DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0609
文章编号 1671-8852(2026)10-1382-09

ASPM基因在肝细胞癌中的表达分析及其预后价值

霍晓丽 袁梦馨 陈新宇 童永清 包安裕
武汉大学人民医院检验医学中心 湖北 武汉 430060

摘要 目的：纺锤体微管组装因子(ASPM)基因与多种肿瘤的预后相关，该研究旨在通过生物信息学方法分析ASPM基因在肝细胞癌中的表达特点及其预后价值。方法：在GEO数据库中获取肝细胞癌相关基因表达谱，并利用eVITTA数据库分析肝细胞癌与非肿瘤肝组织之间的差异表达基因(DEGs)；利用GEPIA、UALCAN和TNMplot数据库对ASPM基因进行表达分析；利用Kaplan Meier-Plotter数据库对ASPM基因进行生存分析；基于STRING数据库和Cytoscape软件构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络；利用GO和KEGG数据库对DEGs进行生物学功能分析；利用muTarget数据库分析影响ASPM基因表达的突变基因。结果：与非肿瘤肝组织相比，ASPM基因在肝细胞癌中显著上调($P<0.05$)，且其高表达时，肝细胞癌患者生存率显著下降($P<0.05$)。使用GEPIA、UALCAN、TNMplot和muTarget数据库发现，ASPM基因表达水平受多种临床病理因素及基因突变的影响，其中TP53和CTNNB1的突变率最高，TP53突变导致ASPM基因高表达，CTNNB1突变导致ASPM基因低表达($P<0.01$)。PPI网络发现，ASPM基因作为关键基因与其他基因存在密切联系。上调差异表达基因显著富集在核染色体分离和核分裂等生物过程，下调差异表达基因主要参与内吞作用的正向调节等生物过程。结论：ASPM基因在肝细胞癌患者中过度表达，并与肝细胞癌患者不良预后密切相关，可能成为肝细胞癌预后及监测的潜在生物标志物。

关键词 肝细胞癌；纺锤体微管组装因子基因；基因表达；预后
中图分类号 R735.7 **文献标志码** A

Expression analysis and prognostic value of ASPM gene in hepatocellular carcinoma

HUO Xiaoli, YUAN Mengxin, CHEN Xinyu, TONG Yongqing, BAO Anyu
Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To systematically characterize the expression of the assembly factor for spindle microtubules (ASPM) gene and evaluate its prognostic significance in hepatocellular carcinoma (HCC) using bioinformatics approaches. **Methods:** Gene expression profiles of HCC were downloaded from the GEO database, and differentially expressed genes (DEGs) between tumor and non-tumor liver tissues were identified using eVITTA. ASPM expression was validated using GEPIA, UALCAN, and TNMplot. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier Plotter. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using STRING and visualized with Cytoscape. DEGs were functionally annotated using Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analyses. Mutated genes potentially influencing ASPM expression were surveyed using muTarget. **Results:** Compared with adjacent non-tumor liver tissues, ASPM expression was significantly up-regulated in HCC ($P<0.05$), and high ASPM levels were associated with shorter overall survival ($P<0.05$). Integrated analysis using GEPIA, UALCAN, TNMplot, and muTarget

作者简介：霍晓丽，女，2001—，医学硕士生，主要从事肝癌生物标志物研究，E-mail：2024283020216@whu.edu.cn。
通信作者：包安裕，E-mail：bay@whu.edu.cn。

indicated that ASPM expression correlated with multiple clinicopathological parameters and somatic mutations. TP53 and CTNNB1 exhibited the highest mutation frequencies; TP53 mutations were associated with elevated ASPM expression, whereas CTNNB1 mutations correlated with reduced expression (both $P<0.01$). In the PPI network, ASPM ranked as a hub gene tightly connected with cell-cycle regulators. Up-regulated DEGs were enriched in mitotic nuclear division and chromosome segregation, while down-regulated DEGs were mainly involved in positive regulation of endocytosis. **Conclusion:** The ASPM gene is overexpressed in HCC and closely associated with poor prognosis, indicating its potential as a biomarker for prognosis and disease monitoring.

Key Words　Hepatocellular Carcinoma; ASPM Gene; Gene Expression; Prognosis

肝癌是全球第六大常见癌症，也是全球癌症相关死亡的第三大原因，其中肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）占原发性肝癌的 75%～85%[1]。肝癌分期是影响患者预后的关键因素，早期肝癌患者通过采取根治性治疗手段可使其5年生存率超过70%，而接受系统治疗的晚期患者中位生存期仅1～1.5年[2]，早期筛查诊断对肝癌患者预后具有重要意义。目前，临床常用的肝癌生物标志物主要包括甲胎蛋白（AFP）、甲胎蛋白异质体3（AFP-L3）和脱-γ-羧基凝血酶原（DCP），但都存在一定的局限性[3]。近年来，核酸类生物标志物（ctDNA、miRNAs、lncRNA、circRNA）、代谢组学生物标志物、细胞外囊泡、肠道微生物组等[4]新的肝癌生物标志物研究不断增多，但离临床广泛应用还有距离。因此，全面、深入地探索肝癌生物标志物，筛选合适、高效的靶标对于肝癌的早期诊断、治疗监测和预后评估具有重要意义。

纺锤体微管组装因子（assembly factor for spindle microtubules，ASPM）基因是人类中与果蝇“abnormal spindle”基因同源的基因，该基因位于1号染色体的1q31区域，包含28个外显子，编码3 477个氨基酸[5]。ASPM基因最初被确定为一种小头畸形相关蛋白，主要参与决定神经发生和大脑体积[6]。最近，越来越多的研究[6-9]表明ASPM基因具有致癌作用，其沉默将导致多种癌症中癌细胞的增殖、侵袭和迁移减少。

已有研究[10]证明ASPM基因在肝癌中高表达，并与肝癌患者预后不良相关。然而，目前ASPM基因在肝癌临床病理因素影响下的表达特点及生物学功能尚不清楚。因此，本文利用生物信息学分析工具对ASPM基因在肝癌中的表达特点和预后意义进行分析，并通过GO功能注释和KEGG通路富集分析探索该基因的功能背景和生物学过程，利用蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络直观展示其与其他蛋白质之间的相互作用关系，旨在深入理解ASPM基因在肝癌中的作用机制，并分析其在肝癌预后评估中的潜在价值。

1　材料与方法

1.1　差异表达基因分析　利用美国国立生物技术信息中心（NCBI）平台下的GEO数据库（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/），以“hepatocellular carcinoma”、“liver cancer”和“liver non tumor tissue”为关键词进行检索，检索并确定使用3个关于“非肿瘤肝组织”和“肝细胞癌”的基因表达谱（GSE62232、GSE19665 和 GSE65372）。GSE62232（平台GPL570）包含81个肝细胞癌标本和10个非肿瘤肝脏标本，GSE19665（平台GPL570）包含10个肝细胞癌标本和10个非肿瘤肝脏标本，GSE65372（平台GPL14951）包括39个肝细胞癌标本和15个非肿瘤肝脏标本。

eVITTA数据库（https://tau.cmmt.ubc.ca/eVITTA/）提供了便捷的转录组数据分析工具，以adj. $P<0.05$、$|\log_2 FC|>1.5$为标准（其中adj. P为调整后P值，FC为表达量差异倍数）筛选肝细胞癌组织与非肿瘤肝组织的差异表达基因（differentially expressed genes，DEGs）；以$P<0.05$、$|\log_2 FC|>1.5$为筛选标准，获得三组数据集共表达基因。

1.2　ASPM基因表达分析　利用GEPIA数据库（http://gepia.cancer-pku.cn/）分析ASPM基因在多种人类癌症中的表达，并使用TNMplot数据库（www.tnmplot.com）比较ASPM在正常肝脏组织、肝脏肿瘤组织及转移肿瘤的表达水平。使用UALCAN数据库（http://ualcan.path.uab.edu/）分析ASPM在肝癌中不同临床病理因素下表达水平变化。

1.3　生存分析　利用Kaplan Meier-Plotter数据库（https://kmplot.com/analysis/）分析ASPM基因表

达对肝癌患者的总生存期(overall survival,OS)、无复发生存期(relapse-free survival,RFS)、无进展生存期(progression free survival,PFS)和疾病特异性生存期(disease specific survival,DSS)的影响。

1.4 ASPM基因生物学功能分析 通过STRING数据库(https://string-db.org/)获得DEGs的PPI信息,其中种类设定为"人",置信度≥0.4。应用Cytoscape软件(3.8.0版)(https://cytoscape.org/)构建PPI关系网络,并利用cytoHubba插件开发网络中的关键基因模块。

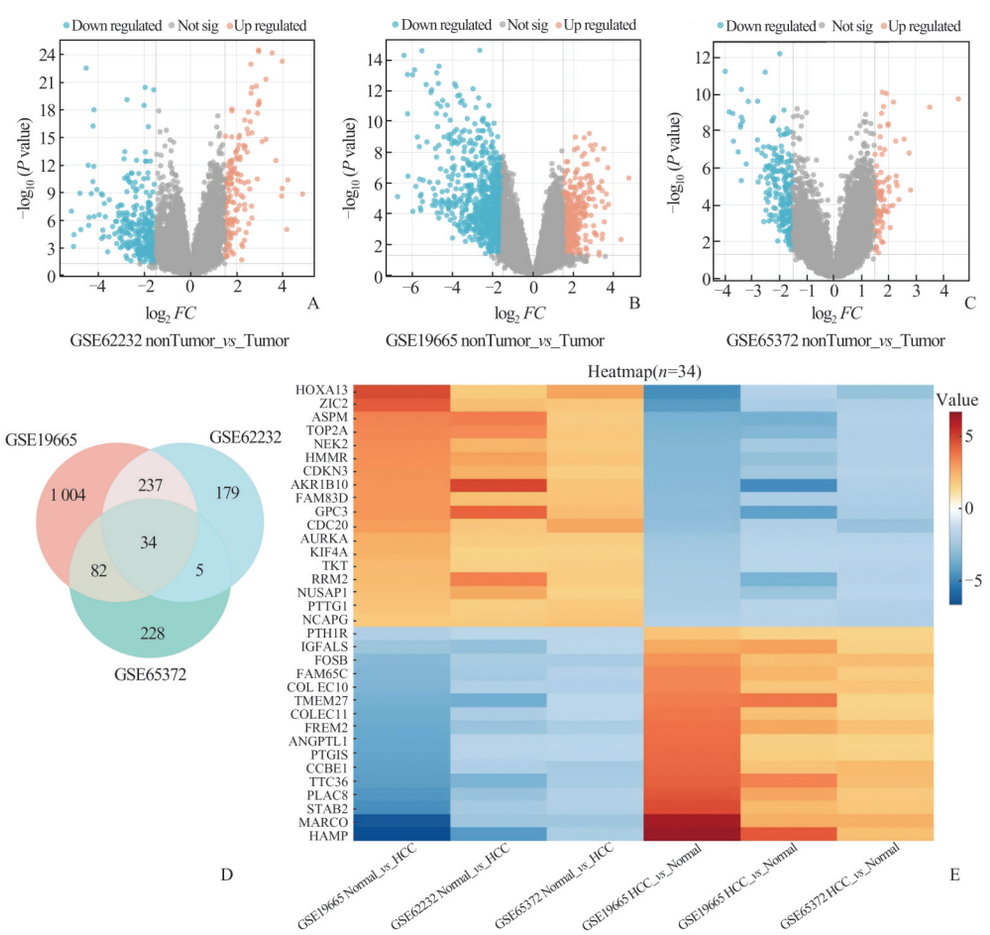
通过Metascape(https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1)数据库对DEGs进行GO功能注释,以人源基因为背景,从细胞组分、分子功能和生物过程三个维度来分析DEGs在生物体内的作用,并进行KEGG通路富集分析以鉴定在DEGs中显著富集的信号通路。

1.5 ASPM基因表达与基因突变关系分析 利用muTarget数据库(http://www.mutarget.com/)可对数据进行两个独立的分析:鉴定与基因突变相关的基因表达变化和鉴定影响所选基因表达改变的突变。本文主要利用其可识别与ASPM基因表达变化相关的突变基因,以揭示潜在的调控机制和功能关联,及在靶向治疗中的潜在价值。

2 结果

2.1 差异表达基因分析 见图1。从GEO数据库中筛选出三组GSE数据集,比较肝癌组织与非肿瘤肝组织之间的差异表达情况,以火山图表示(1A~1C)。分别从GSE62232、GSE19665和GSE65372数据集中识别出了455、1 357和349个基因。其中,34个基因在三个数据集中共表达(图1D),且有18个基因始终显示上调,16个基因始终显示下调,将其绘制于热图中(图1E)。

2.2 ASPM基因表达分析 使用GEPIA数据库测

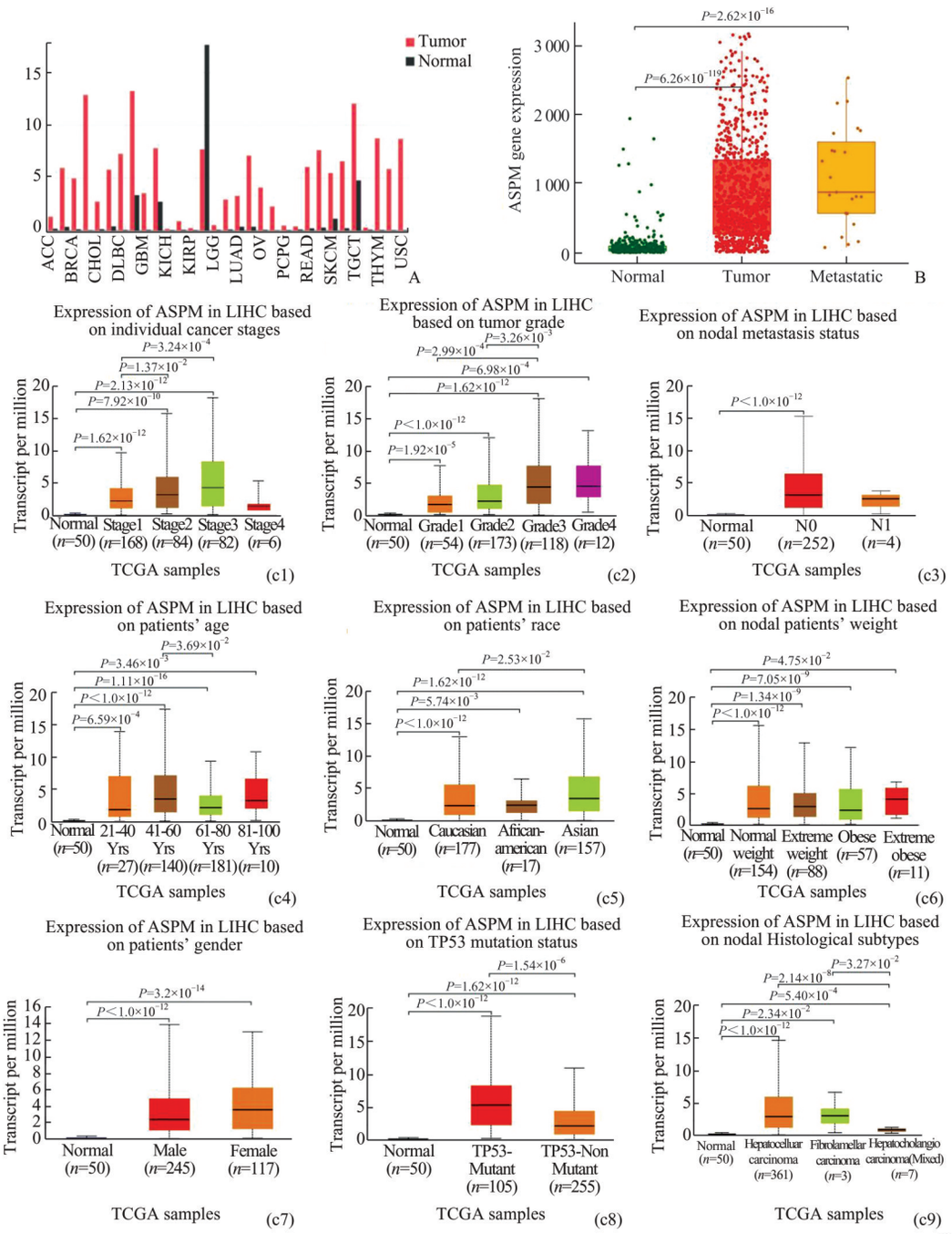


A~C. 分别为GSE62232、GSE19665和GSE65372中非肿瘤肝组织和肝细胞癌之间差异表达基因分析的火山图;D. 为GSE62232、GSE19665和GSE65372差异表达基因相交形成的Venn图;E. 为GSE62232、GSE19665和GSE65372共同表达的34个差异表达基因的热图。

图1 差异表达基因分析

定了 ASPM 基因在多种人类肿瘤组织中的表达谱，发现与正常组织相比，ASPM 基因在多种肿瘤组织中广泛高表达（图 2A）。同时，TNMplot 数据库显示 ASPM 基因在肝癌组织及肝癌转移中的表达显著高于正常肝组织（$P<0.05$）（图 2B）。

UALCAN 数据库分析结果显示肿瘤在不同分期、分级、性别、年龄、种族、体质量、淋巴结转移状态、TP53 突变状态及不同组织学类型下的 ASPM 基因表达水平变化（图 2C）。在不同条件下，ASPM 基因在肝癌组织中的表达水平与正常肝组织相比，均呈现高表达状态。随肿瘤的分期（1～3 期）、分级增加，ASPM 基因表达呈现增加趋势（$P<0.05$），但在 4 期患者中表达有所下降。同时，与未发生淋巴结转移者相比，淋巴结转移者的 ASPM 基因表达较低，上



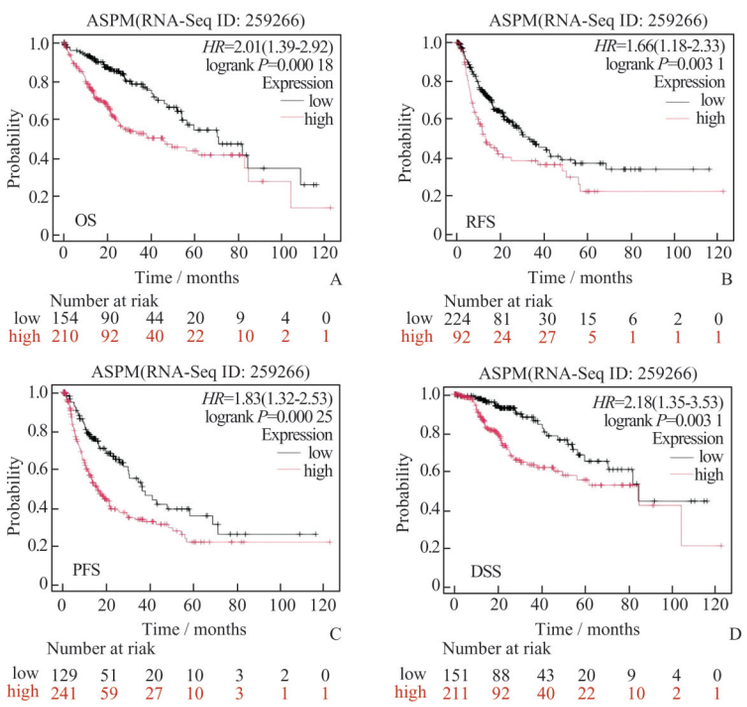
A. ASPM 在多种人类肿瘤组织中表达谱；B. ASPM 在正常肝组织、肝癌及肝癌发生转移时的表达谱；C. ASPM 在特定临床病理因素下的表达谱：分期（c1）、分级（c2）、淋巴结转移状态（c3）、年龄（c4）、种族（c5）、体质量（c6）、性别（c7）、TP53 突变状态（c8）、组织学亚型（c9）。

图 2　ASPM 基因表达分析

述ASPM表达下降的情况可能与样本数量较少有关,差异无统计学意义($P>0.05$)(图2C c1~c3)。

在不同年龄组的肝癌患者中,与61~80岁患者相比,41~60岁肝癌患者ASPM基因表达较高;在不同种族的肝癌患者中,与高加索人相比,亚洲人群ASPM基因表达较高($P<0.05$)(图2C c4、c5)。此外,在不同体质量和性别的肝癌患者,ASPM基因表达无显著性差异($P>0.05$)(图2C c6、c7)。值得注意的是,TP53突变者与未突变者相比,ASPM基因表达水平显著升高($P<0.05$)(图2C c8)。肝细胞癌和纤维板层癌与肝胆管癌(混合型)相比,肝细胞癌和纤维板层癌较肝胆管癌(混合型)表达水平更高($P<0.05$)(图2C c9)。

2.3 ASPM与肝癌患者生存分析 为了研究ASPM表达与肝癌患者生存期的相关性,我们使用Kaplan Meier-Plotter数据库进一步评估ASPM基因表达对肝癌的预后监测价值。结果显示,ASPM高表达时肝癌患者的OS、RFS、PFS和DSS均显著降低($P<0.05$)(图3)。



A. 高、低表达的OS分析;B. 高、低表达的RFS分析;C. 高、低表达的PFS分析;D. 高、低表达的DSS分析。

图3 ASPM基因表达水平与肝癌患者OS、RFS、PFS、DSS关系的生存曲线

2.4 ASPM基因生物学功能分析

2.4.1 构建PPI网络 为了确定DEGs在HCC中的相互作用,我们使用STRING数据库构建PPI网络,该网络包含19个节点和81条边。在此基础上利用Cytoscape cytoHubba插件,选择"MCC"算法,筛选出PPI网络中相互作用程度最高的10个基因,分别为HMMR、ASPM、AURKA、NCAPG、RRM2、NEK2、PTTG1、NUSAP1、KIF4A和CDC20(图4),ASPM基因作为关键基因之一,在该网络中发挥重要作用。

2.4.2 GO及KEGG富集分析 GO富集分析结果显示,上调差异表达基因的基因产物主要分布在主轴、纺锤体极、染色体及着丝粒区等,主要富集于核染色体分离、核分裂及染色体分离等生物过程,

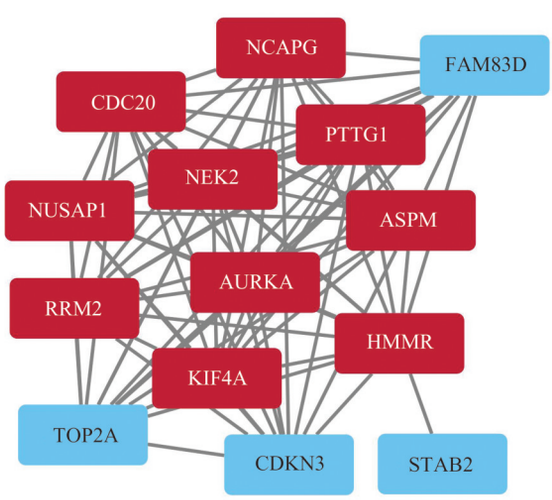
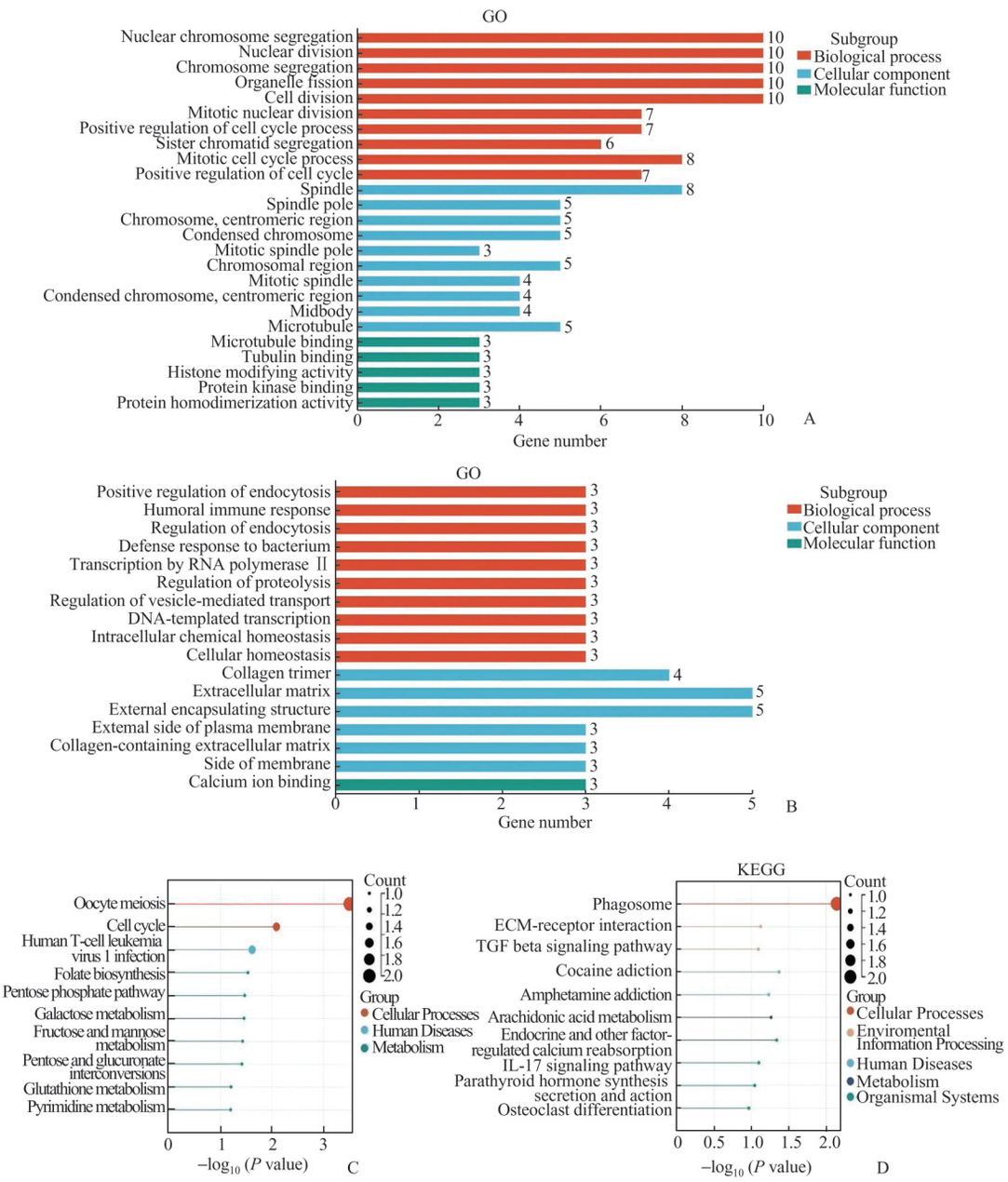


图4 10个关键基因编码蛋白质的相互作用网络图

注:红色方块为关键基因。

其分子功能主要涉及微管结合、微管蛋白结合、组蛋白修饰活性、蛋白激酶结合及蛋白质同源二聚化活性（图 5A），KEGG 通路分析显示上调基因主要参与卵母细胞减数分裂（图 5C）；下调差异表达基因的基因产物主要分布在胶原三聚体、细胞外基质及外部囊膜结构等，显著富集于内吞作用的正向调节、体液免疫应答及针对细菌的防御反应等生物过程，分子功能主要涉及钙离子结合（图 5B），KEGG 通路分析显示下调基因主要参与吞噬作用相关的分子通路（图 5D）。

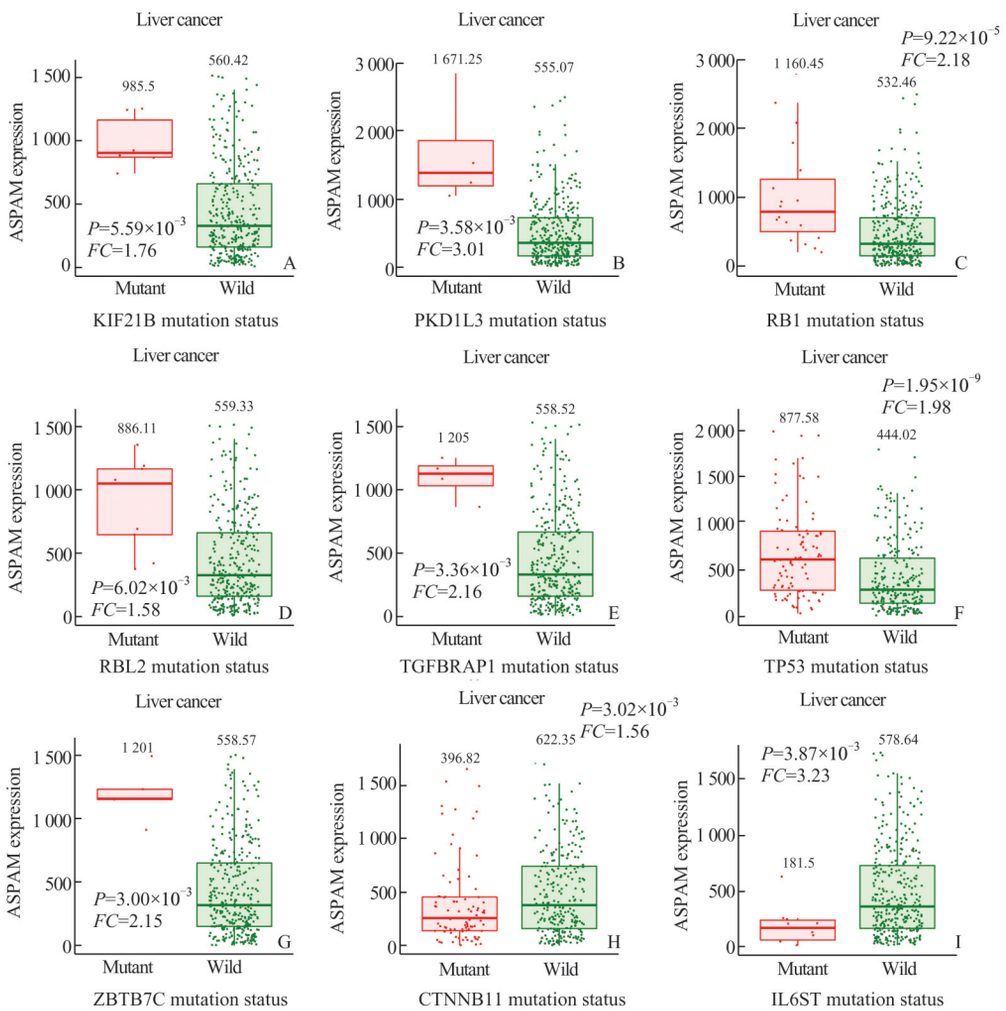


A、B. 分别表示上调和下调 DEGs 的 GO 富集分析结果；C、D. 分别表示上调和下调 DEGs 的 KEGG 分析结果。

图 5　GO 及 KEGG 富集分析

2.5　ASPM 与肝癌突变基因的相关性　使用 muTarget 数据库的 Mann-Whitney 非参数检验方法评估与 ASPM 基因表达变化相关的突变基因。选择突变基因的条件为 $FC>1.44$、$P<0.01$ 及突变率至少为 1%，共鉴别出 15 个基因（TP53、RB1、ZBTB7C、CTNNB1、TGFBRAP1、PKD1L3、IL6ST、KIF21B、RBL2、CTNND2、ARHGAP22、CDHR1、EGFR、ERICH3、SVIL）。图 6 所示为与 ASPM 基因表达最相关的 9 个基因。ASPM 在 TP53-突变体（总突变率：28.5%，表达倍数：1.98

倍)、RB1-突变体(总突变率:5.6%,表达倍数:2.18倍)、ZBTB7C-突变体(总突变率:1.4%,表达倍数:2.15倍)、TGFBRAP1-突变体(总突变率:1.4%,表达倍数:2.16倍)、PKD1L3-突变体(总突变率:1.1%,表达倍数:3.01倍)、KIF21B-突变体(总突变率:1.7%,表达倍数:1.76倍)和RBL2-突变体(总突变率:2.5%,表达倍数:1.58倍)的肝癌中表达更高(图6A~6G),而在CTNNB1-突变体(总突变率:24.3%,表达倍数:1.56倍)和IL6ST-突变体(总突变率:2.8%,表达倍数:3.23倍)中表达较低(图6H、6I)。这些结果表明,ASPM基因表达水平与肝癌相关基因突变密切相关。



A. KIF21B;B. PKD1L3;C. RB1;D. RBL2;E. TGFBRAP1;F. TP53;G. ZBTB7C;H. CTNNB1;I. IL6ST。

图6 ASPM基因表达水平与基因突变的关系

3 讨论

肿瘤生物信息学在肝癌精准诊断和个体化医疗领域发挥着重要作用,对于深入探索肝癌的发生发展机制以及筛选影响患者预后的关键基因和潜在药物治疗靶点具有重要意义[11]。ASPM基因作为癌症相关基因,其在肝癌中表达特点和生物学功能尚不明确,本研究借助生物信息学分析手段,对其进行深入分析。

从GEO数据库中筛选出3个包含“肝细胞癌”和“非肿瘤肝组织”基因表达谱的数据集,并对差异表达基因进行系统分析。结果显示,34个基因呈显著差异表达,其中18个基因表达显著上调,16个基因表达显著下调。其中,ASPM基因在肝癌中的表达显著上调。在以前的研究[12]中,已经证明了ASPM在癌组织中的表达比正常组织有所增加。此外,有荧光定量PCR实验和蛋白免疫印迹实验[13]表明,ASPM在肝癌细胞系中的表达水平高于正常肝细胞。在已有研究的基础上,综合GEPIA、UALCAN和TNMplot数据库的多个数据源进行分析,

与先前发现一致，ASPM在肝癌等多种肿瘤组织中广泛高表达。临床研究[14]表明，ASPM在肝癌组织中的表达与患者性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤数目及脉管癌栓均无显著相关性，但与病理分化类型显著相关。我们通过TNMplot和UALCAN数据库分析发现，ASPM与年龄、种族、体质量及性别无显著相关性，而与肝癌分级、分期和TP53状态显著相关。

研究[10]表明，ASPM高表达与不同类型癌症中的总生存期缩短相关，且在肝细胞癌中通过多因素分析证明ASPM表达与总生存期独立相关。我们深入分析了ASPM表达水平与肝癌患者OS、RFS、PFS和DSS的相关性。结果表明，ASPM高表达的肝癌患者OS、RFS、PFS和DSS显著降低。在对36名ASPM高表达和37名ASPM低表达肝癌患者进行Kaplan-Meier的分析中，结果显示，ASPM高表达组的总生存期低于低表达组，进一步验证了本研究的结论[15]。

STRING数据库和Cytoscape软件分析结果显示，ASPM作为关键基因之一，与TOP2A、CDC20、KIF4A、NUSAP1、HMMR、PTTG1、NEK2、RRM2、NCAPG、AURKA、FAM83D、CDKN3和STAB2之间存在直接或间接相互作用。通过GO及KEGG富集分析，发现上调DEGs主要富集于核分裂、染色体分离等细胞增殖相关过程，下调DEGs主要富集于内吞作用、免疫、转录调控等生物过程。富集分析结果显示，肝癌组织增殖活跃，自我更新能力较强。已有先前研究[12]表明ASPM在癌细胞中上调，参与调节有丝分裂纺锤体，并在细胞有丝分裂中发挥重要作用[16]。此外，ASPM可能是干细胞信号传导的关键调控枢纽，并有可能通过Wnt/β-catenin信号通路促进肝癌的发生和发展[6,17]。该信号通路在胚胎发育和肿瘤进展中发挥关键作用，通过多种刺激因素激活后，能够增强肝癌的干性[18]。此外，ASPM的敲除抑制了肝癌细胞的生长、克隆形成、球状体形成、迁移和侵袭，并降低了癌症干细胞标志物CD133和CD44的表达[17]。

已有研究[19]表明，TP53是肝癌中常见的突变基因，通过muTarget数据库分析显示，TP53在肝癌患者中突变率最高，且ASPM在TP53突变体中的表达高于野生型。研究[12]显示，无论TP53是否突变，ASPM都是肝细胞癌血管浸润、早期肿瘤复发和总生存期差的有前途的生物标志物。另一突变率较高的基因为CTNNB1，是肝癌中另一种常见的突变基因，与TP53结果相反，其突变导致ASPM表达降低[20]。TP53基因编码的肿瘤抑制蛋白p53，可以通过诱导细胞周期停滞、凋亡、细胞衰老、DNA修复等来防止肿瘤发生，其突变与多种癌症相关[19]。CTNNB1编码β-连环蛋白，其突变会增强细胞增殖和存活[21]。在肺癌研究[22]中发现，CARM1可调控TP53和CTNNB1的表达，其过表达时，可使TP53表达升高，而使CTNNB1表达降低。因此，ASPM的表达量可能会通过CARM1对TP53及CTNNB1的调控而发生改变。此外，将TP53、CTNNB1突变与ASPM表达进行关联分析，有可能为肝癌的个体化治疗提供新的方案。

本研究基于公共数据库数据进行综合分析，仍需进一步实验验证影响ASPM表达水平的临床病理因素及关联基因的突变情况，深入探讨ASPM调控肝癌发生发展的分子机制，以期为肝癌患者的预后评估提供有效的靶点。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA A Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):6.

[3] FARES S, WEHRLE C J, HONG H N, et al. Emerging and clinically accepted biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. Cancers, 2024, 16(8): 1453.

[4] ATTIA A M, REZAEE-ZAVAREH M S, HWANG S Y, et al. Novel biomarkers for early detection of hepatocellular carcinoma[J]. Diagnostics, 2024, 14(20): 2278.

[5] GARRETT L, CHANG Y J, NIEDERMEIER K M, et al. A truncating ASPM allele leads to a complex cognitive phenotype and region-specific reductions in parvalbuminergic neurons[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 66.

[6] TSAI K K, BAE B I, HSU C C, et al. Oncogenic ASPM is a regulatory hub of developmental and stemness signaling in cancers[J]. Cancer Res, 2023, 83(18): 2993-3000.

[7] CHENG L H, HSU C C, TSAI H W, et al. ASPM activates hedgehog and Wnt signaling to promote small cell lung cancer stemness and progression[J]. Cancer Res, 2023, 83(6): 830-844.

[8] CHEN X, HUANG L J, YANG Y, et al. ASPM pro-

motes glioblastoma growth by regulating G_1 restriction point progression and Wnt-β-catenin signaling[J]. Aging, 2020, 12(1): 224-241.

[9] HSU C C, LIAO W Y, CHANG K Y, et al. A multi-mode Wnt- and stemness-regulatory module dictated by FOXM1 and ASPM isoform Ⅰ in gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(3): 624-639.

[10] DENG T T, LIU Y, ZHUANG J L, et al. ASPM is a prognostic biomarker and correlates with immune infiltration in kidney renal clear cell carcinoma and liver hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2022, 12: 632042.

[11] HUANG J, MAO L Z, LEI Q, et al. Bioinformatics tools and resources for cancer and application[J]. Chin Med J, 2024, 137(17): 2052-2064.

[12] FENG Z X, ZHANG J, ZHENG Y F, et al. Overexpression of abnormal spindle-like microcephaly-associated (ASPM) increases tumor aggressiveness and predicts poor outcome in patients with lung adenocarcinoma[J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(2): 983-997.

[13] WU B, HU C Y, KONG L B. ASPM combined with KIF11 promotes the malignant progression of hepatocellular carcinoma *via* the Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(4): 1154.

[14] 季家祥, 赵扬, 齐晓杰, 等. ASPM在肝癌中的表达及其与肝癌肝移植预后的关系[J]. 中华器官移植杂志, 2021, 42(7): 408-412.
JI J X, ZHAO Y, QI X J, et al. Expression of abnormal spindle-like microcephaly-associated in hepatocellular carcinoma and its prognostic relationship after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Organ Transplant, 2021,42(7):408-412.

[15] ZHANG H F, YANG X B, ZHU L L, et al. ASPM promotes hepatocellular carcinoma progression by activating Wnt/β-catenin signaling through antagonizing autophagy-mediated Dvl2 degradation[J]. FEBS Open Bio, 2021, 11(10): 2784-2799.

[16] JIANG X L, LIU J, WANG K, et al. ASPM mediates nuclear entrapment of FOXM1 *via* liquid-liquid phase separation to promote progression of hepatocarcinoma[J]. Genome Biol, 2025, 26(1): 68.

[17] LI G J, XIANG Y, YANG J Y, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma stemness and progression by abnormal spindle-like microcephaly-associated protein *via* the Wnt/β-catenin pathway[J]. J Gastrointest Oncol, 2024, 15(4): 1613-1626.

[18] LEUNG H W, LEUNG C O N, LAU E Y, et al. EPHB2 activates β-catenin to enhance cancer stem cell properties and drive sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2021, 81(12): 3229-3240.

[19] LI J, BAI L, XIN Z D, et al. TERT-TP53 mutations: A novel biomarker pair for hepatocellular carcinoma recurrence and prognosis[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 3620.

[20] LOMBARDO D, SAITTA C, GIOSA D, et al. Frequency of somatic mutations in *TERT* promoter, *TP53* and *CTNNB1* genes in patients with hepatocellular carcinoma from Southern Italy[J]. Oncol Lett, 2020, 19(3): 2368-2374.

[21] XU C R, XU Z, ZHANG Y, et al. β-Catenin signaling in hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Invest, 2022, 132(4): e154515.

[22] HU B, LI X, CHEN L, et al. High expression of CARM1 inhibits lung cancer progression by targeting TP53 by regulating CTNNB1[J]. Lung, 2020, 198(2): 415-422.

(2025-06-13收稿)
编辑 沈建国