

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.007

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.007>

TYMP 基因在肾透明细胞癌中的表达及临床意义

李灿萱, 林晏廷, 陈洁

(暨南大学附属第一医院泌尿外科, 广州 510632)

[摘要] 目的: 阐述胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TYMP)基因在肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)中的表达及临床意义。方法: 利用Oncomine及GEPIA数据库分析TYMP基因在正常肾组织及CCRCC组织中的表达差异; 通过GEPIA数据库进行TYMP基因表达程度与病理分期的相关性分析; 利用OncoLnc数据库对TYMP基因的表达水平与CCRCC患者生存率作Kaplan-Meier生存分析和log-rank检验; 经MethHC数据库分析CCRCC组织和正常肾组织中TYMP启动子区DNA甲基化水平的差异; 利用String-DB数据库分析与TYMP蛋白相互作用的蛋白; 最后通过The Human Protein Atlas数据库分析TYMP蛋白在正常肾组织及CCRCC组织中的表达差异。结果: 在mRNA及蛋白水平上, TYMP在CCRCC组织较正常肾组织中显著高表达, 且TYMP mRNA表达水平越高, CCRCC病理分期越高; 与TYMP基因低表达组相比, TYMP基因高表达的CCRCC患者总体生存率明显降低; CCRCC组织中TYMP启动子区DNA甲基化水平较正常组织甲基化水平显著降低; 同时, 与TYMP蛋白相关的蛋白有TK2, NT5M, CDA, UPRT, NT5C, UPP2, UMPS, TK1, UPP1和DPYD等, 主要参与嘧啶核苷的合成、分解、代谢, 转移戊糖基、蛋白质同源聚合等生物过程。结论: 大样本数据挖掘能迅速获取CCRCC组织中TYMP基因表达的相关信息, 为深入研究TYMP基因在CCRCC发生发展中的作用机制及预后奠定基础。

[关键词] 胸苷磷酸化酶; 肾透明细胞癌; 数据挖掘; 甲基化

Expression and clinical significance of TYMP in clear cell renal cell carcinoma

LI Canxuan, LI Yanting, CHEN Jie

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract **Objective:** To elucidate the expression and clinical significance of thymidine phosphorylase (TYMP) gene in clear cell renal cell carcinoma (CCRCC). **Methods:** Oncomine and GEPIA databases were used to analyze the expression of TYMP gene in normal kidney tissues and CCRCC tissues. The GEPIA database was used to analyze the relationship between the expression of TYMP gene and the pathological stage. The expression level of TYMP gene and survival rate of CCRCC patients were analyzed by Kaplan-Meier and log-rank test in OncoLnc database. The difference of DNA methylation level in TYMP promoter region between CCRCC tissue and normal

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-27

通信作者 (Corresponding author): 陈洁, Email: 568161322@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81871155)。The work was supported by National Natural Science Foundation, China (81871155).

kidney tissue was analyzed by MethHC database. The String-DB database was used to analyze the proteins with the TYMP protein. Finally, the expression of TYMP protein in normal kidney tissues and CCRCC tissues was analyzed by the Human Protein Atlas database. **Results:** At the mRNA and protein levels, TYMP was significantly higher in CCRCC tissues than that in normal kidney tissues, and the higher the expression level of TYMP mRNA, the higher the pathological stage of CCRCC. Compared with the low expression group of TYMP gene, the overall survival rate of patients with high expression of TYMP gene was significantly lower, the DNA methylation level of TYMP promoter region in CCRCC tissues was significantly lower than that in normal tissues. TYMP related proteins were TK2, NT5M, CDA, UPRT, NT5C, UPP2, UMPS, TK1, UPP1 and DPYD, which were involved in the synthesis, decomposition, metabolism, transfer of pentose groups, protein homopolymerization and other biological processes. **Conclusion:** Large sample data mining can quickly obtain the relevant information of TYMP gene expression in CCRCC tissues, which lays a foundation for further study on the mechanism and prognosis of TYMP gene in the development of CCRCC.

Keywords thymidine phosphorylase; clear cell renal cell carcinoma; data mining; methylation

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是来源于肾小管上皮细胞的恶性肿瘤, 占成人恶性肿瘤的3%~5%, 其中肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)是最常见的病理亚型, 约占RCC的75%^[1-2]。RCC患者对放化疗不敏感, 目前最主要的治疗手段是肾切除术, 但25%~30%的RCC患者诊断时已是局部晚期或转移性肾癌, 而且术后复发率高达20%~40%^[3-6], 对于复发及转移RCC患者, 治疗手段有限且疗效不佳^[7]。尽管分子靶向治疗已取得一定进展, 但仅有20%~40%的CCRCC患者对靶向治疗药物敏感, 高风险患者对靶向治疗药物无明显效果^[8]。因此, 寻找CCRCC诊断、治疗的新靶向生物标志物, 对延长并改善CCRCC患者生存预后十分重要。

胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TYMP)基因定位于22q13.33区域, 主要分布于胃、阑尾、结肠、肺、脾、淋巴结等器官, 肾脏组织中表达较低, 该基因编码血管生成因子, 可促进体内血管生成并刺激多种内皮细胞的体外生长, 在肿瘤的生长、侵袭和转移中发挥重要作用。目前已有研究^[9-10]指出TYMP的表达可能与CCRCC的发生、发展有关, 但由于研究方法、样本例数及人群的差异, 尚不能评价其结论一致性。本研究旨在利用现有的各种肿瘤生物信息数据库, 通过数据挖掘分析TYMP基因在CCRCC中的表达及预后中的意义。

1 材料与方法

1.1 Oncomine 数据库

Oncomine数据库(<https://www.oncomine.org>)

是一个公共基因库, 可用于比较癌症和正常组织的基因差异表达, 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^[11]。在本研究中设置的检索条件, 包括: 1) Gene, TYMP; 2) Analysis Type, Cancer vs. Normal Analysis; 3) Cancer Type, Clear Cell Renal Cell Carcinoma; 4) Data Type, mRNA; 5) Threshold By, P-value < 1E-4; Fold Change > 2; Gene Rank, Top 10%。

1.2 GEPIA 数据库

GEPIA数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn>)是由北京大学研制开发可用于在线分析基因在癌症和正常组织中差异表达的数据库, 包含来自TCGA和GTEx项目的9 736个肿瘤和8 587个正常样品的RNA测序表达数据, 共33种恶性肿瘤^[12]。本研究使用GEPIA数据库验证Oncomine数据库的分析结果, 并进一步分析TYMP基因表达程度与病理分级的相关性。

1.3 OncoLnc 数据库

OncoLnc数据库(<http://www.oncolnc.org>)是一种交互式探索生存相关性的工具, 可以用于下载与mRNA, miRNA或lncRNA的表达数据相关的临床数据, 该数据库包含来自肿瘤基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)进行的21项癌症研究的8 647名患者的生存数据, 以及来自TCGA的mRNA和miRNA的RNA-SEQ表达, 以及来自MiTranscriptome beta的lncRNA表达^[13]。在检索窗口输入TYMP, 高表达组与低表达组都设置为50%, 最终得到261例TYMP基因高表达样本,

261例TYMP基因低表达样本,对患者总生存期(overall survival, OS)进行Kaplan-Meier分析。

1.4 MethHC 数据库

MethHC数据库(<http://methhc.mbc.nctu.edu.tw>)是关于肿瘤基因表达和DNA甲基化的综合数据库,其中包含18个人正常和肿瘤组织中的DNA甲基化和mRNA/miRNA表达谱^[14]。本研究通过MethHC数据库分析TYMP基因DNA启动子区在CCRCC组织和正常肾组织中的甲基化水平,设置检索条件如下:1)Search by, gene; 2)Cancers, KIRC; 3)Gene region, Promoter; 4)Select a methylation level evaluation method, Average; 5)Gene search, TYMP。

1.5 String-DB 数据库

String-DB数据库(<https://string-db.org>)是分析生物学基因或蛋白相互作用的检索工具,包含已证实的和可以预测的蛋白质-蛋白质相互作用的生物数据库和网络资源^[15]。本研究通过该数据库分析与TYMP相互作用的蛋白,设置的检索条件,包括:1)Protein Name, TYMP; 2)Organism, Homo sapiens; 3)Minimum required interaction score, medium confidence (0.400); 4)Max number of Interactors, no more than 10 interactors。

1.6 The Human Protein Atlas

人类蛋白质表达图谱(The Human Protein Atlas, <https://www.proteinatlas.org/>)是应用抗体的方法检查蛋白质在组织及细胞系内的分布及表达,也可用于分析正常组织及肿瘤组织的蛋白表达差异^[16-18];在检索窗口输入TYMP,然后选择Renal cancer。

2 结果

2.1 Oncomine 数据库中 TYMP mRNA 在正常肾组织以及 CCRCC 组织中的表达差异

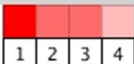
在Oncomine数据库设置的检索条件下,得到来自3个子数据库Beroukhim Renal, Gumz Renal以及Lenburg Rana的4项研究,荟萃分析4项研究的结果发现:与正常肾组织(对照组)相比, TYMP mRNA在CCRCC中呈现高表达,中位表达数值为307.5.0($P=1.26 \times 10^{-6}$,图1)。分别对这3个子数据库的研究进行箱式图分析,结果均显示:相较于

正常肾组织, TYMP mRNA在CCRCC组织中的表达量显著升高(图2)。其中Beroukhim Renal有70个样本, 12 624个被检基因,在遗传性CCRCC中, TYMP在过表达基因中排第72位($P=1.30E-14$, Fold Change=2.629);在非遗传性CCRCC中, TYMP在过表达基因中排第171位($P=3.54E-10$, Fold Change=2.612)。Gumz Renal中有20个样本, 12 624个被检基因, TYMP在过表达基因中排第444位($P=2.51E-6$, Fold Change=2.590)。Lenburg Rana中有18个样本, 17 779个被检基因, TYMP在过表达基因中排第676位($P=4.82E-4$, Fold Change=2.093)。

Comparison of TYMP Across 4 Analyses

Over-expression

Median Rank	p-Value	Gene
307.5	1.26E-6	TYMP



1. Hereditary Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal
Beroukhim Renal, Cancer Res, 2009
2. Non-Hereditary Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal
Beroukhim Renal, Cancer Res, 2009
3. Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal
Gumz Renal, Clin Cancer Res, 2007
4. Renal Cell Carcinoma Type: Clear Cell Renal Cell Carcinoma
Yusenko Renal, BMC Cancer, 2009

图1 4项研究显示TYMP基因在CCRCC组织与正常肾组织中表达差异

Figure 1 Four studies showed differences in expression of TYMP gene between

2.2 GEPIA 数据库中 TYMP mRNA 在正常肾组织及 CCRCC 组织中的表达差异

利用GEPIA分析TCGA数据库来源的595个样本,其中正常肾组织72例,CCRCC组织523例。TYMP mRNA在CCRCC组织中的表达量明显较正常肾组织中高($P<0.05$,图3),与Oncomine数据库的结果相符。同时在GEPIA使用TCGA数据库分析TYMP表达程度与CCRCC病理分级的关系,结果显示:TYMP表达水平与CCRCC病理分级呈正相关($P=1.04e-5$,图4)。

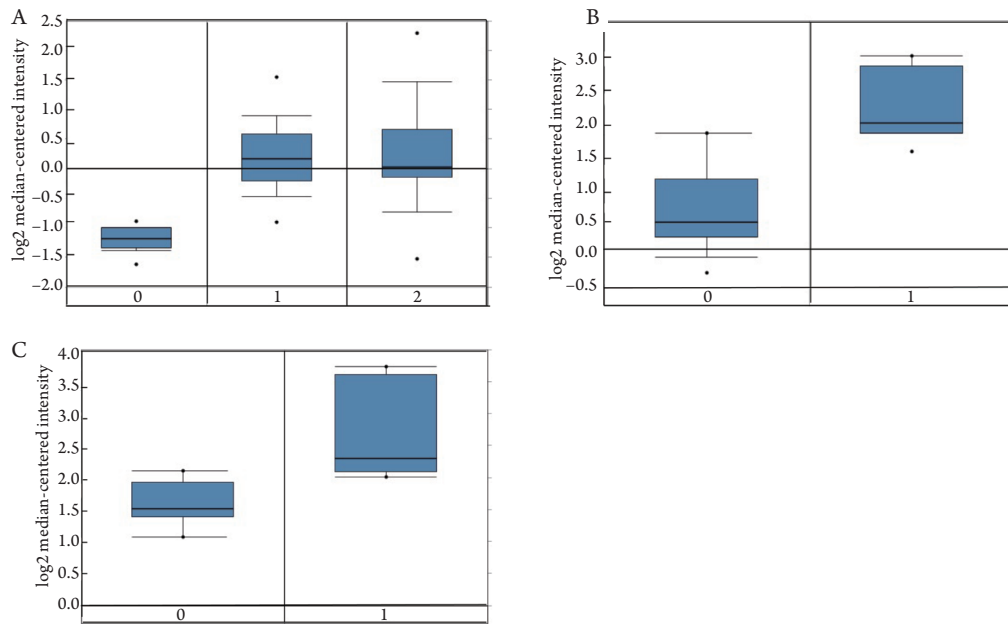


图2 Oncomine 数据库各子数据库中TYMP mRNA在正常肾组织和CCRCC组织的表达差异

Figure 2 Differences in expression of TYMP mRNA between CCRCC tissues and normal kidney tissues in each sub-database of the Oncomine database

(A) Beroukhim Renal 数据集。0: 正常肾组织; 1: 遗传性ccRCC组织; 2: 非遗传性ccRCC组织。(B) Gumz Renal 数据集。0: 正常肾组织; 1: CCRCC组织。(C) Lenburg Renal 数据集。0: 正常肾组织; 1: ccRCC组织。
 (A) Beroukhim Renal dataset. 0: normal renal tissues; 1: hereditary CCRCC tissues; 2: non-hereditary CCRCC tissues. (B) Gumz Renal dataset. 0: normal renal tissues; 1: CCRCC tissues. (C) Lenburg Renal dataset. 0: normal renal tissues; 1: CCRCC tissues.

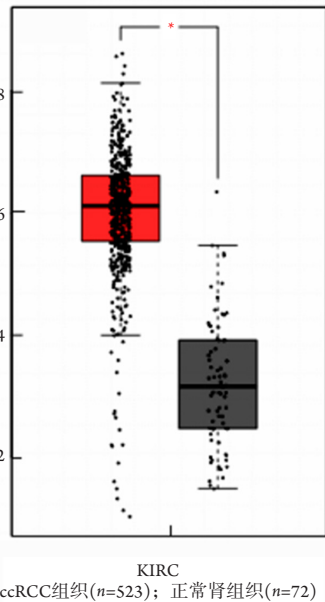


图3 TCGA 数据库中TYMP mRNA在CCRCC组织和正常肾组织的表达差异

Figure 3 Differences in expression of TYMP mRNA between CCRCC tissues and normal kidney tissues in the TCGA database

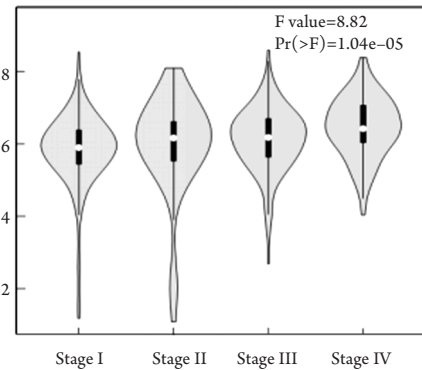


图4 GEPIA数据库中TYMP mRNA 表达与CCRCC病理分期的关系

Figure 4 Relationship between TYMP mRNA expression and pathological stage of CCRCC in GEPIA database

2.3 TYMP 表达程度对 CCRCC 患者预后的生存分析

对 OncoLnc 数据库中 CCRCC 数据集进行 Kaplan-Meier 分析, 结果显示: TYMP 基因 mRNA 的表达量对 CCRCC 患者总生存时间有显著影

响。与TYMP基因低表达组相比, TYMP基因高表达的CCRCC患者总体生存率明显降低(Log rank $P=0.00122$)(图5)。

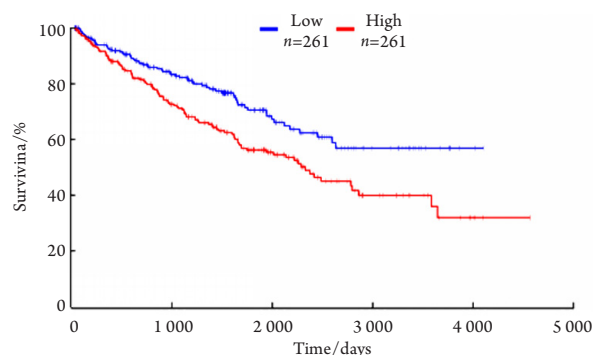


图5 OncoLnc数据库CCRCC数据集中TYMP表达量与患者预后的生存分析

Figure 5 Survival analysis of TYMP expression level and prognosis with CCRCC patients in OncoLnc database

2.4 TYMP 启动子区 DNA 甲基化水平分析

在MethHC中, TYMP有NM_001113755, NM_001113756及NM_001953共3个转录模板, 其中最主要的转录模板是NM_001953(图6), CCRCC

组织中TYMP启动子区DNA甲基化水平较正常肾组织甲基化水平显著降低($P<0.005$)。

2.5 与 TYMP 蛋白相互作用的蛋白质

按照前述条件输入, 得到图7, PPI富集($P=1.0e-16$), 相互作用节点数为11个。在PPI网络中与TYMP相互作用(score>0.400)的有胸苷激酶2(TK2)、线粒体5', 3'-核苷酸酶(NT5M)、胞苷脱氨酶(CDA)、尿嘧啶磷酸核糖转移酶(UPRT)、细胞质5', 3'-核苷酸酶(NT5C)、尿苷磷酸化酶2(UPP2)、尿苷单磷酸合成酶(UMPS)、胸苷激酶1(TK1)、尿苷磷酸化酶1(UPP1)和二氢嘧啶脱氢酶(DPYD), 主要参与的生物过程有嘧啶核苷的合成、分解、代谢, 转移戊糖基、蛋白质同源聚合等。

2.6 TYMP 蛋白在正常肾组织及 CCRCC 组织中的表达差异

在The Human Protein Atlas数据库中, 使用抗体CAB002518和HPA001072从蛋白质表达水平上分析TYMP在正常肾组织与CCRCC组织中的表达情况(图8), 发现在正常肾小球中分布极少, 未检测出, 在肾小管中“低”表达。在典型肾透明细胞癌中呈“高”表达, 从蛋白质水平上进一步验证TYMP在肾透明细胞癌中较正常肾组织高表达。

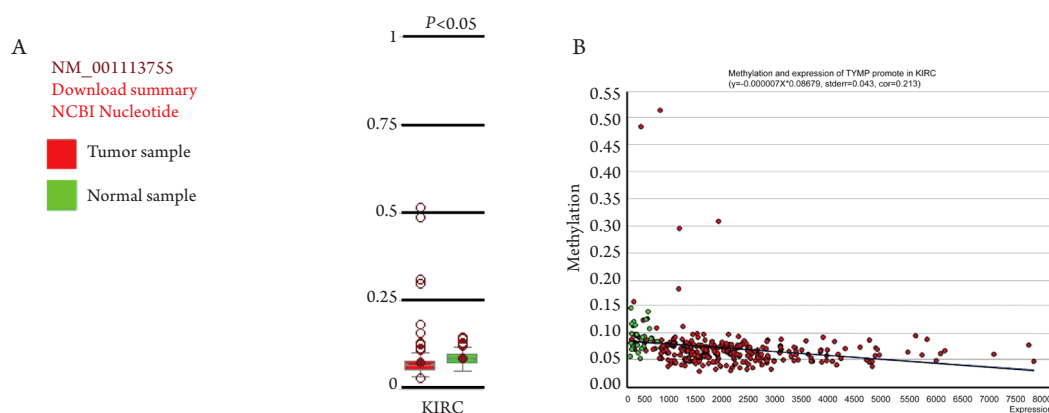


图6 TYMP基因NM_001953转录本在CCRCC组织和正常肾组织中的甲基化水平

Figure 6 TYMP gene methylation level of NM_001953 transcripts was different in CCRCC and normal tissues

(A)正常肾组织和CCRCC甲基化水平比较; (B)CCRCC中TYMP启动子区域甲基化。

(A) Comparison of normal kidney tissue and CCRCC methylation levels; (B) CCRCC TYMP promoter region methylation.

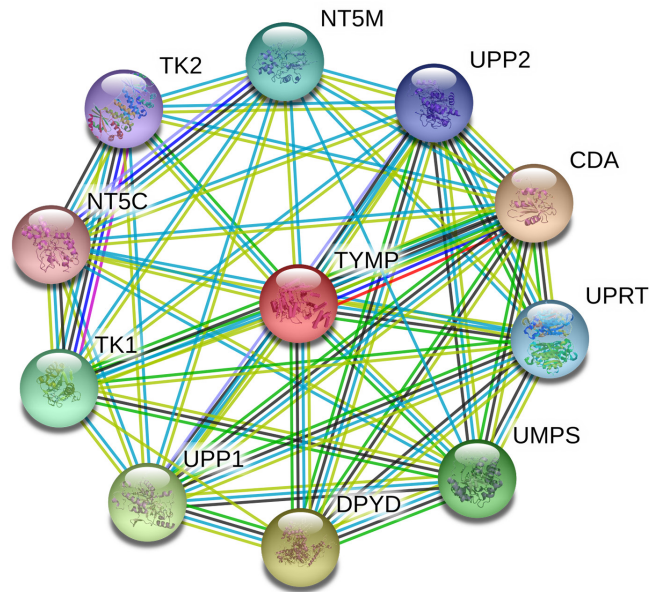


图7 TYMP蛋白交互作用网络图

Figure 7 TYMP protein-protein interaction network diagram

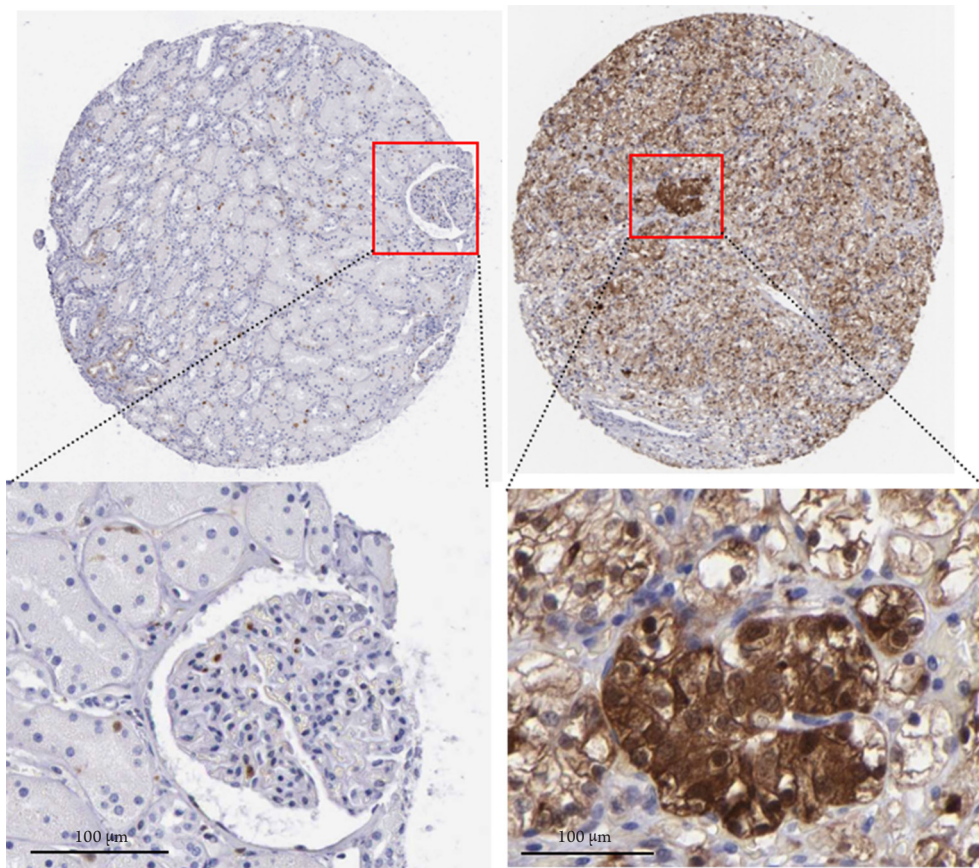


图8 TYMP蛋白在正常肾组织(A)及CCRCC组织(B)中的差异表达(免疫组织化学染色)

Figure 8 Differential expression of TYMP protein in normal kidney tissues (A) and CCRCC tissues (B) (immunochemistry staining)

3 讨论

RCC是泌尿系统中恶性程度较高的肿瘤,在泌尿外科肿瘤中仅次于膀胱癌。男女发病率有明显差别,约为2:1。其中CCRCC是RCC最常见的病理亚型^[1-2]。近年来,RCC发病率有所上升,在美国,2018年预计新发RCC患者约65 340例,预计死亡约10 010例^[1]。中国癌症数据^[19]统计显示:2015年估计新发RCC患者约66 800例,预计死亡约23 400例。RCC患者对放化疗不敏感,目前主要依赖外科治疗手段,但仍存在复发率高和预后差的问题^[20-22]。因此,探索CCRCC相关基因及其表达情况,寻找新的肿瘤基因靶向治疗对CCRCC患者有重要意义。

1985年,人们发现了血小板衍生内皮细胞生长因子(platelet derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF),其基因定位于22q13.33区域,是由两条多肽链构成的同源二聚体。现已证实, TYMP与PD-ECGF为同一种因子,具有完全相同的氨基酸序列。TYMP具有高度靶细胞特异性,仅作用于内皮细胞,其编码血管生成因子,可促进体内血管生成并刺激多种内皮细胞的体外生长,在肿瘤的生长、侵袭和转移中发挥重要作用。大量证据^[23-24]表明:TYMP是5-氟尿嘧啶(5-FU)代谢途径中的关键酶,可通过催化5-FU前体药物的活性起抗肿瘤作用,因此TYMP表达可影响5-FU前体药物的治疗效果。但研究^[25]显示TYMP又具有诱导血管生成作用,它可以催化胸苷可逆磷酸化为胸腺嘧啶和2-脱氧-D-核糖-1-磷酸,在嘧啶的补救途径中起关键作用,并确保足够的嘧啶核苷酸用于DNA修复和复制;但同时其产物2-脱氧-D-核糖-1-磷酸去磷酸化后生成的2-脱氧-D-核糖具有血管生成和趋化内皮细胞活性^[26]。此外, TYMP也可以通过诱导血管生成因子白细胞介素-8(IL-8),碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的产生促进内皮细胞的迁移和侵袭^[27]。另外,研究^[28]发现:TYMP高表达的肿瘤组织中基质蛋白酶活性增强,基质蛋白酶可以促进细胞外基质和基底膜的降解,加强肿瘤的侵袭和转移。

文献^[28-32]报道:TYMP与食管癌、结直肠癌、胃癌、肺癌、肝癌等多种恶性肿瘤相关,在这些实体肿瘤中的表达与活性要异常高于癌旁正常组织,且与预后不良有关,其具体机制仍在进一步研究中。目前已有研究^[9-10]指出TYMP的表达

可能与CCRCC的发生、发展有关,但由于独立研究存在样本量小、人群差异等原因容易出现抽样误差,尚不能评价其结论一致性。本研究通过挖掘多个公共数据库,以大数据分析TYMP基因在CCRCC中的表达及临床意义,减少了小样本研究的实验误差,增加了研究的可靠性。

随着大数据时代的到来,综合分析公开数据库的海量数据为实验研究提供了重要的手段。本研究首先通过Oncomine数据库对来自3个子数据库Beroukhim Renal, Gumz Renal及Lenburg Renal的4项研究进行荟萃分析,结果显示:与正常肾组织比较, TYMP mRNA在CCRCC组织中高表达; GEPIA数据库中的TCGA数据也与Oncomine相似;同时利用The Human Protein Atlas数据库从蛋白水平进一步验证TYMP在CCRCC中较正常肾组织高表达;然后通过GEPIA数据库分析TYMP mRNA表达量与CCRCC临床病理分期的关系后发现: TYMP mRNA的表达与CCRCC患者的临床病理分期有统计学意义, TYMP表达水平越高,其临床病理分期越高,肿瘤进展越快,提示预后不良;其次利用OncoLnc数据库中CCRCC数据集进行Kaplan-Meier分析,结果显示TYMP基因高表达的CCRCC患者总体生存率明显低于低表达患者;然后经MethHC数据库分析CCRCC组织和正常肾组织中TYMP基因DNA启动子区甲基化水平的差异,结果显示在CCRCC组织中TYMP启动子区DNA甲基化水平较正常组织甲基化水平显著降低。表观遗传学是调控肿瘤发生发展的重要机制之一,最常见的方式为甲基化。研究^[33]表明:癌基因启动子区的低甲基化将导致染色体不稳定,与基因的激活和转录密切相关。因此推测TYMP启动子区DNA低甲基化水平在CCRCC的发生发展中起重要作用;最后通过String-DB数据库挖掘与TYMP相互作用的蛋白质,结果显示TYMP可能与TK2, NT5M, CDA, UPRT, NT5C, UPP2, UMPS, TK1, UPP1和DPYD等蛋白存在相互作用。结合文献^[34]报道发现:CDA是胞苷脱氨酶蛋白家族的成员,可以作为增强RCC癌基因转录的脱甲基酶,促进RCC的发生发展和转移。因此推测CDA可能与TYMP启动子区域低甲基化存在密切关系,具体机制需进一步实验验证。

综上所述,本研究通过挖掘肿瘤基因数据库,发现TYMP基因在CCRCC组织中高表达且与患者预后不良有关,为后续研究CCRCC抗肿瘤靶向治疗提供新的依据和线索。本研究所得结果均

来自基因芯片数据库, 实为一种探索性研究, 研究从mRNA及蛋白水平分析TYMP在CCRC中的表达, 但并未对该基因在mRNA的表达量上进行确定, 故存在一定的局限性; 其次在蛋白水平上检索获得的数据较少, 后期需要更多的临床样本结合免疫组织化学进一步分析TYMP蛋白水平上的表达及分布情况。

参考文献

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, et al. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1): 10-17.
- Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease[J]. *Urol Clin North Am*, 2003, 30(4): 843-852.
- Sánchez-Gastaldo A, Kempf E, González Del Alba A, et al. Systemic treatment of renal cell cancer: A comprehensive review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 60: 77-89.
- Bedke J, Gauler T, Grünwald V, et al. Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma[J]. *World J Urol*, 2017, 35(2): 179-188.
- Brown C. Targeted therapy: An elusive cancer target [J]. *Nature*, 2016, 537(7620): S106-S108.
- Barata PC, Rini BI. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(6): 507-524.
- Duensing S, Hohenfellner M. Adjuvant therapy for renal-cell carcinoma: settled for now[J]. *Lancet*, 2016, 387(10032): 1973-1974.
- Huang X, Wang L, Chen Y, et al. Poor prognosis associated with high levels of thymidine phosphorylase and thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma[J]. *Urol Int*, 2017, 98(2): 162-168.
- 黄兴, 王磊, 石洪波, 等. 血小板衍化内皮细胞生长因子在肾细胞癌中的表达及预后意义[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(44): 3127-3130.
HUANG Xing, WANG Lei, SHI Hongbo, et al. Expression and clinical significance of thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor in renal cell carcinoma[J]. *National Medical Journal of China*, 2011, 91(44): 3127-3130.
- 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.
- Tang Z, Li C, Kang B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W98-W102.
- Anaya J. OncoLnc: linking TCGA survival data to mRNAs, miRNAs, and lncRNAs [J]. *PeerJ Comput Sci*, 2016, 2: e67.
- Huang WY, Hsu SD, Huang HY, et al. MethHC: a database of DNA methylation and gene expression in human cancer[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(Database issue): D856-D861.
- Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D362-D368.
- Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome[J]. *Science*, 2015, 347(6220): 1260-1291.
- Thul PJ, Akesson L. A subcellular map of the human proteome [J]. *Science*, 2017, 356(6340): eaal3321.
- Uhlen M, Oksvold P, Fagerberg L, et al. Towards a knowledge-based Human Protein Atlas[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(12): 1248-1250.
- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32.
- Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma[J]. *Lancet*, 2009, 373(9669): 1119-1132.
- Koul H, Huh JS, Rove KO, et al. Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review[J]. *Am J Cancer Res*, 2011, 1(2): 240-254.
- Ather MH, Masood N, Siddiqui T. Current management of advanced and metastatic renal cell carcinoma[J]. *Urol J*, 2010, 7(1): 1-9.
- 高庆, 刘剑, 张继民. 结直肠癌组织胸苷磷酸化酶表达临床意义研究的现状[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(1): 76-80.
GAO Qing, LIU Jian, ZHANG Jimin. Clinical significances of thymidine phosphorylase expressed in colorectal cancer tissue[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2012, 19(1): 76-80.
- 李海聪, 雷建, 刘倩雯, 等. 直肠癌胸苷磷酸化酶表达与卡培他滨疗效相关性研究 [J]. *医学理论与实践*, 2014, 27(6): 706-707.
LI Haicong, LEI Jian, LIU Qianwen, et al. Correlation research of thymidine phosphorylase expression in colorectal cancer and efficacy of capecitabine[J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*, 2014, 27(6): 706-707.
- Esteban-Gamboa A, Balzarini J, Esnouf R, et al. Design, synthesis, and enzymatic evaluation of multisubstrate analogue inhibitors of *Escherichia coli* thymidine phosphorylase[J]. *J Med Chem*, 2000, 43(5): 971-983.
- Akiyama S, Furukawa T, Sumizawa T, et al. The role of thymidine phosphorylase, an angiogenic enzyme, in tumor progression[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(11): 851-857.
- Bijnsdorp IV1, Capriotti F, Kruyt FA, et al. Thymidine phosphorylase in cancer cells stimulates human endothelial cell migration and invasion by the secretion of angiogenic factors[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(7): 1185-1192.
- Zhang Q, Zhang Y, Hu X, et al. Thymidine phosphorylase promotes metastasis and serves as a marker of poor prognosis in hepatocellular

- carcinoma[J]. *Lab Invest*, 2017, 97(8): 903-912.
29. Zhang Q, Zhang Y, Hu X, et al. Prognostic value of TP/PD-ECGF and thrombocytosis in gastric carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(7): 568-573.
30. Kimura Y, Yoshizawa T, Morohashi H, et al. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor, thymidine phosphorylase and microvessel density in colorectal cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2): 1551-1557.
31. Shimada H, Takeda A, Shiratori T, et al. Prognostic significance of serum thymidine phosphorylase concentration in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2002, 94(7): 1947-1954.
32. Nakajima T, Yasufuku K, Suzuki M, et al. Thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidine phosphorylase, orotate phosphoribosyltransferase mRNA expression in lung cancer metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a pilot study[J]. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12(5): 293-297.
33. 汪炎, 牛朝诗. DNA甲基化及其调控与肿瘤 [J]. *临床与病理杂志*, 2013, 33(5): 394-398.
WANG Yan, NIU Chaoshi. DNA methylation and the regulation of tumor[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2013, 33(5): 394-398.
34. Hu J, Guan W, Liu P, et al. Endoglin is essential for the maintenance of self-renewal and chemoresistance in renal cancer stem cells[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(2): 464-477.

本文引用: 李灿植, 林晏廷, 陈洁. TYMP基因在肾透明细胞癌中的表达及临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4): 849-857. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.007

Cite this article as: LI Canxuan, LI Yanting, CHEN Jie. Expression and clinical significance of TYMP in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(4): 849-857. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.007