DOI:10.16016/j.1000-5404.202005290

IFIT5 在肝细胞癌中表达上调并促进肝癌细胞侵袭和迁移

杨 楠[1],陈天翔[2],刘润坤[2],牛永申[2],王 亮[2],姚博文[2],刘志奎[2] 710061 西安,西安交通大学第一附属医院:感染科[1],肝胆外科[2]

[摘要] **目的** 探讨干扰素诱导蛋白 5(interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 5,IFIT5)在肝癌组织中的表达、临床意义及可能的分子机制。**方法** 收集 2013 年在西安交通大学第一附属医院确诊的 97 例肝癌患者的肿瘤组织和癌旁组织。实时定量 PCR、Western blot 及免疫组化检测 IFIT5 在肝癌及癌旁组织中的表达水平,并分析 IFIT5 表达水平与临床病理指标的关系及生存率。Transwell 实验检测 IFIT5 对 HCC 细胞的侵袭及迁移作用,Western blot 法检测 IFIT5 对 HCC 细胞 EMT 的影响。**结果** IFIT5 在肝癌组织中表达水平显著高于相应癌旁组织($P<0.05$);肝癌组织 IFIT5 高表达与 TNM 分期($P=0.018$)及血管侵犯($P=0.009$)显著相关;高表达 IFIT5 患者 5 年生存率明显高于低表达组($P<0.05$);IFIT5 可显著促进 HCC 细胞的侵袭及迁移($P<0.05$);IFIT5 促进 HCC 细胞 EMT 的发生($P<0.05$)。**结论** IFIT5 在肝癌组织中表达升高,其高表达与肝癌恶性临床病理特征有关,IFIT5 能够通过调控 HCC 细胞 EMT 促进其侵袭和迁移。

[关键词] IFIT5;肝细胞癌;侵袭;迁移;上皮间质转化
[中图法分类号] R73-37; R730.23; R735.7 [文献标志码] A

Enhanced expression of interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 5 promotes migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells

YANG Nan[1], CHEN Tianxiang[2], LIU Runkun[2], NIU Yongshen[2], WANG Liang[2], YAO Bowen[2], LIU Zhikui[2]
[1]Department of Infectious Diseases,[2]Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi Province, 710061, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the expression, clinical significance and possible underlying mechanism of interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 5 (IFIT5) in human hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Liver tumor tissues and adjacent normal tissues were harvested from 97 HCC patients diagnosed in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University between Jan Uary, 2013 and December, 2013. Real-time quantitative PCR, Western blotting and immunohistochemical assay were used to detect the IFIT5 expression level in 97 pairs of HCC tissue and para-cancerous tissues. The relationships of the expression level of IFIT5 with clinical pathological indexes and survival rate were analyzed. Its protein expression was also detected with Western blotting in various HCC cell lines and normal liver cell line. After the overexpression plasmid of IFIT5 was transfected into the HCC cell line Hep3B (low IFIT5 expression), and IFIT5 siRNA was induced into the HCCLM3 cells (high IFIT5 expression), Transwell assay was performed to measure the effects of IFIT5 on the invasion and migration abilities of above the 2 kinds of HCC cells. The expression levels of EMT-related proteins were determined by Western blotting. **Results** The expression level of IFIT5 was significantly higher in HCC tissues than the adjacent normal tissues ($P<0.05$), and its high level was significantly associated with TNM stage ($P=0.018$) and vascular infiltration ($P=0.009$). The patients with higher IFIT5 level had a worse 5-year survival rate than those with lower level ($P<0.05$). Overexpression of IFIT5 significantly promoted the invasion and migration of HCC cells ($P<$

[基金项目] 国家自然科学基金(81773123);西安交通大学第一附属医院院基金(2019QN-24)
[通信作者] 刘志奎,E-mail:liuzk0319@xjtufh.edu.cn

0.05) and the EMT of HCC cells ($P<0.05$). **Conclusion** IFIT5 is up-regulated in HCC tissues, and its high expression is correlated with the malignant pathological features. IFIT5 can promote the invasion and migration of HCC cells by regulating EMT.

[**Key words**] interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 5; hepatocellular carcinoma; invasion; migration; epithelial-mesenchymal transition

Supported by the National Nature Science Foundation of China (81773123) and the Foundation of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (2019QN-24). Corresponding author: LIU Zhikui, E-mail: liuzk0319@xjtufh.edu.cn

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的消化系统肿瘤之一,但因其早期多无明显临床症状,大部分患者在初次诊断时已为晚期,失去了手术时机,另外术后高复发率和转移率仍是患者预后差的因素之一[1-3]。因此,探究肝癌侵袭转移的机制,确定有效的作用靶点或预后标志物非常必要。干扰素诱导蛋白5(interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 5, IFIT5)最初是在机体免疫中,当病原体或肿瘤等刺激机体受体,促使免疫细胞表达干扰素后,产生的干扰素刺激因子之一能够抑制病毒复制、抵抗病毒感染[4-6]。近来,HUANG 等[7]研究表明 IFIT5 能够通过下调 miR-99a 诱导细胞间粘附分子1(ICAM1)的表达,促进膀胱癌上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)发生和侵袭转移。LO 等[8-9]发现 IFIT5 通过调控 miRNA 的降解促进前列腺癌、肾癌的 EMT 表型改变从而促进其侵袭转移。但 IFIT5 在肝癌中的表达水平及其临床意义仍不清楚。因此,本研究旨在探讨 IFIT5 在肝癌组织中的表达及临床意义,及其对肝癌细胞侵袭迁移能力的影响。

1 材料与方法

1.1 临床标本

收集并筛选2013年1-12月在西安交通大学第一附属医院肝胆外科手术治疗后经病理证实的肝细胞癌患者97例。年龄28~79岁,平均48岁,其中<60岁者64例(65.98%),≥60岁者33例(34.02%)。按 TNM 分期,Ⅰ+Ⅱ期72例(74.23%),Ⅲ+Ⅳ期25例(25.77%)。入组患者均签署知情同意书。患者术前均未接受放疗、化疗等其他辅助治疗。癌旁组织为距肿瘤边缘≥2 cm 的肝组织,所有组织为术后获得的新鲜标本组织,组织获得后立即转移至液氮及40 g/L 多聚甲醛固定并常规石蜡包埋。本研究经西安交通大学第一附属医院伦理委员会审核批准(批准号:2019伦审科字第G-168号)。

1.2 主要耗材和试剂

人肝癌细胞株(Hep3B, Huh7, SMMC-7721 和 HCCLM3)和正常永生化肝细胞株(LO2)购自中国科学院上海生命研究所。DMEM 细胞培养基、胰蛋白酶购自 HyClone 公司;胎牛血清购自杭州四季青公司;兔抗人 IFIT5 多克隆抗体购自 Abcam 公司;HRP 标记山羊抗鼠 IgG、山羊抗兔 IgG 二抗购自北京中杉金桥公司;E-cadherin、N-cadherin、Vimentin 和 GAPDH 购自 Cell signaling technology 公司;脂质体(Lipofectamine 2000)购自 Invitrogen 公司;IFIT5 shRNA 及对照 shRNA 购自上海吉凯公司;Transwell 小室购自 Millipore 公司。BCA 蛋白浓度测定试剂盒购自碧云天生物技术研究所,ECL 化学发光试剂盒购自 Milipore 公司。

1.3 qRT-PCR 检测 IFIT5 mRNA 的表达水平

参照 TRIzol 说明书提取总 RNA。紫外分光光度计检测提取的 RNA 浓度及纯度。采用 TaKaRa 公司的逆转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA。qRT-PCR 以 GAPDH 为内参对照,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析定量 PCR 的结果。

1.4 Western blot 检测 IFIT5 以及相关蛋白的表达

按照 RIPA(强)试剂盒说明书提取肝癌组织及相应细胞内的蛋白,经 BCA 蛋白定量后,用 SDS-PAGE 制10%分离胶后,每组样品加20 μg,经湿转转膜仪将蛋白移至 PVDF 膜上。50 g/L 脱脂牛奶封闭2 h,加 PBS 稀释的一抗(1∶1 000),把抗体孵育盒放入4 ℃冰箱孵育最少12 h;TBST 洗膜3次,分别加 HRP 标记的抗兔或抗小鼠二抗(1∶10 000),室温孵育2 h;TBST 洗膜3次,再用超敏发光试剂盒显影并进行半定量分析。

1.5 免疫组化

组织标本常规脱水、石蜡包埋,制作4 μm 切片。切片经二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化后,96 ℃微波柠檬酸盐抗原热修复15 min,30 mL/L H_2O_2 灭活内源性过氧化物酶10 min;100 mL/L 山羊血清封闭;IFIT5 抗体(1∶400),4 ℃孵育过夜;洗涤后,加生物素标记的山羊抗兔二抗工作液(1∶1 000),37 ℃孵育60 min;洗涤后,加辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素(1∶500)37 ℃孵育30 min,洗涤后,DAB 显色,苏木精复染,逐级梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。每张切片经2位病理医师,在高倍镜(×400)下随机选取5个视野,按以下标准单独阅片、评分。染色强度评分:阴

性为0分;弱阳性为1分;中度阳性为2分;强阳性为3分。阳性细胞百分比评分:阳性细胞≤5%为0分、5%<1分≤25%、25%<2分≤50%、50%<3分≤75%、4分>75%。每视野评分=染色强度评分×阳性肿瘤细胞百分比评分,取平均分作为切片终评分。0~4分为蛋白表达阴性(-),即IFIT5低表达组;>4分为蛋白表达阳性(+),即IFIT5高表达组。

1.6 Transwell侵袭和迁移实验

取转染48 h后的HCC细胞,重悬细胞,调整细胞数为1×10^6个/mL。50 mg/L Matrigel胶1∶8稀释液包被Transwell小室(孔径8 μm)底部(侵袭实验铺胶、迁移实验未铺胶)。取各组细胞悬液200 μL加入Transwell小室,向24孔板下室加650 μL 10% FBS的完全培养基。每组重复3个样本。常规培养24 h后取出小室,用PBS冲洗小室,4%多聚甲醛固定,PBS冲洗,1 g/L结晶紫染色,用棉棒擦去小室内层细胞,在倒置显微镜下观察移至微孔膜下层的细胞数,每个样本随机选取8个200倍视野求细胞计数平均数。

1.7 肺转移模型的建立

选取4~6周BALB/c雄性裸鼠(购自西安交通大学医学院动物中心)10只,分为2组,每组5只,分别取对数生长期的Hep3B/EV和Hep3B/IFIT5细胞,胰酶消化离心沉淀后,PBS液清洗细胞2次。于小鼠尾静脉注射1×10^6个细胞。接种后常规饲养3周处死所有裸鼠,切取肺组织,肺组织经中性福尔马林固定、石蜡包埋后全肺连续切片(厚度4 μm),HE染色,光学显微镜下计数肺转移数目。

1.8 统计学分析

使用SPSS 13.0统计软件分析。计量数据以$\bar{x}\pm s$表示,组间进行t检验。采用χ^2检验分析IFIT5表达与临床病理资料间的相关性。应用Kaplan-Meier曲线分析IFIT5高、低表达组的生存情况。以$P<0.05$认为差异具有统计学意义。所有检测实验重复3次。

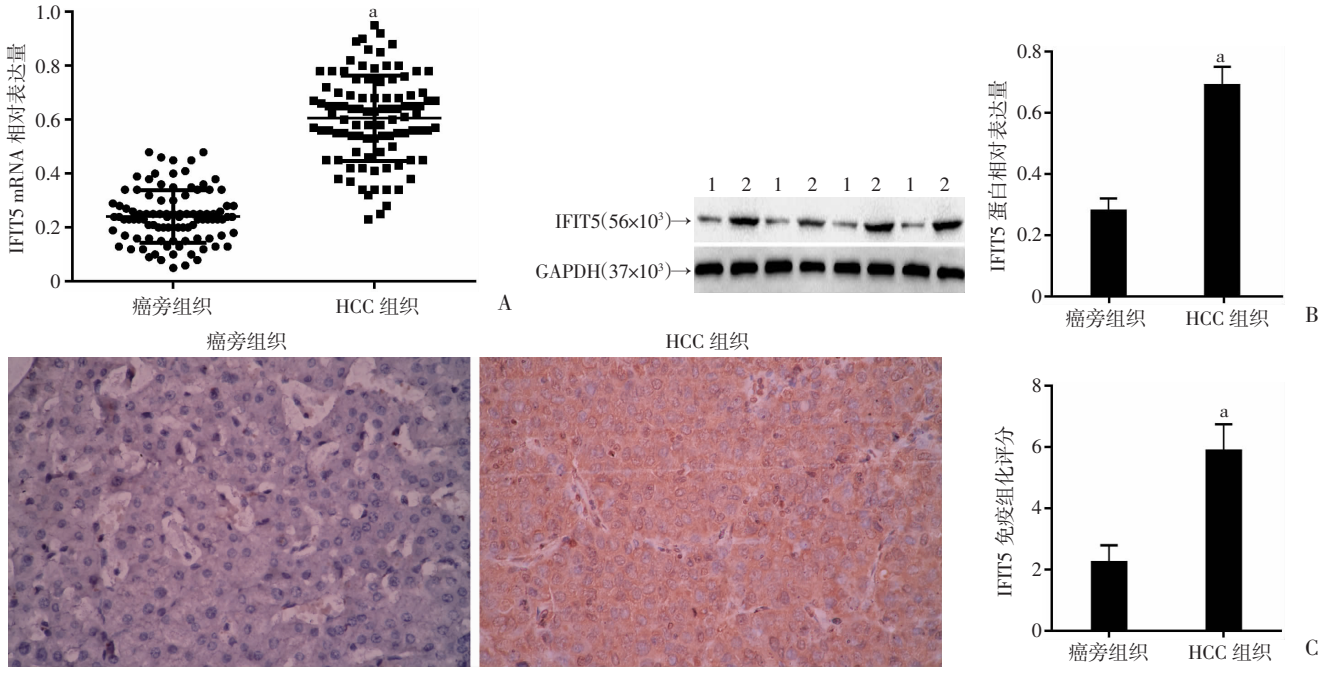
2 结果

2.1 IFIT5在肝癌组织中的表达

通过qRT-PCR检测发现肝癌组织中的IFIT5 mRNA表达明显高于癌旁组织(图1A)。通过Western blot(图1B)和免疫组化染色(图1C)检测发现:相较于癌旁组织,IFIT5蛋白在肝癌组织中的表达明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 IFIT5的表达与HCC患者临床病理特征的关系

根据免疫组化结果将HCC患者分为IFIT5高表达组($n=50$)和低表达组($n=47$),分析其与HCC患者的临床病理资料关系。结果显示IFIT5高表达与TNM分期(Ⅲ+Ⅳ)和血管侵犯相关($P<0.05$,表1)。



A:qRT-PCR检测IFIT5 mRNA在肝癌组织中的表达显著高于癌旁组织;B:Western blot及免疫组化检测结果1:癌旁组织;2:HCC组织;C:免疫组化检测IFIT5蛋白在肝癌组织中的表达显著高于癌旁组织(×400);a:$P<0.05$,与癌旁组织比较

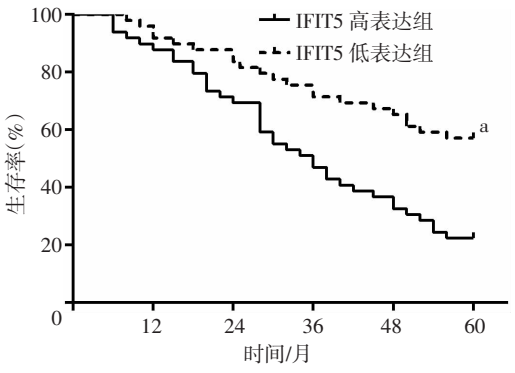
图1 IFIT5在肝癌组织及对应癌旁组织中的表达情况

表 1 IFIT5 的表达水平与肝癌临床病理特征关系(n=97)

临床特征	例数	高表达(n=50)	低表达(n=47)	P
年龄/岁				0.671
<60	64	32	32	
≥60	33	18	15	0.899
性别				
男性	80	41	39	
女性	17	9	8	
肿瘤大小/cm				0.176
<5	68	32	36	
≥5	29	18	11	
肿瘤数目				0.170
单发	84	41	43	
多发	13	9	4	
Edmondson 分级				0.173
Ⅰ+Ⅱ	23	9	14	
Ⅲ+Ⅳ	74	41	33	
TNM 分期				0.018
Ⅰ+Ⅱ	72	32	40	
Ⅲ+Ⅳ	25	18	7	
血管浸润				0.009
有	16	13	3	
无	81	37	44	
甲胎蛋白(AFP)				0.749
<400 ng/mL	22	12	10	
≥400 ng/mL	75	38	37	
HBsAg				0.927
阳性	89	46	43	
阴性	8	4	4	

2.3 IFIT5 的表达与患者率的关系

通过连续随访,发现 IFIT5 高表达患者的 5 年生存率明显低于 IFIT5 低表达组,差异有统计学意义(P<0.01,图 2)。

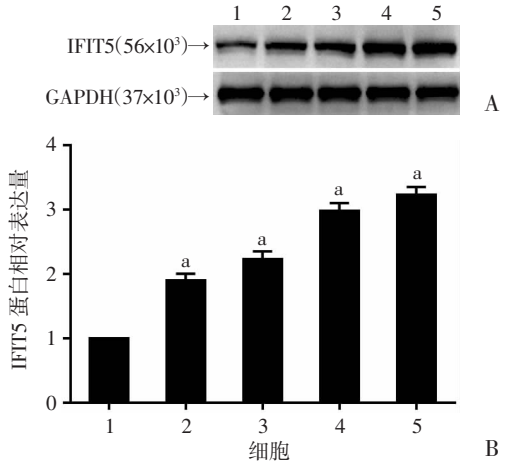


a:P=0.000 4,与 IFIT5 高表达组比较

图 2 肝癌患者不同 IFIT5 表达水平的生存率

2.4 IFIT5 在不同肝癌细胞系中的表达

Western blot 检测 IFIT5 在不同肝癌细胞系和正常肝细胞系中的表达,结果发现,IFIT5 在肝癌细胞系中的表达均高于 LO2 正常肝细胞系,且在 HCCLM3 细胞系中表达最高,在 Hep3B 细胞系中表达最低,差异有统计学意义(P<0.05,图 3)。



1:LO2;2:Hep3B;3:Huh7;4:SMMC-7721;5:HCCLM3;A:Western blot 检测 IFIT5 蛋白在肝癌细胞系和正常肝细胞 LO2 中的表达;B:半定量分析 IFIT5 的表达水平 a:P<0.05,与 LO2 比较

图 3 Western blot 半定量分析 IFIT5 在不同肝癌细胞系中的表达水平

2.5 过表达与沉默 IFIT5 对肝癌细胞 IFIT5 表达的影响

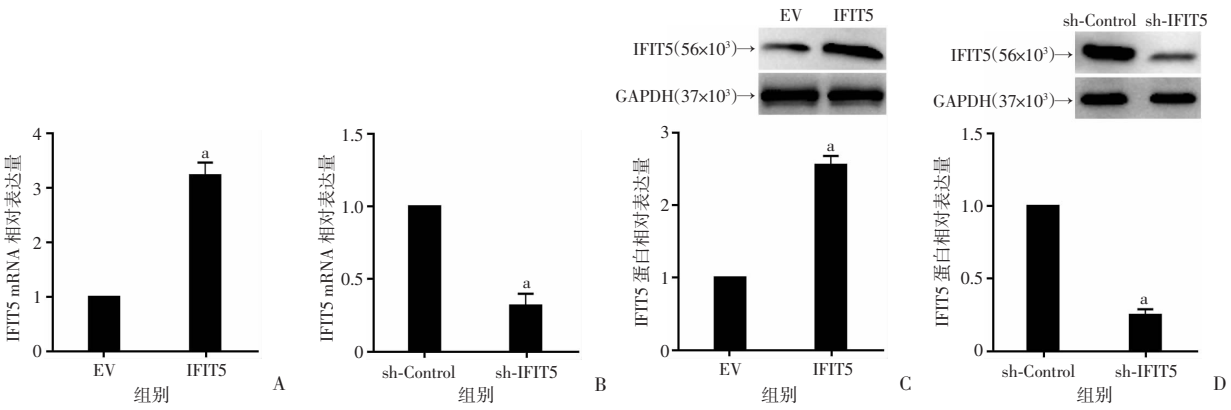
为进行后续实验,将 IFIT5 过表达质粒转染低表达 IFIT5 的 Hep3B 细胞,qRT-PCR 和 Western blot 检测发现 IFIT5 组细胞的 IFIT5 mRNA 及蛋白水平显著升高(P<0.05,图 4A、C)。将 IFIT5 shRNA 转染高表达 IFIT5 的 HCCLM3 细胞,qRT-PCR 和 Western blot 检测发现 IFIT5 shRNA 组细胞的 IFIT5 mRNA 和蛋白表达水平显著降低(P<0.05,图 4B、D)。

2.6 Transwell 实验检测过表达或沉默 IFIT5 对肝癌侵袭迁移能力的影响

Transwell 实验证实 IFIT5 过表达显著促进 Hep3B 细胞侵袭迁移能力(图 5A),而 IFIT5 沉默显著降低 HCCLM3 细胞侵袭迁移能力(图 5B),差异有统计学意义(P<0.05)。

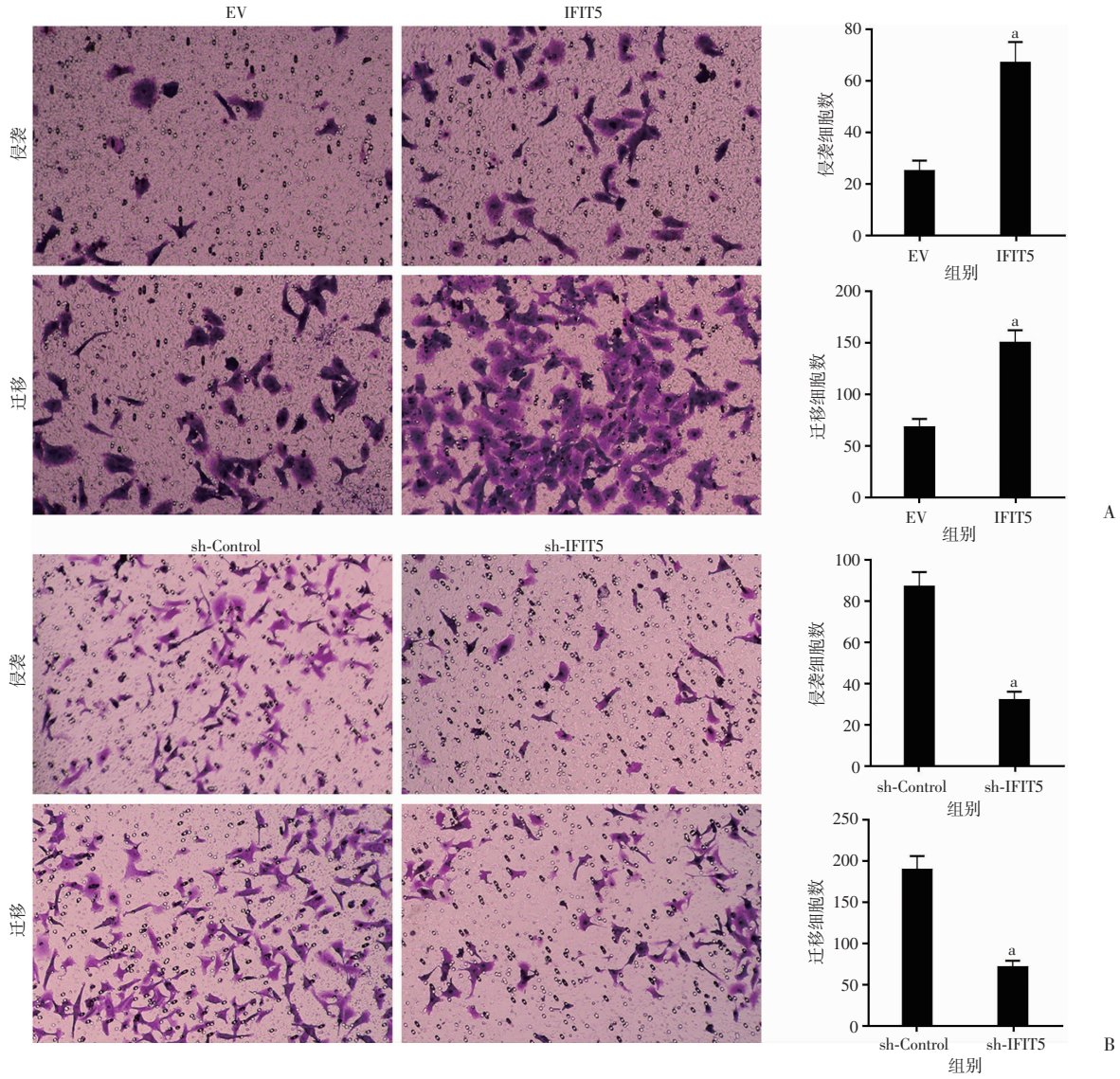
2.7 IFIT5 促进 HCC 细胞上皮间质转化(EMT)改变

结果显示,过表达 IFIT5 促进 Hep3B 细胞间质表型标志物 N-cadherin、Vimentin 的表达而抑制上皮表型 E-cadherin 的表达(图 6A)。敲低 HCCLM3 细胞中 IFIT5 表达抑制 N-cadherin、Vimentin 的表达而促进 E-cadherin 的表达(图 6B)。说明 IFIT5 能够调控 HCC 细胞 EMT 的发生。



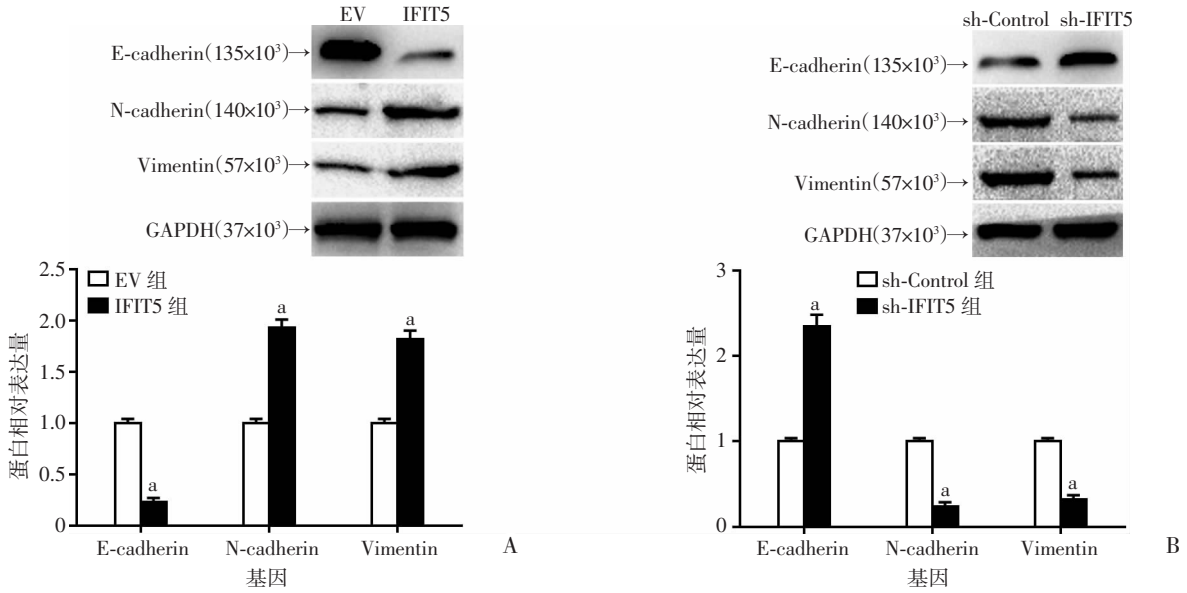
A、C:在 Hep3B 细胞中过表达 IFIT5 质粒显著增加 IFIT5 mRNA 和蛋白表达,a:$P<0.05$,与 EV 组比较;B、D:在 HCCLM3 细胞中,IFIT5 shRNA 显著抑制 IFIT5 mRNA 和蛋白的表达;a:$P<0.05$,与 sh-Control 组比较

图 4 过表达或沉默 IFIT5 后 HCC 细胞中 IFIT5 表达



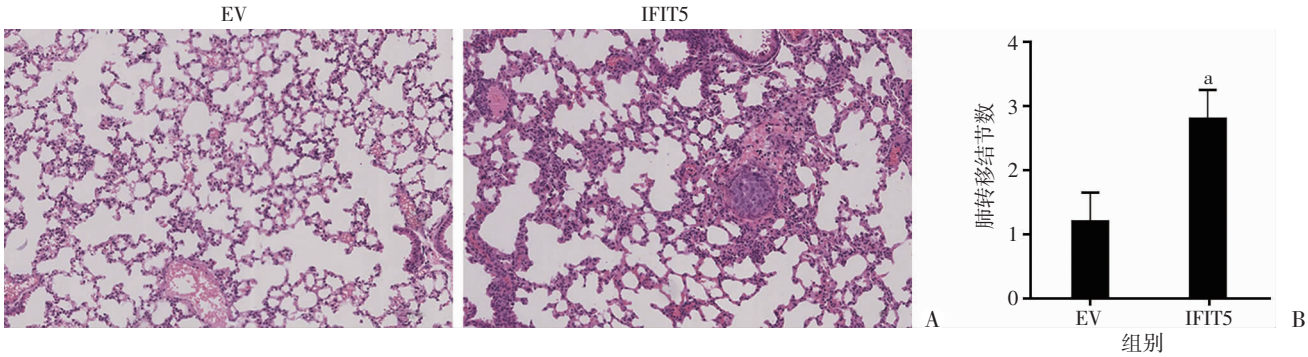
A:Transwell 检测过表达 IFIT5 促进 HCC 细胞侵袭和迁移能力 a:$P<0.05$,与 EV 组比较;B:Transwell 检测 IFIT5 敲低后抑制 HCCLM3 细胞的侵袭和迁移能力 a:$P<0.05$,与 sh-Control 组比较

图 5 过表达或沉默 IFIT5 对 HCC 细胞侵袭及迁移能力的影响



A:IFIT5 过表达促进间质上皮标志物 N-cadherin、Vimentin 而抑制上皮标志物 E-cadherin 的表达 a:$P<0.05$,与 EV 组比较;B:IFIT5 敲低后抑制间质上皮标志物 N-cadherin、Vimentin 而促进上皮标志物 E-cadherin 的表达 a:$P<0.05$,与 sh-Control 组比较

图 6 IFIT5 对 EMT 相关基因表达的影响



A:肺转移模型 HE 染色(×200);B:定量分析肺转移结节数量 a:$P<0.05$,与 EV 组比较

图 7 尾静脉注射肺转移模型检测 IFIT5 对促进 Hep3B 细胞肺转移

2.8 IFIT5 过表达促进 HCC 细胞肺转移

通过建立肺转移模型,我们发现过表达 IFIT5 促进 Hep3B 细胞肺转移(图 7)。体内实验说明 IFIT5 能够促进 HCC 细胞远处转移。

3 讨论

肝癌是我国较常见、预后较差的消化系统肿瘤之一,其起病隐匿,早期浸润生长并远处转移使大部分患者就诊时已失去根治性手术机会,严重影响患者预后[10-11]。因此,研究 HCC 侵袭转移机制,鉴定新的有效的 HCC 预后标志物及治疗靶点具有重要意义。

IFITs 是由干扰素诱导产生的含 TPR 结构域的蛋白,在机体抗病毒过程中起着关键作用[12-14]。IFIT5 能够调控人机体免疫中 IKK 磷酸化和 NF-κB 通路的激活[15]。另外 IFIT5 在膀胱癌、肾癌、前列腺癌中的表达也有报道[7-8]。本研究证实 IFIT5 在肝癌中异常高表达,且高表达 IFIT5 与肿瘤 TNM 分期、血管侵犯等 HCC 不良临床病理特征相关。通过随访,发现高表达 IFIT5 患者的 5 年生存率明显低于低表达者,提示 IFIT5 的高表达与患者预后不良相关,说明 IFIT5 在 HCC 发展过程中起重要作用。在细胞学水平上,IFIT5 在肝癌细胞系中的表达明显低于正常肝细胞,通过过表达和沉默实验证明 IFIT5 能够调控 HCC 细胞 EMT,从而促进肝癌细胞的侵袭和迁移能力。上皮间质转化(epithelial-mesenchymay transition, EMT)在肿瘤的发生发展、耐药、侵袭转移等进程有密切关系[16-17]。

EMT 主要指在特定的肿瘤微环境中,极性较强的上皮细胞来源的肿瘤细胞向侵袭性和转移性更强的间质细胞转化的生物学进程。此过程的发生促进肿瘤组织中细胞向远处组织浸润和转移[18-19]。IFIT5 能够通过下调成熟 miR-99a 表达增加 ICAM1 的表达,从而促进膀胱癌的 EMT 和侵袭转移[7]。IFIT5 能够通过上调 Slug 和 ZEB1 的表达从而促进肾癌的 EMT 和侵袭转移[8]。本研究表明 IFIT5 能够促进 HCC 细胞 EMT 的发生,与 HUANG 等[7]在膀胱癌中的研究一致。以上结果表明,在 HCC 中 IFIT5 可能通过调控 EMT 发生促进肝癌侵袭转移。

综上,本研究证实 IFIT5 在 HCC 中异常高表达,并且与 HCC 患者的不良临床病理特征及预后密切相关。可能通过调控 EMT 发生促进肝癌侵袭转移发挥致癌基因的作用。这表明 IFIT5 可能成为肝癌诊断的生物标志物和防治新靶点。

参考文献:

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.

[2] EL-SERAG H B, RUDOLPH K L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(7): 2557-2576. DOI:10.1053/j.gastro.2007.04.061.

[3] JAFRI W, KAMRAN M. Hepatocellular carcinoma in Asia: a challenging situation[J]. Euroasian J Hepatogastroenterol, 2019, 9(1): 27-33. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1292.

[4] KATIBAH G E, QIN Y D, SIDOTE D J, *et al*. Broad and adaptable RNA structure recognition by the human interferon-induced tetratricopeptide repeat protein IFIT5[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(33): 12025-12030. DOI:10.1073/pnas.1412842111.

[5] KATIBAH G E, LEE H J, HUIZAR J P, *et al*. tRNA binding, structure, and localization of the human interferon-induced protein IFIT5[J]. Mol Cell, 2013, 49(4): 743-750. DOI:10.1016/j.molcel.2012.12.015.

[6] ROHAIM M A, SANTHAKUMAR D, NAGGAR R F E, *et al*. Chickens expressing IFIT5 ameliorate clinical outcome and pathology of highly pathogenic avian influenza and velogenic Newcastle disease viruses[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2025. DOI:10.3389/fimmu.2018.02025.

[7] HUANG J, LO U G, WU S Q, *et al*. The roles and mechanism of IFIT5 in bladder cancer epithelial-mesenchymal transition and progression[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(6): 437. DOI:10.1038/s41419-019-1669-z.

[8] LO U G, BAO J M, CEN J J, *et al*. Interferon-induced IFIT5 promotes epithelial-to-mesenchymal transition leading to renal cancer invasion[J]. Am J Clin Exp Urol, 2019, 7(1): 31-45.

[9] LO U G, PONG R C, YANG D E, *et al*. IFNγ-induced IFIT5 promotes epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer via miRNA processing[J]. Cancer Res, 2019, 79(6): 1098-1112. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-2207.

[10] FAIVRE S, RIMASSA L, FINN R S. Molecular therapies for HCC: Looking outside the box[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 342-352. DOI:10.1016/j.jhep.2019.09.010.

[11] LIU Z K, WANG Y F, DOU C W, *et al*. Hypoxia-induced up-regulation of VASP promotes invasiveness and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Theranostics, 2018, 8(17): 4649-4663. DOI:10.7150/thno.26789.

[12] PIDUGU V K, PIDUGU H B, WU M M, *et al*. Emerging functions of human IFIT proteins in cancer[J]. Front Mol Biosci, 2019, 6: 148. DOI:10.3389/fmolb.2019.00148.

[13] ZHANG B H, LIU X Y, CHEN W, *et al*. IFIT5 potentiates anti-viral response through enhancing innate immune signaling pathways[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2013, 45(10): 867-874. DOI:10.1093/abbs/gmt088.

[14] MIEDZIAK B,DOBIEŻYŃSKA A,DARŻYNKIEWICZ Z M, *et al*. Kinetic analysis of IFIT1 and IFIT5 interactions with different native and engineered RNAs and its consequences for designing mRNA-based therapeutics[J]. RNA, 2020, 26(1): 58-68. DOI:10.1261/rna.073304.119.

[15] ZHENG C S, ZHENG Z H, ZHANG Z F, *et al*. IFIT5 positively regulates NF-κB signaling through synergizing the recruitment of IκB kinase (IKK) to TGF-β-activated kinase 1 (TAK1)[J]. Cell Signal, 2015, 27(12): 2343-2354. DOI:10.1016/j.cellsig.2015.08.018.

[16] GIANNELLI G, KOUDELKOVA P, DITURI F, *et al*. Role of epithelial to mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2016, 65(4): 798-808. DOI:10.1016/j.jhep.2016.05.007.

[17] SCHEAU C, BADARAU I A, COSTACHE R, *et al*. The role of matrix metalloproteinases in the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma[J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2019, 2019: 9423907. DOI: 10.1155/2019/9423907.

[18] GURZU S, KOBORI L, FODOR D, *et al*. Epithelial mesenchymal and endothelial mesenchymal transitions in hepatocellular carcinoma: a review[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 2962580. DOI:10.1155/2019/2962580.

[19] MIR N, JAYACHANDRAN A, DHUNGEL B, *et al*. Epithelial-to-mesenchymal transition: a mediator of sorafenib resistance in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2017, 17(8): 698-706. DOI:10.2174/1568009617666170427104356.

(收稿:2020-05-31;修回:2020-08-09)

(编辑 邓强庭)