



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.010
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.010
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(7):991-997.

· 基础研究 ·

microRNA-616 在肝癌中的表达及临床意义

张立¹, 张迪¹, 李孝彬², 王伟², 贺赛³, 李杰¹, 刘阳¹, 孙学军²

(1. 西安交通大学第二附属医院 普通外科, 陕西 西安 710004; 2. 西安交通大学第一附属医院 普通外科, 陕西 西安 710061; 3. 陕西省肿瘤医院 乳腺科, 陕西 西安 710061)

摘要

目的: 探讨 microRNA-616 (miR-616) 在肝细胞癌 (HCC) 中的表达及临床意义。

方法: 应用实时定量 PCR 检测 80 例 HCC 患者的肿瘤组织与癌旁组织标本, 以及正常肝细胞与不同分化程度的 HCC 细胞 miR-616 表达; 分析 miR-616 表达与 HCC 患者临床病理因素及预后的关系; 观察 HCC 细胞过表达或抑制 miR-616 表达后侵袭及转移能力的变化。

结果: 与癌旁组织比较, HCC 组织中 miR-616 的表达明显升高, 且复发患者明显高于非复发患者, 有转移患者明显高于无转移患者 (均 $P < 0.05$); 所有 HCC 细胞株的 miR-616 表达均明显高于正常肝细胞, 且在高侵袭性 HCC 细胞株中的表达明显高于低侵袭性 HCC 细胞株 (均 $P < 0.05$); miR-616 表达与 HCC 患者是否存在门静脉癌栓、Edmondson-Steiner 分级、TNM 分期有关 (均 $P < 0.05$); miR-616 表达是影响 HCC 患者生存的独立危险因素 ($P < 0.05$), miR-616 高表达患者的总生存率和无病生存率均明显低于 miR-616 低表达患者 (均 $P < 0.05$)。HCC 细胞过表达 miR-616 后侵袭转移能力明显增强, miR-616 表达抑制后侵袭转移能力明显减弱 (均 $P < 0.05$)。

结论: miR-616 在 HCC 中表达升高, 且 miR-616 高表达与 HCC 不良预后密切相关。

关键词

癌, 肝细胞; 微 RNAs; 预后
中图分类号: R735.7

Expression of microRNA-616 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance

ZHANG Li¹, ZHANG Di¹, LI Xiaobin², WANG Wei², HE Sai³, LI Jie¹, LIU Yang¹, SUN Xuejun²

(1. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital, Xian Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 2. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 3. Department of Breast Surgery, Shaanxi Provincial Tumor Hospital, Xi'an 710061, China)

Abstract

Objective: To investigate the microRNA-616(miR-616) expression in hepatocellular carcinoma (HCC) and its clinical significance.

Methods: The miR-616 expressions in specimens of HCC and adjacent non-tumorous tissue from 80 HCC patients, as well as in normal hepatic cells and different HCC cell lines were determined by real-time PCR. The relations of miR-616 expression with pathologic factors and prognosis of HCC patients were analyzed and the changes

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81172362; 81172359); 陕西省科学技术研究发展计划基金资助项目(2013K12-05-01)。

收稿日期: 2015-12-10; **修订日期:** 2016-04-14。

作者简介: 张立, 西安交通大学第二附属医院主治医师, 主要从事消化系统肿瘤方面的研究。

通信作者: 孙学军, Email: sunxj1234@sina.com

in invasion and metastatic abilities in HCC cells after miR-616 overexpression or inhibition were observed.

Results: The miR-616 expression in HCC tissue was significantly elevated compared with adjacent non-tumorous liver tissue, and further, in recurrent cases was significantly higher than that in non-recurrent cases and in cases with metastasis was significantly higher than that in cases without metastasis (all $P < 0.05$). The miR-616 expressions were significantly increased in all HCC cell lines compared with normal hepatic cells, which in highly invasive HCC cells were significantly higher than those in lowly invasive HCC cells (all $P < 0.05$). The miR-616 expression was significantly associated with the presence or absence of portal vein tumor thrombus, Edmondson-Steiner grade and TNM stage of HCC patients (all $P < 0.05$), and both overall survival and disease-free survival in HCC patients with high miR-616 expression were significantly lower than those in patients with low miR-616 expression (both $P < 0.05$). The invasive and metastatic abilities in HCC cells were significantly increased after miR-616 overexpression and were significantly reduced after miR-616 inhibition (all $P < 0.05$).

Conclusion: MiR-616 expression is increased in HCC, and the high miR-616 expression level is closely associated with poor prognosis.

Key words Carcinoma, Hepatocellular; MicroRNAs; Prognosis

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的人类恶性肿瘤之一, 居全球肿瘤病死率的第三位^[1]。虽然在HCC治疗研究方面取得了显著的成就^[2], HCC患者的长期预后仍然较差, 特别是在肿瘤中晚期, 5年生存率低于10%^[3]。局部和全身转移是晚期HCC患者生存期不理想的重要原因^[4]。阐明HCC转移的分子机制, 对于确定新的治疗靶点和改善肝癌患者预后有重要的作用。

microRNA (miRNA) 是一组短链的非编码RNA, 通过结合目的mRNA的3'非翻译区 (3'-UTR), 来抑制蛋白翻译或降解目的mRNA^[5-6], 在转录后水平调控基因表达。大量研究^[7-9]表明, miRNA参与多种细胞活动包括增殖, 凋亡, 分化和运动。在人类恶性肿瘤中, miRNA的异常表达和功能扮演着重要角色^[10-12]。此外, miRNA现已成为有前途的诊断和预后标志物和人类癌症的有吸引力的治疗靶点^[13-14]。在众多miRNA中, microRNA-616 (miR-616) 被发现是一种新的肿瘤相关miRNA, 研究显示, miR-616在胃癌组织中过表达^[15], 在肺癌^[16], 前列腺癌^[17]的研究中也发现miR-616在患者的血清中明显升高, 此外在非雄激素依赖型前列腺癌患者中miR-616对于TFPI-2的表达有上调作用^[17], 然而, miR-616在HCC组织中的表达情况及临床意义, 以及HCC细胞中的潜在作用机制, 目前尚未明确报道。本研究通过检测miR-616在HCC组织, 癌旁组织以及不同转移特性

的HCC细胞系^[18]的表达, 初步探讨HCC中miR-616的表达与患者临床病理因素和预后的相关性。

1 材料与方法

1.1 人体组织标本

收集2006年1月—2009年12月于西安交大第一、二附属医院80例连续HCC患者的成对癌组织和癌旁组织 (距癌组织2 cm), 患者接受手术切除前未接受任何抗肿瘤治疗。所有标本均分别保存于液氮及40 g/L甲醛固定, 后常规石蜡包埋, 切片保存。其中, 男59例, 女21例; ≥ 50 岁46例, < 50 岁34例; HBV感染阴性者28例, 阳性者52例; 合并肝硬化者47例, 无肝硬化者33例; 肿瘤直径 < 5 cm者34例, ≥ 5 cm者46例; 单个肿瘤患者为44例, 多于1个肿瘤者36例; 肿瘤浸润静脉者23例, 无静脉浸润者57例; Edmondson-Steiner病理分级I+II级为60例, III+IV为20例; 采用美国癌症联合委员会 (AJCC) 制定的第7版肝癌TNM分期: I期28例, II期30例, III期8例, IV期14例。本实验与所有患者或家属进行充分沟通并签署试验知情同意书, 临床数据经西安交通大学伦理委员会批准并严格遵照《赫尔辛斯基宣言》医学伦理道德准则实施。

1.2 细胞株及细胞培养

6种HCC细胞株Hep3B、HepG2、Huh7、

MHCC97L、HCCLM3、MHCC97H及人正常肝细胞株L02(购自中国科学院上海细胞库)。均培养于DMEM培养基(含10%胎牛血清,100 U/mL青霉素和100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 链霉素,购自HyClone)中。将对数生长的细胞悬液均匀地分布于25 cm \times 25 cm细胞培养瓶中,细胞密度为 5×10^4 个/mL,每周传代2次,置于5%CO₂,37 $^{\circ}\text{C}$ 的孵箱中培养。

1.3 实时定量PCR(qPCR)分析

利用TRIzol(购自Life Technologies)从HCC组织或细胞提取总RNA。使用TaqMan microRNA逆转录试剂盒(购自Applied Biosystems)对miR-616进行定量PCR扩增,U6作为内对照。结束后在CFX Manage软件(美国Bio-Rad)上分析,采用 $2^{-\Delta\text{Ct}}$ 方法计算相对表达量。

1.4 细胞转染

miR-616表达载体(HmiR0186-MR04),miR-616对照载体(CmiR0001-MR04),miR-616抑制物(HmiR-AN0721-AM03)和相应的阴性对照质粒(CmiR-AN0001-AM03)购自中国GeneCopoeia公司(广州)。用Lipofectamine 2000(购自美国Invitrogen)按照说明书将上述载体转染HCC细胞并进行相关检测。

1.5 Transwell 侵袭和迁移实验

Transwell(购自美国Millipore)上室为聚碳酸酯膜(直径6.5 mm),其间富含大量的8 μm 小孔。侵袭实验在上室加入稀释后的Matrigel(购自美国Becton-Dickinson Labware)3.9 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$,60~80 μL ,置37 $^{\circ}\text{C}$ 、30 min使Matrigel聚合成凝胶,模仿细胞外基质,细胞要把基质消化后才可以向下室移动;迁移实验不加基质胶,细胞直接穿过聚碳酸酯膜小孔。在上室孔中准确加入细胞 5×10^4 个/孔,在相同细胞条件(5%CO₂,37 $^{\circ}\text{C}$)和培养时间(24 h)下,待培养时间结束后,弃去上室下室培养基,计数黏附在聚碳酸酯膜下室面的细胞量,75%酒精固定30 min,0.1%结晶紫染色15 min,PBS冲洗干净后在倒置显微镜下(100 \times)直接观察穿过膜的细胞数并拍照。

1.6 随访

所有患者术后进行5年定期随访,开始时间为接受手术的时间,截止日期为2014年12月31日。采用门诊随访及电话随访,平均每3个月1次,总生存期终止时间为最后一次随访时间,或死亡时间;无病生存期终止时间为疾病复发或末次随访

时间。

1.7 统计学处理

统计学分析采用SPSS 18.0统计软件进行。数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用 t 检验,方差分析,Pearson χ^2 检验,Kaplan-Meier分析,及Cox多因素生存分析。可信区间为95%, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-616的表达情况

随机选取40对HCC组织中,与对应的癌旁组织相比,miR-616在HCC组织中的表达水平明显升高($P < 0.05$)(图1A)。在HCC复发的病例中,miR-616表达水平明显高于非复发患者($P < 0.01$)(图1B)。此外,HCC有转移较无转移者,miR-616有明显的增高($P < 0.05$)(图1C)。

正常肝细胞株(L02)和6种类型的HCC细胞株(Hep3B、HepG2、Huh7、MHCC97L、HCCLM3和MHCC97H)相比,所有的HCC细胞株的miR-616表达水平均明显高于L02(均 $P < 0.05$)(图1D)。并且与HCCLM3和MHCC97H两种高转移性HCC细胞株相比,低转移性HCC细胞株Hep3B、HepG2、Huh7、MHCC97L的miR-616的表达相对较低(均 $P < 0.05$)(图1D)。

2.2 miR-616表达与HCC患者的临床病理特征及预后关系

以80例HCC患者miR-616中值水平为临界值,将80例HCC患者分为miR-616低表达组($n=40$)或高表达组($n=40$)。miR-616在HCC组织中的表达与患者性别、年龄、HBV感染、是否存在肝硬化、肿瘤直径和肿瘤数量等因素无关,其高表达与HCC组织中是否存在门静脉癌栓、Edmondson-Steiner分级高低、TNM分期高低有关(均 $P < 0.05$)(表1)。

影响HCC患者5年总生存率和无病生存率的多因素分析结果表明:在HCC患者miR-616的表达、静脉浸润($P=0.026$)、Edmondson-Steiner分级($P=0.001$)和TNM分期($P < 0.001$)均与HCC的生存时间有关(表2),此外,利用Kaplan-Meier分析进行评价miR-616在肝癌中的预后价值可知,miR-616高表达患者总生存率与无病生存率降低均明显低于miR-616低表达患者(均 $P < 0.05$)(图2)。

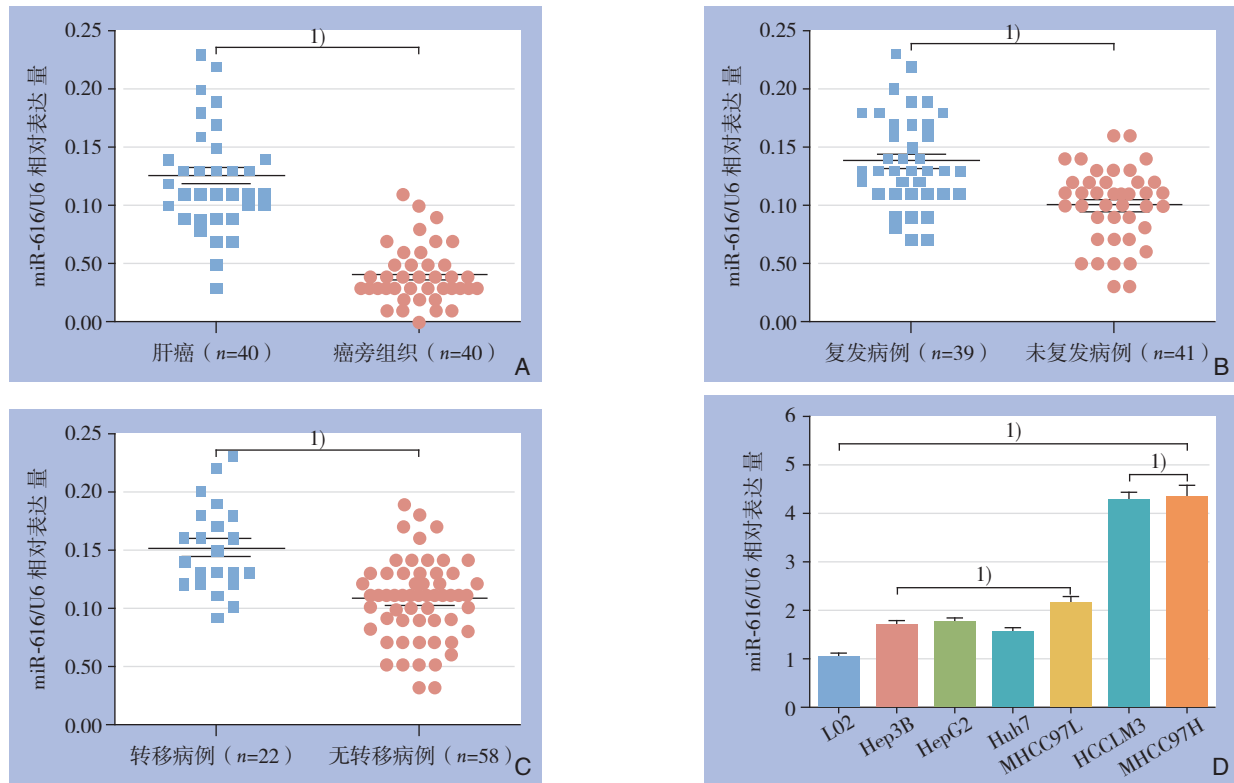


图 1 miR-616 表达检测结果 A-C: HCC 组织与癌旁组织以及不同 HCC 组织间 miR-616 表达量比较; D: 不同 HCC 细胞系与肝正常细胞系 miR-616 表达量比较 注: 1) $P < 0.05$

Figure 1 Measurement of miR-616 expression A-C: Comparison of miR-616 expression levels between HCC tissue and adjacent tissue or between different HCC tissues; D: Comparison of miR-616 expression levels among different HCC cell lines and normal hepatic cell line Note: 1) $P < 0.05$

表 1 miR-616 表达与 HCC 患者临床病理因素的关系 [n (%)]

Table 1 Relations of miR-616 expression with clinicopathologic factors of HCC patients [n (%)]

因素	n	miR-616		P	因素	n	miR-616		P
		高表达	低表达				高表达	低表达	
性别					肿瘤数量 (个)				
男	59	31 (77.5)	28 (70.0)	0.446	1	44	24 (60.0)	20 (50.0)	0.369
女	21	9 (22.5)	12 (30.0)		> 1	36	16 (40.0)	20 (50.0)	
年龄 (岁)					门静脉癌栓				
< 50	34	18 (45.0)	16 (40.0)	0.651	阴性	57	24 (60.0)	33 (82.5)	0.026
≥ 50	46	22 (55.0)	24 (60.0)		阳性	23	16 (40.0)	7 (17.5)	
HBV 感染					Edmondson-Steiner 分级				
阳性	28	15 (37.5)	13 (32.5)	0.639	I+II	60	25 (62.5)	35 (87.5)	0.001
阴性	52	25 (62.5)	27 (67.5)		III+IV	20	15 (37.5)	5 (12.5)	
肝硬化					TNM 分期				
阴性	33	18 (45.0)	15 (37.5)	0.469	I+II	58	22 (55.0)	36 (90.0)	<0.001
阳性	47	22 (55.0)	25 (62.5)		III+IV	22	18 (45.0)	4 (10.0)	
肿瘤直径 (cm)									
< 5	34	19 (47.5)	15 (37.5)	0.366					
≥ 5	46	21 (52.5)	25 (62.5)						

表 2 影响 HCC 患者 5 年总生存率和无病生存率的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of factors affecting the 5-year overall survival and disease-free survival of HCC patients

变量	总生存期			无病生存期		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
miR-616	1.808	1.044~3.134	0.035	1.724	1.014~2.932	0.044
静脉浸润	1.941	1.012~3.725	0.046	2.164	1.132~4.139	0.020
Edmondson-Steiner 分级	1.717	1.018~2.897	0.043	1.730	1.019~2.939	0.042
TNM 分期	2.294	1.126~4.671	0.022	2.116	1.040~4.303	0.038

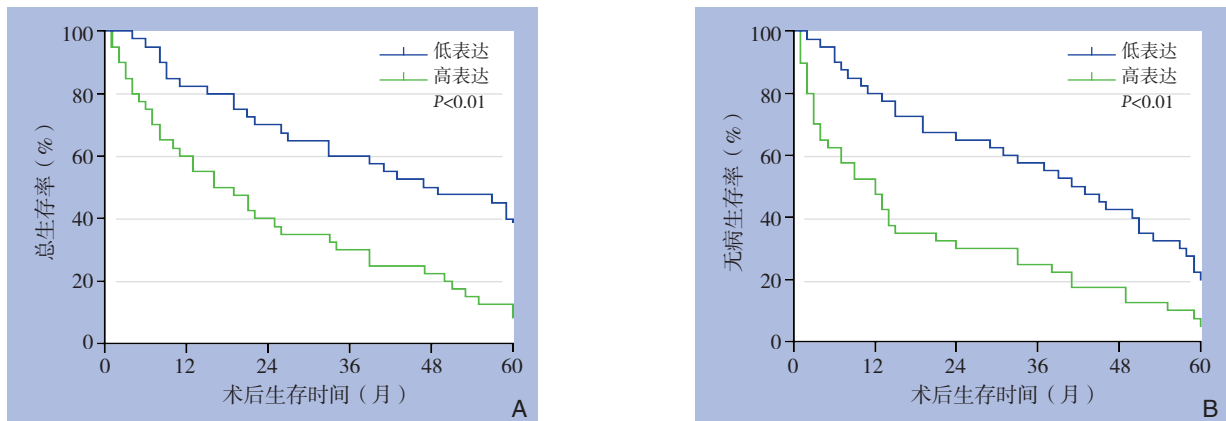


图 2 不同 miR-616 表达量 HCC 患者生存情况比较 A: 总生存率; B: 无病生存率

Figure 2 Comparison of survival conditions between HCC patients with different miR-616 expression levels A: Overall survival rate; B: Disease-free survival rate

2.3 miR-616 对 HCC 细胞迁移和侵袭的影响

将外源性 miR-616 转染入 Hep3B 细胞, 通过 qPCR 检测, 可见到 miR-616 的表达较转染前明显升高 ($P < 0.05$) (图 3A)。在功能上, 通过 Transwell 实验表明, 过表达 miR-616 的 Hep3B 细胞, 迁移和

侵袭能力明显增加 (均 $P < 0.05$) (图 3B)。相比之下, 利用 miR-616 抑制剂明显下调 MHCC97H 细胞中 miR-616 的表达水平 ($P < 0.05$) (图 3C), 导致 MHCC97H 细胞迁移和侵袭能力明显降低 ($P < 0.01$) (图 3D)。

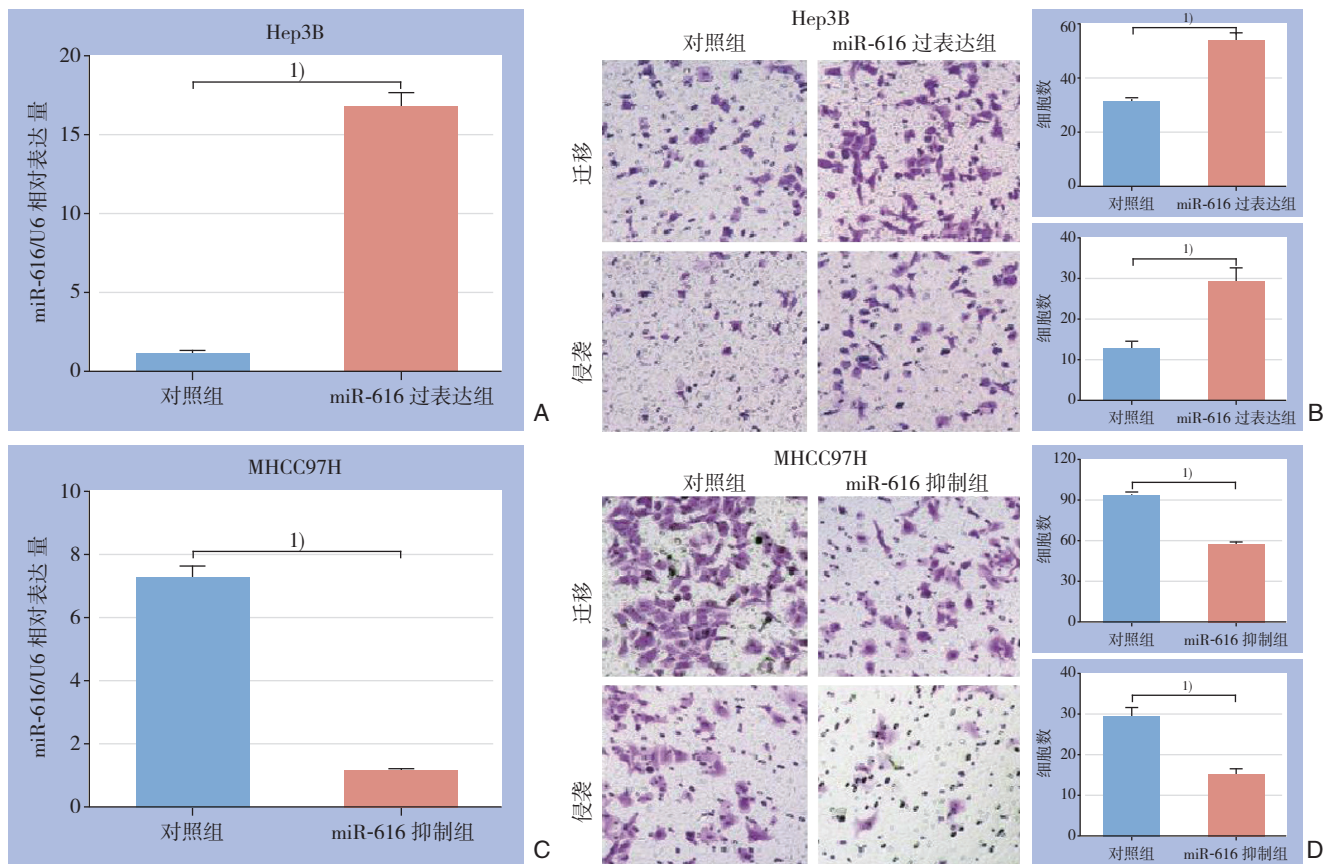


图 3 HCC 细胞迁移、侵袭能力检测 A、B: miR-616 过表达对 Hep3B 细胞迁移、侵袭的影响; C、D: 抑制 miR-616 表达对 MHCC97H 细胞迁移、侵袭的影响 注: 1) $P < 0.05$

Figure 3 Determination of migration and invasion ability in HCC cells A, B: Influence of miR-616 overexpression on migration and invasion ability of Hep3B cells; C, D: Influence of miR-616 inhibition on migration and invasion ability of MHCC97H cells Note: 1) $P < 0.05$

3 讨论

miRNA由高等真核生物基因组编码，与靶基因mRNA不完全互补的miRNA在蛋白质翻译之前抑制其表达。通过和靶基因mRNA碱基配对引导沉默复合体（RISC）降解mRNA或阻碍其翻译。其出现的组织特异性和时序性，决定组织和细胞的功能特异性，表明miRNA在细胞生长和发育过程中起多种调节作用。每个miRNA可以有多个靶基因，而几个miRNA也可以调节同一个基因。这种复杂的调节网络随着miRNA调控基因表达研究的逐步深入，将帮助理解肿瘤复杂的基因表达调控网络^[19]。miRNA所起的作用类似于抑癌基因和癌基因的功能，有研究^[20]将miRNA命名为“oncomirs”。miRNA芯片分析显示在同一种肿瘤中可能会有多种miRNA表达的异常，这些miRNA被认为是描述肿瘤组织或作为患者预后的标志物^[15]。

HCC的发生和发展过程中的一个复杂的过程，包括各种分子和众多的信号转导通路参与^[21-22]。新的研究证实miRNAs的异常表达和功能在这个过程中发挥了关键作用^[23-24]。miR-616在胃癌^[15]，肺癌^[16]和前列腺癌^[17]中的异常表达，被认为是一种新的肿瘤相关miRNA。

本研究初步研究了HCC临床标本中的miR-616表达情况。在与邻近的非肿瘤组织相比，miR-616的表达水平在HCC组织显著升高。此外，复发转移的患者比无复发和转移miR-616水平明显升高。临床分析进一步表明，miR-616表达水平升高与不良临床特征有关，包括静脉浸润，高Edmondson-Steiner分级、TNM分期。更为重要的是，Kaplan-Meier分析显示，miR-616表达升高与HCC患者的总生存率和无病生存率下降具有有关；此外，在HCC细胞株miR-616表达水平，特别是在那些具有高转移能力细胞株（HCCLM3和MHCC97H），显著高于肝细胞L02。过表达miR-616的Hep3B细胞，迁移和侵袭能力明显增加。下调MHCC97H细胞中miR-616的表达水平时，MHCC97H细胞迁移和侵袭能力明显降低。以上可以表明，在HCC细胞中，miR-616可以增强肿瘤的侵袭能力。

以往研究证明miR-616在前列腺癌可作为肿瘤启动子，通过过表达miR-616可能下调TFPI-2，促进肿瘤的生长，在miR-616过表达的细胞中感染TFPI-2，可成功地抑制肿瘤细胞的生长能力，

恢复细胞对雄激素的依赖^[17]。以至于推测在miR-616在HCC的进展的生物学机制中扮演者重要的角色，miR-616参与肝癌的发生机制需要更多实验来验证。通过生物信息学分析，磷酸酶和张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog, PTEN），可作为miR-616直接下游靶点^[25-26]，在研究进一步的miR-616在HCC的发生机制时，可通过免疫印迹，荧光素酶报告基因和免疫组织化学检测PTEN来实现。

总之，这些结果表明，miR-616是HCC的发生和发展的重要参与者，并可作为HCC患者的预后标志物，有助于指导临床进行个体化肿瘤治疗和监控。

参考文献

- [1] Kimhofer T, Fye H, Taylor-Robinson S, et al. Proteomic and metabolomic biomarkers for hepatocellular carcinoma: a comprehensive review[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(7):1141-1156.
- [2] Karaman B, Battal B, Sari S, et al. Hepatocellular carcinoma review: current treatment, and evidence-based medicine[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(47):18059-18060.
- [3] 周俭, 肖永胜. 肝癌的转化医学研究——从基础到临床[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(1):1-5.
Zhou J, Xiao YS. Translational medical research of hepatocellular carcinoma: from bench to bedside[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(1):1-5.
- [4] Roberts LR. Sorafenib in liver cancer—just the beginning[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):420-422.
- [5] Rosa A, Brivanlou AH. MicroRNAs in early vertebrate development[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(21):3513-3520.
- [6] Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA[J]. *Cell*, 2013, 153(3):516-519.
- [7] Zamani-Ahmadmhamudi M. Relationship between microRNA genes incidence and cancer-associated genomic regions in canine tumors: a comprehensive bioinformatics study[J]. *Funct Integr Genomics*, 2016, 16(2):143-152.
- [8] Chang RM, Yang H, Fang F, et al. MicroRNA-331-3p promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting PH domain and leucine-rich repeat protein phosphatase[J]. *Hepatology*, 2014, 60(4):1251-1263.
- [9] Budhu A, Jia HL, Forgues M, et al. Identification of metastasis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2008, 47(3):897-907.
- [10] Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in Cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2009, 60:167-179.doi: 10.1146/annurev.

- med.59.053006.104707.
- [11] Jansson MD, Lund AH. MicroRNA and cancer[J]. Mol Oncol, 2012, 6(6):590-610.
- [12] Ladeiro Y, Couchy G, Balabaud C, et al. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations[J]. Hepatology, 2008, 47(6):1955-1963.
- [13] Giordano S, Columbano A. MicroRNAs: new tools for diagnosis, prognosis, and therapy in hepatocellular carcinoma?[J]. Hepatology, 2013, 57(2):840-847.
- [14] Cho WC. MicroRNAs: potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42(8):1273-1281.
- [15] Yao Y, Suo AL, Li ZF, et al. MicroRNA profiling of human gastric cancer[J]. Mol Med Rep, 2009, 2(6):963-970.
- [16] Rani S, Gately K, Crown J, et al. Global analysis of serum microRNAs as potential biomarkers for lung adenocarcinoma[J]. Cancer Biol Ther, 2013, 14(12):1104-1112.
- [17] Ma S, Chan YP, Kwan PS, et al. MicroRNA-616 induces androgen-independent growth of prostate cancer cells by suppressing expression of tissue factor pathway inhibitor TFPI-2[J]. Cancer Res, 2011, 71(2):583-592.
- [18] 郭哲, 向邦德, 姜经航, 等. 高转移潜能肝癌HCCLM3细胞中侧群细胞的分离及其干细胞特性鉴定[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(2):220-224.
- Guo Z, Xiang BD, Jiang JH, et al. Isolation and stem cell property assessment of side population cells in hepatocellular carcinoma cell lines[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2015, 22(2):220-224.
- [19] Lee E, Ito K, Zhao Y, et al. Inferred miRNA activity identifies miRNA-mediated regulatory networks underlying multiple cancers[J]. Bioinformatics, 2016, 32(1):96-105.
- [20] Medina PP, Nolde M, Slack FJ. OncomiR addiction in an in vivo model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma[J]. Nature, 2010, 467(7311):86-90.
- [21] Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: Molecular pathways and new therapeutic targets[J]. Semin Liver Dis, 2005, 25(2):212-225.
- [22] Aravalli RN, Steer CJ, Cressman EN. Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2008, 48(6):2047-2063.
- [23] Anwar SL, Lehmann U. MicroRNAs: Emerging Novel Clinical Biomarkers for Hepatocellular Carcinomas[J]. J Clin Med., 2015, 4(8):1631-1650.
- [24] Ghosh A, Ghosh A, Datta S, et al. Abstract 3969: Hepatic microRNA as biomarker for detection of hepatocellular carcinoma in high-risk chronic Hepatitis B patients[J]. Cancer Res, 2015, 75(15):3969-3969.
- [25] Luzi E, D'Asta F, Brandi ML. MicroRNAs and pancreatic-endocrine system[J]. Noncoding RNA Endocrinol, 2013, 1: 9-15. doi:10.2478/micr-2013-0003
- [26] Boosani CS, Agrawal DK. PTEN modulators: a patent review[J]. Expert Opin Ther Pat, 2013, 23(5):569-580.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 张立, 张迪, 李孝彬, 等. microRNA-616在肝癌中的表达及临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(7):991-997. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.010

Cite this article as: Zhang L, Zhang D, Li XB, et al. Expression of microRNA-616 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(7):991-997. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.010



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(微信号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知等, 以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联微时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部