

基于生物信息数据库分析 *TEFM* 基因在 DLBCL 中表达研究

何 冰¹, 梅 雯¹, 孙晓梅¹, 孙如丽¹, 赵 楠¹, 温莺璇¹, 熊 伟², *赵 一¹

(1. 楚雄州人民医院病理科, 云南, 楚雄 675000; 2. 大理大学基础医学院, 云南, 大理 671000)

摘要: 为了探讨线粒体延伸因子 *TEFM* 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 DLBCL 中的表达, 初步研究其表达与 DLBCL 患者的临床特征及预后的关系, 从数据库中下载关于 DLBCL 患者 *TEFM* mRNA 二代测序数据及临床病理资料, 分析 *TEFM* 转录水平与临床病理参数的相关性及其预后价值。结果显示 *TEFM* 在 DLBCL 组织中均较正常淋巴组织显著高表达, mRNA 表达水平与预后无显著相关性 ($P > 0.05$), 其表达水平在 DLBCL 患者不同病理分期中的表达无显著差异 ($P > 0.05$)。多因素分析结果显示, *TEFM* 表达水平和种族是影响 DLBCL 患者预后的独立因素。*TEFM* 基因表达水平与 *SUZ12P1*、*SNHG10*、*METTL17* 和 *BCS1L* 基因表达水平呈正相关 ($P < 0.05$)。数据库中荟萃了 *TEFM* mRNA 在 DLBCL 组织中表达的相关信息, 证实 *TEFM* mRNA 在 DLBCL 组织中呈高表达, 但其表达水平与 DLBCL 患者预后无明显关联。

关键词: *TEFM*; 弥漫大 B 淋巴瘤; ONCOMINE; GEPIA; TCGA; 数据库

中图分类号: R735.9

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1674-8085.2022.02.008

EXPRESSION OF *TEFM* GENE IN DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA BASED ON BIOINFORMATICS DATABASE

HE Bing¹, MEI Wen¹, SUN Xiao-mei¹, SUN Ru-li¹, ZHAO Nan¹, WEN Yin-xuan¹, XIONG Wei², *ZHAO Yi¹

(1. Department of Pathology, Chuxiong People's Hospital, Chuxiong, Yunnan 675000, China;

2. College of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

Abstract: To explore the expression of (Mitochondrial transcription elongation factor (*TEFM*) in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) based on the cancer genome atlas (TCGA) and Oncomine datasets. Furthermore, to elucidate the correlation between the expression of *TEFM* mRNA and the clinicopathological parameters of DLBCL. The expression data of *TEFM* and its clinical information in DLBCL were downloaded from TCGA and Oncomine database. Then the relationship between the expression of *TEFM* and clinicopathological characteristics and the prognostic value of *TEFM* were analyzed. The *TEFM* mRNA expression level in DLBCL was higher than that in normal tissues. Moreover, the survival rate of DLBCL patients in GEPIA database was analyzed. There were no differences about the survival time between the patients with low *TEFM* expression and high *TEFM* expression. There also were no significant differences about the mRNA expression levels of *TEFM* in different pathological stages in DLBCL patients ($P > 0.05$). Multi-factor analysis showed that *TEFM* expression levels and ethnicity were independent factor to the prognosis of DLBCL patients. The mRNA expression levels of *TEFM* were positively associated with the *SUZ12P1*, *SNHG10*, *METTL17* and *BCS1L*. The database contained

收稿日期: 2021-08-06; 修改日期: 2021-10-16

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81560458); 云南省教育厅科学研究基金项目(2021J0376)

作者简介: 何 冰(1987-), 女, 云南楚雄州人, 主治医师, 主要从事分子病理学研究(E-mail:329881525@qq.com);

*赵 一(1975-), 男, 云南楚雄州人, 副主任医师, 主要从事分子病理学研究(E-mail:yinlihua930@163.com).

information on the expression of *TEFM* gene in DLBCL, confirming that *TEFM* gene was highly expressed in DLBCL tissues. However, the expression of *TEFM* mRNA was not significantly associated with the prognosis of patients with DLBCL.

Key words: *TEFM*; DLBCL; ONCOMINE; GEPIA; TCGA; database

恶性淋巴瘤(Malignant lymphoma, ML)为一种较为常见的恶性血液肿瘤, 占有恶性肿瘤的3%~4%, 包括霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma, NHL), 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是NHL最常见的类型, 是一种具有侵袭性和异质性的恶性肿瘤^[1]。有研究根据基因表达谱将DLBCL分为三种亚型, 生发中心B细胞型(germinal center B-cell like, GCB)、活化的B细胞型(activated B-cell-like, ABC)、及未能确定细胞来源的第三型^[2]。Hans等^[3]人根据免疫染色把后两者统称为非生发中心来源(Non-Germinal center B-cell like, Non-GCB)。有研究认为GCB-DLBCL的预后比ABC-DLBCL较好, 两种类型发病机制不同, 治疗方案也不尽相同, 到目前为止, DLBCL的发病机制未明^[4-5]。近年来DLBCL相关诊疗方法取得了快速发展, 利妥昔单抗联合CHOP(R-CHOP)化疗方案大大提高了DLBCL患者的完全缓解率及5年生存率, 但仍有相当一部分复发难治患者治疗效果不理想, 仍然严重影响着患者生存率^[6]。近年来越来越多与DLBCL相关的异常基因被发现, 从分子水平研究DLBCL发病机制有利于发现新的分子靶点, 为难治复发患者提供新的治疗手段。

恶性肿瘤的发生不仅与核DNA息息相关, 而且与核外的线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)异常存在一定关联^[7]。哺乳动物线粒体DNA的转录起始、延伸和终止等过程需要许多蛋白质和转录因子的共同参与。有研究表明, 线粒体对细胞周期调控、细胞增殖及凋亡调节方面具有重要的作用^[8]。因此, 线粒体的功能失调与紊乱与线粒体遗传病、线粒体糖尿病及恶性肿瘤等疾病的发生息息相关^[9-12]。线粒体延伸因子(Mitochondrial transcription elongation factor, *TEFM*)又称为

C17orf42, 对于线粒体基因组的复制和转录具有重要调控作用, 在mtDNA的转录过程中起正调控作用, 近年来在Science首次报道^[13]。*TEFM*属于线粒体转录延伸因子蛋白超家族, 其N端的1~35个氨基酸残基为其进入线粒体的前导肽序列, 36~135个氨基酸处有一个高度保守的螺旋-发夹-螺旋结构域, 第136~159个氨基酸处为中间连接结构域, 第160~360氨基酸为C端结构域^[14-16]。*TEFM*为mtDNA复制提供引物, 是mtDNA转录和RNA加工所必需的。线粒体基因组的协调复制和转录对细胞能量代谢至关重要。然而, 目前尚不清楚复制和转录是否可以同时发生而不相互干扰, 以及线粒体DNA拷贝数是否可以被转录机制调控这些问题值得深入探讨。最新的研究发现, *TEFM*能够决定mtRNAP产生多长的转录本。*TEFM*与线粒体RNA聚合酶和新生转录本相互作用阻止了复制引物的产生, 增加了转录的活性, 从而成为复制和转录之间的重要调节因子。在没有*TEFM*的情况下, 形成较短的转录本, 线粒体RNA聚合酶从启动子下游终止, 为mtDNA复制提供引物; 在*TEFM*存在下, 增加mtRNAP持续合成能力, 形成长转录本, 促进基因组转录^[16]。

本研通过各种肿瘤生物信息数据库汇总分析*TEFM*基因在DLBCL中的表达, 初步研究其表达与DLBCL患者的临床特征及预后的关系。不仅为*TEFM*基因在DLBCL发生、发展中的作用机制提供线索和思路, 为后续揭示*TEFM*调控线粒体基因表达及*TEFM*影响DLBCL恶性生物学行为的后续研究奠定基础, 也为恶性肿瘤等线粒体缺陷相关疾病的研究提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 数据资料收集

1.1.1 利用 Oncomine 数据库分析 *TEFM* 基因在 DLBCL 中的表达

在 Oncomine 数据库中可根据自己的需要设定筛选条件。本研究中,我们设定的筛选条件为:①“Gene: C17orf42”;②“Analysis Type: Cancer vs. Normal Analysis”;③“Cancer Type: Lymphoid Neoplasm Diffuse Large B-cell Lymphoma”;④“Data Type: mRNA”;⑤“Sample Type: Clinical Specimen”;⑥临界值设定条件(P value<1E-4, fold change 2, gene rank=top 10%)。

1.1.2 利用 TCGA 数据库进行数据筛选与临床参数进行相关研究

利用 R4.0.2 软件从 TCGA 数据库(<https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>)下载得到含有 *TEFM* mRNA 表达量的 49 例 DLBCL 组织样本的临床病理资料数据。通过对临床数据进行筛选,得到含有完整临床病理参数和生存资料的病例,用 R4.0.2 软件分析 DLBCL 临床收集样本 *TEFM* mRNA 表达量及与其病理参数信息进行病理相关性、单因素、多因素及预后统计学分析。

1.1.3 从 GEPIA 数据库提取数据

在 GEPIA 数据库中(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)设定筛选和挖掘数据的条件为:①Gene: *TEFM*;②Cancer name: DLBC;③“Expression on Box Plots”框中设置条件|Log₂FC| Cutoff : 1, P -value Cutoff: 0.01;④“Pathological Stage Plot”输入 *TEFM*;⑤“Expression on Box Plots”设置条件: Datasets Selection: DLBC; |Log₂FC| Cutoff : 1; P -value Cutoff: 0.01; Log Scale:yes; Jitter Size:0.4。

1.1.4 利用 cBioportal 数据库分析 *TEFM* 与多个共表达基因在 DLBCL 中的相关性

cBioportal 数据库 (<http://www.cbioportal.org/>)设定的参数条件为: Select studies: Diffuse Large B-cell Lymphoma (TCGA, PanCancer Atlas); Select Genomic Profiles: mRNA Expression z-Scores (RNA Seq V2 RSEM); Select Patient/Case Set: All samples (48); Enter Genes: *TEFM*。分析 *TEFM* 在 DLBCL 数

据集中与 *TEFM* mRNA 表达水平与其他基因相关性。分析 DLBCL 患者 *TEFM* 基因突变率。

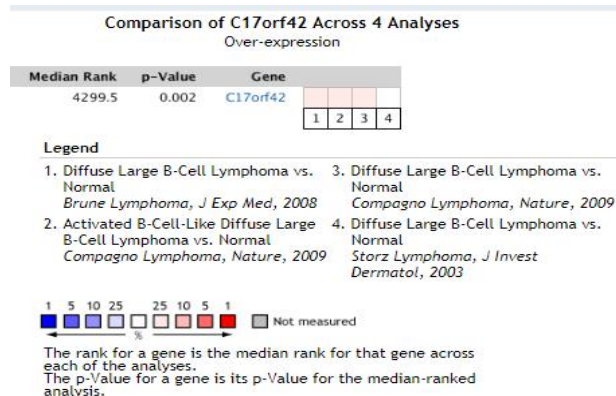
1.2 统计学分析

TEFM 基因在 DLBCL 及正常淋巴组织之间的表达差异及临床病理参数相关性分析,组间比较采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法, Kaplan-Meier 生存分析采用 Log-rank 检验法,单因素和多因素分析采用 Cox 回归模型,检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果和分析

2.1 *TEFM* 基因 mRNA 转录水平与 DLBCL 的相关性

Oncomine 芯片数据库关于 DLBCL 的基因芯片研究有 4 项涉及 *TEFM* 基因,相关文献分别发表于 Nature、J Exp Med、J Invest、Dermatology^[17-19]。荟萃分析 4 项研究的结果发现,与正常淋巴组织(对照组)相比, *TEFM* mRNA 在 DLBCL 中呈现显著地高表达,中位表达数值为 4299.5, $P=0.002$ (图 1)。



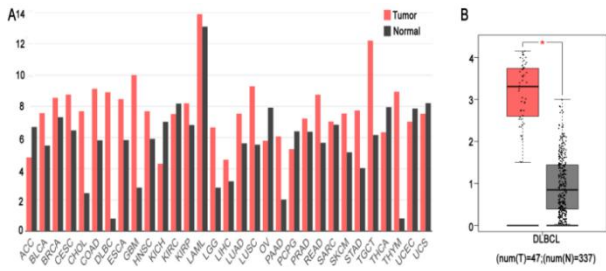
1-4 分别表示 4 项研究结果,红色越深表示 *TEFM* 基因在该芯片中表达越高

图 1 *TEFM* 基因在 DLBCL 组织与正常淋巴组织中表达差异
Fig.1 Difference of *TEFM* mRNA expression between DLBC and normal lymphoid tissue in Oncomine database

2.2 基于 GEPIA 数据库对 *TEFM* 表达水平的分析

GEPIA 数据库挖掘结果显示, *TEFM* 在急性髓细胞样白血病、胰腺癌、胆管癌、胶质细胞瘤等多种肿瘤中呈现高表达。对 47 例 DLBCL 和 337 例正常淋巴组织样本进行 *TEFM* 基因表达差异分析,

GEPIA 分析显示, 与正常淋巴组织相比, DLBCL 组织中 *TEFM* mRNA 表达水平显著升高(图 2)。



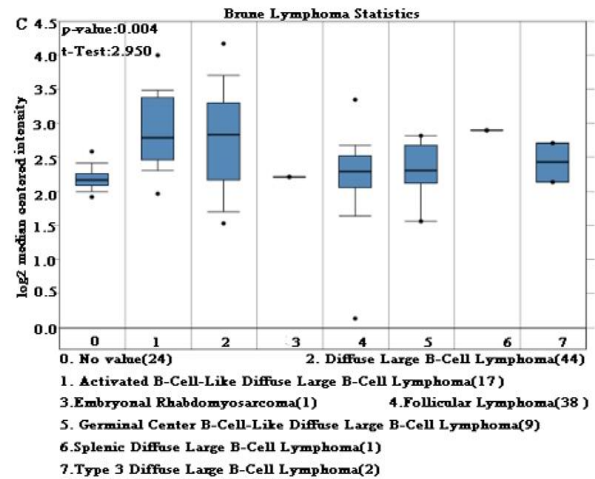
A: *TEFM* mRNA 在人体不同系统正常组织与肿瘤组织中的表达; B: *TEFM* mRNA 在正常淋巴组织与 DLBCL 中的表达 (* $P < 0.01$)

图 2 GEPIA 数据集中 *TEFM* mRNA 的差异表达

Fig.2 Difference of *TEFM* mRNA expression in GEPIA database

2.3 *TEFM* 在不同 DLBCL 研究芯片的表达差异

在 Oncomine 数据库中对不同类型 DLBCL 芯片的分析发现, 有 3 项研究均显示, 与正常淋巴组织相比, 不同类型 DLBCL 组织中的 *TEFM* mRNA 呈现高表达, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 3)。



注: A、B 为 *TEFM* mRNA 在 Compagno Lymphoma Statistics 研究芯片中的表达结果; C 为 *TEFM* mRNA 在 Brune Lymphoma Statistics 研究芯片中的表达结果

图 3 Oncomine 芯片数据库 *TEFM* 在不同类型 DLBCL 研究芯片中的表达 (* $P < 0.05$)

Fig.3 Expression of *TEFM* mRNA in different studies of DLBCL identified in the Oncomine database

2.4 *TEFM* mRNA 表达水平与 DLBCL 患者病理分期的关系

在 GEPIA 数据库中对不同病理分期 DLBCL 患者进行 *TEFM* mRNA 表达水平芯片分析, 我们研究结果显示 *TEFM* mRNA 表达水平在 DLBCL 患者不同病理分期中的表达无显著差异 ($P > 0.05$) (One-Way-ANOVA 分析得出 F 值为 0.662, 其对应 P 值为 0.581) (图 4)。

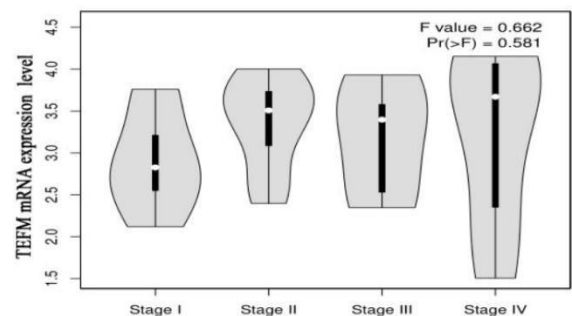
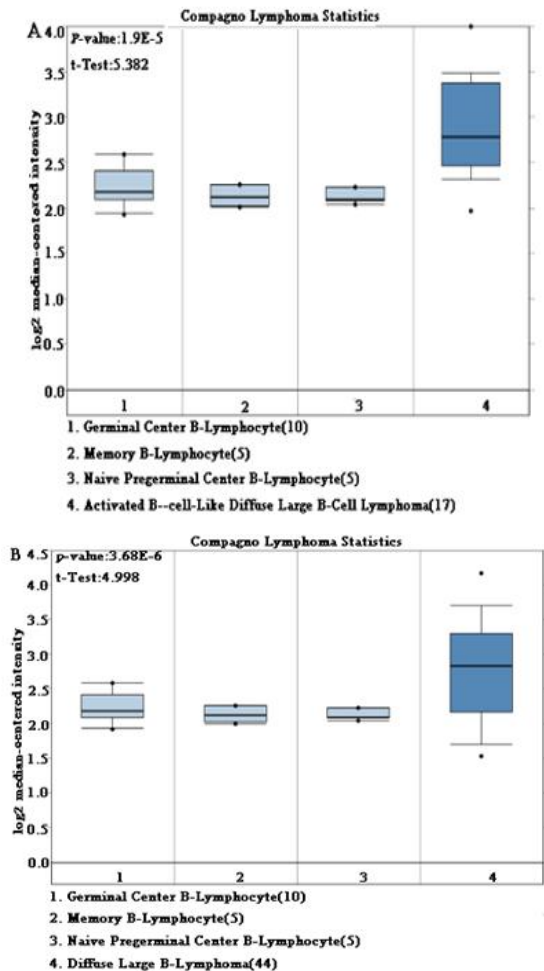


图 4 *TEFM* mRNA 表达水平与 DLBCL 患者病理分期的关系

Fig.4 Relationship between *TEFM* mRNA expression level and pathological staging in DLBCL patients

2.5 *TEFM* 与多个基因的相关性分析

本研究利用 cBioportal 数据库对 TCGA 数据集中 *TEFM* 基因在 DLBCL 中共表达前 4 位的基因进行相关性分析。结果显示, *TEFM* 基因表达水平与

SUZ12P1、*SNHG10*、*METTL17* 和 *BCS1L* 基因表达水平呈正相关，统计学具有显著性差异（图 5）。

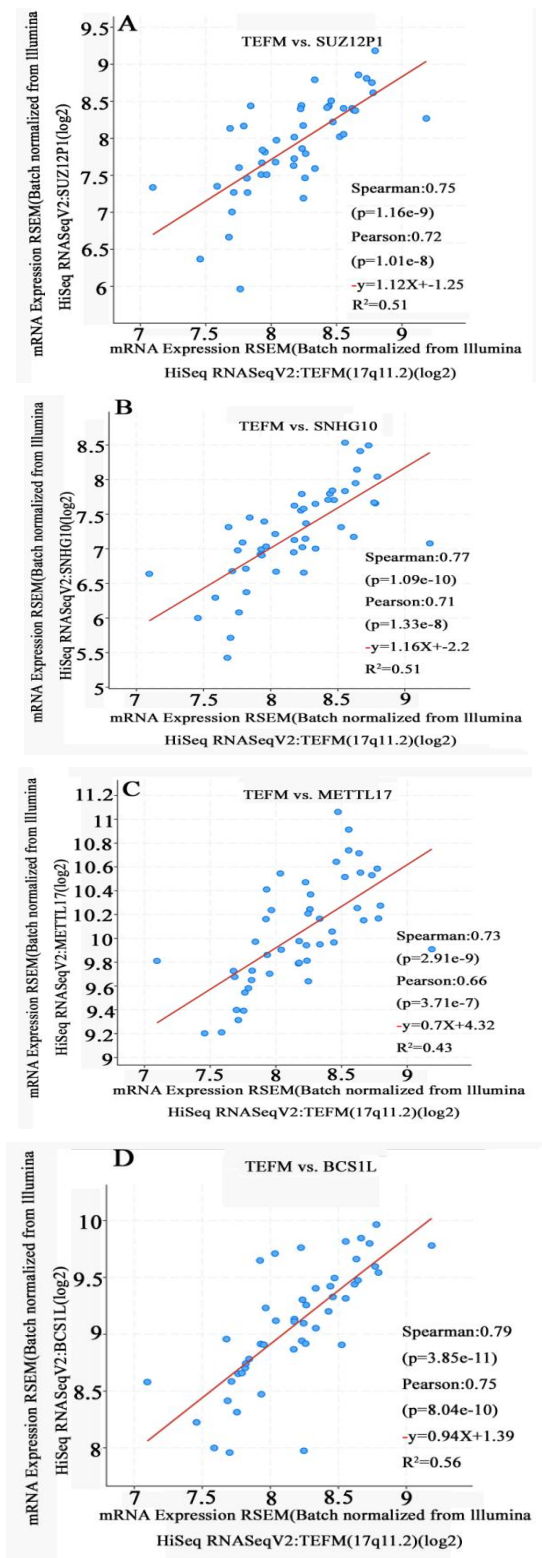


图 5 *TEFM* 基因表达水平在 DLBCL 患者中与 *SUZ12P1*、*SNHG10*、*METTL17* 和 *BCS1L* 表达水平的相关性
Fig.5 The correlation between *TEFM* mRNA expression level and *SUZ12P1*, *SNHG10*, *METTL17* and *BCS1L* expression level in DLBCL patients

2.6 cBioportal 分析 *TEFM* 基因在 DLBCL 组织中的突变

使用 cBioportal 数据库分析 DLBCL 组织的基因突变情况，观察到 *TEFM* 在 DLBCL 组织中 mRNA 表达水平增高，无其他突变情况（图 6）。

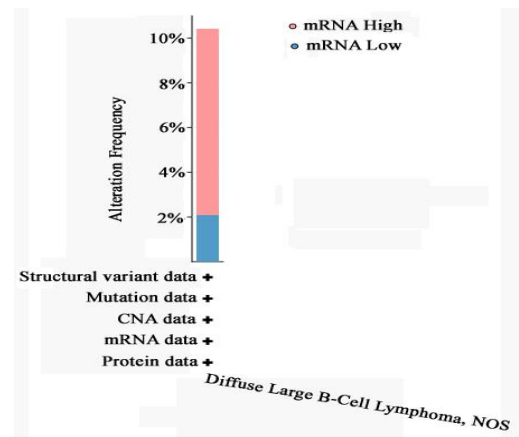


图 6 *TEFM* 在 DLBCL 组织中突变情况
Fig. 6 The mutation of *TEFM* in DLBCL tissue

2.7 *TEFM* 表达与临床病理学相关性

表 1 TCGA 数据集 *TEFM* mRNA 表达水平与 DLBCL 临床病理相关性分析

临床指标		TEFM 表达水平		χ^2	P 值
		低表达	高表达		
年龄	< 60	15	12	0.034	0.561
	≥ 60	9	12		
性别	男	12	10	0.08	0.772
	女	12	14		
体重				0.42	0.516
40-80 Kg		16	15		
80-120 Kg		8	9		
种族				2.199	0.333
亚洲人		7	11		
黑种人或非洲裔美国人		1	0		
白种人		16	13	1.516	0.218
放射治疗					
是		6	3		
否		18	21	1.358	0.507
肿瘤类型					
非特指型 DLBCL		20	21		
原发性中枢系统 DLBCL		1	2		
原发纵膈(胸腺)DLBCL		3	1	1.333	0.2482
MSIMANTIS 评分					
高		10	14	0.333	0.5637
低			10		
MSISENSOR 评分				0.333	0.5637
高		11	13		
低			11		

我们对 TCGA 数据集中 DLBCL 患者预后影响因素通过统计分析资料可知，DLBCL 患者 *TEFM* mRNA 表达量与其性别、年龄、体重、种族、放疗、肿瘤类型、微卫星不稳定(MSI)MANTIS 评分及 MSISENSOR 评分均无相关性 ($P > 0.05$) (结果见表 1)。

2.8 临床病理因素与 DLBCL 患者的单因素和多因素分析

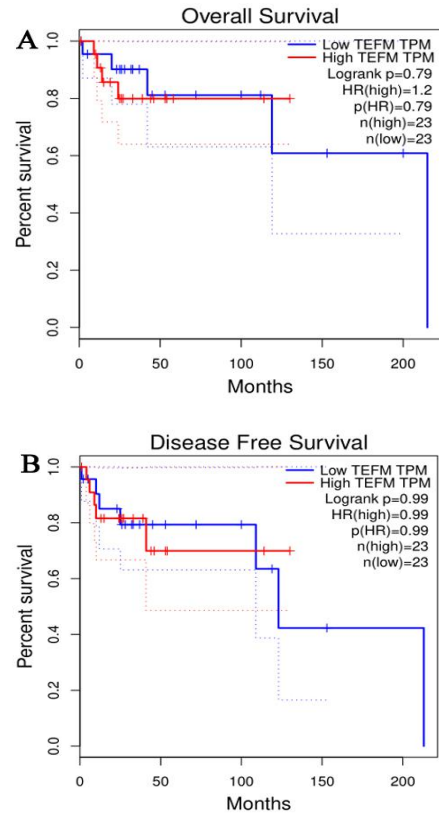
通过进一步将影响 DLBCL 癌患者生存预后的因素进行分析(表 2)。单因素分析发现，年龄、性别、*TEFM* 表达水平、种族与 DLBCL 患者生存预后无相关性($P > 0.05$)。多因素分析发现，*TEFM* 表达水平($P = 0.045$)和种族($P = 0.043$)是影响 DLBCL 患者预后的独立因素($P < 0.05$)。

表 2 影响 DLBCL 患者生存预后的单因素和多因素分析
Table 2 The single-factor and multi-factor analysis of survival prognosis in DLBCL patient

临床病理因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(对照组: <60)						
≥60	1.67	0.42~6.67	0.471	5.64	0.85~37.44	0.073
性别(对照组: 女)						
男	1.04	0.25~4.32	0.958	0.61	0.10~3.70	0.587
TEFM 表达(对照组: 低表达组)						
TEFM 高表达组	0.21	0.02~1.70	0.142	0.09	0.01~0.94	0.045
体重(对照组: 40-80Kg)						
80-120Kg	0.7	0.14~3.48	0.658	1.94	0.18~20.65	0.584
种族(对照组: 亚洲人)						
黑种人	2.24	0.22~22.34	0.493	1.13	0.08~15.29	0.926
白种人	0.22	0.04~1.28	0.092	0.04	0.00~0.90	0.043
TEFM 表达水平 (对照组: 低表达组)						
高表达组	0.21	0.02~1.70	0.142	0.09	0.01~0.94	0.045

2.9 *TEFM* 表达与 DLBCL 患者预后的相关性

通过 Kmpplot 在线数据库分析 *TEFM* mRNA 表达水平与 DLBCL 患者预后相关的数据，研究结果表明，*TEFM* mRNA 表达量与 DLBCL 患者的总体生存率(OS)和无病生存率(DFS)均无显著相关: (OS: Logrank $P = 0.79$; DFS: Logrank $P = 0.99$) (图 7)。



注: A 为总体生存率; B 为无病生存率

图 7 DLBCL 患者的预后与 *TEFM* mRNA 表达水平的关系
Fig. 7 Relationship between *TEFM* mRNA expression levels and the prognosis of DLBCL

3 讨论

线粒体是细胞能量供应的主要场所，可以通过两种途径为细胞提供能量，在氧气充足的情况下，通过氧化磷酸化来产生 ATP，供氧不足时通过糖酵解供能^[19]。线粒体不仅发挥着“动力工厂”的作用，而且在肿瘤的发生发展中起重要作用^[20]。线粒体可诱发癌变，很可能与以下原因相关：① mtDNA 突变，导致激活癌基因或者使抑癌基因失活。②mtDNA 突变产生大量活性氧，大量活性氧的产生进一步加剧线粒体 DNA 的突变，二者相互作用，共同促进肿瘤的发生^[21-22]。③MSI 在基因突变、能量代谢、肿瘤细胞增殖过程中起重要调控作用^[23]。④线粒体影响细胞凋亡，与肿瘤发生发展密切相关。DLBCL 在能量代谢方面也存在着明显的异质性，线粒体在 DLBCL 的发展过程中起重

要调控作用,或许能为 DLBCL 的治疗提供理论指导和新的策略^[24]。根据能量代谢差异,DLBCL 可分为以有氧糖酵解为主要代谢特征的 B 细胞受体(BCR)-DLBCL 亚型和以氧化磷酸化(OxPhos)为主要代谢特征的 OxPhos-DLBCL 亚型,两种不同亚型的 DLBCL 细胞调控通路不同,参与 BCR-DLBCL 亚型细胞有氧糖酵解过程的主要为 BCR 信号通路、bcl-6 和自噬等调节;OxPhos-DLBCL 亚型细胞主要参与氧化磷酸化过程^[25]。TEFM 是线粒体基因组复制和转录的一个调节因子,已有研究显示 *TEFM* 在不同种类型实体瘤中有基因扩增现象,其基因表达异常可能参与了恶性肿瘤的发生发展过程^[26-28]。我们有理由推测 DLBCL 中可能存在 *TEFM* 的异常表达。*TEFM* 与 DLBCL 代谢异常的相关研究有很大的研究价值。TCGA 数据库是目前最大的癌症基因数据库本研究包含了目前为止最大的样本量,增加了样本可信度^[29]。

近年来对 DLBCL 的治疗主要采取一线标准治疗 R-CHOP 方案,大大改善了患者预后,但难治和复发仍然严重影响着患者生存率。对于复发难治 DLBCL 目前取得了新进展,比如抑制关键信号通路的靶向药物、免疫治疗等,虽然取得一定成效,但是患者预后并没有明显改善^[30-31]。随着肿瘤精准诊疗技术的进展,从分子水平研究 DLBCL 复发和转移相关机制以及相关分子靶向治疗,对 DLBCL 新的治疗思路具有重要现实意义。*TEFM* 是线粒体基因转录调控中的重要蛋白质因子,并与肿瘤的发生发展密切相关,但目前关于 *TEFM* 在 DLBCL 中的表达及其预后意义尚未见报道。本研究中我们通过各种肿瘤生物信息数据库分析发现与正常淋巴组织(对照组)相比, *TEFM* mRNA 在 DLBCL 中呈现极显著地高表达。然后,通过对 TCGA 数据集中 DLBCL 患者预后影响因素通过统计分析资料可知,TCGA 数据集中 DLBCL 患者 *TEFM* mRNA 表达量与性别、年龄、体重、种族、放疗、肿瘤类型、MSIMANTIS 评分及 MSISENSOR 评分均无相关性($P>0.05$); *TEFM* 表达水平和种族是影响 DLBCL 患者预后的独立因素($P<0.05$)。 *TEFM* 基因表达水

平与 *SUZ12P1*、*SNHG10*、*METTL17* 和 *BCS1L* 基因表达水平呈正相关。GEPID 数据库分析 *TEFM* mRNA 表达水平在 DLBCL 患者不同病理分期中的表达无显著差异($P>0.05$); *TEFM* mRNA 表达量与 DLBCL 患者的 OS 和 RFS 均无显著相关性($P>0.05$) (OS: Logrank $P=0.79$; RFS: Logrank $P=0.99$)。

通过对各种肿瘤生物信息学数据库汇总分析发现, *TEFM* 基因在 DLBCL 中表达上调;与 *TEFM* 基因高表达组相比, *TEFM* 基因低表达的 DLBCL 患者总体生存时间和无病生存时间无明显差异。数据挖掘结果为进一步探究 *TEFM* 在 DLBCL 发生发展中的分子机制及精准靶向诊疗提供了理论依据,但是由于各个数据库中结果局限于 mRNA 表达水平的研究,可能无法完全代表 *TEFM* 在蛋白质水平的表达情况,后续研究中我们还将通过免疫组织化学实验和 Western blot 进一步验证 *TEFM* 蛋白在正常淋巴组织和 DLBCL 中表达水平。但由于实验样本量有限,在大样本中是否存在这样的内在联系及其内在机制有待进一步更深入的探讨。是否可以通过检测 *TEFM* 的表达情况,为 DLBCL 患者寻找新治疗方案提供理论依据仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Swerdlow S H, Campo E, Pileri S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016, 127(20):2375-2390.
- [2] Pasqualucci L, Dalla-Favera R. The genetic landscape of diffuse large b-cell lymphoma[J]. Seminars in hematology, 2015, 52(2): 67-76.
- [3] Hans C P, Weisenburger D D, Greiner T C, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large b-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray[J]. Blood, 2004, 103(1): 275-282.
- [4] Karube K. Genetic heterogeneity of DLBCL, not otherwise specified[J]. Rinsho Ketsueki, 2017, 58(6): 669-675.
- [5] Luo D L, Liu Y H, Zhuang H G, et al. Immunophenotypes and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma: A study of 500 cases[J]. Chinese Journal of Pathology, 2011, 40(4): 235-239.
- [6] Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-

- CHOP fail-ure- what to do[J]? Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016, 2016(1):366-378.
- [7] 刘启梁. 线粒体 DNA 异常与肿瘤[J]. 生命的化学, 2016, 36(6): 862-867.
- [8] 肖莉莉, 黄原. 线粒体 DNA 复制及其调控[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2006, 22(6): 435-441.
- [9] Guaragnella N, Giannattasil S, Moro L. Mitochondrial dysfunction in cancer chemoresistance[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 92(1): 62-72.
- [10] Cha M Y, Kim D K, Mook-Jung I. The role of mitochondrial DNA mutation on neurodegenerative diseases[J]. Exp Mol Med, 2015, 47: e150.
- [11] 梅雯, 自加吉, 孙美涛, 等. 基于 ONCOMINE 和 TCGA 数据库分析人 MTERF3 在子宫颈癌中的表达及预后意义[J]. 井冈山大学学报: 自然科学版, 2018, 39(1): 43-47.
- [12] 普元倩, 梅雯, 王唯斯, 等. 基于 TCGA 数据集分析线粒体转录终止因子 2 基因在宫颈癌的表达及意义[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(3): 255-259.
- [13] Agaronyan K, Morozov Y I, Anikin M, et al. Replication-transcription switch in human mitochondria[J]. Science, 2015, 347(6221): 548-551.
- [14] Minczuk M, He J, Duch AM, et al. TEFM (c17ofr42) is necessary for transcription of human mt DNA[J]. Nucleic Acid Res, 2011, 39(10): 4284-4299.
- [15] 杨勇琴, 张晓娟, 孙美涛, 等. 人线粒体转录延伸因子蛋白结构与功能的生物信息学分析[J]. 生物技术, 2015, 25(5): 474-480.
- [16] Hillen H S, Parshin A V, Agaronyan K, et al. Mechanism of transcription anti-termination in human mitochondria[J]. Cell, 2017, 171(5): 1082-1093.
- [17] Compagno M, Lim W K, Grunn A. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Nature, 2009, 459(7247): 717-721.
- [18] Brune V, Tiacci E, Pfeil I. Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis[J]. J Exp Med, 2008, 205(10): 2251-2268.
- [19] Storz M N, Rijn M V D, Kim Y H, et al. Gene expression profiles of cutaneous B cell lymphoma[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2003, 120(5): 865-70.
- [20] 冯浩, 张箴, 沙保勇, 等. 线粒体与肿瘤发生发展[J]. 生命科学, 2014, 026(8): 799-803.
- [21] Porporato P E, Filigheddu N, Pedro JMB, et al. Mitochondrial metabolism and cancer[J]. Cell Research, 2018, 28(3): 265-280.
- [22] Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(7): 579-591.
- [23] Gupta S C, Hevia D, Patchva S, et al. Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: the roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy[J]. Antioxid Redox Signal, 2012, 16(11): 1295-1322.
- [24] Stanley I A. Metabolic Heterogeneity in Molecular Subsets of Diffuse Large B-cell Lymphoma[J]. Cancer cell, 2014: 1-171.
- [25] Caro P, Kishan A U, Norberg E, et al. Metabolic signatures uncover distinct targets in molecular subsets of diffuse large B cell lymphoma[J]. Cancer Cell, 2012, 22(4): 547-560.
- [26] 孙美涛, 梅雯, 王唯斯, 等. 数据挖掘分析线粒体转录延伸因子在胰腺癌中的表达及意义[J]. 井冈山大学学报: 自然科学版, 2018, 121(5): 45-50.
- [27] 王唯斯, 李翔宇, 郝西琳, 等. 基于 TCGA 数据集分析脑胶质瘤中 TEFM 基因 mRNA 的表达及意义[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(5): 15-21.
- [28] 杨勇琴, 张晓娟, 孙美涛, 等. 人线粒体转录延伸因子蛋白结构与功能的生物信息学分析[J]. 生物技术, 2015, 25(5): 474-480.
- [29] 李鹏, 梁跃东, 刘建西, 等. 基于数据挖掘分析 S100A6 在肝细胞癌中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(12): 2089-2094.
- [30] 张娜, 高广勋. 复发/难治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤治疗进展[J]. 临床荟萃, 2017, 32(12): 1027-1036.
- [31] 李倩. TBL1XR1 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达和临床意义[D]. 衡阳: 南华大学, 2020.