第 47 卷　第 6 期　　吉　林　大　学　学　报（医　学　版）　　Vol. 47　No. 6
1502　2021年 11 月　　Journal of Jilin University（Medicine Edition）　　Nov.　2021

［文章编号］　1671-587X(2021)06-1502-08　　**DOI：**10. 13481/j. 1671-587X. 20210621

基于HMMR在肺腺癌组织中表达水平及其对LUAD患者预后影响的生物信息学分析

李书珍[1]，曹雅杰[1]，耿海营[1]，蔡曾晓瑞[1]，代春美[2]，温有锋[3,4]，李　宁[1,3,4]
（1. 锦州医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室，辽宁　锦州　121000；2. 锦州医科大学药学院，辽宁　锦州　121000；3. 锦州医科大学基础医学院人体解剖学教研室，辽宁　锦州　121000；4. 辽宁省人类表型组学重点研究实验室，辽宁　锦州　121000）

［摘　要］　**目的：**探讨透明质酸介导的细胞游走受体（HMMR）在肺腺癌（LUAD）组织中的表达及其对LUAD患者预后的影响，阐明HMMR在LUAD发生发展中的作用。**方法：**通过基因表达汇编（GEO）、肿瘤基因组图谱（TCGA）和人类蛋白图谱（HPA）数据库评估LUAD组织中HMMR mRNA和蛋白表达水平。采用GEPIA2数据库分析HMMR表达对LUAD患者总生存期（OS）和无病生存期（DFS）的影响，采用TCGA数据库分析HMMR mRNA表达与LUAD患者临床病理参数及预后的关系，采用GSEA富集分析探讨HMMR在LUAD组织中显著富集的通路，采用UALCAN数据库探讨HMMR mRNA表达与TP53基因突变的关系，采用STRING数据库预测HMMR与p53信号通路中蛋白的相互作用。**结果：**LUAD组织中HMMR mRNA和蛋白表达水平明显高于正常组织和癌旁组织（$P<0.01$）。HMMR mRNA表达水平较高的患者OS和DFS更短（$P<0.01$）。LUAD组织中，HMMR mRNA表达与患者TNM分期、T分期和N分期有关联（$P<0.01$）。单因素和多因素Cox分析，HMMR mRNA高表达的患者OS更短。GSEA富集分析，细胞周期、同源重组、p53信号通路、膀胱癌、胰腺癌、小细胞肺癌和泛素化介导的蛋白水解等通路显著富集在HMMR高表达显型。**结论：**LUAD组织中HMMR表达明显上调，高表达的HMMR mRNA是LUAD患者预后差的独立评价指标。

［关键词］　肺腺癌；透明质酸介导的运动受体；数据库；预后
［中图分类号］　R734. 2;Q811. 4　　**［文献标志码］**　A

Bioinformatics analysis based on expression level of HMMR in lung adenocarcinoma tissue and its impact on prognosis of LUAD patients

LI Shuzhen[1], CAO Yajie[1], GENG Haiying[1], CAI Zengxiaorui[1], DAI Chunmei[2], WEN Youfeng[3,4], LI Ning[1,3,4]
(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medical Sciences, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China; 2. College of Pharmacy, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China; 3. Department of Human Anatomy, College of Basic Medical Sciences, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China; 4. Liaoning Key Research Laboratory of Human Phenoomic, Jinzhou 121000, China)

［收稿日期］　2021-04-29
［基金项目］　国家自然科学基金项目（31400646）；辽宁省教育厅高等学校创新人才项目（LR2019028）
［作者简介］　李书珍（1993—），男，河南省驻马店市人，在读硕士研究生，主要从事肺腺癌基础方面的研究。
［通信作者］　李　宁，教授，硕士研究生导师（E-mail：157026753@qq.com）

ABSTRACT **Objective**：To investigate the expression of hyaluronan-mediated motility receptor（HMMR）in the lung adenocarcinoma（LUAD）tissue and its impact on the prognosis of the LUAD patients，and to elucidate the role of HMMR in the occurrence and development of LUAD. **Methods**：The expression levels HMMR mRNA and protein in the LUAD tissue were assessed by Gene Expression Omnibus（GEO），the Cancer Genome Atlas（TCGA）and Human Protein Atlas（HPA）. The effect of HMMR expression on the overall survival（OS）and disease-free survival（DFS）of the LUAD patients was analyzed by using the GEPIA2 database. The relationships between HMMR mRNA expression and the clinicopathological parameters and prognosis of the LUAD patients were analyzed by using the TCGA database. The GSEA enrichment analysis was used to explore the pathways significantly enriched for HMMR in the LUAD tissue. The relationship between HMMR mRNA expression and TP53 gene mutations was probed by using the UALCAN database，and the interaction between HMMR and the proteins in the p53 signaling pathway was predicted by the Search Tool for Recurring Instances of Neighbouring Genes（STRING）database. **Results**：The expression levels of HMMR mRNA and protein in LUAD tissue were significantly higher than those in normal and adjacent tissues（$P<0.01$）. The patients with higher HMMR mRNA expression had shorter OS and DFS（$P<0.01$）. In LUAD tissue，the HMMR mRNA expression was associated with the patients' TNM stage，T stage，and N stage（$P<0.01$）. The univariate and multivariate Cox analysis results showed that the OS of the patients with high HMMR mRNA expression was shorter. The GSEA enrichment analysis results showed that cell cycle，homologous recombination，p53 signaling pathway，bladder cancer，pancreatic cancer，small cell lung cancer，and ubiquitin-mediated proteolysis pathways were significantly enriched in the high expression phenotype of HMMR. **Conclusion**：The expression of HMMR in LUAD tissue is significantly up-regulated，and the highly expressed HMMR mRNA is an independent evaluation indicator of poor prognosis in the LUAD patients.

KEYWORDS lung adenocarcinoma；hyaluronan-mediated motility receptor；database；prognosis

肺腺癌（lung adenocarcinoma，LUAD）是非小细胞肺癌最常见的组织学亚型，具有高度恶性和侵袭性，死亡率高，预后很差，缺乏有效的预后标志物[1-2]。透明质酸介导的细胞游走受体（hyaluronan-mediated motility receptor，HMMR）是一种进化上保守的有丝分裂和减数分裂调节因子[3]。研究[4-5]显示：HMMR参与调节细胞迁移、肿瘤发生、伤口愈合和炎症等多种表型，特别是HMMR与肺癌的发生发展有密切关联。HCG18/miR-34a-5p/HMMR调控轴加速了LUAD疾病的进展，沉默HMMR能够抑制肺癌A549细胞的G_2/M期转换、增殖和上皮间质转化[6-7]。HMMR表达是大细胞肺癌患者生存有价值的预测指标[8]。然而，HMMR表达对LUAD患者预后的影响以及其与患者各临床病理参数的相关性报道较少，其在LUAD中的临床价值和意义尚未完全阐明。本研究采用生物信息学方法，整合多个数据库，探讨HMMR在LUAD组织中的表达，并阐明HMMR mRNA表达水平与LUAD患者临床病理参数和预后的关系。初步探讨HMMR高表达在LUAD组织中可能影响的通路及其表达与TP53基因突变状态的关系，为HMMR在LUAD组织中功能和机制研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 基因表达汇编(Gene Expression Ommibus, GEO)数据库分析 GEO是高通量微阵列和二代测序数据集的国际公共储存数据库，收录了大量肿瘤和非肿瘤样本基因表达数据集[9]。本文作者从GEO数据库（https：//www. ncbi. nlm. nih. gov/geo/）下载GSE6044和GSE118370基因芯片的Raw数据。采用R包affyPLM对芯片数据进行回归计算并绘制相对对数表达（relative log expression，RLE）箱线图。GSE6044包含5个正常肺组织和10个LUAD组织；GSE118370包含6个癌旁肺组织和6个LUAD组织。采用RMA法校正Raw数据并输出到表格，多个探针对应1个基因时取平均值，采用k-Nearest Neighbor法寻找和填充缺失值，最终整理为基因表达矩阵。采用*t*检验评估HMMR在LUAD组织和正常肺组织中的表达差异。

1.2　肿瘤基因组图谱（The Cancer Genome Atlas，TCGA）数据库分析　TCGA数据库是迄今为止世界上最大的癌症基因组学数据库，包含了基因组序列、表达、甲基化和拷贝数变异等多种类型数据[10]。本文作者从TCGA数据库（http：//cancergenome. nih. gov/）下载LUAD mRNA表达数据（HTSeq-FPKM）和相应的临床数据，共59个正常肺组织样本和535个LUAD组织样本。采用Perl语言将表达数据整理为基因表达矩阵并采用limma R包标准化，然后提取患者的生存状态、年龄、性别、TNM分期、T分期、N分期和M分期等临床信息。删除临床信息不完整的样本，其余337个LUAD组织样本用于后续分析。采用Wilcoxon signed rank检验分析HMMR在LUAD组织和癌旁组织中的表达差异。Wilcoxon检验分析HMMR在不同临床病理参数患者中的表达差异。通过逻辑回归的方法探讨HMMR mRNA表达水平与患者临床病理参数的相关性。采用survival R包进行单因素和多因素Cox分析，评估患者年龄、性别、TNM分期、T分期、N分期、M分期与LUAD患者预后的关系[11-13]。将单因素分析中结果有统计学意义的变量纳入多因素Cox回归分析。为探讨HMMR异常表达所涉及的通路，本研究进行了GSEA富集分析。根据HMMR表达量的中位值将癌症样本分为高表达显型和低表达显型。基因表达矩阵和表型文件作为输入文件，c2cp. kegg. v7. 2. symbols. gmt作为参考基因集，采用gsea-3. 0. jar软件进行GSEA富集分析。

1.3　人类蛋白图谱（Human Protein Atlas，HPA）数据库和GEPIA2数据库　采用HPA（http：//v13. proteinatlas. org/）数据库探讨HMMR蛋白在LUAD组织和正常肺组织中的表达水平。在HPA数据库中，以“HMMR”为检索词，选择“lung”，选择抗体（HPA043926），分析HMMR蛋白在正常肺组织（患者ID：2417）和LUAD组织（患者ID：1847）中的表达水平。通过GEPIA2（http：//gepia2. cancer-pku. cn/）数据库分析HMMR表达对LUAD患者总生存期（overall survival，OS）和无病生存期（disease-free survival，DFS）的影响[14]。在GEPIA2主界面搜索框内输入基因“HMMR”，选择“Survival Analysis”模块，肿瘤类型设置为“LUAD”，Group Cutoff设置为“Median”，下载“Overall survival”和“Disease Free Survival”结果。

1.4　UALCAN和STRNG数据库　采用UALCAN[15]（http：//ualcan. path. uab. edu/）数据库探讨LUAD组织中HMMR mRNA表达与TP53基因突变的关系。为了进一步探讨HMMR与p53通路中蛋白的可能作用关系，从PathCards（https：//pathcards. genecards. org/）数据库下载p53通路中126个基因。打开STRING数据库（https：//string-db. org/）主页，选择“Multiple proteins”和“Homo sapiens”，在“list of Names”输入框输入HMMR和上述126个基因，然后预测并可视化相应蛋白间的相互作用。

1.5　统计学分析　本研究中GEO和TCGA数据库的原始数据采用GraphPad Prism软件（version 8.0.1）和R软件（version 3.6.1）分析。GSE6044和GSE118370芯片中HMMR的表达水平符合正态分布，组间比较采用*t*检验；TCGA数据库中，LUAD组织样本中HMMR表达水平分布不符合正态分布，采用Wilcoxon Signed Rank检验（两组间比较）或Kruskal-Wallis检验（多组间比较）。HMMR表达与患者临床病理参数之间的关系采用逻辑回归分析。采用单因素和多因素Cox分析评估HMMR是否可以作为LUAD的独立预后因子。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　LUAD组织和正常肺组织中HMMR mRNA和蛋白表达水平　箱线图结果显示：每个样本的RLE中位值处于同一基线并位于“0”附近，说明芯片质量合格，可以用于后续分析，见图1。GEO数据库结果分析结果显示：LUAD组织中HMMR mRNA表达水平高于正常组织（GSE6044，$P<0.01$；GSE118370，$P<0.05$），见图2。在TCGA数据库LUAD组织中HMMR mRNA表达水平高于癌旁组织（$P<0.01$）。免疫组织化学染色结果显示：在LUAD组织中HMMR表达呈阳性，染色程度为“低”，正常肺组织中未检测到HMMR，呈阴性，见图3。表明HMMR在LUAD组织中的表达水平高于正常肺组织。

2.2　HMMR的生存分析和临床病理参数相关性分析　GEPIA2数据库分析结果表明：HMMR mRNA表达水平高的LUAD患者OS（$P<0.01$，见图4A）和DFS较短（$P<0.01$，见图4B）。Wilcoxon检验和Kruskal-Wallis检验分析结果表明：

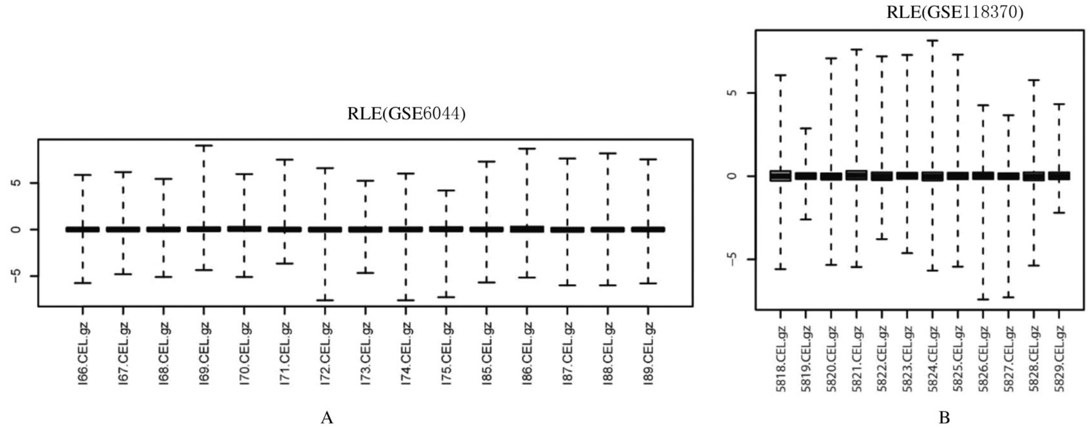
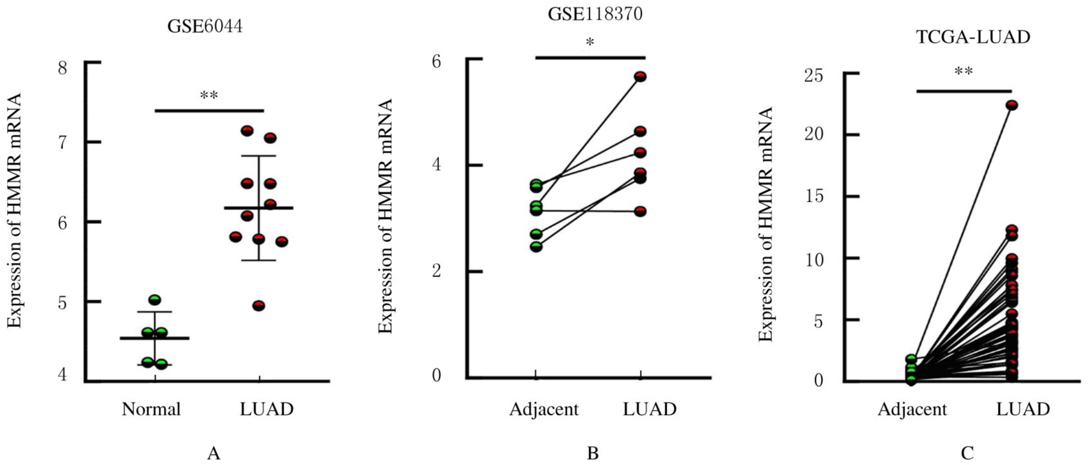


图1　基因芯片GSE6044(A)和GSE118370(B)的相对对数表达箱线图

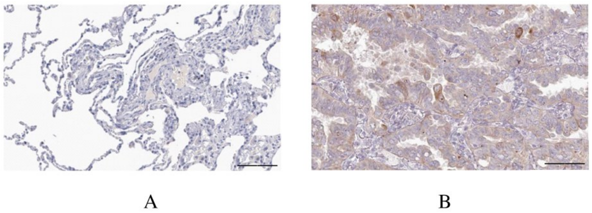
Fig. 1　Box diagrams of relative log expression of GSE6044(A) and GSE118370(B)



A：Expression level of HMMR mRNA in GSE6044；B：Expression level of HMMR mRNA in GSE118370；C：Expression level of HMMR mRNA in TCGA database. $^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$.

图2　正常组织和LUAD组织中HMMR mRNA表达水平

Fig. 2　Expression levels of HMMR mRNA in normal tissue and LUAD tissue



A：Normal lung tissue；B：LUAD tissue.

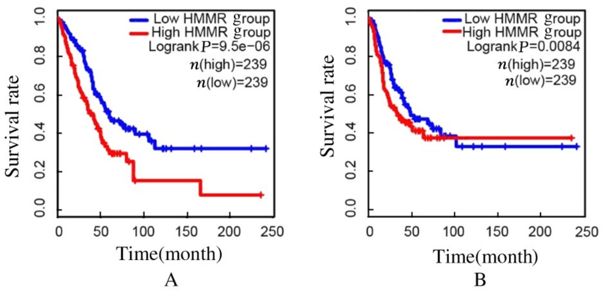
图3　免疫组织化学法检测正常肺组织和LUAD组织中HMMR蛋白表达(Bar＝100 μm)

Fig. 3　Expressions of HMMR protein in normal lung tissue and LUAD tissue detected by immunohistochemistry (Bar＝100 μm)

HMMR mRNA表达分别在不同的T分期（T1、T2、T3和T4）、N分期（Yes *vs* No）、M分期（M0 *vs* M1）、TNM分期（stage Ⅰ、stage Ⅱ、stage Ⅲ和stage Ⅳ）和性别（Female *vs* Male）患者中比较差异均有统计学意义（$P<0.05$），见图5。逻辑回归分析结果显示：HMMR mRNA表达与T分期、N分期和TNM分期有关（$P<0.05$），见表1。

2.3　独立预后分析　单因素Cox分析结果表明：T分期、N分期、TNM分期和HMMR mRNA表达均与LUAD患者预后有关联（$P<0.05$）。多因素Cox分析结果表明：TNM分期和HMMR mRNA的表达与LUAD患者的预后有关联（$P<0.05$）。见表2。

2.4　HMMR高表达富集的通路　GSEA富集分析结果显示：在LUAD组织中高表达的HMMR显著



A：OS；B：DFS.

图4　GEPIA2数据库中HMMR表达与LUAD患者生存时间的关系

Fig. 4　Relationship between expression of HMMR and survival time of LUAD patients in GEPIA2 database

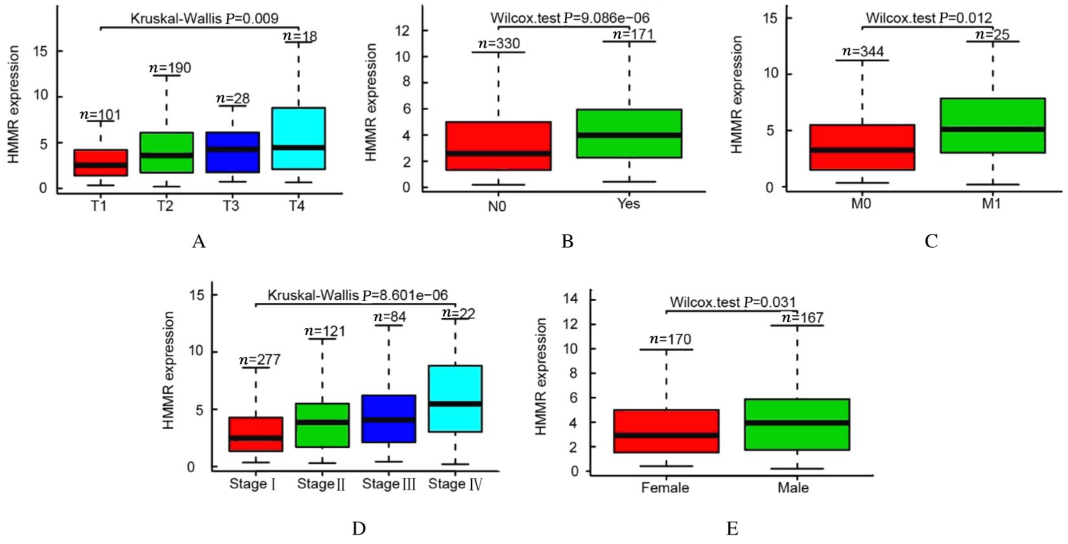
表1　HMMR表达与患者临床病理参数的相关性

Tab. 1　Correlations between expression of HMMR and clinicopathological parameters of patients

Clinicopathological parameter	Total (*n*)	OR (95%CI)	*P*
TNM stage			
（Ⅱ *vs* Ⅰ）	398	2.06(1.33－3.19)	0.001
（Ⅲ *vs* Ⅰ）	361	2.06(1.43－3.92)	0.001
（Ⅳ＋Ⅲ *vs* Ⅰ＋Ⅱ）	504	2.08(1.34－3.26)	0.001
M stage (M0 *vs* M1)	369	2.25(0.97－5.64)	0.066
N stage (Yes *vs* No)	501	2.26(1.55－3.32)	＜0.01
T stage (T1 *vs* T4)	337	1.88(1.18－10.02)	0.012
Age	337	0.98(0.96－1.00)	0.123
Gender (Male *vs* Female)	337	1.51(0.98－2.33)	0.057

富集在细胞周期、DNA复制、同源重组、p53信号通路、膀胱癌、小细胞肺癌和泛素化介导的蛋白水解等通路［Nominal $P<0.05$，且错误发现率（false discovery rate，FDR）<0.05］。见图6。

2.5　HMMR与p53通路　GSEA富集分析结果显示：在LUAD中p53通路显著富集在HMMR mRNA高表达显型。采用UALCAN数据库分析HMMR mRNA表达与TP53基因的突变相关性结果显示：在肺腺癌组织中，HMMR mRNA表达与TP53突变相关（$P<0.01$），见图7A。STRING数据库分析结果显示：这些蛋白质之间可能存在密切的调控作用，见图7B。



A：T stage；B：N stage；C：M stage；D：TNM stage；E：Gender.

图5　TCGA数据库中HMMR表达与LUAD患者临床病理参数的相关性

Fig. 5　Correlations between expression of HMMR and clinicopathological parameters of LUAD patients in TCGA database

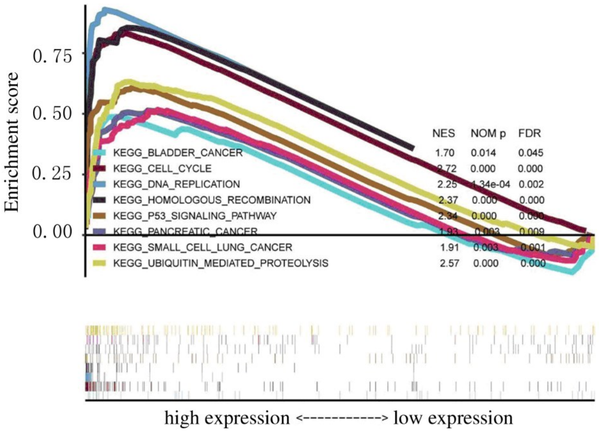
3　讨　论

HMMR最初是作为透明质酸受体被发现的，后来其对细胞周期的调控功能逐渐被发现，HMMR可增强Polo样激酶1（Polo-like kinase 1，PLK1）和Aurora-A激酶（Auroka kinase A）等激酶活性，调节纺锤体的组装和定位[3，16-17]。HMMR蛋白可分布于细胞膜、细胞质和细胞核，细胞膜上的HMMR蛋白与其受体CD44结合，激活下游的ERK1/2，并与之结合形成复合体，促进乳腺癌细胞的侵袭和运动[17-18]。在细胞胞质中，其N端结构域可以直接与微管结合，调控纺锤体的正确定位，磷酸化后出现核定位，并可能有助于

表2　TCGA数据库中LUAD患者的OS与临床病理参数的关系

Tab. 2　Associations between OS and clinicopathologic parameters of LUAD patients in TCGA datatbase

Parameter	Univariate Cox analysis		Multivariate Cox analysis	
	HR(95%CI)	*P*	HR(95%CI)	*P*
Age	1.00(0.98－1.01)	0.929		
Gender	1.00(0.69－1.43)	0.995		
TNM stage	1.64(1.39－1.93)	<0.001	1.31(1.14－1.65)	0.018
T stage	1.62(1.30－2.01)	<0.001	1.20(0.95－1.52)	0.110
N stage	1.79(1.46－2.19)	<0.001	1.26(0.96－1.64)	0.083
M stage	1.68(0.92－3.05)	0.089		
HMMR	1.60(1.32－1.94)	<0.001	1.43(1.17－1.74)	0.000



NES：Normalized enrichment score.

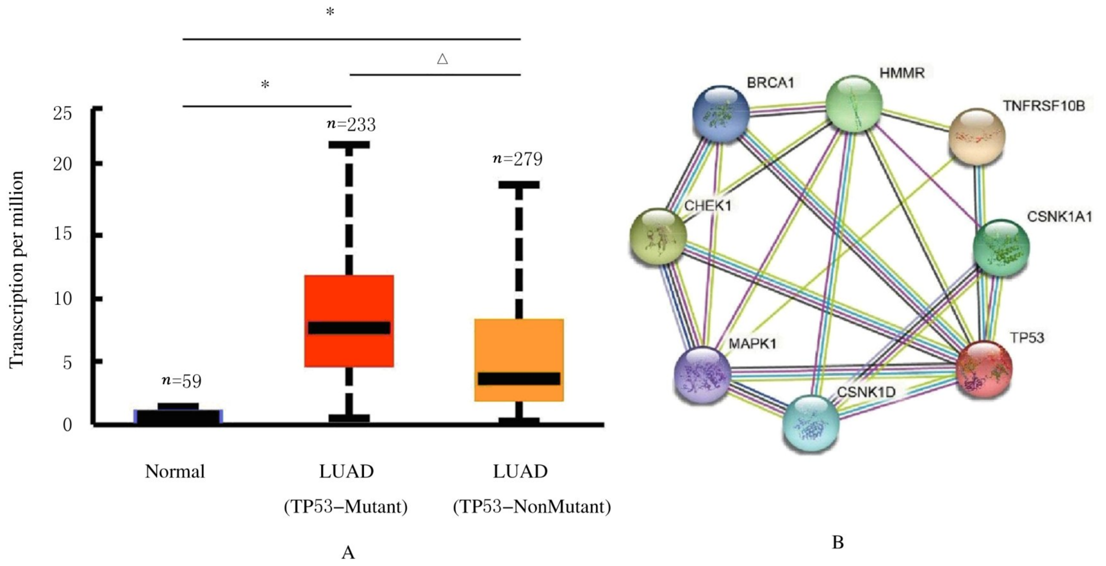
图6　HMMR的基因集富集分析

Fig. 6　Gene set enrichment analysis on HMMR

TPX2蛋白的核运输[19]。研究[4，16，20]显示：HMMR在伤口愈合和神经发育中起重要作用，可以维持胶质母细胞瘤干细胞的干细胞样特性和致瘤性。HMMR在多种癌症患者中表达上调，如乳腺癌[21]、急慢性髓系白血病[22]、胃癌、胰腺癌[24]、肝癌[25]和非小细胞肺癌[26]等，并与疾病进展和不良预后有关联。研究[27]显示：在新生儿细支气管上皮细胞中，HMMR表达与肺空气含量呈负相关关系。Hyaluronan-CD44-HMMR信号轴在肺癌中表达显著上调，并促进肺癌细胞的增殖和生存[6，28]。

本研究采用生物信息学的方法，探讨了HMMR在LUAD组织中的表达及其临床意义。本研究结果表明：在LUAD组织中HMMR mRNA和蛋白表达水平明显高于正常肺组织和癌旁组织，并且mRNA表达水平高的LUAD患者OS和DFS较短，说明HMMR在LUAD的发生发展中起重要作用。回归分析结果表明：HMMR mRNA表达与LUAD患者的TNM分期、T分期和N分期有关联。单因素分析结果表明：TNM分期、T分期、N分期和HMMR mRNA表达水平与LUAD患者的预后有关联；多因素分析结果表明：具有较高HMMR mRNA表达的患者预后更差，且可以作为独立的预后指标评估LUAD患者的预后。有研究[29]显示：HMMR是乳头肌浸润性膀胱癌的独立预后指标并与预后不良有关，这与本研究结论一致。为了探讨LUAD组织中HMMR高表达可能影响的通路，本文作者进行GSEA富集分析的结果显示：细胞周期、DNA复制、同源重组、p53信号通路、膀胱癌、胰腺癌、小细胞肺癌和泛素化介导的蛋白水解等通路显著富集在HMMR高表达显型。这说明异常表达的HMMR或许通过上述通路影响LUAD的进展。本文作者采用UALCAN数据库探讨了HMMR mRNA表达和TP53基因突变的关系[15]。本研究结果显示：HMMR的表达与TP53突变状态有关联。与非突变的肺腺癌患者比较，TP53突变的患者HMMR mRNA表达水平更高。本文作者采用STRING数据库预测了HMMR和p53信号通路中蛋白的可能相互关系，结果表明：HMMR与BRCA1、CHEK1、MAPK1、CSNK1D、TP53、CSNK1A1和TNFRSF10B之间可能有复杂的调控关系。这些相互作用影响LUAD发展的机制值得进一步研究。

本研究采用生物信息学的方法，整合多个数据库，证明了HMMR在LUAD组织中呈高表达，阐明了HMMR表达与LUAD患者临床病理参数的关系，HMMR mRNA高表达是LUAD患者的独立预后指标，本研究结果为HMMR在LUAD中的机制研究提供了理论基础。



A：Correlation of HMMR mRNA expression and TP53 mutation in LUAD tissue；B：Protein-protein interaction network of HMMR and genes of p53 signaling pathway.$^{*}P<0.01$ *vs* normal tissue；$^{\triangle}P<0.01$ *vs* TP-53-mutant LUAD tissue.

图7 HMMR和p53信号通路的关系

Fig. 7 Relationship of HMMR and p53 signaling pathways

[参考文献]

[1] CHEN R, MANOCHAKIAN R, JAMES L, et al. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 58.

[2] XU J Y, ZHANG C, WANG X, et al. Integrative proteomic characterization of human lung adenocarcinoma[J]. Cell, 2020, 182(1): 245-261.e17.

[3] HE Z C, MEI L, CONNELL M, et al. Hyaluronan mediated motility receptor (HMMR) encodes an evolutionarily conserved homeostasis, mitosis, and meiosis regulator rather than a hyaluronan receptor[J]. Cells, 2020, 9(4): 819.

[4] TOLG C, LIU M, COUSTEILS K, et al. Cell-specific expression of the transcriptional regulator RHAMM provides a timing mechanism that controls appropriate wound re-epithelialization[J]. J Biol Chem, 2020, 295(16): 5427-5448.

[5] MISRA S, HASCALL V C, MARKWALD R R, et al. Interactions between hyaluronan and its receptors (CD44, RHAMM) regulate the activities of inflammation and cancer[J]. Front Immunol, 2015, 6: 201.

[6] CHEN F, ZHU X Q, ZHENG J, et al. RHAMM regulates the growth and migration of lung adenocarcinoma A549 cell line by regulating Cdc2/CyclinB1 and MMP9 genes Running title: RHAMM regulates the growth of lung adenocarcinoma cells[J]. Math Biosci Eng, 2020, 17(3): 2150-2163.

[7] LI W, PAN T H, JIANG W, et al. HCG18/miR-34a-5p/HMMR axis accelerates the progression of lung adenocarcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110217.

[8] AUGUSTIN F, FIEGL M, SCHMID T, et al. Receptor for hyaluronic acid-mediated motility (RHAMM, CD168) expression is prognostically important in both nodal negative and nodal positive large cell lung cancer[J]. J Clin Pathol, 2015, 68(5): 368-373.

[9] 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): D991-D995.

[10] WANG Z, JENSEN M A, ZENKLUSEN J C. A practical guide to the cancer genome atlas (TCGA)[J]. Methods Mol Biol, 2016, 1418: 111-141.

[11] SUN S S, FU Y, LIN J Y. Upregulation of MYBL2 independently predicts a poorer prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2020, 19(4): 2765-2772.

[12] XIA Z, OU-YANG W, HU T, et al. Prognostic significance of CDC25C in lung adenocarcinoma: an analysis of TCGA data[J]. Cancer Genet, 2019(233/234): 67-74.

[13] WU H R, ZHANG J. Decreased expression of TFAP2B in endometrial cancer predicts poor prognosis:

a study based on TCGA data[J]. Gynecol Oncol, 2018, 149(3): 592-597.

[14] LI C W, TANG Z F, ZHANG W J, et al. GEPIA2021: integrating multiple deconvolution-based analysis into GEPIA [J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(W1): W242-W246.

[15] 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.

[16] CONNELL M, CHEN H, JIANG J, et al. HMMR acts in the PLK1-dependent spindle positioning pathway and supports neural development [J]. Elife, 2017, 6: e28672.

[17] MAXWELL C A, RASMUSSEN E, ZHAN F, et al. RHAMM expression and isoform balance predict aggressive disease and poor survival in multiple myeloma[J]. Blood, 2004, 104(4): 1151-1158.

[18] HAMILTON S R, FARD S F, PAIWAND F F, et al. The hyaluronan receptors CD44 and Rhamm (CD168) form complexes with ERK1, 2 that sustain high basal motility in breast cancer cells[J]. J Biol Chem, 2007, 282(22): 16667-16680.

[19] CHU T L H, CONNELL M, ZHOU L, et al. Cell cycle-dependent tumor engraftment and migration are enabled by aurora-A[J]. Mol Cancer Res, 2018, 16(1): 16-31.

[20] TILGHMAN J, WU H, SANG Y, et al. HMMR maintains the stemness and tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells [J]. Cancer Res, 2014, 74(11): 3168-3179.

[21] ASSMANN V, MARSHALL J F, FIEBER C, et al. The human hyaluronan receptor RHAMM is expressed as an intracellular protein in breast cancer cells[J]. J Cell Sci, 1998, 111(12): 1685-1694.

[22] GREINER J, RINGHOFFER M, TANIGUCHI M, et al. Receptor for hyaluronan acid-mediated motility (RHAMM) is a new immunogenic leukemia-associated antigen in acute and chronic myeloid leukemia[J]. Exp Hematol, 2002, 30(9): 1029-1035.

[23] LI H, GUO L, LI J W, et al. Expression of hyaluronan receptors CD44 and RHAMM in stomach cancers: relevance with tumor progression[J]. Int J Oncol, 2000, 17(5): 927-932.

[24] CHOI S, WANG D, CHEN X, et al. Function and clinical relevance of RHAMM isoforms in pancreatic tumor progression[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 92.

[25] ZHANG D Y, LIU J H, XIE T, et al. Oleate acid-stimulated HMMR expression by CEBPα is associated with nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(15): 2812-2827.

[26] WANG D, NARULA N, AZZOPARDI S, et al. Expression of the receptor for hyaluronic acid mediated motility (RHAMM) is associated with poor prognosis and metastasis in non-small cell lung carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(26): 39957-39969.

[27] MARKASZ L, SAVANI R C, SEDIN G, et al. The receptor for hyaluronan-mediated motility (RHAMM) expression in neonatal bronchiolar epithelium correlates negatively with lung air content[J]. Early Hum Dev, 2018, 127: 58-68.

[28] SONG J M, IM J, NHO R S, et al. Hyaluronan-CD44/RHAMM interaction-dependent cell proliferation and survival in lung cancer cells[J]. Mol Carcinog, 2019, 58(3): 321-333.

[29] YANG D, MA Y, ZHAO P, et al. Systematic screening of protein-coding gene expression identified HMMR as a potential independent indicator of unfavorable survival in patients with papillary muscle-invasive bladder cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109433.