expression level is related to the overall survival of gastric cancer patients.

COL1A2 is a biomarker related to the prognosis of gastric cancer and is expected to be a target for precise treatment of gastric cancer.

[Key words] *COL1A2*; Gastric cancer; Oncomine; TCGA

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 是最常见的恶性肿瘤之一。根据 GLOBOCAN 2018 数据, 2018 年胃癌新发病例超过 1 000 000 例, 占全球肿瘤发病率的第 5 位, 其中死亡病例达到 783 000 例, 占全球恶性肿瘤导致死亡的第 3 位^[1]。早期胃癌检出率低, 约 40% 的胃癌患者在确诊时已为晚期^[2]。目前, 化疗是晚期胃癌患者的首选治疗方法, 但化疗药物不良反应重, 耐药率高。作用于特定靶点的靶向药物因其药物不良反应较轻、耐药率低、患者服药方便等优点成为治疗晚期胃癌的新治疗手段之一^[3]。因此从分子水平研究胃癌发生发展的机制有利于发现关键靶点, 开发新的靶向药物, 有利于延长患者生存时间、改善患者生活质量。

纤维胶原家族中有多种成员, 其中 I 型胶原 $\alpha 2$ 链 (collagen type1 alpha2, *COL1A2*) 基因编码的 I 型胶原是最广泛表达于人体的胶原, 它起到支撑基质结构的作用, 形成大多数实体肿瘤的间质部分。研究发现, *COL1A2* 基因主要通过细胞外基质受体互作通路和局部黏附通路, 影响细胞的增殖、分化、黏附和转移, 主要与肿瘤的侵袭和转移相关^[4-5]。多项研究显示 *COL1A2* 的表达可能与胃癌的发生、发展有关, 但由于研究方法、样本量及人群的差异, 其结论可靠性较低, 且其表达水平与患者预后之间的关系目前尚不清楚。因此我们在 Oncomine 数据库中深度挖掘胃癌的基因芯片中与 *COL1A2* 表达有关的数据, 二次荟萃分析 *COL1A2* 在胃癌中的表达及预后。

1 材料与方法

1.1 基于 Oncomine 数据库筛选目标基因

筛选条件为: ①“Analysis Type: Cancer VS Normal Analysis”; ②“Cancer type: Gastric cancer”; ③“Data Type: mRNA”; ④设定条件: over-expression。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2 数据提取

设置的数据提取条件为: ①“Gene: *COL1A2*”; ②“Analysis Type: Cancer VS Normal Analysis”; ③“Cancer Type: Gastric cancer”; ④“Data Type: mRNA”; ⑤临界值设定条件 (P value < 0.05 , fold change > 2 , gene rank = top 10%)。 $P < 0.05$ 为差异有统计

学意义。

1.3 Kaplan Meier-Plotter (<http://kmplot.com/analysis/>) 在线生存分析

本研究中筛选条件为: ①“Cancer: Gastric Cancer”; ②“Gene: *COL1A2*”; ③“Split patients by: Auto select best cutoff”; ④“Survival: OS”; ⑤亚组分析根据 Laurane Classification, 分别为: “instestinal、diffuse、mixed”。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 基于 TCGA 数据对 *COL1A2* 在胃癌中的表达及预后进行验证

UALCAN (ualcan.path.uab.edu/analysis.html) 是一个基于 TCGA 数据集, 肿瘤基因表达与生存分析的在线数据库^[6]。在 UALCAN 数据库中验证 *COL1A2* 在胃癌中的表达及预后。筛选条件: ①“gene: *COL1A2*”; ②“cancer type: stomach adenocarcinoma”; ③“Split patients by: Auto select best cutoff”。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 筛选出目标基因 *COL1A2*

目标基因的选择: 根据我们设置的筛选条件从 Oncomine 数据库中得到相关众多基因中, 按照中位秩次从前向后选择, 排除已有相关详细报道的基因, 最终选择 *COL1A2* 基因, *COL1A2* 基因在所有差异表达基因里中位秩次为 76.0, $P < 0.001$ (图 1)。

2.2 *COL1A2* 在常见肿瘤类型中的表达结果

图 2 显示 Oncomine 数据库中共纳入了 348 项关于 *COL1A2* 在不同肿瘤组织及对应正常组织中表达水平的研究结果, 其中关于 *COL1A2* 表达有统计学意义的研究结果有 102 项, 91 项研究结果显示 *COL1A2* 在肿瘤组织中高表达。

2.3 *COL1A2* 在胃癌中的表达结果

在 Oncomine 数据库中有 9 项研究显示 *COL1A2* 在胃癌组织和正常组织中的表达差异有统计学意义, 有 478 个样本, 包括肠型、弥漫型、混合型胃癌组织与正常组织的比较。文章分别发表于“Med Oncol”“Mol Biol Cell”“Clin Cancer”“Nucleic Acids”“Eur J Cancer”中。荟萃 9 个研究分析发现, 与胃正常组织相比, *COL1A2* 在胃癌组织中高表达, $P < 0.001$ (图 3)。

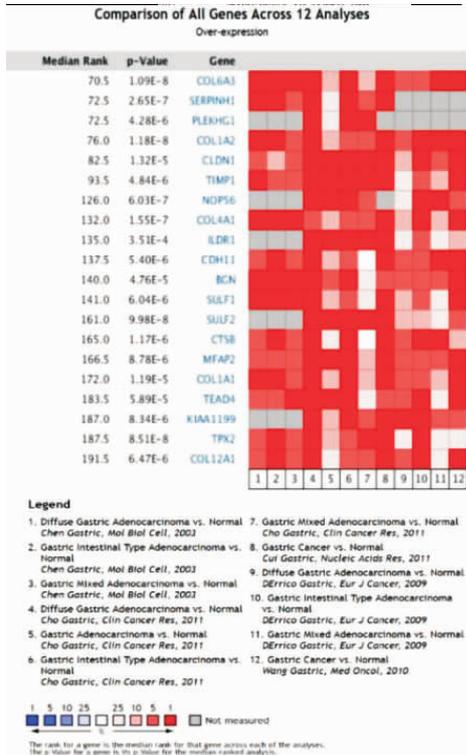


图 1 在 Oncomine 数据库中筛选出基因 COL1A2, 中位秩次 76.0

Figure 1. COL1A2 Screened from Oncomine (Median Rank 76.0)

* In the figure, gray indicates data not detected; white is equivalent to normal tissue; red that up.

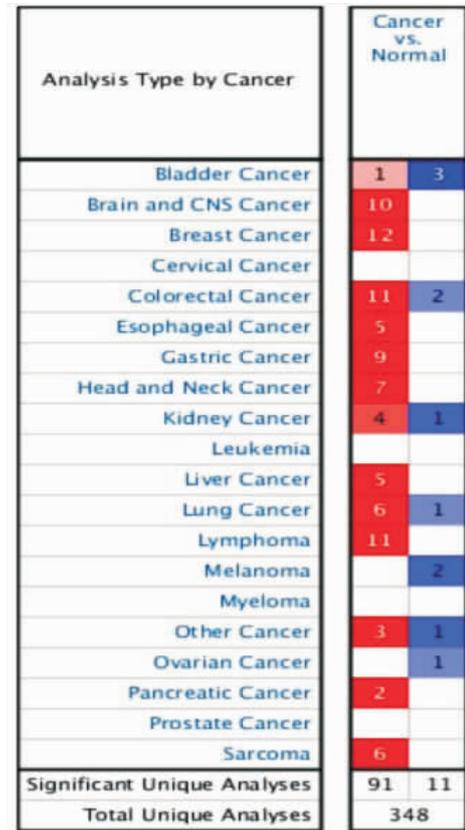


图 2 COL1A2 基因在 Oncomine 数据库中所有肿瘤研究中的表达情况

Figure 2. Expression of COL1A2 in All Cancer Studies from Oncomine

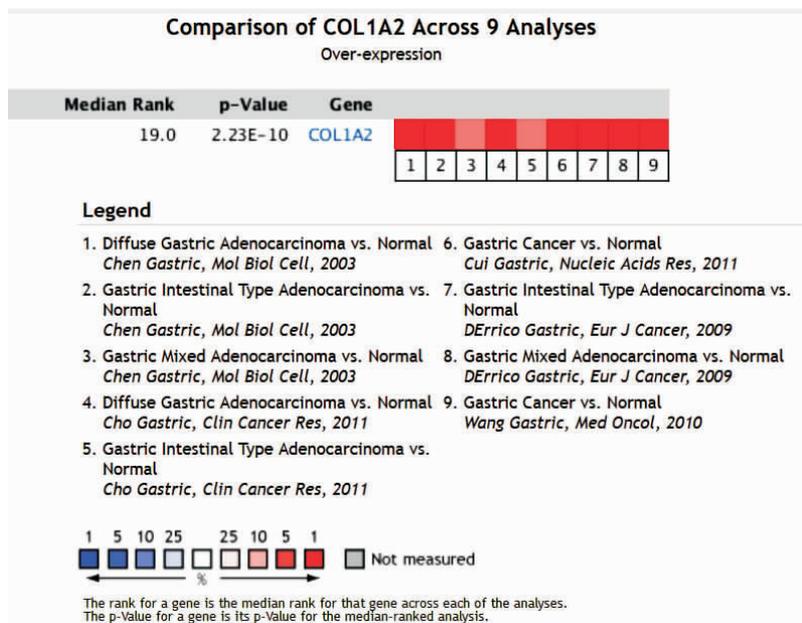


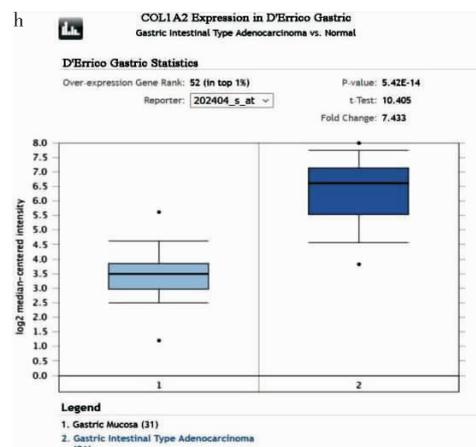
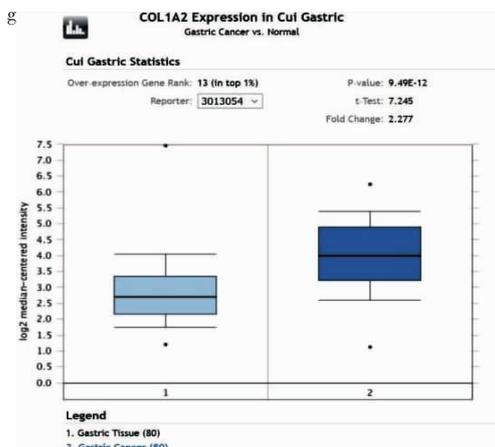
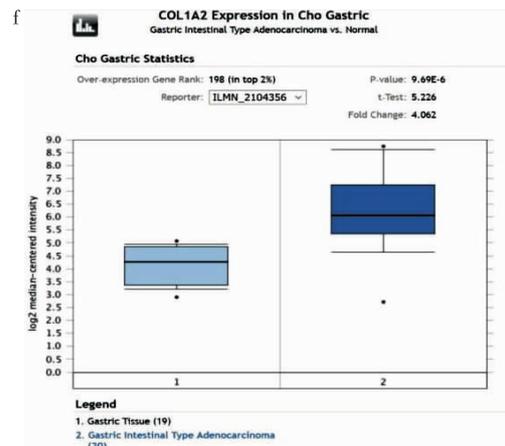
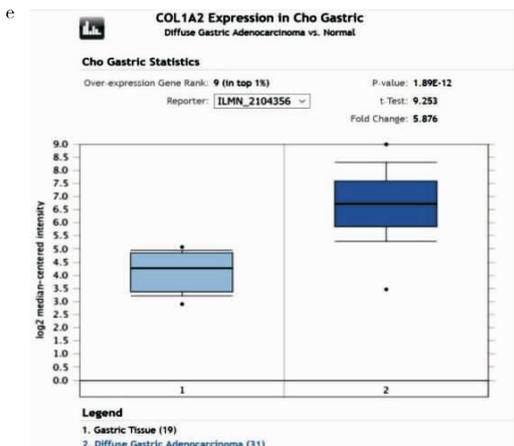
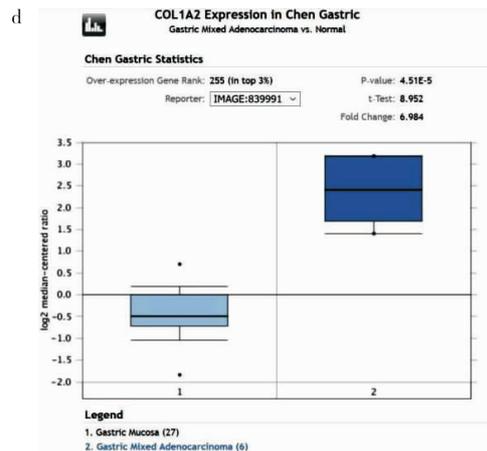
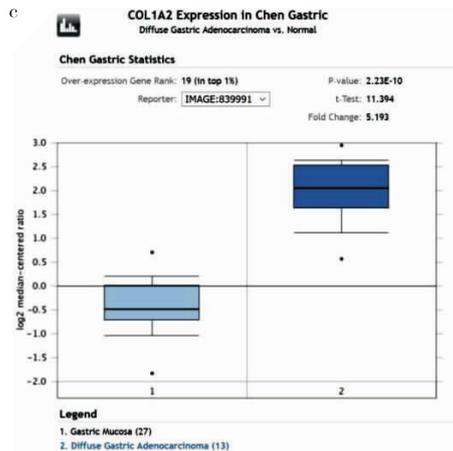
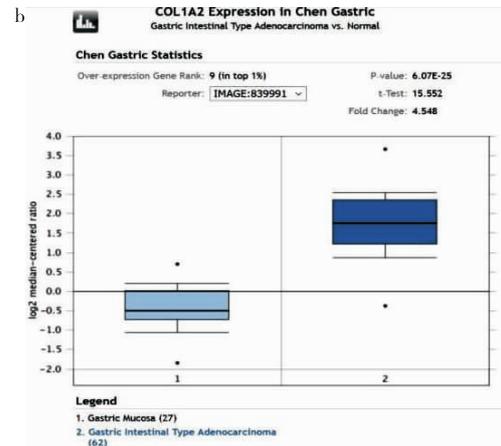
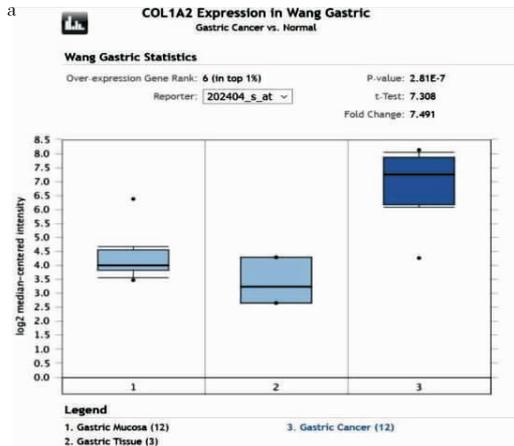
图 3 9 项研究显示 COL1A2 在胃癌组织与正常胃组织中的表达差异

Figure 3. Nine Studies Showing the Expression of COL1A2 in Gastric Cancer Tissue and Normal Gastric Tissue

2.4 COL1A2 在各胃癌基因芯片中的差异

图 4 所示为 Oncomine 数据库中 COL1A2 在不同胃癌基因芯片中的表达结果。在 Wang 等^[7]、

Chen 等^[8]、Cho 等^[9]、Cui 等^[10]、D'Errico 等^[11] 5 项研究中, COL1A2 在胃癌中的表达量均高于正常组织, 差异有统计学意义(P 值均 < 0.001)。



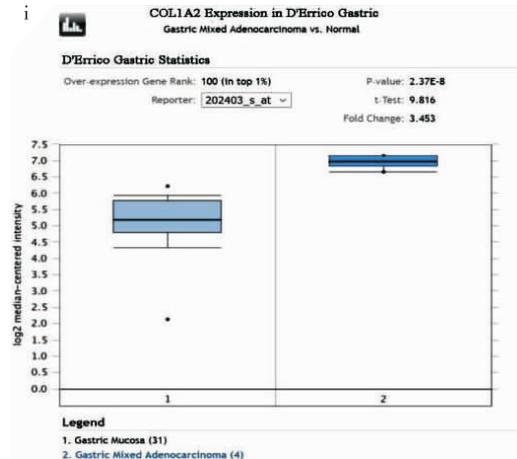


图 4 COL1A2 基因在 Oncomine 数据库中各项胃癌研究中的差异表达

Figure 4. Differential Expression of COL1A2 in Various Gastric Cancer Studies from Oncomine

a. Wang Gastric (cancer vs normal, $P=2.81E-7$) ; b. Chen Gastric (intestinal type cancer vs normal, $P=6.07E-25$) ; c. Chen Gastric (diffuse type cancer vs normal, $P=2.23E-10$) ; d. Chen Gastric (mixed type cancer vs normal, $P=4.51E-5$) ; e. Cho Gastric (diffuse type cancer vs normal, $P=1.89E-12$) ; f. Cho Gastric (intestinal type cancer vs normal, $P=9.69E-6$) ; g. Cui Gastric (cancer vs normal, $P=9.49E-12$) ; h. D'Errico Gastric (intestinal type cancer vs normal, $P=5.42E-14$) ; i. D'Errico Gastric (mixed type cancer vs normal, $P=2.37E-8$).

2.5 COL1A2 基因在胃癌中表达水平与预后关系

为了明确 COL1A2 表达与胃癌预后之间的关系,我们利用 The Kaplan Meier-Plotter (<http://kmplot.com/analysis/>) 在线数据库进行生存分析。结果显示^[12]:COL1A2 表达水平与胃癌患者总体生存时间存在相关性。与低表达组相比,COL1A2 高表

达组胃癌患者总生存时间缩短 ($P < 0.001$)。进一步亚组分析发现,COL1A2 表达水平对肠型和弥漫型胃癌患者 OS 有影响 (P 值分别为 $P < 0.001$ 和 $P = 0.001$),而在混合型胃癌患者中,其表达水平对 OS 无影响 ($P > 0.05$) (图 5)。

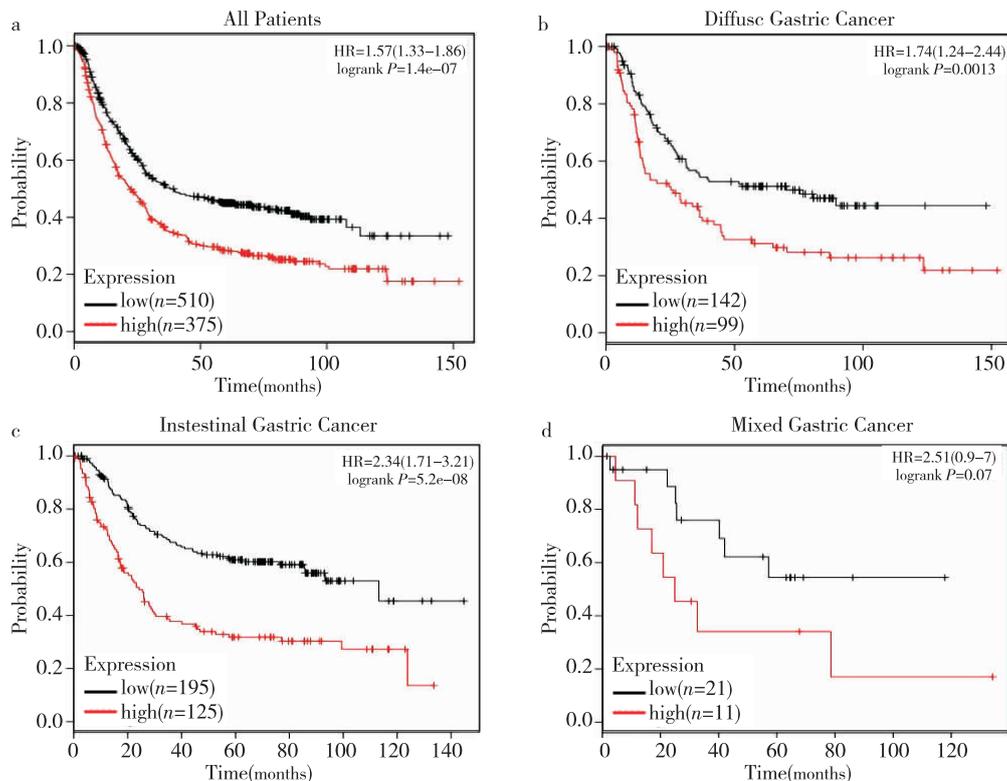


图 5 Kaplan Meier-Plotter 数据库对 COL1A2 基因在胃癌患者中的表达水平进行在线生存分析

Figure 5. Online Survival Analysis of the Expression Level of COL1A2 in Gastric Cancer Patients by Using Kaplan Meier-

Plotter

a. Effect of COL1A2 expression in gastric cancer patients on overall survival; b. Effect of COL1A2 expression in diffuse gastric cancer patients on overall survival; c. Effect of COL1A2 expression in intestinal gastric cancer patients on overall survival; d. Effect of COL1A2 expression in mixed gastric cancer patients on overall survival.

2.6 基于 TCGA 数据对 COL1A2 在胃癌中的表达及预后进行验证

UALCAN (ualcan. path. uab. edu/analysis. html) 数据库在线分析发现,与正常组织相比, COL1A2 在胃癌组织中高表达(图 6),与表达较低的患者相比,高表达 COL1A2 的胃癌患者总生存期缩短 ($P < 0.05$)。(图 7)

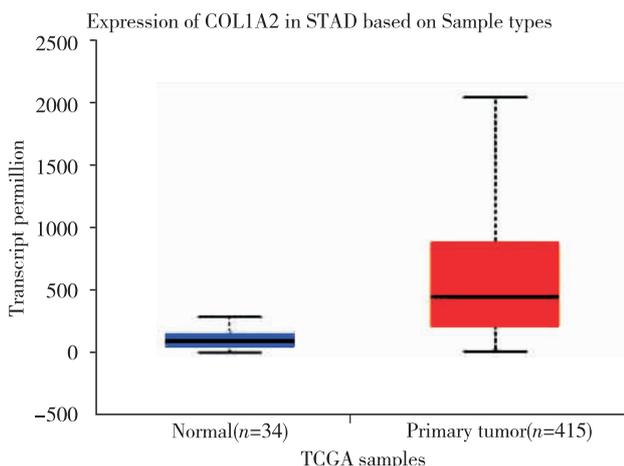


图 6 COL1A2 在 TCGA 数据集胃癌患者中的表达情况
Figure 6. Expression of COL1A2 in Gastric Cancer Patients from TCGA

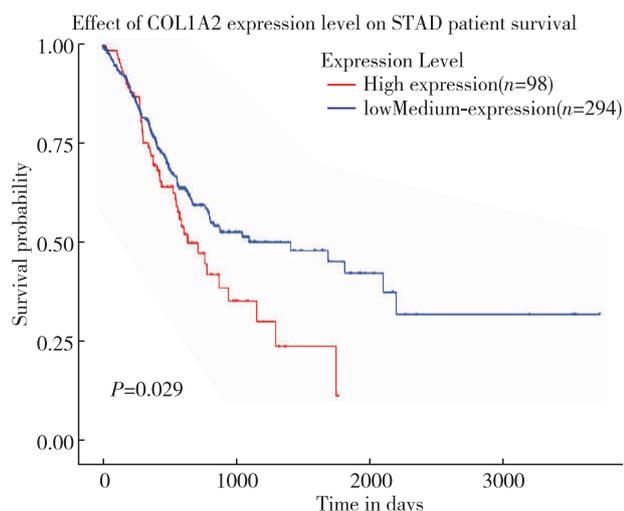


图 7 TCGA 数据集中 COL1A2 表达水平与胃癌患者生存时间的相关性分析
Figure 7. Analysis of Correlation between COL1A2 Expression Level and Gastric Cancer Patient Survival from TCGA

3 讨论

胃癌是中国常见的恶性肿瘤之一,幽门螺杆菌

是胃癌的主要危险因素,近 90% 的非贲门胃癌的发病归因于这种细菌^[13-14]。腌制食品的摄入、饮酒、吸烟也会增加胃癌的发病风险^[14-15]。随着手术技术的改进和传统放疗、化疗和新辅助治疗的实施,早期胃癌的 5 年生存率大大提高。近年来,随着分子生物学技术的发展,逐渐面市的靶向药物不仅用于晚期胃癌姑息治疗,而且在局部进展期胃癌围手术期治疗中也发挥着重要作用。因此寻找胃癌发生发展过程中的关键靶点,对于研发治疗胃癌的靶向药物具有重要的意义。

在哺乳动物细胞中, I 型胶原蛋白含量丰富,它是由 2 条 COL1A1 基因编码的 $\alpha 1$ 链和 1 条 COL1A2 基因编码的 $\alpha 2$ 链组成的三螺旋结构,螺旋之间通过氢键紧密地结合在一起^[16]。I 型胶原纤维参与形成细胞外基质,对于细胞的粘附及分化有重要作用,和正常细胞相比,肿瘤细胞间的粘附作用普遍降低,促进了肿瘤细胞的迁移^[17]。研究表明 COL1A2 基因参与头颈部癌^[18]、食管癌^[19]、肝癌^[20]、结肠癌^[21-22]、膀胱癌^[23]、肾癌^[24]、恶性黑色素瘤^[25] 等多种恶性肿瘤的增殖、转移等过程中。COL1A2 基因参与编码 I 型胶原,该基因的差异表达在人类恶性肿瘤发生发展中产生明显的胶原介导的作用,影响肿瘤细胞增殖及远处转移^[26],但其在各种肿瘤中具体的作用机制目前仍尚未明确。

Misawa 等^[18]、Brooks 等^[23] 分别发现 COL1A2 在头颈部鳞癌、膀胱癌中下调的机制是启动子区域的 CpG 高甲基化作用。CpG 高甲基化的 COL1A2 基因失活可能有助于头颈部鳞癌、膀胱癌细胞的增殖和迁移。Fang 等^[19] 发现 COL1A2 基因的高表达与食管鳞状细胞癌的发生、发展密切相关, COL1A2 mRNA 的表达水平可用作监测食管鳞癌早期发生及干预治疗效果的有用指标。Zhu 等^[20] 发现由内源性非编码 miRNAlet-7g 介导的 COL1A2 基因位点的多态性可使肝细胞肝癌风险增加 1.73 倍, COL1A2 与肝细胞肝癌的发生发展密切相关。Yu 等^[21] 发现 COL1A2 基因表达水平在结直肠癌中明显下调,其表达量与结直肠癌的分期、分化程度及淋巴结转移呈负相关 ($P < 0.05$)。在结直肠癌 SW480 和 SW620 细胞系中过表达 COL1A2 可以减弱肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭的能力。并且该研究发现 COL1A2 基因可能是通过参与 NF- κ B 途径调控结直肠癌细胞的

功能。Li 等^[27]通过定量 PCR 检测发现,胃癌组织中 *COLIA2* mRNA 表达量显著高于癌前和正常胃组织,并且发现 *COLIA2* 表达水平与肿瘤大小及侵袭深度呈正相关。Ao 等^[28]研究发现 *COLIA2* 基因沉默抑制胃癌细胞增殖,迁移和侵袭,同时通过 PI3K-Akt 信号通路促进肿瘤细胞凋亡。Rong 等^[29]对 75 例人胃癌组织进行检测发现,与正常胃组织相比,*COLIA2* 在人胃癌中高度表达。统计分析显示 *COLIA2* 表达水平与组织学类型和淋巴结状态显著相关。

尽管目前有研究发现 *COLIA2* 在胃癌患者中高表达,但由于各独立研究存在样本量大小及研究方法不一致等原因,其结论的真实性和可靠性有待考究。而对于 *COLIA2* 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。因此,基于目前研究背景,我们荟萃分析了 Oncomine 数据库中胃癌组织的基因芯片。Oncomine 数据库涵盖了 TCGA 数据、GEO 数据和目前已发表文献的 RNA 和 DNA-seq 数据,截至目前,该数据库共收集了 715 个基因表达数据集,86 733 个正常组织和癌症组织的数据,旨在挖掘新的生物标记物或新的治疗靶点^[30]。在此数据库中可根据自己的需求设定筛选和挖掘数据的条件。我们通过 Oncomine 数据库挖掘 *COLIA2* 基因在众多常见肿瘤中的表达信息,结果发现,102 项研究有统计学意义,91 项研究发现 *COLIA2* 在常见肿瘤中高表达。利用 Oncomine 数据库进一步荟萃分析证实,与胃正常组织相比,*COLIA2* 在胃癌组织中高表达,差异有统计学意义。The Kaplan-Meier Plotter 数据库 (<http://kmplot.com/analysis/>) 是目前可信度较强的预后相关分析的在线分析数据库,包含了 1 065 例胃癌样本,可对 54 675 个基因进行相关预后分析。本文通过 The Kaplan-Meier Plotter 数据库发现了 *COLIA2* 在胃癌患者中的预后价值,结果显示,*COLIA2* 的表达水平与胃癌患者的总体生存时间相关,*COLIA2* 高表达胃癌患者的总生存时间降低。亚组分析发现,*COLIA2* 表达水平与肠型、弥漫型胃癌患者 OS 呈负相关,而在混合型胃癌患者中,其表达水平对 OS 无影响。我们进一步通过基于 TCGA 数据集的 UALCAN 数据库验证了这一结论。本研究中,我们利用基因芯片数据库荟萃分析了各独立研究,样本量大,结论的可信度较强。

4 结 论

本研究基于 Oncomine 数据库分析发现,在 mR-

NA 转录水平上,与正常胃组织相比,*COLIA2* 基因在胃癌组织中高表达,进行在线生存分析发现,与 *COLIA2* 基因低表达组相比,*COLIA2* 基因高表达的胃癌患者总体生存期降低,进一步亚组分析发现,*COLIA2* 基因高表达的肠型、弥漫型胃癌患者总体生存期降低。本研究结果为胃癌的 *COLIA2* 分子机制的研究和靶向药物治疗提供了理论支持。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[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] Park YS, Son SY, Oo AM, et al. Eleven-year experience with 3000 cases of laparoscopic gastric cancer surgery in a single institution: analysis of postoperative morbidities and long-term oncologic outcomes[J]. Surg Endosc, 2016, 30(9): 3965-3975.
- [3] 李亚静,刘洪涛,张明,等. 晚期胃癌小分子靶向治疗的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(22): 2646-2649.
- [4] Haq F, Ahmed N, Qasim M. Comparative genomic analysis of collagen gene diversity[J]. 3 Biotech, 2019, 9(3): 83-87.
- [5] 罗远卫,梁敏,石波云. 胃癌相关基因的生物信息学分析及蛋白互作网络构建[J]. 现代医院, 2016, 16(10): 1418-1426.
- [6] Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, et al. UALCAN: A portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J]. Neoplasia, 2017, 19(8): 649-658.
- [7] Wang Q, Wen YG, Li DP, et al. Upregulated INHBA expression is associated with poor survival in gastric cancer[J]. Med Oncol, 2012, 29(1): 77-83.
- [8] Chen X, Leung SY, Yuen ST, et al. Variation in gene expression patterns in human gastric cancers[J]. Mol Biol Cell, 2003, 14(8): 3208-3215.
- [9] Cho JY, Lim JY, Cheong JH, et al. Gene expression signature-based prognostic risk score in gastric cancer[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(7): 1850-1857.
- [10] Cui J, Chen Y, Chou WC, et al. An integrated transcriptomic and computational analysis for biomarker identification in gastric cancer[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(4): 1197-1207.

- [11] D'Errico M, de Rinaldis E, Blasi MF, et al. Genome-wide expression profile of sporadic gastric cancers with microsatellite instability[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(3): 461-469.
- [12] Szasz AM, 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.
- [13] Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(2): 487-490.
- [14] 李道娟, 梁迪, 靳晶, 等. 上消化道恶性肿瘤流行病学趋势[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2018, 31(1): 62-68.
- [15] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens[J]. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2012, 100(Pt E): 1-538.
- [16] Bella J, Hulmes DJ. Fibrillar Collagens[J]. *Subcell Biochem*, 2017, 82(5): 457-490.
- [17] Duan W, Ma J, Ma Q, et al. The activation of beta1-integrin by type I collagen coupling with the hedgehog pathway promotes the epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2014, 14(5): 446-457.
- [18] Misawa K, Mochizuki D, Imai A, et al. Prognostic value of aberrant promoter hypermethylation of tumor-related genes in early-stage head and neck cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26087-26098.
- [19] Fang S, Dai Y, Mei Y, et al. Clinical significance and biological role of cancer-derived Type I collagen in lung and esophageal cancers[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(2): 277-288.
- [20] Zhu ZH, Jiang YT, Chen SG, et al. An insertion/deletion polymorphism in the 3' untranslated region of type I collagen $\alpha 2$ (*COL1A2*) is associated with susceptibility for hepatocellular carcinoma in a Chinese population[J]. *Cancer Genetics*, 2011, 204(5): 265-269.
- [21] Yu Y, Liu D, Liu Z, et al. The inhibitory effects of *COL1A2* on colorectal cancer cell proliferation, migration, and invasion[J]. *J Cancer*, 2018, 9(16): 2953-2962.
- [22] 芦婷婷, 邢承忠. 利用生物信息分析筛选结肠癌发生潜在基因及机制[J]. *解剖学研究*, 2018, 40(4): 257-262.
- [23] Brooks M, Mo Q, Krasnow R, et al. Positive association of collagen type I with non-muscle invasive bladder cancer progression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 82609-82619.
- [24] Ricketts CJ, Morris MR, Gentle D, et al. Genome-wide CpG island methylation analysis implicates novel genes in the pathogenesis of renal cell carcinoma[J]. *Epigenetics*, 2012, 7(3): 278-290.
- [25] Bonazzi VF, Nancarrow DJ, Stark MS, et al. Cross-platform array screening identifies *COL1A2*, *THBS1*, *TNFRSF10D* and *UCHL1* as genes frequently silenced by methylation in melanoma[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): 118-121.
- [26] 向琳, 宫美恒, 王莘, 等. 头颈部鳞状细胞癌相关基因的生物信息学分析[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(3): 381-385.
- [27] Li J, Ding YM, Li AQ. Identification of *COL1A1* and *COL1A2* as candidate prognostic factors in gastric cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 297-302.
- [28] Ao R, Guan L, Wang Y, et al. Silencing of *COL1A2*, *COL6A3* and *THBS2* inhibits gastric cancer cell proliferation, migration and invasion while promoting apoptosis through the PI3k-Akt signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 119(6): 4420-4434.
- [29] Rong L, Huang W, Tian S, et al. *COL1A2* is a novel biomarker to improve clinical prediction in human gastric cancer: integrating bioinformatics and Meta-Analysis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(1): 129-134.
- [30] Rhodes DR, Yu J, Shanker K, et al. ONCOMINE: a cancer microarray database and integrated data-mining platform[J]. *Neoplasia*, 2004, 6(1): 1-6.