



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.09

文章编号: 2095-1264(2023)02-0187-07

基于 TCGA 数据库的胆囊癌关键基因 及预后基因的挖掘与分析*

徐 涛, 朱泽民, 唐才喜, 赵志坚*

(中南大学湘雅医学院附属株洲医院 肝胆胰脾外科, 湖南 株洲, 412007)

摘要: **目的** 通过 TCGA 数据库深入挖掘胆囊癌发生的关键基因, 寻找胆囊癌的预后基因。 **方法** 从癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库中下载胆囊癌及癌旁正常组织转录组数据, 采用 R 软件中的 edgeR 包对数据进行差异表达分析, 将获取的差异表达基因进行 GO 和 KEGG 富集分析, 并通过 STRING 在线生物信息学工具构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 通过 Cytoscape 软件进行关键基因筛选, 利用 R 软件中的 survival 包对关键基因进行生存预后分析。 **结果** 共获取胆囊癌差异表达基因 1 766 个, 其中上调基因 1 172 个, 下调基因 594 个。差异基因主要富集于环氧酶 P450 途径、细胞器膜、四烯酸环氧酶活性和代谢途径。构建 PPI 网络, 获取 10 个关键基因, 分别是 BUB1、BUB1B、CDK1、UBE2C、KIF2C、AURKB、CDC20、KIF23、CCNB2 和 KIF20A。生存分析显示, KIF23 与胆囊癌的预后显著相关。 **结论** 基于 TCGA 数据库挖掘出 10 个胆囊癌关键基因, 有助于深入了解胆囊癌的发生发展过程, KIF23 有可能成为胆囊癌潜在的治疗靶点及预后标志物。

关键词: TCGA 数据库; 胆囊癌; 生物信息学分析; 关键基因; 预后
中图分类号: R735.8 **文献标识码:** A

Explore and analyze the hub genes and prognostic genes of gallbladder cancer based on TCGA database*

XU Tao, ZHU Zemin, TANG Caixi, ZHAO Zhijian*

(Department of Hepatobiliary and Pancreatospenic Surgery, the Affiliated Zhuzhou Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Zhuzhou, 412007, Hunan, China)

Abstract: Objective To explore the hub genes of gallbladder cancer occurrence through TCGA database, and to search for prognostic genes of gallbladder cancer. **Methods** Download the transcriptome data of gallbladder cancer and normal tissues from the Cancer Genome Atlas (TCGA) database. Use the edgeR package in R software to analyze the differential expression of the data and obtain the differentially expressed genes for GO and KEGG enrichment analysis, and construct protein-protein interaction (PPI) network through STRING online bioinformatics tools. Cytoscape software was applied for the screening of hub genes, and the survival package in R software was applied for the survival prognosis analysis of these hub genes. **Results** A total of 1 766 differentially expressed genes in the gallbladder were obtained, including 1 172 up-regulated genes and 594 down-regulated genes. The differentially expressed genes were mainly enriched in cyclooxygenase P450 pathway, organelle membrane, arachidonic acid cyclooxygenase activity and metabolic pathway. The PPI network obtained 10 hub genes, namely BUB1, BUB1B, CDK1, UBE2C, KIF2C, AURKB, CDC20, KIF23, CCNB2, and KIF20A. Survival analysis showed that KIF23 was significantly associated with the prognosis of gallbladder cancer. **Conclusion** The 10 hub genes of gallbladder cancer mined on the base of TCGA database will help to understand the development process of gallbladder cancer. KIF23 may become a potential therapeutic target and prognostic marker for gallbladder cancer.

*基金项目: 湖南省科技计划项目经费资助(2016SK4006); 株洲市科技局计划项目(20215506)。

作者简介: 徐涛, 男, 副主任医师, 研究方向: 肝胆胰疾病。

*通信作者: 赵志坚, 男, 硕士, 主任医师, 研究方向: 肝胆胰疾病。

Keywords: TCGA database; Gallbladder cancer; Bioinformatics analysis; Hub genes; Prognosis

前言

胆囊癌是常见的胆道系统恶性肿瘤,在消化系统恶性肿瘤中排第 5 位,占胆道系统肿瘤的 80% ~ 95%,在我国的发病率呈逐年上升趋势^[1-2]。由于胆囊癌早期缺乏特异性体征和症状,缺乏有效诊断方法,早期诊断比较困难,大部分患者进展到晚期才被确诊,导致预后极差^[3]。目前,胆囊癌的病因及发病机制仍不清楚,缺乏特异性诊断及生物标志物,因此,挖掘胆囊癌发生发展的关键基因及寻找有效的生物标志物具有重要的临床意义。

近年来,基于生物信息学分析的大数据挖掘为肿瘤研究提供了新的方向,揭示了大量生物信息所含的奥秘,并且应用到多种肿瘤的生物标志物挖掘及临床预后评估^[4]。为进一步了解胆囊癌发生发展的机制,我们从癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中下载 33 例胆囊癌及 8 例癌旁正常组织转录组数据进行差异表达分析,获取差异表达基因进行富集分析,并构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络,通过生物网络分析获取胆囊癌关键基因,最后对关键基因进行生存分析,寻找胆囊癌的有效生物标志物,希望能为胆囊癌的靶向精准治疗提供研究基础。

1 资料和方法

1.1 资料 从 TCGA 数据库(<https://cancergenome.nih.gov/>)下载胆囊癌和对照组织样本的转录组数据及预后数据,数据截止日期为 2020 年 5 月 1 日,共获取胆囊癌样本数据 33 例,正常癌旁组织样本数据 8 例。

1.2 方法

1.2.1 获取差异基因 使用 R 软件中的 edgeR 包进行差异表达分析,差异表达基因筛选条件为 $\log_2 FC$ 绝对值 > 3.5 、 $FDR < 0.05$ 。采用层次聚类分析构建差异表达基因热图和火山图。

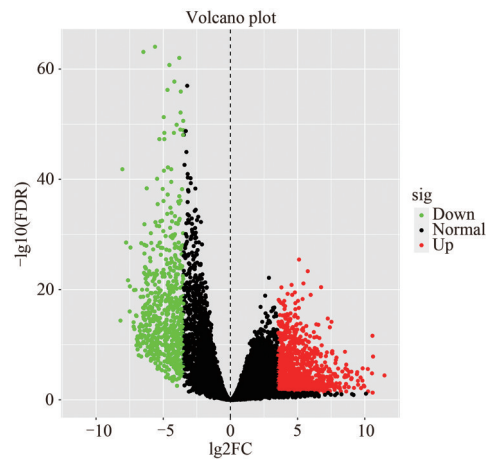
1.2.2 差异表达基因的 GO 富集分析和 KEGG 富集分析 为了进一步探索差异表达基因的生物学功能,使用 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对差异表达基因进行 GO 及 KEGG 富集分析。富集分析的筛选条件为 $P < 0.05$ 。

1.2.3 差异表达基因的 PPI 网络分析 使用 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)对差异表达基因进行分析并构建 PPI 网络^[5]。通过 Cytoscape 软件中的 Cytohubba 插件筛选 PPI 网络中的前 10 位关键(Hub)基因。

1.2.4 Hub 基因生存分析 从 TCGA 数据库中下载胆囊癌生存数据,结合差异基因表达数据,使用 R 软件中的 survival 包对 Hub 基因进行生存分析,并用 log-rank 检验进行评估,以 $P < 0.05$ 表示基因与预后显著相关。同时绘制受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线,并计算曲线下面积(area under the curve, AUC),评估 Hub 基因作为胆囊癌分子标志物的灵敏性和特异性。

2 结果

2.1 胆囊癌差异表达基因筛选 从 TCGA 数据库下载胆囊癌转录组数据,共 41 例,其中胆囊癌样本数据 33 例,正常癌旁组织样本数据 8 例。使用 R 软件对数据进行归一化、对数化,去掉没有基因注释的探针和重复的探针,最后得到 17 673 个基因。通过 edgeR 包进行差异表达基因分析,共获取胆囊癌差异表达基因 1 766 个,其中上调基因 1 172 个、下调基因 594 个,并绘制火山图(图 1)和差异最显著的



注:红点表示上调基因,绿点表示下调基因,黑点表示没有显著差异的基因。

Note: The red dots indicate up-regulated genes, green dots indicate down-regulated genes, and black dots indicate genes with no significant difference.

图 1 胆囊癌及癌旁正常组织差异表达基因火山图

Fig. 1 The volcano map of differentially expressed genes in gallbladder cancer and normal tissues adjacent to the cancer

前 50 个基因热图(图 2)。

2.2 差异表达基因的 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析结果 通过 GO 及 KEGG 富集分析探索差异表达基因的生物学功能。GO 富集分析中包括生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF), 结果显示, 差异表达基因在 BP 中主要富集于环氧酶 P450 途径、内肽酶活性的负调控和药物代谢过程, 在 CC 中主要富集于细胞器膜、细胞外空间和细胞外泌体; 在 MF 中主要富集于花生四烯酸环氧酶活性、血红素结合和单加氧酶活性。在 KEGG 通

路分析中, 结果显示, 差异表达基因主要富集于代谢途径、药物代谢-细胞色素 P450 和 PPAR 信号通路(表 1、表 2、图 3、图 4)。

2.3 差异表达基因 PPI 网络分析结果 通过 STRING 数据库对差异表达基因进行分析并构建 PPI 网络, 通过 Cytoscape 软件中的 Cytohubba 插件筛选 PPI 网络中的前 10 位 Hub 基因, 分别是: BUB1、BUB1B、CDK1、UBE2C、KIF2C、AURKB、CDC20、KIF23、CCNB2 和 KIF20A(图 5)。

2.4 Hub 基因预后生存分析结果 使用 R 软件中 survival 包对 Hub 基因进行生存分析, 并构建 Ka-

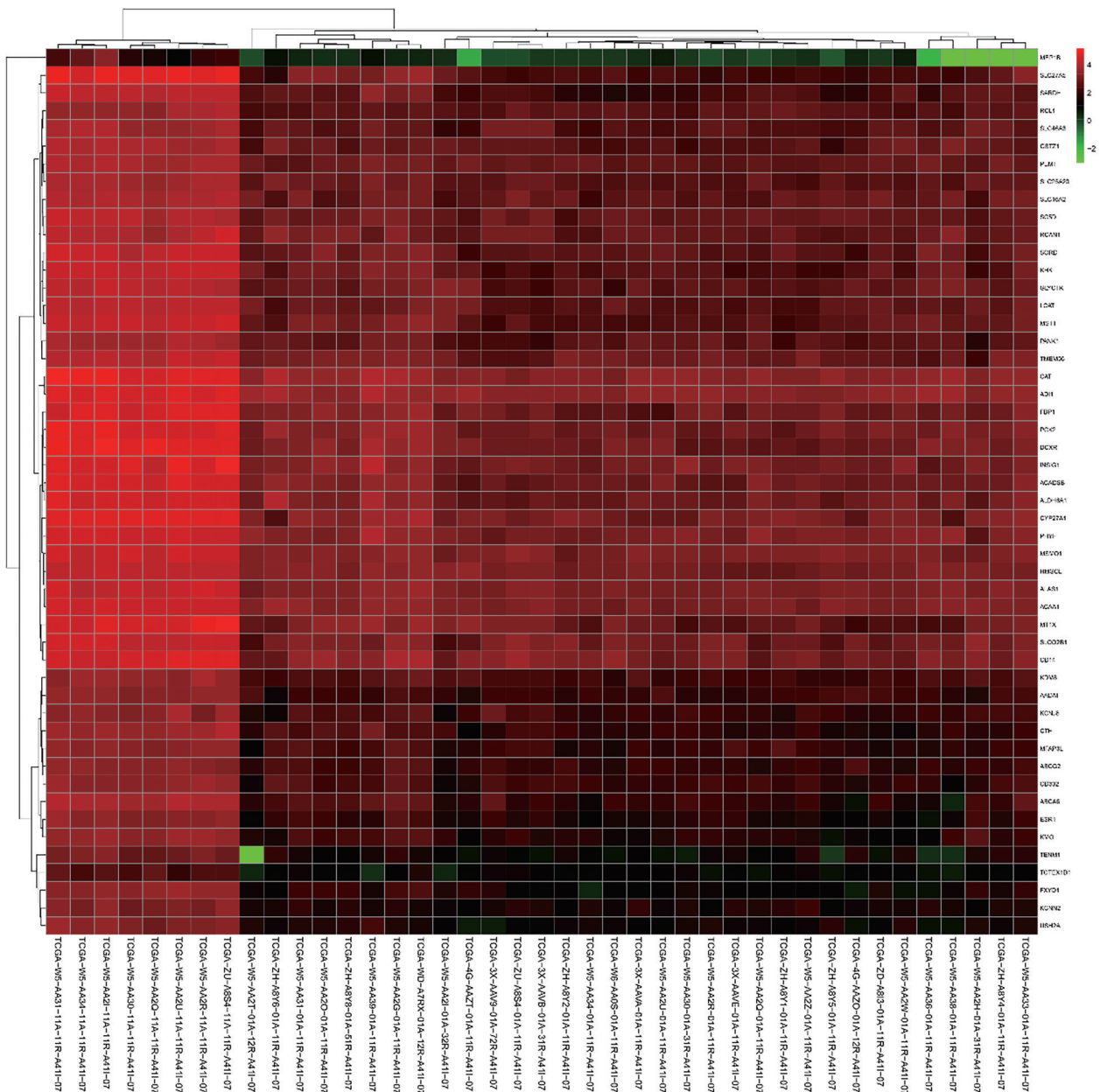


图 2 胆囊癌及癌旁正常组织差异表达最显著的前 50 个基因热图

Fig. 2 Heat map of the top 50 genes with the most significant differential expression in gallbladder cancer and adjacent normal tissues

表 1 胆囊癌差异表达基因 GO 富集分析结果

Tab. 1 Results of GO enrichment analysis of differentially expressed genes in gallbladder cancer

类别	条目	描述	计数	P 值
BP	GO:0010951	内肽酶活性的负调控	39	3.94E-09
BP	GO:0019373	环氧酶 P450 途径	15	7.73E-09
BP	GO:0017144	药物代谢过程	17	1.40E-07
CC	GO:0005615	细胞外空间	255	2.26E-29
CC	GO:0005576	细胞外区域	283	2.32E-27
CC	GO:0072562	血液微粒	50	8.10E-13
CC	GO:0031090	细胞器膜	32	9.32E-09
CC	GO:0070062	细胞外分泌体	350	2.05E-08
CC	GO:0034364	高密度脂蛋白颗粒	16	2.47E-08
CC	GO:0016324	顶质膜	64	4.34E-08
MF	GO:0020037	血红素结合	43	3.71E-10
MF	GO:0005506	铁离子结合	45	1.21E-09
MF	GO:0004497	单加氧酶活性	25	4.26E-08
MF	GO:0008392	花生四烯酸环氧酶活性	13	1.20E-07
MF	GO:0019825	氧结合	22	1.29E-07

表 2 胆囊癌差异表达基因 KEGG 通路富集分析结果

Tab. 2 Enrichment analysis results of differentially expressed genes KEGG pathway in gallbladder cancer

类别	条目	描述	计数	P 值
KEGG	hsa01100	代谢途径	188	8.66E-11
KEGG	hsa04610	补体和凝血级联	31	8.92E-11
KEGG	hsa05204	化学致癌作用	33	2.20E-10
KEGG	hsa00982	药物代谢-细胞色素 P450	30	4.32E-10
KEGG	hsa00830	视黄醇代谢	29	5.13E-10
KEGG	hsa00980	细胞色素 P450 代谢异种生物	31	8.41E-10
KEGG	hsa04976	胆汁分泌	27	2.10E-07
KEGG	hsa00140	类固醇激素的合成	22	2.86E-05
KEGG	hsa03320	PPAR 信号通路	23	1.02E-04
KEGG	hsa04080	神经活性配体-受体相互作用	55	1.27E-04
KEGG	hsa00260	甘氨酸, 丝氨酸和苏氨酸的代谢	16	0.001 233
KEGG	hsa01230	氨基酸的生物合成	22	0.001 865
KEGG	hsa00983	药物代谢-其他酶	17	0.002 588

plan-Meier 曲线, 结果显示, KIF23 低表达患者较高表达患者有更高的生存率, 与胆囊癌生存预后显著相关(图 6)。AUC 为 0.725, 表明 KIF23 作为胆囊癌分子标志物具有良好的灵敏性和特异性。另外 9 个

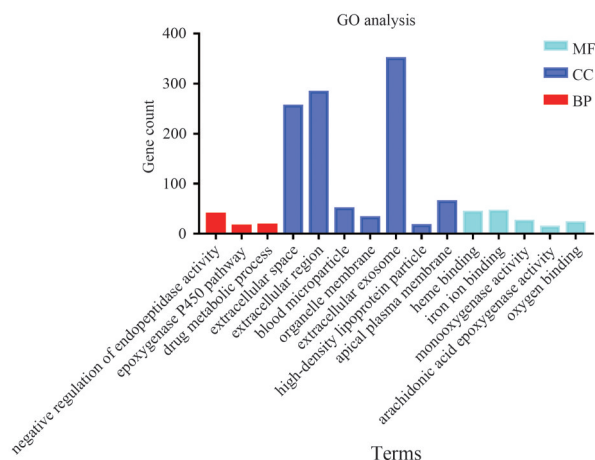


图 3 差异表达基因 GO 富集可视化

Fig. 3 Visualization of GO enrichment of differentially expressed genes

Hub 基因与胆囊癌生存预后无显著相关性。

3 讨论

胆囊癌是一种胆道系统高度恶性肿瘤, 死亡率高, 平均 5 年生存率为 5%^[6], 近年来在世界范围内的发病率呈增加趋势。由于胆囊癌早期缺乏特异性临床症状, 早期诊断较困难, 并易发生淋巴结转移及周围脏器侵袭, 大部分患者确诊时已处于中晚期, 预后较差^[7]。为改善胆囊癌患者的预后, 寻找胆囊癌发生发展的关键基因及预后相关分子标志物具有重要的临床意义。

TCGA 数据库是由美国人类基因组研究中心和癌症中心共同建成的一个综合、多维的癌症地图数据库, 包含人类全部癌症基因组测序数据, 可提供基因表达、DNA 甲基化、RNA、拷贝数变异和患者临床数据。基于 TCGA 数据库进行生物信息学分析可以寻找致癌基因、肿瘤关键基因和预后相关基因, 有效促进研究者对癌症发生发展机制的科学认识, 并以此为基础制定新的诊断和治疗方案, 提高肿瘤诊治能力^[8]。传统的分子生物学实验一次仅能对几个基因进行研究, 而基于计算机技术的生物信息学分析可以一次对上万个基因进行挖掘, 获取肿瘤发生发展的关键基因及预后相关基因, 目前已广泛应用于肿瘤研究^[9]。

本研究从 TCGA 数据库中下载胆囊癌和对照组织样本的转录组数据及预后数据, 利用生物信息技术共挖掘出胆囊癌差异表达基因 1 766 个, 其中上调基因 1 172 个、下调基因 594 个, 并对差异基因

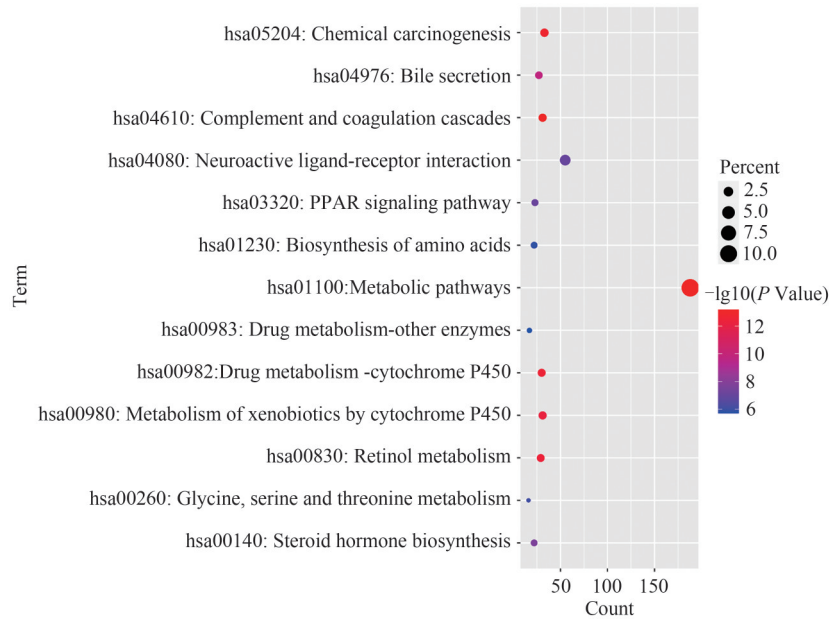


图4 差异表达基因 KEGG 通路富集可视化

Fig. 4 Enrichment visualization of differentially expressed genes KEGG pathway

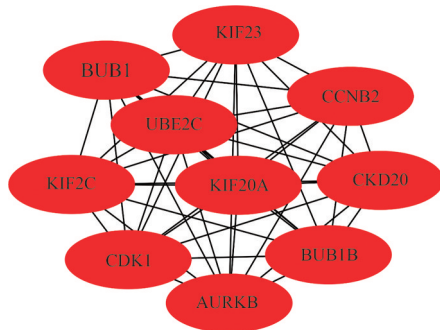


图5 PPI网络筛选的10个Hub基因

Fig. 5 10 Hub genes screened by PPI network

进行富集分析, 结果发现, 差异基因在 BP 中主要富集于环氧酶 P450 途径、内肽酶活性的负调控和药物代谢过程, 在 CC 中主要富集于细胞器膜、细胞外空间和细胞外泌体, 在 MF 中主要富集于花生四烯酸环氧酶活性、血红素结合和单加氧酶活性。KEGG 通路分析结果显示, 差异基因主要富集于代谢途径、药物代谢-细胞色素 P450 和 PPAR 信号通路。目前, 在肾癌和肝癌的研究中也发现 PPAR 信号通路发挥着重要的调控作用^[10-11]。进一步对差异表达基因构建 PPI 网络并进行分析, 获得了 10 个 Hub 基因, 分别是: BUB1、BUB1B、CDK1、UBE2C、KIF2C、AURKB、CDC20、KIF23、CCNB2 和 KIF20A。最后通过对 10 个 Hub 基因进行生存分析, 发现 KIF23 低表达患者较高表达患者有更高的生存率, 与胆囊癌生存预后显著相关。

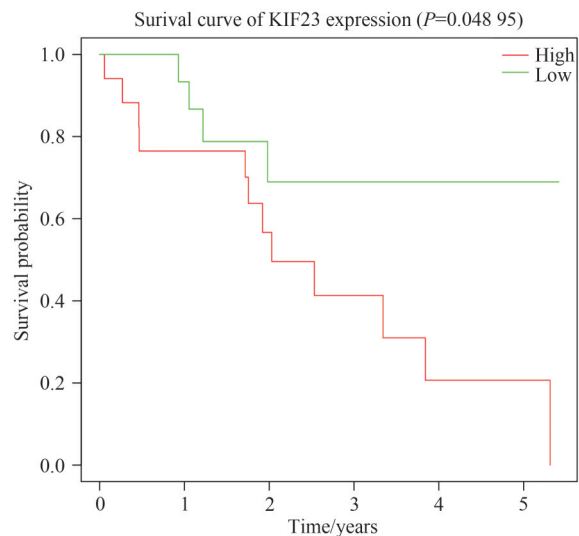


图6 胆囊癌中 KIF23 的总生存率 Kaplan-Meier 生存曲线
 Fig. 6 The overall survival rate of KIF23 in gallbladder cancer Kaplan-Meier survival curve

进一步对 10 个 Hub 基因进行文献挖掘, 发现大部分在肿瘤中已有研究报道。其中 BUB1 蛋白通过调控有丝分裂在肿瘤中发挥重要作用, 研究证实 BUB1 在胶质母细胞瘤中高表达, 并与预后显著相关^[12]。CDK1 为细胞周期依赖性激酶 1, 其过表达可显著提高细胞增殖能力, 在乳腺癌中证实 CDK1 过表达可促进乳腺癌淋巴结转移, 并与预后显著相关^[13]。UBE2C 为泛素结合酶 E2C, 属于细胞周期蛋白, 在肺癌中证实其可以促进肺癌细胞的增殖和迁

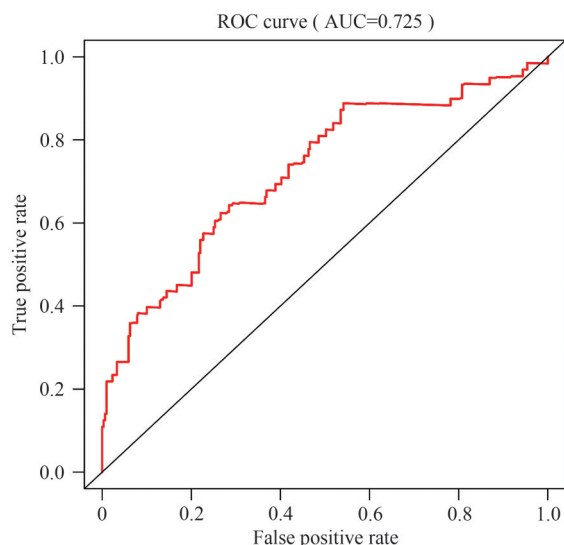


图7 胆囊癌中 KIF23 的表达预测患者生存的 ROC 曲线
Fig. 7 The ROC curve of KIF23 expression in gallbladder cancer predicting patient survival

移^[14]。AURKB 是极光激酶 B,是细胞有丝分裂中的关键酶^[15]。CDC20 为细胞分裂周期基因 20,是纺锤体组装检查点及有丝分裂后期的正调控因子,在染色体的正常分离中发挥重要作用^[16]。CCNB2 为细胞周期蛋白 B2,同样在细胞周期中发挥着关键作用,并参与肿瘤的发生发展,在肺癌中证实其与肺癌的转移及预后显著相关^[14]。

驱动蛋白超家族(kinesin superfamily, KIF)是一类马达蛋白,介导多种生物学功能,包括微管运动、有丝分裂和细胞器定位等,并且在肿瘤的发生发展中发挥着重要作用^[17-18]。KIF2C、KIF23 和 KIF20A 基因都属于 KIF 家族成员,参与有丝分裂过程中纺锤体的形成,并参与多种肿瘤的发生发展^[19-21]。Zou 等^[19]在乳腺癌中研究发现,KIF23 与肿瘤的侵袭、转移及生存预后显著相关,KIF23 高表达患者预后较差。在肝癌中同样发现 KIF23 可促进肝癌细胞的增殖和侵袭^[21]。KIF23 在脑胶质瘤中显著高表达,并与转录激活相关,且研究证实下调 KIF23 基因可以显著抑制脑胶质瘤细胞的增殖和侵袭^[20]。肺癌研究中也发现,KIF23 高表达与肿瘤的分级、分期及预后显著相关^[22]。但目前胆囊癌中尚无 KIF23 的研究报道。本研究通过对 TCGA 数据库进行挖掘,证实 KIF23 与胆囊癌预后显著相关,可能成为胆囊癌诊断及预后的生物标志物。

本研究致力于挖掘胆囊癌发生发展的关键基因及预后基因,共发现 1 172 个差异表达基因和 10 个关

键基因可能参与调控胆囊癌的发生发展,同时发现 KIF23 基因可能是胆囊癌预后的生物标志物,但仍需要进一步研究来阐明 KIF23 在胆囊癌发生发展机制中的具体生物学功能,为胆囊癌治疗提供新的线索和方向。

参考文献

- [1] SHARMA A, SHARMA K L, GUPTA A, et al. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: recent update [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(22): 3978-3998. DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.3978.
- [2] 侯海鹏, 苏洋. 胆囊癌诊疗现状及进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2018, 27(7): 832-835. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.07.028.
- [3] SALAZAR M, ITUARTE C, ABRIATA M G, et al. Gallbladder cancer in South America: epidemiology and prevention [J]. Chin Clin Oncol, 2019, 8(4): 32. DOI: 10.21037/cco.2019.07.12.
- [4] JI F, SADREYEV R I. RNA-seq: basic bioinformatics analysis [J]. Curr Protoc Mol Biol, 2018, 124(1): e68. DOI: 10.1002/cpmb.68.
- [5] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D607-D613. DOI: 10.1093/nar/gky1131.
- [6] BAIU I, VISSER B. Gallbladder cancer [J]. JAMA, 2018, 320(12): 1294. DOI: 10.1001/jama.2018.11815.
- [7] 李梦阳, 张媛, 林艺婷, 等. 胆囊癌诊治中的几个问题[J]. 中华肝胆外科杂志, 2017, 23(4): 285-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.04.020.
- [8] NETWORK C G A R, WEINSTEIN J N, COLLISSE E A, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project [J]. Nat Genet, 2013, 45(10): 1113-1120. DOI: 10.1038/ng.2764.
- [9] 罗小梅, 张玉, 师少军. 基因生物学功能分析与应用研究进展[J]. 中国药师, 2014, 17(8): 1343-1347.
- [10] 郇俊. 缺氧对肝癌 HepG2 细胞内 PPAR α 和 HIF-1 α 表达的影响及机制探讨[J]. 山东医药, 2008, 48(12): 12-14. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2008.12.005.
- [11] 艾尼瓦尔·艾木都拉, 杨颖, 张瑞丽, 等. 肾癌中 PPAR α 通过 IKK 改变 NF- κ B 信号通路活性的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(10): 1615-1619. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.10.001.
- [12] 白晓斌, 霍龙伟, 谢万福, 等. BUB1 在胶质母细胞瘤中高表达并促进胶质母细胞瘤的增殖[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(2): 278-283. DOI: 10.7652/jdyxb201902021.
- [13] 赵若晗, 史嘉翊, 刘馨璐, 等. CDK1、CENPT 和 P53 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 中国医学创新, 2020, 17(9): 28-31. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2020.09.007.
- [14] 王杰, 陈大兴, 郭宁, 等. CCNB2 过表达对非小细胞肺癌不良预后的预测效果研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(17): 45-49. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.17.009.
- [15] GOLDENSON B, CRISPINO J D. The aurora kinases in cell cycle and leukemia [J]. Oncogene, 2015, 34(5): 537-545. DOI: 10.1038/ncr.2014.14.
- [16] 李菲, 李松朋, 徐娜, 等. 敲低细胞分裂周期基因 20(CDC20) 抑制乳腺癌细胞增殖并诱导其凋亡[J]. 细胞与分子免疫学

- 杂志, 2017, 33(9): 1247–1251. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmi.008433.
- [17] HIROKAWA N, TANAKA Y. Kinesin superfamily proteins (KIFs): various functions and their relevance for important phenomena in life and diseases [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 334(1): 16–25. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.02.016.
- [18] WANG J J, ZOU J X, WANG H, et al. Histone methyltransferase NSD2 mediates the survival and invasion of triple-negative breast cancer cells via stimulating ADAM9-EGFR-AKT signaling [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(8): 1067–1075. DOI: 10.1038/s41401-018-0199-z.
- [19] ZOU J X, DUAN Z J, WANG J J, et al. Kinesin family deregulation coordinated by bromodomain protein ANCCA and histone methyltransferase MLL for breast cancer cell growth, survival, and tamoxifen resistance [J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(4): 539–549. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0459.
- [20] TAKAHASHI S, FUSAKI N, OHTA S, et al. Downregulation of KIF23 suppresses glioma proliferation [J]. *J Neurooncol*, 2012, 106(3): 519–529. DOI: 10.1007/s11060-011-0706-2.
- [21] 刘素娟, 林曲, 柏明军, 等. KIF23 基因沉默对肝癌 HepG2 细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2018, 39(1): 34–40. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2018.0006.
- [22] KATO T, WADA H, PATEL P, et al. Overexpression of KIF23 predicts clinical outcome in primary lung cancer patients [J]. *Lung Cancer*, 2016, 92: 53–61. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.11.018.

校稿: 李征 王娟

本文引用格式: 徐涛, 朱泽民, 唐才喜, 等. 基于 TCGA 数据库的胆囊癌关键基因及预后基因的挖掘与分析[J]. *肿瘤药理学*, 2023, 13(2): 187–193. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.09.

Cite this article as: XU Tao, ZHU Zemin, TANG Caixi, et al. Explore and analyze the hub genes and prognostic genes of gallbladder cancer based on TCGA database [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(2): 187–193. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.09.