

[文章编号] 1003—4684(2022)01-0071-06

数据挖掘鉴定 PRIM1 与肝细胞癌不良预后相关

丁庆林，魏艳红，胡康洪

(湖北工业大学中德生物医学中心，湖北 武汉 430068)

[摘 要] 对 DNA 引物酶亚基 1(DNA primase polypeptide 1, PRIM1)与肝细胞癌 (Liver Hepatocellular Carcinoma, LIHC)不良预后的相关性进行生物信息学研究。作为关键的酶促成分,PRIM1 对 DNA 的合成至关重要。在 TIMER 数据库中发现,PRIM1 在多种癌症中失调,且在 LIHC 中显著上调,提示其可能参与人类癌症发生发展进程。基因表达综合数据库的 LIHC 相关数据集以及细胞系和组织证实了 PRIM1 高表达。经对 UALCAN 数据库亚组分析,不同种族和亚型的 LIHC 患者中 PRIM1 的表达均上调,可辅助判断患者临床病例特征。从 cBioPortal 数据库中发现 PRIM1 出现基因组改变,包括拷贝数扩增和意义不明的错义突变和截断突变可能与 LIHC 发展有关。对 PRIM1 共表达基因进行基因本体论和京都基因与基因组百科全书富集分析,结果揭示了其涉及的生物学过程和功能。通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 PRIM1 的预后价值表明,高 PRIM1 表达与 LIHC 不良预后显著相关。数据挖掘揭示了 PRIM1 在 LIHC 中表达和突变的数据,且与 LIHC 不良预后相关。

[关键词] DNA 引物酶亚基 1; 肝细胞癌; 疾病预后

[中图分类号] R735.7 **[文献标识码]** A

肝细胞癌 (LIHC)作为最常见的、与多种信号通路改变相关的肝原发性恶性肿瘤,是全世界癌症相关死亡的第二大死因。大多数患者只在肝癌晚期表现出临床症状,其复杂的病理生理机制导致预后很差^[1]。血清甲胎蛋白(Alpha Fetoprotein, AFP)和计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)或磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)的诊断成像已成为肝癌主要的诊断方式^[2]。作为有价值的肝癌生物标志物,AFP、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(Glypican-3, GPC-3)、Cluster of Differentiation 147 (Cluster of Differentiation 147, CD147)、黏蛋白 1(Mucin-1, Muc1)和上皮细胞黏附分子(Epithelial Cell Adhesion Molecule, Ep-CAM)等标志物检测的灵敏性和特异性有限^[3],应用生物标志物联用,可提高诊断准确率,已成为临床诊断癌症的新方向。因此,鉴定其他小分子在肝癌中的作用具有重要意义^[2]。研究发现,mRNA 前加工因子 3(pre-mRNA processing factor 3, PRPF3)在多个 LIHC 肿瘤组织中上调,与较差的总生存期(Overall Survival, OS)和无病生存期(Disease-Free Survival, DFS)相关^[4]; Kelch-like)蛋白家族成员 21(Kelch Like Family Member 21, KLHL21)在

LIHC 中上调,其表达显著抑制细胞增殖、迁移和侵袭,代表最有可能进行治疗干预的靶标^[5];核小体组装蛋白 1-like-1 (Nucleosome Assembly Proteins 1-like 1 Protein, NAP1L1) 在 LIHC 中高表达与侵袭性临床病理特征有关,促进化疗耐药性^[6];驱动蛋白家族成员 C1 (Kinesin Family Member C1, KIFC1)在 LIHC 中表达上调,通过调节上皮细胞-间充质转化(Epithelial- Mesenchymal Transition, EMT)介导 LIHC 转移,并且与 DFS 和 OS 显著相关^[7]。这些研究揭示了 LIHC 中具有预后意义的潜在基因靶标,也为 PRIM1 在 LIHC 中的研究提供了参考。

DNA 引物酶亚基 1(PRIM1)是异源四聚体真核聚合酶 α -引物酶复合物的最小亚基,具有酶催化功能,对 DNA 合成具有关键作用,对细胞增殖同样十分重要^[8-9]。PRIM1 催化的 RNA 合成可激活 DNA 损伤反应^[9-10],PRIM1 异常可影响细胞周期从 G1 期向 S 期的转变^[11]; PRIM1 下调和缺失可导致细胞 S 期停滞、延迟或延长^[12];PRIM1 突变会诱导细胞凋亡^[10]。研究表明,PRIM1 与多种良性和恶性肿瘤疾病相关。PRIM1 参与了雌激素诱导的乳腺癌形成^[9]; PRIM1 可能参与肺腺癌的发

[收稿日期] 2021-01-22
[基金项目] 大学生创新创业训练计划(337203)
[第一作者] 丁庆林(1993-),男,湖北黄冈人,湖北工业大学硕士研究生,研究方向为肿瘤标志物
[通信作者] 胡康洪(1964-),男,Regensburg, Germany, 湖北工业大学教授,研究方向为分子病毒学

生^[13]；PRIM1 在体外和体内均可诱导肝癌细胞的增殖^[14]。以上结果提示,PRIM1 与多种癌症进程相关。PRIM1 在 LIHC 中失调,提示其可能在 LIHC 的发生发展中具有潜在作用。

1 材料和方法

1.1 TIMER 2.0 数据库

使用 TIMER 2.0^[15-17](<http://timer.cistrome.org/>)

表 1 分析中包含的 GEO 系列详细信息

GEO 芯片系列	贡献者 年份	样本数 (肿瘤/非肿瘤)	平台
GSE19665	Nagae G et al, 2010	20(10/10)	[HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array
GSE84402	Wang H et al, 2017	28(14/14)	[HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array
GSE121248	Hui KM, 2007	107(37/70)	[HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array

1.3 R 语言分析

使用 R 语言版本 3.5.1,通过 R Limma^[23] 包将每个 GEO 数据集的微阵列原始 CEL 文件进行标准化,并将标准化的基因表达水平表示为 log2 转化值,比较肿瘤和非肿瘤样品 mRNA 的表达。使用 R clusterProfiler^[24] 包的 enrichplot 功能和 GOplot^[25] 包将共表达基因进行 GO 富集分析,包括生物学过程 (Biological Process, BP),细胞成分 (Cellular Component, CC)和分子功能 (Molecular Function, MF)与 KEGG 富集分析,并输出可视化结果。

1.4 UALCAN 数据库分析

使用 UALCAN^[26] (<http://ualcan.path.uab.edu>)分析各个癌症分期、肿瘤等级等肿瘤亚组中肿瘤和正常样品中基因的相对表达。

1.5 cBioPortal 数据库分析

使用 cBioPortal^[27-28](<http://cbioportal.org>)分析了 LIHC 中 PRIM1 的突变情况,拷贝数变异 (Copy number variation, CNV),通过共表达模块功能分析出排名前 50 的共表达基因。

1.6 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析

使用 Kaplan-Meier Plotter^[29] (<https://km-plot.com/analysis/index.php?p=background>) 比较 PRIM1 高低表达组的生存时间差异。

1.7 OncoLnc 数据库

使用 OncoLnc(<http://www.oncolnc.org/>) 评估验证 PRIM1 对 LIHC 预后的影响。

1.8 The Human Protein Atlas 数据库分析

使用 The Human Protein Atlas(HPA)^[30] (<https://www.proteinatlas.org/>) 比较 PRIM1 蛋白在肝癌组织和正常组织中的表达情况。

1.9 细胞培养和 qPCR

对 HL7702(正常肝细胞系,购自中国科学院典

org/) 分析 PRIM1 在各类型癌症中的表达情况。

1.2 GEO 数据库数据

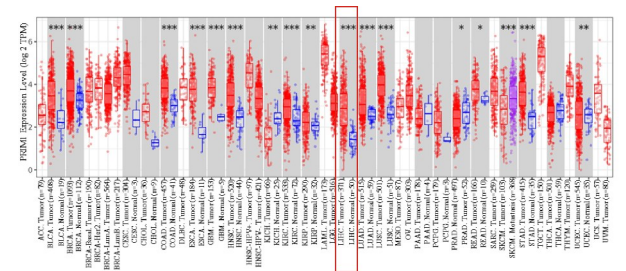
从 GEO 数据库^[18-19] (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 挑选包含 LIHC 肿瘤和非肿瘤样品的 GEO 基因芯片系列 (GSE19665, GSE84402、GSE121248), GEO 芯片系列的平台和样品(表 1)^[20-22]。

型培养物保藏委员会细胞库)和 Hep G2(肝癌细胞系,购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库)进行 10% FPS / DMEM 培养,TRIZOL 裂解细胞提取总 RNA,逆转录获取 cDNA。参考 PRIM1 引物序列^[9],通过 LightCycler 96 进行实时荧光定量 PCR(Quantitative Real-time PCR)检测 PRIM1 和内参基因 β -actin 的表达,评估 PRIM1 mRNA 在正常和肝癌细胞系中的表达情况。

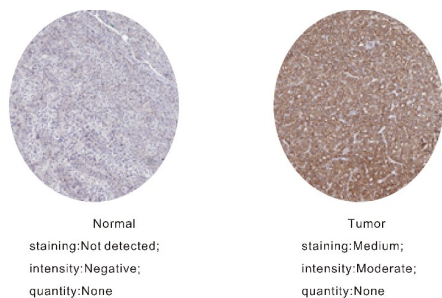
2 结果

2.1 PRIM1 mRNA 在 LIHC 中表达水平

TIMER 数据库发现,PRIM1 在包括 LIHC 在内的多种癌症中失调(图 1a), GEO 数据库 LIHC 相关的多个 GSE 数据集、qPCR 结果和 HPA 数据库免疫组化的结果均证实了 PRIM1 在 LIHC 中高表达(图 1b-f)。



(a)PRIM1 在包括 LIHC 在内的多种癌症中的表达水平



(b)HPA 数据库中 PRIM1 免疫组化结果

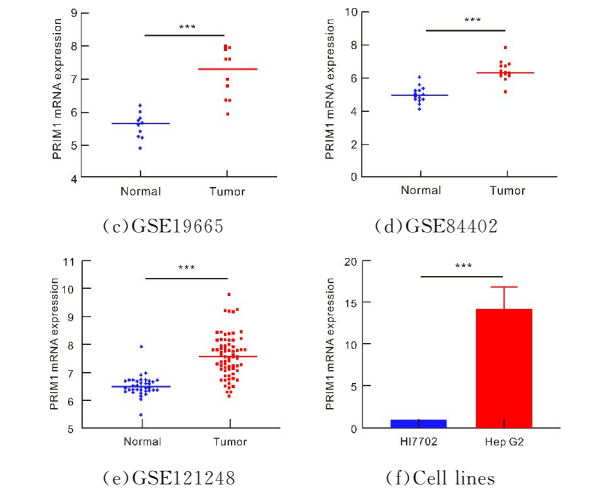
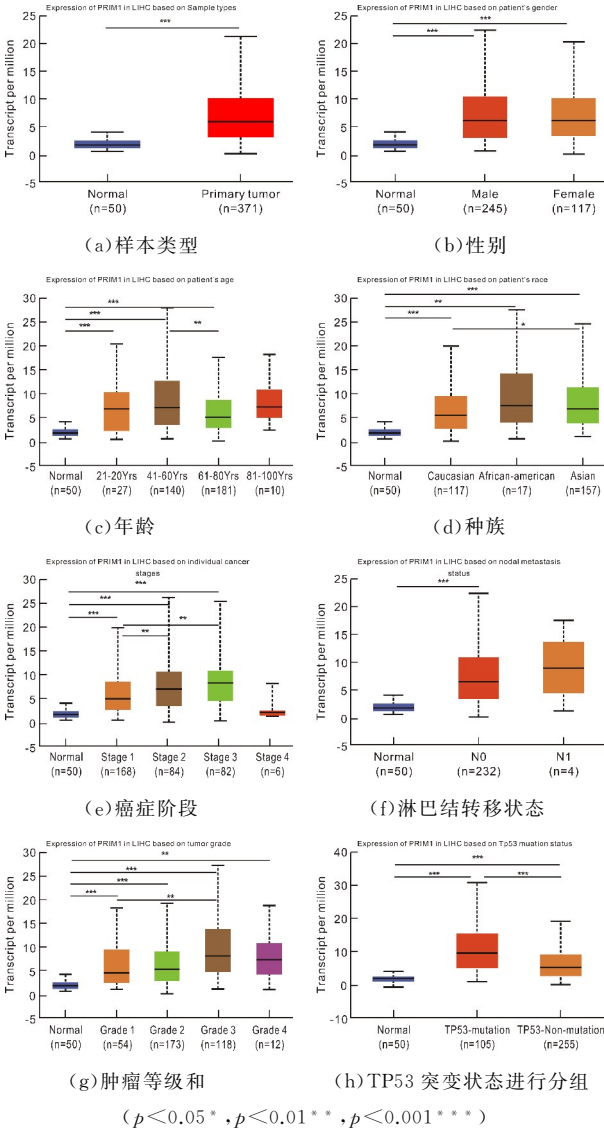


图 1 PRIM1 在 LIHC 中差异表达

2.2 PRIM1 表达与临床病理特征相关

为探究 PRIM1 表达量与临床特征之间的关系,对 TCGA 中 371 例 HCC 样品根据性别、年龄、种族、癌症分期、淋巴结转移状态、肿瘤分级和 TP53 突变状态 ($p<0.05$)进行多亚组分析(图 2)。



($p<0.05$ *, $p<0.01$ **, $p<0.001$ ***)

图 2 LIHC 患者不同亚组中 PRIM1 的相对表达水平

结果表明,PRIM1 高表达且与患者性别无关(图 2b); 41—60 年龄组 PRIM1 表达明显高于 61—80 年龄组(图 2c),可区分不同年龄段患者;高加索组 PRIM1 表达低于亚洲组(图 2d),可区分不同种族;1~3 期 PRIM1 表达高于正常组,4 期出现大幅减低(图 2e),可辅助判断癌症分期;无转移组 PRIM1 表达高于正常组(图 2f),可判断是否出现转移;3 级 PRIM1 表达显著高于 1 级(图 2g),可辅助判断肿瘤分级;TP53 突变组显著高于未突变组(图 2h),表明 TP53 突变显著影响 PRIM1 表达。以上结果表明,高 PRIM1 表达与 LIHC 多种临床特征相关,可将 PRIM1 的表达作为 LIHC 中潜在的诊断指标。

2.3 PRIM1 基因组突变和共表达基因

基因组突变与肿瘤发生密切相关^[31]。为此,使用 cBioPortal 数据库分析了 LIHC 中 PRIM1 的基因组改变情况。数据显示,在 353 患者中有 7 例(2%)PRIM1 发生改变(图 3a)。这些改变包括意义未知的错义突变 1 例,意义未知的截断突变 1 例和扩增 5 例的多种改变,且存在拷贝数变异(Copy number variation, CNV)和氨基酸点位突变(图 3a—d)。以上结果提示,LIHC 中发现 PRIM1 的基因改变,可能在 LIHC 的发生发展中具有潜在作用,有待深入探究。使用共表达模块,分析出与 PRIM1 共表达前 50 个关键基因。

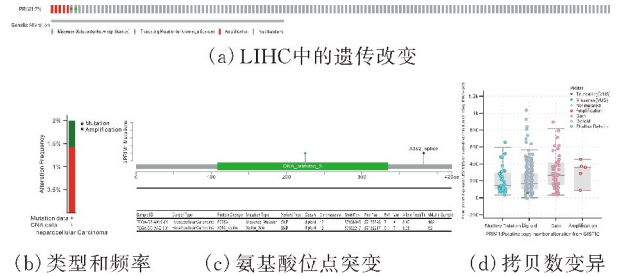
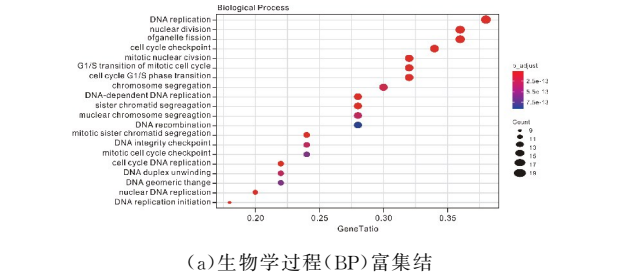


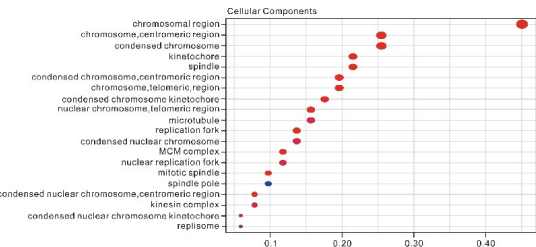
图 3 LIHC 中 PRIM1 的基因组突变

2.4 LIHC 中 PRIM1 共表达基因的富集分析

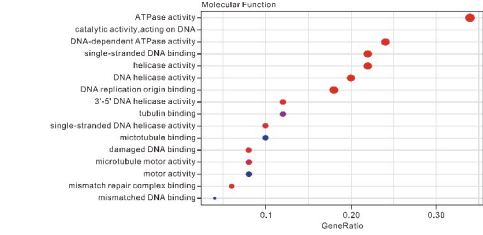
PRIM1 在 LIHC 中潜在的功能,可能是由于 PRIM1 基因组改变以及和多个基因共同作用的结果。为此,利用 R 语言 enrichplot 和 GOplot 包对 PRIM1 共表达前 50 基因进行 GO 注释和 KEGG 分析(图 4a—d)。



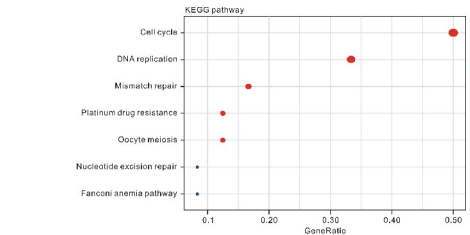
(a)生物学过程(BP)富集图



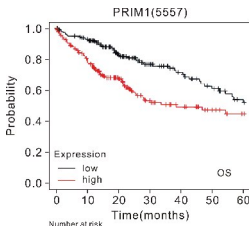
(b)细胞成分(CC)富集结果



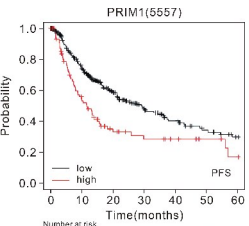
(c)分子功能(MF)富集结果



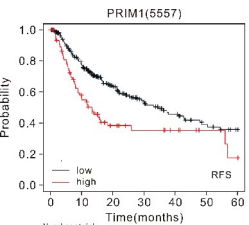
(d)信号通路(KEGG)富集结果



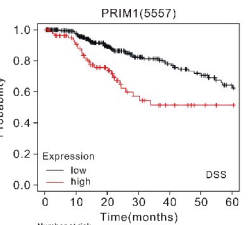
(a) 5年总体生存(OS)



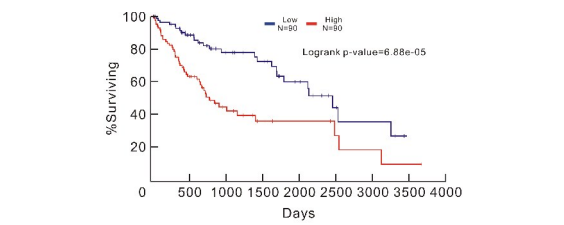
(b) 5年无进展生存(PFS)



(c) 5年无复发生存(RFS)



(d) 5年疾病特异性生存(DSS)



(e) OncoLnc中PRIM1表达与LIHC患者总体生存(OS)

图4 PRIM1在LIHC中的GO注释和KEGG途径

图5 PRIM1表达的Kaplan-Meier曲线

结果表明,其参与的生物学过程(BP)有:DNA复制、细胞周期检查点、有丝分裂核分裂、有丝分裂细胞周期 G1/S 期过渡、细胞周期 G1/S 相变等。组成的细胞成分(CC)有:染色体区域、染色体着丝粒区、浓缩染色体、染色体端粒区、复制叉、MCM 复合体等。涉及到的分子功能(MF)有:ATP 酶活性、作用于 DNA 的催化活性、DNA 依赖性 ATP 酶活性、单链 DNA 结合、DNA 复制起点结合、3'-5' DNA 解旋酶活性等。参与的信号通路(KEGG)有:细胞周期、DNA 复制、错配修复、铂耐药等。对共表达基因进行富集分析,有助于了解 PRIM1 与其共表达基因在 LIHC 中的作用机理和过程。

2.5 PRIM1 在 LIHC 中的预后价值

使用 Kaplan-Meier Plotter 数据库评估 PRIM1 表达与 LIHC 患者的预后关系。根据 PRIM1 表达水平的中位数,将患者分为两组。数据(图 5)显示:与低表达组相比,PRIM1 高表达组患者 5 年 OS、无进展生存(Progression Free Survival, PFS)、无复发生存(Relapse Free Survival, RFS)和疾病特异性生存(Disease Free Survival, DSS)均较差(logrank $p < 0.05$) (图 5a-d)。OncoLnc 数据库表明,PRIM1 高表达与 LIHC 较差的 OS 相关。以上结果提示,LIHC 中高 PRIM1 表达可能是一个独立的危险因素,其导致 LIHC 患者的不良预后。

3 讨论与结论

Sine Oculis Homeobox Homolog 1(SIX1)表达的增加导致 PRIM1 等上调,促进了宫颈癌细胞的增殖和生长^[32];PRIM1 失活通过 S 期停滞和 Wee1 介导的 caspase8 依赖的凋亡,使结直肠癌细胞对磷脂酰肌醇 3 激酶相关激酶 ATR 和 CHK1 激酶抑制剂敏感^[33];PRIM1 受到血清雌二醇(E2)诱导的 ER 激活转录调节,靶向 PRIM1 蛋白表达显著降低 ER+乳腺癌肿瘤细胞生长^[9]。目前针对 PRIM1 的研究较少,其功能和作用机理有待进一步研究。

本研究中,我们阐述了 PRIM1 在多种类型癌中失调且在 LIHC 中高表达。基于临床病例特征进行亚组分析表明,PRIM1 对所有亚型和不同种族的 LIHC 诊断有用,其可能是潜在的诊断和预后标志物有待临床验证。癌症进程伴随着基因组变异,PRIM1 基因组发生的遗传改变,提示其可能在 LIHC 中具有潜在作用。对 PRIM1 相关的共表达基因进行 GO 和 KEGG 富集分析,有助于了解 PRIM1 在 LIHC 中参与的生物学过程和信号通路,为研究 PRIM1 在 LIHC 中的作用提供方向。分析预后因素有助于临床治疗的决策。研究表明,高表达 PRIM1 与较差的 OS、PFS、RFS 和 DSS 有关,可能是 LIHC 预后不良的预测指标,表明 PRIM1 表达

水平可能是 LIHC 生存需要考虑的重要因素,值得进一步探究。我们的研究为理解 PRIM1 在 LIHC 中的潜在作用及其作为癌症生物标志物的应用提供了新视角。

[参 考 文 献]

[1] OGUNWOBI O O, HARRICHARRAN T, HUAMAN J, et al. Mechanisms of hepatocellular carcinoma progression[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(19): 2279-2293.

[2] AYOUB W S, STEGGERDA J, YANG J D, et al. Current status of hepatocellular carcinoma detection: screening strategies and novel biomarkers[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1-11.

[3] LIU X N, CUI D N, LI Y F, et al. Multiple "Omics" data-based biomarker screening for hepatocellular carcinoma diagnosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(30): 4199-4212.

[4] LIU Y, YANG Y, LUO Y, et al. Prognostic potential of PRPF3 in hepatocellular carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(1): 912-930.

[5] SHI L, ZHANG W, ZOU F, et al. KLHL21, a novel gene that contributes to the progression of hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 815.

[6] LE Y, KAN A, LI Q J, et al. NAP1L1 is a prognostic biomarker and contribute to doxorubicin chemotherapy resistance in human hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 228.

[7] FU X, ZHU Y, ZHENG B, et al. KIFC1, a novel potential prognostic factor and therapeutic target in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(6): 1912-1922.

[8] O'BRIEN E, HOLT M E, SALAY L E, et al. Substrate binding regulates redox signaling in human DNA primase[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(49): 17153-17162.

[9] LEE W H, CHEN L C, LEE C J, et al. DNA primase polypeptide 1 (PRIM1) involves in estrogen-induced breast cancer formation through activation of the G2/M cell cycle checkpoint[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(3): 615-630.

[10] YAMAGUCHI M, FUJIMORI-TONOU N, YOSHIMURA Y, et al. Mutation of DNA primase causes extensive apoptosis of retinal neurons through the activation of DNA damage checkpoint and tumor suppressor p53[J]. *Development*, 2008, 135(7): 1247-1257.

[11] YOTOV W V, HAMEL H, RIVARD G E, et al. Amplifications of DNA primase 1 (PRIM1) in human osteosarcoma[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1999,

26(1): 62-69.

[12] HEWITT C A, LING K H, MERSON T D, et al. Gene network disruptions and neurogenesis defects in the adult Ts1Cje mouse model of Down syndrome[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11561.

[13] XU H, MA J, WU J, et al. Gene expression profiling analysis of lung adenocarcinoma[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(3): e4861.

[14] JIANG J, ZHANG Y, XU R, et al. PRIM1 promotes the proliferation of hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo[J]. *J Cancer*, 2020, 11(22): 6601-6611.

[15] LI T, FU J, ZENG Z, et al. TIMER2.0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(W1): W509-W514.

[16] LI T, FAN J, WANG B, et al. TIMER: A Web Server for Comprehensive Analysis of Tumor-Infiltrating Immune Cells[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e108-e110.

[17] LI B, SEVERSON E, PIGNON J C, et al. Comprehensive analyses of tumor immunity: implications for cancer immunotherapy[J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 174.

[18] EDGAR R, DOMRACHEV M, LASH A E. Gene Expression Omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository[J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(1): 207-210.

[19] BARRETT T, WILHITE S E, LEDOUX P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets-update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue): 991- 995.

[20] DENG Y B, NAGAE G, MIDORIKAWA Y, et al. Identification of genes preferentially methylated in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(6):1501-1510.

[21] WANG H, HUO X, YANG X R, et al. STAT3-mediated upregulation of lncRNA HOXD-AS1 as a ceRNA facilitates liver cancer metastasis by regulating SOX4 [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):136.

[22] WANG S M, OOI L L, HUI K M. Identification and validation of a novel gene signature associated with the recurrence of human hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(21):6275-6283.

[23] RITCHIE M E, PHIPSON B, WU D, et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47.

[24] YU G, WANG L G, HAN Y, et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. *OMICS*, 2012, 16(5): 284-287.

[25] WALTER W, SANCHEZ-CABO F, RICOTE M. GO-

plot: an R package for visually combining expression data with functional analysis[J]. *Bioinformatics*, 2015, 31(17): 2912-2914.

[26] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMANYA S A H, et al. UALCAN: A portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(8): 649-658.

[27] CERAMI E, GAO J, DOGRUSOZ U, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(5): 401-404.

[28] GAO J, AKSOY B A, DOGRUSOZ U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal[J]. *Sci Signal*, 2013, 6(269): p11.

[29] MENYHART O, NAGY A, GYORFFY B. Determining consistent prognostic biomarkers of overall survival and vascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *R Soc Open Sci*, 2018, 5(12): 181006.

[30] UHLEN M, ZHANG C, LEE S, et al. A pathology atlas of the human cancer transcriptome[J]. *Science*, 2017, 357(6352): eaan2507.

[31] YANG Y, LI F, LUO X, et al. Identification of LCN1 as a potential biomarker for breast cancer by bioinformatic analysis[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(10): 1088-1099.

[32] DU P, ZHAO J, WANG J, et al. Sine oculis homeobox homolog 1 regulates mitochondrial apoptosis pathway via caspase-7 in gastric cancer cells [J]. *J Cancer*, 2017, 8(4): 636-645.

[33] JOB A, SCHMITT L M, VON WENSERSKI L, et al. Inactivation of PRIM1 function sensitizes cancer cells to ATR and CHK1 Inhibitors[J]. *Neoplasia*, 2018, 20(11): 1135-1143.

Data Mining Identifies PRIM1 Associated with Poor Prognosis of Hepatocellular Carcinoma

DING Qinglin, WEI Yanhong, HU Kanghong

(Sino-German Biomedical Center, Hubei Univ. of Tech., Wuhan 430068, China)

Abstract: This research used bioinformatics to study the correlation between DNA primase polypeptide 1 (PRIM1) and poor prognosis of Liver Hepatocellular Carcinoma (LIHC). As a key enzymatic component, PRIM1 is essential for DNA synthesis. It is found in the TIMER database that PRIM1 is dysregulated in a variety of cancers and is significantly up-regulated in LIHC, suggesting that it may participate in the development of human cancer. The high expression of PRIM1 was confirmed in the LIHC-related data set of Gene Expression Omnibus (GEO) database and cell lines and tissues. Subgroup analysis of the UALCAN database shows that the expression of PRIM1 in LIHC patients of different races and subtypes is up-regulated, which can assist in determining the clinical case characteristics of patients. The cBioPortal database found that the genomic changes of PRIM1, including copy number amplification and missense mutations and truncation mutations of unknown significance, may be related to the development of LIHC. The GO and KEGG enrichment analysis of PRIM1 co-expressed genes revealed the biological processes and functions involved. Analysis of the prognostic value of PRIM1 by Kaplan-Meier Plotter database showed that high PRIM1 expression was significantly associated with poor prognosis of LIHC. Data mining revealed the data of PRIM1 expression and mutation in LIHC, and was related to the poor prognosis of LIHC. This study provides evidence for PRIM1 as a potential prognostic marker in LIHC and lays a foundation for further research on the role of PRIM1 in LIHC.

Keywords: DNA primase polypeptide 1 (PRIM1); Liver Hepatocellular Carcinoma (LIHC); Prognosis

[责任编辑: 张 众]