

microRNA 在肝癌复发转移中的研究进展



赵英安, 李福军

哈尔滨医科大学附属第二医院普外科(哈尔滨 150001)

【摘要】 目的 总结 microRNA 在原发性肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 复发及转移中的作用机制及其在临床中的可能的应用价值。方法 查阅国内外的相关文献并进行综述。结果 microRNA 在 HCC 的细胞增殖及凋亡中发挥着重要作用, 不同分型的 microRNA 通过不同的作用靶点及分子通路来促进或抑制 HCC 的复发及转移。结论 microRNA 在 HCC 的复发及转移中具有调控作用, 深入研究 microRNA 在 HCC 复发及转移中的作用机制对 HCC 的复发预测及临床治疗均可提供巨大帮助, 其有望成为 HCC 复发转移预测和治疗的新靶点。

【关键词】 microRNA; 肝细胞性肝癌; 复发; 转移; 综述

The research progress of microRNA in the recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma

ZHAO Ying'an, LI Fujun

Department of General Surgery, the Second Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150001, P. R. China

Corresponding author: LI Fujun, Email: 55977@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the mechanism of microRNA in recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma (HCC) and its possible clinical application. **Methods** The relevant literatures at home and abroad were reviewed to summarize the results of various scholars. **Results** microRNA played an important role in cell proliferation and apoptosis of HCC. microRNA of different types promoted or inhibited the recurrence and metastasis of HCC through different action targets and molecular pathways. **Conclusion** microRNA has a regulation role in the recurrence and metastasis of HCC, and the depth mechanisms study of microRNA in recurrence and metastasis of HCC provides great significance to clinical therapy. The miRNA is expected to be one of the new target on the prediction and treatment of recurrence and metastasis in HCC.

【Keywords】 microRNA; hepatocellular carcinoma; recurrence; metastasis; review

发展中国家中, 肝癌是男性第二大癌症死亡原因, 其中肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的肝脏恶性肿瘤, 占肝癌的 70% ~ 90%^[1]。据统计, 2012 年全球新发肝癌病例 782 500 例、死亡病例 745 500 例, 其中超过 50% 的病例发生在中国^[1]。肝切除和肝移植仍是目前肝癌患者的主要治疗方法。尽管在治疗和诊断方面取得了巨大的进展, 但由于较高的转移率及复发率, HCC 的预后仍然较差, 其 5 年生存率低于 20%^[2]。肝癌的

复发与转移是多因素影响的复杂过程。术后复发性肝癌主要分为 2 种类型: 一种为单中心 (单克隆) 起源, 属于残留复发; 另一种为多中心 (多克隆) 起源, 属于新生肿瘤^[3]。而肝癌的转移进程可分为 3 步: 肿瘤细胞获得向外侵袭和播散的能力, 使得肿瘤细胞脱离原发器官侵入循环系统; 肿瘤细胞发生的凋亡耐受使其在循环系统中得以生存和转运; 肿瘤细胞在转移部位的生长^[4]。近年有研究^[5-7]表明, microRNA (miRNA) 在 HCC 的复发及转移过程中发挥着重要作用。miRNA 是一类内源性、高度保守、非编码的单链 RNA, 由 20 ~ 24 个核苷酸组成, 其通过与靶 mRNA 的 3' 非翻译区结合而导致靶 mRNA 的降解或翻译终止, 从而实现在转录后水平对基因表达的调控^[6]。研究^[5-7]发现,

DOI: 10.7507/1007-9424.201804075

基金项目: 黑龙江省博士后资助经费 (项目编号: LBH-Z16149); 哈尔滨医科大学附属第二医院科研基金 (项目编号: KYBS2015-14)

通信作者: 李福军, Email: 55977@163.com

miRNA 可以通过多种靶点来调节肿瘤细胞的增殖、分化、迁移、凋亡等生物学过程；且 miRNA 是肿瘤复发和转移中的重要参与者。笔者主要就 miRNA 在 HCC 的复发与转移中的研究进展加以综述。

1 miRNA 在 HCC 复发中的作用分子机制

1.1 miRNA 靶向 FOX 家族调控 HCC 复发

叉头框 (FOX) 基因家族编码的蛋白质可调节基因的转录, 并参与一系列的生物学过程, 包括器官发育、调节衰老、繁殖扩增及体内代谢平衡^[8]。多项研究^[8-11]表明, miRNA 通过靶向 FOX 家族在 HCC 的复发中起着调控的作用。叉头蛋白 F2 (FOXF2) 是 FOX 家族的一员, 在人类肿瘤中被公认为是重要的肿瘤抑制因子^[9]。Shao 等^[10]证实了在 HCC 中, miRNA-519a 可通过下调 FOXF2 的表达, 进而促进 SMMC-7721 细胞增殖并抑制其凋亡, 最终增加 HCC 的复发率。von Felden 等^[11]的研究表明, miRNA-135a 可以通过调控叉头蛋白 O1 (FOXO1) 来诱导 HCC 早期的传播, 从而导致 HCC 在治疗后的早期复发。还有研究^[12]发现, miRNA-34a 通过靶向叉头蛋白 M1 (FoxM1) /c-Myc 途径抑制端粒酶活性和缩短端粒长度, 诱导 HCC 细胞衰老, 从而抑制肝癌复发。以 FOX 家族为靶点的 miRNA 对 HCC 复发的调控通路可能是 HCC 复发预测及治疗的进一步研究方向。

1.2 miRNA 靶向 MELK 调控 HCC 复发

母体胚胎亮氨酸拉链激酶 (maternal embryonic leucine zipper kinase, MELK) 是蔗糖非发酵 1/AMP 活化蛋白激酶 (Snf1/AMPK) 家族中的一个独特的成员, 它是一种细胞周期依赖性激酶。MELK 在肿瘤干细胞中被异常激活, 使肿瘤细胞获得生长、侵袭、迁移等能力。因此, 有学者^[13]提出, MELK 可以作为肿瘤治疗的重要靶点。Li 等^[14]通过研究发现, miRNA-214-3p 可通过直接靶向 MELK 的 3'-非翻译区 (UTR), 显著抑制 HCC 细胞的增殖并诱导细胞凋亡, 从而抑制 HCC 的复发。MELK 作为 miRNA-214-3p 的靶点, 对 HCC 增殖和凋亡抵抗的机制研究提供了新方向。

1.3 miRNA 调控自噬影响 HCC 复发

Beclin 1 作为自噬过程中的关键调控蛋白之一, 参与自噬体膜形成, 对细胞凋亡和自噬起着重要的调控作用^[15]。Fu 等^[16]发现, 在 HCC 细胞中, 自噬蛋白 Beclin 1 和 Atg5 是 miRNA-30a 的靶点; 随后的功能分析结果表明, 过表达 miRNA-30a 可明显抑制 HCCLM3 以及 Huh7 细胞的自噬过程。

上述结果说明, 在 HCC 中, 下调的 miR-30a 介导 Beclin 1 和 Atg5 依赖的自噬, 使 HCC 细胞抗失巢凋亡, 从而增加了 HCC 的复发。在此过程中, 自噬在 miRNA 促进 HCC 转移中起到了重要作用, 最终诱导肿瘤复发^[16]。

1.4 miRNA 调节 MAP3K8 蛋白影响 HCC 复发

丝裂原活化蛋白 3 激酶 8 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8, MAP3K8) 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的成员之一。MAP3K8 在肿瘤坏死因子、白介素 1、CD40、Toll 样受体和 G 蛋白偶联受体介导的细胞外调节蛋白激酶 (ERK) /丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路中具有重要的生理作用, MAP3K8 的活化参与了多项免疫炎症反应, 也与多种人类肿瘤的发生、发展及肿瘤复发密切相关^[17]。Zhang 等^[18]的实验表明, MAP3K8 参与了 CD90 阳性 HCC 干细胞的自我更新、迁移和侵袭, miRNA-589-5p 通过下调 MAP3K8 的表达来抑制 CD90 阳性 HCC 细胞的干细胞特性。由此得出, miRNA-589-5p 通过下调 MAP3K8 的表达来抑制 HCC 复发。

除此之外, 还有很多分型 miRNA 已被发现参与 HCC 的复发过程。例如, HCC 中 miRNA-126 的表达下调与肝移植术后 HCC 复发率的升高和患者生存率降低有关^[19]。还研究者^[20]建议将 miRNA-214 及 miRNA-3187 的表达情况和米兰标准整合, 以预测 HCC 患者的肝移植术后复发风险。然而, 许多分型 miRNA 仅仅是被发现与 HCC 的复发有关, 而在复发过程中所起到的具体分子机制仍然需要进一步研究探索。

2 miRNA 在 HCC 侵袭转移中的作用机制

2.1 miRNA 通过调节上皮-间质转化影响 HCC 转移

上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞获得间质细胞特征, 失去细胞间交互作用与极性, 同时失去上皮细胞标志, 获得间质细胞标志的一种细胞转化过程, EMT 与肿瘤侵袭、转移、复发及耐药性密切相关^[21]。

da Silva 等^[22]研究发现, miRNA-203 可通过抑制 EMT 而降低 HCC 的转移率。此后, Zheng 等^[23]通过给予二乙基亚硝胺建立了大鼠肝硬变和弥散性 HCC 模型, 研究了 miRNA-203 对 HCC 增殖、侵袭和转移的促进作用。研究结果表明, 过表达 miRNA-203 通过靶向白介素 1b (IL-1b)、Snail1 和 Twist1, 逆转了由肝切除诱导的 EMT, 从而抑制残留 HCC 的转移^[23]。上述研究结果与 da Silva 等^[22]的

研究结果一致。此外, Wang 等^[24]也发现, miRNA-26b-5p 可通过靶向 SMAD1 和鸡骨成型蛋白 (BMP4)/SMAD1 信号通路, 抑制 HCC 细胞的 EMT 过程, 从而抑制 HCC 的侵袭与转移。此外, 还有研究团队^[25]发现, miRNA-630 在 HCC 中具有靶向抑制 EMT 转录因子 Slug 的作用。通过研究证实, miRNA-630 在 HCC 细胞中的异位表达显著下调了 Slug 的表达水平, Slug 的下调消除了 miRNA-630 抑制剂诱导的肿瘤迁移和侵袭促进作用^[25]。总体而言, 这些结果表明, miRNA-630 通过靶向 Slug 发挥其抗 HCC 转移的功能。

2.2 miRNA-28-5p/IL-34/巨噬细胞反馈环调节 HCC 转移

Zhou 等^[26]通过基因表达谱和生物信息学分析鉴定出白细胞介素-34 (IL-34) 为 miRNA-28-5p 的直接靶点, 且 miRNA-28-5p 表达缺陷对 HCC 生长和转移的影响依赖于 IL-34 介导的肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 浸润。此外, 研究^[26]表明, miRNA-28-5p/IL-34 信号传导诱导的 TAM 可通过转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 反馈抑制 HCC 细胞中 miRNA-28-5p 的表达, 从而形成 miRNA-28-5p/IL-34/巨噬细胞正反馈循环。在临床 HCC 组织样本中, miRNA-28-5p 水平与 IL-34 表达水平和 TAMs 的数量呈负相关^[26]。经多因素分析后, 该研究者^[26]发现, 具有低 miRNA-28-5p 表达、高 IL-34 水平和高数量 TAMs 的患者预后较差, 总生存期 (OS) 和复发时间 (TTR) 较短。由此得出, miRNA-28-5p/IL-34/巨噬细胞反馈通路可调节 HCC 转移, 有望成为 HCC 的新型预后因子和治疗靶点。

2.3 miRNA 通过靶向 MesdC1 调控 HCC 转移

中胚层分化蛋白 1 (mesoderm development candidate 1, MesdC1) 是一种位于染色体 15q13 上的新型肌动结合蛋白^[27]。Tatarano 等^[27]证明了 MesdC1 在膀胱癌细胞系中具有致癌功能, 可以诱导癌细胞存活、迁移、侵袭和抑制凋亡。随后, 有学者^[28]发现, MesdC1 的过表达可显著诱导 HCC 细胞的迁移、侵袭及增殖。功能研究^[28]表明, miRNA-508-5p 的过表达显著抑制 HepG2 细胞的迁移、侵袭和增殖, 同时促进细胞凋亡。Wu 等^[27]利用生物信息学和荧光素酶报告实验证明了, MesdC1 是 miRNA-508-5p 的直接下游靶点。由此可见, miRNA-508-5p 通过下调 MesdC1 来调控 HCC 的转移能力。

2.4 miRNA 通过抑制 SET 基因调控 HCC 转移

SET 是一种有效的、特异性的抑制蛋白磷酸酶

2A 的抑制剂, 它与许多细胞过程相关, 如细胞周期控制、迁移和细胞凋亡^[29-30]。先前的报道^[29-30]显示, 在头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、白血病、肺癌和胰腺癌中发现了 SET 基因的表达上调。Jin 等^[31]利用荧光素酶报告实验发现, miRNA-502-3p 显著抑制 SET 基因的表达, 后续研究进一步在 HCC 组织样本中验证了 miRNA-502-3p 和 SET 基因表达的负相关性, 以及其对肿瘤转移的抑制作用。综上所述, 这些结果提示, miRNA-502-3p 在 HCC 中具有抑制转移的作用, 而这一作用是通过抑制 SET 基因的表达来实现的。

2.5 miRNA 靶向 CKS1B 抑制 HCC 侵袭

CDC28 蛋白激酶调节亚基 1B (CKS1B) 在恶性肿瘤中呈过表达, 并通过 S 期激酶相关蛋白 2 (SKP2) 和周期性蛋白依赖性激酶抑制因子 (p27Kip1) 依赖性和非依赖性机制调节多发性骨髓瘤的生长和存活^[32]。有研究^[33]表明, CKS1 通过调控核转录因子 κ B (NF- κ B) 介导的 IL-8 表达, 发挥促进 HCC 发生的作用。Hu 等^[34]发现, miRNA-1258 的过表达抑制 HCC 细胞迁移、干细胞增殖以及增加 HCC 细胞对化疗药物如多柔比星的敏感性。进一步研究发现, miRNA-1258 通过靶向抑制 CKS1B 抑制了 HCC 的干细胞性, 从而抑制了 HCC 的转移^[33]。因此, miRNA-1258 的表达缺陷可能是潜在的 HCC 诊断和预后生物标志物, 阻断 miRNA-1258/CKS1B 信号通路可能是 HCC 的潜在治疗策略。

2.6 miRNA 通过抑制 BRMS1 促进 HCC 转移

乳腺癌转移抑制因子 1 (BRMS1) 基因位于人类染色体 11q13.1-q13.2 区域, 是一种首先在乳腺癌中被鉴定出来的转移抑制因子^[35]。在 HCC 中 BRMS1 同样被发现具有抑制转移的作用。Guo 等^[36]通过获得功能研究发现, 过表达 miRNA-346 可促进 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 并抑制细胞凋亡, 而下调 miR-346 表达获得了相反的结果。通过进一步研究发现, miRNA-346 靶向 BRMS1 的 3'-UTR; 在蛋白质和 mRNA 水平上, miRNA-346 与 BRMS1 的表达呈负相关。由此 Guo 等^[36]得出结论, miRNA-346 可以通过抑制 BRMS1 表达促进 HCC 转移。

3 miRNA 在 HCC 复发和转移中的预测作用

已有研究^[5-7]表明, miRNA 与 HCC 的复发和转移具有相关性, Zhang 等^[37]就此提出, 组织和血清中的 miRNA 具有作为 HCC 复发和转移的预测指

标的可能,并且就组织和血清中的 miRNA 与 HCC 复发转移的相关性进行了研究。Zhang 等^[37]通过荟萃分析组织和血清中的 miRNA 与 HCC 复发转移的相关性,结果发现,组织中 miRNA-9、miRNA-21、miRNA-22、miRNA-29c、miRNA-34a、miRNA-34c、miRNA-155、miRNA-199a、miRNA-200a、miRNA-203 及 miRNA-221 和血液中的 miRNA-21、miRNA-148a、miRNA-192 和 miRNA-224 具有显著的预后价值。其中,miRNA-9、miRNA-22、miRNA-155、miRNA-199a、miRNA-200a 及 miRNA-203 和血液中的 miRNA-148a 及 miRNA-192 是预测 HCC 总生存期的潜在预后指标。因此,检测 HCC 患者组织及血液中的特异性 miRNA 的表达有望为患者的后续治疗,以及预测转移和复发提供指导意义。

4 展望

miRNA 在 HCC 的复发及转移中具有重要的作用,其分子机制虽已得到较多的研究证实,但仍不够系统且不够细致深入,以此为切入点深入研究 HCC 的复发及转移机制将对 HCC 的治疗具有重要临床意义。miRNA 在 HCC 的复发及转移中的作用具有很好的临床应用前景,但其具体的作用机制仍需进一步实验研究及验证。我们相信,随着基础研究的深入及临床技术的不断创新,miRNA 在 HCC 的复发及转移中的具体分子机制及其作用靶点将全面揭示,这将为 miRNA 在预测 HCC 复发和治疗 HCC 的临床应用方面发挥极大作用。

参考文献

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- Venook AP, Papandreou C, Furuse J, *et al.* The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*, 2010, 15 Suppl 4: 5-13.
- 丛文铭, 吴孟超. 肝癌术后复发发生机制及临床病理学意义. *中国实用外科杂志*, 2012, 32(10): 809-811.
- Bouyssou JM, Manier S, Huynh D, *et al.* Regulation of microRNAs in cancer metastasis. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845(2): 255-265.
- Nagy Á, Lániczky A, Menyhart O, *et al.* Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9227.
- Yang N, Ekanem NR, Sakyi CA, *et al.* Hepatocellular carcinoma and microRNA: new perspectives on therapeutics and diagnostics. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 81: 62-74.
- Hammond SM. An overview of microRNAs. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 87: 3-14.
- 李晞璠, 陈吉. 叉头框 (FOX) 基因家族的概述及进展. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(52): 72-73.
- van den Brink GR, Rubin DC. Foxf2: a mesenchymal regulator of intestinal adenoma development. *Gastroenterology*, 2013, 144(5): 873-876.
- Shao J, Cao J, Liu Y, *et al.* MicroRNA-519a promotes proliferation and inhibits apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by targeting FOXF2. *FEBS Open Bio*, 2015, 5: 893-899.
- von Felden J, Heim D, Schulze K, *et al.* High expression of microRNA-135A in hepatocellular carcinoma is associated with recurrence within 12 months after resection. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 60.
- Li N, Fu H, Tie Y, *et al.* miR-34a inhibits migration and invasion by down-regulation of c-Met expression in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett*, 2009, 275(1): 44-53.
- 庞立, 刘炳亚. MELK 的功能及其在肿瘤研究中的进展. *生物技术通讯*, 2016, 27(1): 128-132.
- Li Y, Li Y, Chen Y, *et al.* MicroRNA-214-3p inhibits proliferation and cell cycle progression by targeting MELK in hepatocellular carcinoma and correlates cancer prognosis. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 102.
- 张雨晴, 张丽慧, 魏尔清, 等. Beclin 1 在凋亡和自噬中的调节作用. *中国生物化学与分子生物学报*, 2015, 31(4): 331-338.
- Fu XT, Shi YH, Zhou J, *et al.* MicroRNA-30a suppresses autophagy-mediated anoikis resistance and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 2018, 412: 108-117.
- Vougioukalaki M, Kanellis DC, Gkouskou K, *et al.* Tpl2 kinase signal transduction in inflammation and cancer. *Cancer Lett*, 2011, 304(2): 80-89.
- Zhang X, Jiang P, Shuai L, *et al.* miR-589-5p inhibits MAP3K8 and suppresses CD90. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 176.
- Chen H, Miao R, Fan J, *et al.* Decreased expression of miR-126 correlates with metastatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Metastasis*, 2013, 30(5): 651-658.
- Liese J, Peveling-Oberhag J, Doering C, *et al.* A possible role of microRNAs as predictive markers for the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transpl Int*, 2016, 29(3): 369-380.
- Heerboth S, Housman G, Leary M, *et al.* EMT and tumor metastasis. *Clin Transl Med*, 2015, 4: 6.
- da Silva CG, Studer P, Skroch M, *et al.* A20 promotes liver regeneration by decreasing SOCS3 expression to enhance IL-6/STAT3 proliferative signals. *Hepatology*, 2013, 57(5): 2014-2025.
- Zheng XB, Chen XB, Xu LL, *et al.* miR-203 inhibits augmented proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma residual in the promoted regenerating liver. *Cancer Sci*, 2017, 108(3): 338-346.
- Wang Y, Sun B, Zhao X, *et al.* Twist1-related miR-26b-5p suppresses epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion by targeting SMAD1 in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24383-24401.
- Chen WX, Zhang ZG, Ding ZY, *et al.* MicroRNA-630 suppresses tumor metastasis through the TGF- β -miR-630-Slug signaling pathway and correlates inversely with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 22674-22686.
- Zhou SL, Hu ZQ, Zhou ZJ, *et al.* miR-28-5p-IL-34-macrophage feedback loop modulates hepatocellular carcinoma metastasis. *Hepatology*, 2016, 63(5): 1560-1575.
- Tatarano S, Chiyomaru T, Kawakami K, *et al.* Novel oncogenic function of mesoderm development candidate 1 and its regulation

- by MiR-574-3p in bladder cancer cell lines. *Int J Oncol*, 2012, 40(4): 951-959.
- 28 Wu SG, Huang YJ, Bao B, *et al*. miR-508-5p acts as an anti-oncogene by targeting MESDC1 in hepatocellular carcinoma. *Neoplasma*, 2017, 64(1): 40-47.
- 29 ten Klooster JP, Leeuwen Iv, Scheres N, *et al*. Rac1-induced cell migration requires membrane recruitment of the nuclear oncogene SET. *EMBO J*, 2007, 26(2): 336-345.
- 30 Lam BD, Anthony EC, Hordijk PL. Cytoplasmic targeting of the proto-oncogene SET promotes cell spreading and migration. *FEBS Lett*, 2013, 587(2): 111-119.
- 31 Jin H, Yu M, Lin Y, *et al*. MiR-502-3P suppresses cell proliferation, migration, and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting SET. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 3281-3289.
- 32 Zhan F, Colla S, Wu X, *et al*. CKS1B, overexpressed in aggressive disease, regulates multiple myeloma growth and survival through SKP2- and p27Kip1-dependent and -independent mechanisms. *Blood*, 2007, 109(11): 4995-5001.
- 33 Lee EK, Kim DG, Kim JS, *et al*. Cell-cycle regulator Cks1 promotes hepatocellular carcinoma by supporting NF- κ B-dependent expression of interleukin-8. *Cancer Res*, 2011, 71(21): 6827-6835.
- 34 Hu M, Wang M, Lu H, *et al*. Loss of miR-1258 contributes to carcinogenesis and progression of liver cancer through targeting CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 43419-43431.
- 35 Seraj MJ, Samant RS, Verderame MF, *et al*. Functional evidence for a novel human breast carcinoma metastasis suppressor, BRMS1, encoded at chromosome 11q13. *Cancer Res*, 2000, 60(11): 2764-2769.
- 36 Guo Z, Li J, Sun J, *et al*. MiR-346 promotes HCC progression by suppressing breast cancer metastasis suppressor 1 expression. *Oncol Res*, 2018, [Epub ahead of print].
- 37 Zhang Y, Wei C, Guo CC, *et al*. Prognostic value of microRNAs in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, 8(63): 107237-107257.

收稿日期: 2018-04-21 修回日期: 2018-06-29

本文编辑: 罗云梅