doi:10.11659/jjssx.12E021182

·临床研究·

lncRNA ZNF385D-AS2、miR-155 与肝细胞癌预后的关系研究

苏亚勇,林 琳,陈小兰,张惠勇,郭永木 (联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院感染科,福建 漳州 363000)

[摘 要] **目的** 探讨肝细胞癌中长链非编码 RNA(lncRNA)锌指结构蛋白 385D-AS2(ZNF385D-AS2)、微小核糖核酸-155(miR-155)对肝细胞癌患者预后的预测价值。**方法** 选取我院收治的肝细胞癌患者 156 例进行研究,通过手术取肝细胞癌组织、癌旁组织,并检测 lncRNA ZNF385D-AS2、miR-155 表达水平,经 *Pearson* 线性相关分析 lncRNA ZNF385D-AS2 与 miR-155 表达的相关性,并分析二者与临床病理特征的关系。记录患者术后 24 个月的生存情况,根据 lncRNA ZNF385D-AS2、miR-155 表达情况分成高表达组与低表达组,利用 *Log-rank* 检验比较不同 lncRNA ZNF385D-AS2、miR-155 表达患者的无瘤生存率、累积生存率。**结果** 肝细胞癌组织中 lncRNA ZNF385D-AS2 表达水平低于癌旁组织($P<0.001$),miR-155 表达水平高于癌旁组织($P<0.001$)。*Pearson* 线性相关分析显示,肝细胞癌组织中 lncRNA ZNF385D-AS2 与 miR-155 表达呈负相关($r=-0.711$,$P<0.001$)。lncRNA ZNF385D-AS2 低表达组静脉浸润、多发性肿瘤、低分化、临床分期Ⅲ期占比高于 lncRNA ZNF385D-AS2 高表达组($P<0.05$),而 miR-155 高表达组静脉浸润、多发性肿瘤、低分化、临床分期Ⅲ期占比高于 miR-155 低表达组($P<0.05$)。lncRNA ZNF385D-AS2 高表达组无瘤生存率、累积生存率分别为 90.00%、92.50%,高于 lncRNA ZNF385D-AS2 低表达组的 71.05%、76.32%($P<0.05$);miR-155 高表达组无瘤生存率、累积生存率分别为 73.56%、77.01%,低于 miR-155 低表达组的 89.86%、94.20%($P<0.05$)。**结论** 肝细胞癌组织中 lncRNA ZNF385D-AS2 表达下降,而 miR-155 表达增高,二者异常表达可降低患者无瘤生存率与累积生存率,有望成为预后的预测指标。

[关键词] 肝细胞癌;lncRNA ZNF385D-AS2;miR-155;病理特征;无瘤生存率;累积生存率

[中图分类号] R735.7 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-12-24

Relationship between lncRNA ZNF385D-AS2, miR-155 and prognosis of hepatocellular carcinoma

SU Ya-yong, LIN Lin, CHEN Xiao-lan, ZHANG Hui-yong, GUO Yong-mu (Department of Infectious Disease, 909th Hospital of Joint Logistics Support Force/Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Zhangzhou Fujian 363000, China)

Abstract: Objective To investigate the prognostic value of long non-coding RNA (lncRNA) zinc finger protein 385D-AS2 (ZNF385D-AS2) and microRNAs-155 (miR-155) on prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. **Methods** A total of 156 patients with hepatocellular carcinoma admitted to our hospital were selected for the study. The hepatocellular carcinoma tissues and adjacent tissues were collected by surgery, and the expression levels of lncRNA ZNF385D-AS2 and miR-155 were detected. The correlation between the expression of lncRNA ZNF385D-AS2 and miR-155 was analyzed by *Pearson* linear correlation, and the relationship between the two and the clinicopathological characteristics was observed. The survival of patients 24 months after operation was recorded. According to the expression of lncRNA ZNF385D-AS2 and miR-155, the patients were divided into the high expression group and the low expression group. The *Log-rank* test was used to compare the tumor-free survival rate and cumulative survival rate of patients with different expressions of lncRNA ZNF385D-AS2 and miR-155. **Results** The expression level of lncRNA ZNF385D-AS2 in the hepatocellular carcinoma tissues was lower than that in the adjacent tissues ($P<0.001$), and the expression level of miR-155 was higher than that in the adjacent tissues ($P<0.001$). *Pearson* linear correlation analysis indicated that the expression of lncRNA ZNF385D-AS2 and miR-155 in hepatocellular carcinoma tissues was negatively correlated ($r=-0.711$, $P<0.001$). The proportion of venous infiltration, multiple tumors, poorly differentiated, clinical stage Ⅲ in the lncRNA ZNF385D-AS2 low expression group was higher than that in the lncRNA ZNF385D-AS2 high expression group ($P<0.05$), while the proportion of venous infiltration, multiple tumors, poorly differentiated, clinical stage Ⅲ in the miR-155 high expression group was higher than that in the miR-155 low expression group ($P<0.05$). The tumor-free survival rate and cumulative survival rate of the lncRNA ZNF385D-AS2 high expression group were 90.00% and 92.50%, respectively, which were higher than 71.05% and 76.32% of the lncRNA ZNF385D-AS2 low expression group ($P<0.05$); the tumor-free survival rate and cumulative survival rate of the miR-155 high expression group were 73.56% and 77.01%, respectively, which were lower than 89.86% and 94.20% of the miR-155 low expression group ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of lncRNA ZNF385D-AS2 in hepatocellular carcinoma tissue decreased, while the expression of miR-155 increased. The abnormal expression of them can reduce the tumor-free survival rate and the cumulative survival rate, and is expected to become a prognosis indicator.

Keywords: hepatocellular carcinoma; lncRNA ZNF385D-AS2; miR-155; pathological characteristics; tumor-free survival rate; cumulative survival rate

[基金项目] 福建省自然科学基金(2019368)

[通信作者] 郭永木,E-mail:mxjlxx@163.com

肝细胞癌具有高发病率、高复发率、高侵袭性的特征,在任何年龄段均可发病,尤其以 50 ~ 70 岁人群更常见,男性患病率高于女性[1]。该病早期无典型症状,多数患者在出现典型症状时才就诊,而癌细胞已出现转移,导致预后欠佳,尽早诊断与治疗对降低肝细胞癌的病死率至关重要。既往实验室检查提示,肝细胞癌患者伴有癌抗原 125、癌胚抗原、糖类抗原 199 等水平增高,但这些肿瘤标记物缺乏特异性,在其他疾病(如酒精性肝病、胆管炎等)中也可见增高[2]。因此,临床仍需寻求更理想的指标。近年来,有研究指出微小核糖核酸(microRNAs,miRNA)可通过转录调节相关基因表达,从而发挥抑癌或者促癌作用[3]。赵辉明等[4]发现喉鳞癌组织中 miR-155 呈高表达。牛连杰等[5]的研究显示乙肝病毒 X 蛋白能对 miR-155 进行调控,从而参与肝细胞癌恶性转化过程。这提示 miR-155 与肿瘤的发生有关,但其对肝细胞癌远期预后的影响尚未完全明确。长链非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA)可通过募集转录因子对邻近蛋白质编码基因表达进行调节,或者靶向调控转录因子从而调节相关基因表达,参与肿瘤的进展,与患者预后密切相关[6]。研究发现,锌指结构蛋白(zinc finger protein,ZNF)在乳腺癌、结肠癌等恶性肿瘤中呈异常表达,可参与肿瘤的发生发展,并且对预后评估有一定价值[7-8]。ZNF385D-AS2 作为 ZNF 中的一员,可能也参与了肿瘤进展,但其与肝细胞癌预后的关系尚不明确,需要临床进一步验证。基于此,本研究拟分析肝细胞癌中 lncRNA ZNF385D-AS2、miR-155 预测预后的价值,以期为改善肝细胞癌患者的预后提供思路,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 5 月至 2019 年 5 月我院收治的肝细胞癌患者 156 例,其中男 89 例,女 67 例;年龄 38 ~ 72 岁,平均(58.42 ± 10.76)岁;肿瘤直径:> 5 cm 72 例,≤5 cm 84 例;肝硬化:有 43 例,无 113 例;Child-Pugh 分级:A 级 82 例,B 级 74 例;静脉浸润:有 40 例,无 116 例;肿瘤数目:单发 71 例,多发 85 例;分化程度:低分化 53 例,中/高分化 103 例;临床分期:Ⅰ期 43 例,Ⅱ期 51 例,Ⅲ期 62 例。纳入标准:经病理诊断证实为肝细胞癌;年龄≥18 岁;术前无新辅助放疗、化疗史;首次确诊为肝细胞癌。排除标准:有肝细胞癌切除禁忌证;合并严重的心血管、脑血管疾病,危及患者生命;合并其他类型的原发性肿瘤;长期使用免疫抑制剂、激素等药物;合并血液系统、免疫系统疾病;出现远处转移。本研究方案获我院伦理委员会批准(2017027),患者对手术知情同意并自愿签署知情同意书。

1.2 检测方法

所有患者均通过手术取肝细胞癌组织、癌旁组织(距离肝细胞癌病灶至少 3 cm),检测组织中 lncRNA ZNF385D-AS2、miR-155 表达水平,在收集组织标本时避开坏死、出血组织,待标本离体后快速置于液氮内,然后存放至 -80 ℃环境下。采用实时逆转录 PCR(quantitative real-time reverse transcription PCR,qRT-PCR)检测,逆转录试剂盒、TRIzol 试剂、氯仿、Taq DNA 聚合酶、异丙醇、异戊醇均购自上海赛默飞世尔科技有限公司;主要仪器包括紫外分光光度计(上海精科实业有限公司,N2 型)、高速冷冻机(武汉提沃克科技有限公司,DW-40FL262 型)、离心机(山东博科控股集团有限公司,TGL-16M 型)、超低温冰箱(山东博科控股集团有限公司,BDF-86V348 型)、恒温箱(北京福意联医疗设备有限公司,FYL-YS-150L 型)、荧光定量 PCR 仪(苏州雅睿生物技术有限公司,MA-6000 型)。

提取组织总 RNA:取组织样本约 0.1 g 置于冷冻研钵内,加入液氮研磨成细粉,将样本置于离心管内,加入 1 mL TRIzol 试剂反复吹打,使样本无黏稠感。在室温下放置 15 min,加入 200 μL 氯仿震荡 30 s 充分混合,静置 5 min。在 4 ℃下离心 15 min(12 000 r/min),将上清液移至无 RNA 酶 EP 管内,加入 500 μL 异丙醇充分混合,室温下反应 10 min,在 4 ℃下离心 10 min(12 000 r/min)。弃上清液,加入 1 mL 75% 乙醇轻轻吹打,在 4 ℃下离心 5 min(7 500 r/min)。弃上清液,倒置行干燥处理 5 min。加入 20 μL 焦碳酸二乙酯水溶解 RNA。经紫外分光光度计测定 RNA 纯度、浓度,存放至 -20 ℃下备用。

逆转录与 PCR 检测:利用逆转录试剂盒使 RNA 逆转录成 cDNA,行 PCR 扩增,经荧光定量 PCR 仪测定目的基因表达量。PCR 反应条件:95 ℃ 5 min(预变性),95 ℃ 5 s(变性),60 ℃ 35 s(退火、延伸),40 个循环。ZNF385D-AS2 上、下游序列分别为 5'-GGTCTCGGTACATGCGTGGA-3'、5'-TGGCAGTATAA-CAGGCTCCC-3'。miR-155 上、下游序列分别为 5'-UUAAUGCUAAUCGUGAUAGGGGU-3'、5'-CCCUAU-CACGAUUAGCAUUAAUU-3'。GAPDH 上、下游序列

分别为 5'-CCCACTCCTCCACCTTTGAC-3'、5'-GGATCTCGCTCCTGGAAGATG-3'。以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 lncRNA ZNF385D-AS2、miR-155 相对表达量。

1.3 随访

患者术后随访 24 个月,每隔 3 个月通过微信、电话等随访 1 次,在随访期间,患者根据医嘱入院复查,观察肿瘤有无复发,记录随访期间患者的无瘤生存率与累积生存率。记录患者术后 24 个月的生存情况,根据 lncRNA ZNF385D-AS2、miR-155 表达情况分成高表达组与低表达组,并分析二者与临床病理特征的关系。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件分析数据,计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较行独立样本 t 检验。利用 *Log-rank* 检验比较不同 lncRNA ZNF385D-AS2、miR-155 表达患者无瘤生存率、累积生存率的差异,采用 *Pearson* 线性相关分析 lncRNA ZNF385D-AS2 与 miR-155 表达的相关性。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝细胞癌组织、癌旁组织中 lncRNA ZNF385D-AS2、miR-155 表达比较

肝细胞癌组织中 lncRNA ZNF385D-AS2 表达水平低于癌旁组织($P<0.001$),miR-155 表达水平高于癌旁组织($P<0.001$),见表 1。经 *Pearson* 线性相关分析显示,肝细胞癌组织中 lncRNA ZNF385D-AS2 与 miR-155表达呈负相关($r=-0.711$,$P<0.001$)。

表 1 肝细胞癌组织、癌旁组织中 lncRNA ZNF385D-AS2、miR-155 表达比较($\bar{x} \pm s$,$n=156$)

组织	lncRNA ZNF385D-AS2	miR-155
肝细胞癌组织	0.25 ± 0.10	8.93 ± 1.25
癌旁组织	0.59 ± 0.11	1.81 ± 0.64
t	28.566	63.325
P	<0.001	<0.001

2.2 肝细胞癌组织中 lncRNA ZNF385D-AS2 表达与临床病理特征的关系

根据肝细胞癌组织中 lncRNA ZNF385D-AS2 表达均值分组,将其表达水平≥0.25 者纳入高表达组,表达水平 <0.25 者纳入低表达组。lncRNA ZNF385D-AS2 低表达组静脉浸润占比($\chi^2=12.178$,$P<0.001$)、多发性肿瘤占比($\chi^2=7.634$,$P=0.006$)、低分化占比($\chi^2=19.868$,$P<0.001$)、临床分期Ⅲ期占比($\chi^2=9.756$,$P=0.008$)高于 lncRNA ZNF385D-AS2 高表达组,见表 2。

表 2 肝细胞癌组织中 lncRNA ZNF385D-AS2 表达与临床病理特征的关系[例(%)]

指标		n	高表达组($n=80$)	低表达组($n=76$)	χ^2	P
性别	男	89	45(56.25)	44(57.89)	0.043	0.836
	女	67	35(43.75)	32(42.11)		
年龄	≥60 岁	70	39(48.75)	31(40.79)	0.998	0.318
	<60 岁	86	41(51.25)	45(59.21)		
肿瘤直径	>5 cm	72	33(41.25)	39(51.32)	1.589	0.207
	≤5 cm	84	47(58.75)	37(48.68)		
肝硬化	有	43	25(31.25)	18(23.68)	1.117	0.290
	无	113	55(68.75)	58(76.32)		
Child-Pugh 分级	A 级	82	48(60.00)	34(44.74)	3.641	0.056
	B 级	74	32(40.00)	42(55.26)		
静脉浸润	有	40	11(13.75)	29(38.16)	12.178	<0.001
	无	116	69(86.25)	47(61.84)		
肿瘤数目	单发	71	45(56.25)	26(34.21)	7.634	0.006
	多发	85	35(43.75)	50(65.79)		
分化程度	低分化	53	14(17.50)	39(51.32)	19.868	<0.001
	中/高分化	103	66(82.50)	37(48.68)		
临床分期	Ⅰ期	43	29(36.25)	14(18.42)	9.756	0.008
	Ⅱ期	51	28(35.00)	23(30.26)		
	Ⅲ期	62	23(28.75)	39(51.32)		

2.3 肝细胞癌组织中 miR-155 表达与临床病理特征的关系

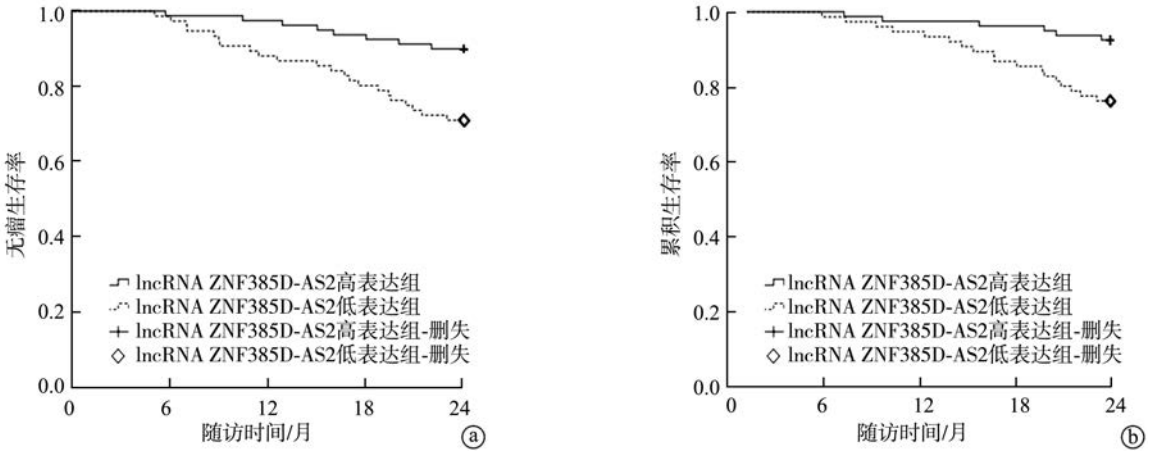
根据肝细胞癌组织中 miR-155 表达均值分组,将其表达水平≥8.93 者纳入高表达组,表达水平 <8.93 者纳入低表达组。miR-155 高表达组静脉浸润占比($\chi^2=12.804$,$P<0.001$)、多发性肿瘤占比($\chi^2=11.766$,$P=0.001$)、低分化占比($\chi^2=6.417$,$P=0.011$)、临床分期Ⅲ期占比($\chi^2=11.400$,$P=0.003$)高于 miR-155 低表达组,见表 3。

表 3 肝细胞癌组织中 miR-155 表达与临床病理特征的关系[例(%)]

指标		n	高表达组($n=87$)	低表达组($n=69$)	χ^2	P
性别	男	89	53(60.92)	36(52.17)	1.201	0.273
	女	67	34(39.08)	33(47.83)		
年龄	≥60 岁	70	38(43.68)	32(46.38)	0.113	0.736
	<60 岁	86	49(56.32)	37(53.62)		
肿瘤直径	>5 cm	72	42(48.28)	30(43.48)	0.356	0.551
	≤5 cm	84	45(51.72)	39(56.52)		
肝硬化	有	43	25(28.74)	18(26.09)	0.135	0.713
	无	113	62(71.26)	51(73.91)		
Child-Pugh 分级	A 级	82	40(45.98)	42(60.87)	3.423	0.064
	B 级	74	47(54.02)	27(39.13)		
静脉浸润	有	40	32(36.78)	8(11.59)	12.804	<0.001
	无	116	55(63.22)	61(88.41)		
肿瘤数目	单发	71	29(33.33)	42(60.87)	11.766	0.001
	多发	85	58(66.67)	27(39.13)		
分化程度	低分化	53	37(42.53)	16(23.19)	6.417	0.011
	中/高分化	103	50(57.47)	53(76.81)		
临床分期	Ⅰ期	43	15(17.24)	28(40.58)	11.400	0.003
	Ⅱ期	51	30(34.48)	21(30.43)		
	Ⅲ期	62	42(48.28)	20(28.99)		

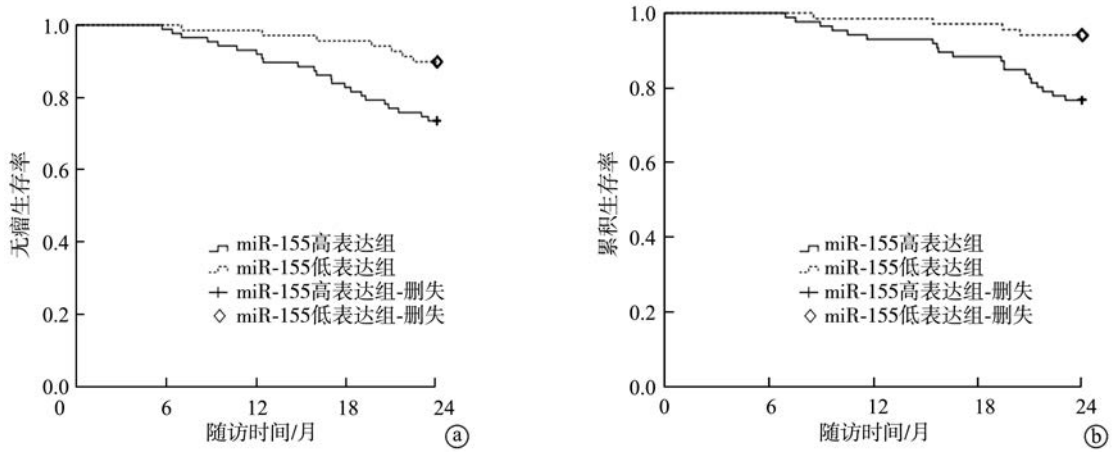
2.4 lncRNA ZNF385D-AS2、miR-155 对肝细胞癌预后的评估价值

lncRNA ZNF385D-AS2 高表达组无瘤生存率为90.00%(72/80),高于 lncRNA ZNF385D-AS2 低表达组的71.05%(54/76),差异有统计学意义(*Log-rank* $\chi^2=9.008$,$P=0.009$);lncRNA ZNF385D-AS2 高表达组累积生存率为 92.50%(74/80),高于 lncRNA ZNF385D-AS2 低表达组的76.32%(58/76),差异有统计学意义(*Log-rank* $\chi^2=7.842$,$P=0.018$),见图 1。miR-155 高表达组无瘤生存率为 73.56%(64/87),低于 miR-155 低表达组的89.86%(62/69),差异有统计学意义(*Log-rank* $\chi^2=6.576$,$P=0.020$);miR-155 高表达组累积生存率为 77.01%(67/87),低于 miR-155 低表达组的 94.20%(65/69),差异有统计学意义(*Log-rank* $\chi^2=8.736$,$P=0.010$),见图 2。



a:无瘤生存曲线;b:累积生存曲线

图 1 不同 lncRNA ZNF385D-AS2 表达患者的无瘤生存曲线和累积生存曲线



a:无瘤生存曲线;b:累积生存曲线

图 2 不同 miR-155 表达患者的无瘤生存曲线和累积生存曲线

3 讨论

肝细胞癌在全球患病率较高,每年新增病例高达 74 万人,发病率呈逐年增高趋势[9]。我国每年约有 11 万人因肝细胞癌死亡,尤其对晚期患者而言,平均生存期仅 6 个月,未采取任何治疗措施者 5 年生存率低于 3%[10]。目前,外科手术以及放疗、化疗等综合治疗的应用使肝细胞癌的病死率有所下降,但该病复发率、转移率高,易导致预后不良[11]。因此,临床急需寻求预测预后的理想指标,以便及时预测预后不良风险,采取措施降低病死率。

非编码 RNA 包括 lncRNA 和 miRNA,其在肿瘤发生发展中的作用近年来备受关注[12]。lncRNA 是长度大于 200 个核苷酸的非蛋白质编码转录子,在染色质修饰、转录调节和转录后调节等多方面发挥作用。lncRNA参与了多种肿瘤的发生和发展,与癌细胞增殖、侵袭、迁移和凋亡等多种生物学行为有关[6]。lncRNA与 miRNA 的相互调控关系在肿瘤的发生和发展中扮演着重要角色。lncRNA 可以靶向作用于 miRNA,进而调控下游靶基因,参与肿瘤的发生和发展[12]。既往研究发现,lncRNA 在肿瘤组织中的差异表达对患者预后评估有较高价值[6,13]。

有研究发现,ZNF 在多种恶性肿瘤中表现出对肿瘤细胞增殖的调节作用,在宫颈癌、胶质瘤中均可见异常表达,其可能通过调节核因子 κB1 信号通路抑制肿瘤细胞增殖,这可能是其抑制恶性肿瘤进展的一种机制[14]。ZNF385D-AS2 是 ZNF 的家族成员之一,在肿瘤中的作用报道甚少。miR-155 与免疫炎症密切相关,可通过调控炎症反应信号通路,参与肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移[15]。在肝细胞癌中,miR-155 起到癌基因作用,可能通过 SPRK1 信号通路[16]、ATG5 信号通路[17]等促进肝细胞癌细胞的增殖、侵袭和迁移。在前期我们用分子生物学信息软件预测到miR-155与ZNF385D-AS2 有结合位点,提示 ZNF385D-AS2 可能通过 miR-155 参与肝细胞癌的进展。本研究检测了 ZNF385D-AS2 和 miR-155 在肝细胞癌组织中的表达,结果显示 ZNF385D-AS2 表达下调,miR-155 表达上调;*Pearson* 线性相关分析显示,ZNF385D-AS2 与 miR-155 表达呈负相关,提示二者可能存在负调控作用。本研究结果还显示,ZNF385D-AS2、miR-155 表达均与静脉浸润、肿瘤数目、分化程度、临床分期有关。伴有静脉浸润、肿瘤数目多、分化程度低以及临床分期高的患者肿瘤恶变程度高,更容易出现转移,在这个过程中可能有 ZNF385D-AS2、miR-155 参与,ZNF385D-AS2 表达下调导致其对肿瘤细胞的抑制作用减弱,而 miR-155 表达上调则能促进肿瘤细胞增殖,二者共同作用导致肿瘤进展。

肿瘤细胞增殖和侵袭是影响肿瘤预后的重要因素[12],我们推测 ZNF385D-AS2 和 miR-155 与肝细胞癌患者的预后密切相关。本研究结果显示,ZNF385D-AS2 高表达及 miR-155 低表达患者的无瘤生存率、累积生存率更高,提示二者可能对预测肝细胞癌患者的预后有一定价值。有学者对肝细胞癌患者进行研究,发现 ZNF385D-AS2 在肝细胞癌组织中呈低表达,且其表达水平越低,患者的生存率越低[18],本研究结果与之一致。本研究发现 miR-155 高表达与患者不良预后有关,结合既往已有研究发现 miR-155 高表达与非小细胞肺癌患者的不良预后有关[19],提示 miR-155 在肿瘤进展中发挥重要作用,可能成为肝癌的治疗靶点之一。

综上所述,肝细胞癌组织中 lncRNA ZNF385D-AS2 呈低表达,miR-155 呈高表达,二者表达可能与静脉浸润、肿瘤数目、分化程度、临床分期相关,且对预后有一定预测价值。本研究局限性为 miR-155、lncRNA ZNF385D-AS2 作用于肝细胞癌的靶基因尚未完全明确,这也是临床研究的一大难点,日后还有待对此进行更深入研究。

[参考文献]

[1] 陈华蕾,李 威. 肝细胞癌靶向治疗效果相关生物标志物的研究进展[J]. 医学综述,2022,28(1):63 - 68. doi:10.3969/j.issn.1006 - 2084.2022.01.012.

[2] 荚卫东,陈 浩. 肝细胞肝癌精准外科诊治[J]. 外科理论与实践,2020,25(1):15 - 19. doi:10.16139/j.1007 - 9610.2020.01.004.

[3] Akbarzadeh M,Mihanfar A,Akbarzadeh S,et al. Crosstalk between miRNA and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in cancer[J]. Life Sci,2021,285:119984. doi:10.1016/j.lfs.2021.119984.

[4] 赵辉明,段云静,刘 彬. miR-155 在喉鳞癌中的表达及其对肿瘤免疫作用的研究[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(2):176 - 180. doi:10.3969/j.issn.1671 - 4695.2020.02.018.

[5] 牛连杰,张雅敏. HBx 调控 microRNA-155 对肝癌恶性转化的作用研究进展[J]. 中华普通外科杂志,2019,34(5):470 - 472. doi:10.3760/cma.j.issn.1007 - 631X.2019.05.032.

[6] McCabe EM,Rasmussen TP. lncRNA involvement in cancer stem cell function and epithelial-mesenchymal transitions[J]. Semin Cancer Biol,2021,75:38 - 48. doi:10.1016/j.semcancer.2020.12.012.

[7] 李锣祎,杨红健. 锌指蛋白调控乳腺癌增殖的研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2020,26(11):67 - 70. doi:10.11735/j.issn.1671 - 170X.2020.11.B013.

[8] 艾廉杰. 结肠癌中相关锌指蛋白的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志,2018,32(6):567 - 570. doi:10.11904/j.issn.1002 - 3070.2018.06.017.

[9] Ikeda M,Morizane C,Ueno M,et al. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma:current status and future perspectives[J]. Jpn J Clin Oncol,2018,48(2):103 - 114. doi:10.1093/jjco/hyx180.

[10] 董志珍,朱小东,李 照,等. 2016 年肝癌基础与临床研究进展[J]. 中华肝脏病杂志,2017,25(2):85 - 93. doi:10.3760/cma.j.issn.1007 - 3418.2017.02.002.

[11] Bertuccio P,Turati F,Carioli G,et al. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality[J]. J Hepatol,2017,67(2):302 - 309. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.011.

[12] Romano R,Picca A,Eusebi LHU,et al. Extracellular vesicles and pancreatic cancer:insights on the roles of miRNA,lncRNA,and protein cargos in cancer progression[J]. Cells,2021,10(6):1361. doi:10.3390/cells10061361.

[13] Bhan A,Soleimani M,Mandal SS. Long noncoding RNA and cancer:a new paradigm[J]. Cancer Res,2017,77(15):3965 - 3981. doi:10.1158/0008 - 5472.CAN - 16 - 2634.

[14] Yan D,Shen M,Du Z,et al. Developing ZNF gene signatures predicting radiosensitivity of patients with breast cancer[J]. J Oncol,2021,2021:9255494. doi:10.1155/2021/9255494.

[15] Zingale VD,Gugliandolo A,Mazzon E. MiR-155:an important regulator of neuroinflammation[J]. Int J Mol Sci,2021,23(1):90. doi:10.3390/ijms23010090.

[16] Wang Q,Wang GT,Lu WH. MiR-155 inhibits malignant biological behavior of human liver cancer cells by regulating SRPK1[J]. Technol Cancer Res Treat,2021,20:1533033820957021. doi:10.1177/1533033820957021.

[17] Yu Q,Xu XP,Yin XM,et al. miR-155-5p increases the sensitivity of liver cancer cells to adriamycin by regulating ATG5-mediated autophagy[J]. Neoplasma,2021,68(1):87 - 95. doi:10.4149/neo_2020_200106N17.

[18] Zhang Z,Wang S,Liu Y,et al. Low lncRNA ZNF385DAS2 expression and its prognostic significance in liver cancer[J]. Oncol Rep,2019,42(3):1110 - 1124. doi:10.3892/or.2019.7238.

[19] 戴 斌,杨颖乔,黄翠萍. miR-133b 与 miR-155 在非小细胞肺癌患者肿瘤及周围组织中的表达及意义[J]. 基因组学与应用生物学,2017,36(5):1702 - 1708. doi:10.13417/j.gab.036.001702.

(编辑:贺绍梅)