doi:10.11659/jjssx.09E018029

·基础研究·

胃癌组织中 HuR 表达与临床病理及生存状况的关系

雷海锋,寇振宇,闫 磊,王永奇 (铜川矿务局中心医院普外科,陕西 铜川 727000)

[摘 要] **目的** 研究 RNA 结合蛋白 HuR 在胃癌组织中的表达及其临床意义。**方法** 选择铜川矿务局中心医院 2010 年 8 月至 2012 年 3 月收治的胃癌根治术患者的 73 份胃癌组织标本作为胃癌组,选择在同一时期内接受胃切除术的 21 例正常胃组织作为对照组。通过免疫组织化学技术检测胃组织福尔马林固定标本的表达情况,分别用细胞质和核染色评估 HuR 表达。比较正常胃组织和胃癌组织中 HuR 表达的差异。探讨 HuR 的表达与临床病理特征之间的关系,并比较不同 HuR 表达患者的生存率差异。通过 COX 模型确定胃癌根治术后预后的影响因素。**结果** 在胃癌组织细胞中,癌细胞核中 HuR 的表达在53 个样本中表达率很高(72.6%;得分 2,$n=33$;得分 3,$n=20$)。癌细胞中的细胞质表达在 20 个样本中表达较高(27.4%;得分 2,$n=13$;得分 3,$n=7$)。与正常胃组织相比,胃癌细胞核和细胞质 HuR 的表达显著增高($Z=5.269$、8.475,$P<0.01$)。在癌细胞核中,未观察到 HuR 表达与临床病理学特征有明显相关($P>0.05$);而在癌细胞质中,观察到 HuR 表达与 TNM 分期、淋巴结转移和肿瘤大小明显相关($P<0.05$)。在细胞质中,HuR 阴性表达患者的中位生存期(54 个月)比 HuR 阳性表达患者(29 个月)更长($P<0.01$)。在细胞核中,HuR 阴性表达患者的中位生存期(52 个月)比 HuR 阳性表达患者(44 个月)长($P=0.016$)。应用多元 Cox 回归模型分析独立预后因素,结果表明细胞质 HuR 蛋白表达、肿瘤大小、淋巴结转移和 TNM 分期是影响患者生存的独立预后因素($P=0.046$、0.041、0.035 和 0.012)。**结论** 细胞质 HuR 表达与胃癌患者的恶性侵袭性和预后显著相关,可作为胃癌根治术后转移的预测指标。

[关键词] 胃癌;人抗原 R;临床病理;胃癌根治术;预后

[中图分类号] R735 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-09-13

Expression of HuR in gastric carcinoma and its relationship with clinicopathology and survival

LEI Hai-feng, KOU Zhen-yu, YAN Lei, WANG Yong-qi (Department of General Surgery, Tongchuan Mining Bureau Central Hospital, Tongchuan Shaanxi 727000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of RNA binding protein HuR in gastric carcinoma and to analyze their clinical significance. **Methods** A total of 73 gastric cancer tissue samples of patients who underwent gastric surgery in Tongchuan mining bureau central hospital from August 2010 to March 2012 were included in this observational study. Meanwhile, 21 patients with normal gastric tissues, who underwent gastrectomy during the same period, were included as control group. All expressions were examined by immunohistochemical

[11] 董 凯,郝鹏杰,周文娟,等. 高压氧对高糖状态下成骨细胞增殖和分化的影响[J]. 中国口腔种植学杂志,2018,23(3):105-108. doi:10.3969/j.issn.1007-3957.2018.03.002.

[12] Yan W, Li X. Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases [J]. Front Med, 2013, 7(1): 81-90. doi: 10.1007/s11684-013-0243-9.

[13] 梁军波. 高血糖对成骨细胞增殖分化影响的实验研究[J]. 医学研究杂志,2012,41(3):117-120. doi:10.3969/j.issn.1673-548X.2012.03.035.

[14] 张金钮,李玉坤. 糖尿病对成骨功能影响[J]. 中华生物医学工程杂志,2013,19(4):338-341. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-1927.2013.04.018.

[15] Pan M, Bin G, Wei X, et al. Glimepiride promotes osteogenic differentiation in rat osteoblasts via the PI3K/Akt/eNOS pathway in a high glucose microenvironment[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112243. doi: 10.1371/journal.pone.0112243.

[16] Liang D, Xiang L, Yang M, et al. ZnT7 can protect MC3T3-E1 cells from oxidative stress-induced apoptosis via PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways [J]. Cellular Signalling, 2013, 25(5): 1126-1135. doi: 10.1016/j.cellsig.2013.02.003.

[17] Yin H, Shi ZG, Yu YS, et al. Protection against osteoporosis by statins is linked to a reduction of oxidative stress and restoration of nitric oxide formation in aged and ovariectomized rats[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 674(2-3): 200-206. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.11.024.

[18] 胡 峰,赵劲民,李晓峰,等. 早期激素性股骨头缺血性坏死模型的建立及半胱天冬酶 3 活性测定[J]. 中国组织工程研究,2010,14(20):3701-3704. doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.20.021.

[19] 张琳琳,张静莹,曲 哲,等. 还原型谷胱甘肽促进高糖成骨细胞的增殖和分化[J]. 中国组织工程研究,2015,19(7):985-990. doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.07.001.

[20] 曹小俊,施毕旻,杜 宣,等. 二甲双胍对高糖介导的成骨细胞 MG63 增殖及相关基因表达的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,2012,28(12):972-974. doi:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.12.006.

(编辑:左艳芳)

techniques, and HuR expression was evaluated with cytoplasmic and nuclear staining respectively. The difference of HuR expression between normal gastric tissue and gastric cancer was compared. The relationship between HuR expression and clinicopathological features was explored in patients with gastric cancer. The difference in HuR expression between these two groups was compared. The relationship between expression of HuR and clinicopathological features was also explored in gastric cancer patients. Survival rates of HuR expression were compared by logarithmic rank test. Furthermore, the prognostic factors of radical gastrectomy for gastric cancer were determined by COX model. **Results** In gastric cancer group, the expression rate of HuR in cancer cells was high in 53 specimens (72.6%; score 2, $n=33$; score 3, $n=20$). The expression rate of cytoplasm in cancer cells was high in 20 specimens (27.4%; score 2, $n=13$; score 3, $n=7$). Compared with normal gastric tissues, the expressions of HuR in nucleus and cytoplasm of gastric cancer cells were significantly increased ($Z=5.269, 8.475$, $P<0.001$). No correlation between HuR expression and clinicopathological features was observed in the nucleus of cancer cells ($P>0.05$), while HuR expression was significantly correlated with TNM stage, lymph node metastasis and tumor size in the cytoplasm of cancer cells ($P<0.05$). In cytoplasm, the median survival time of HuR-negative patients (median survival time was 54 months) was longer than that of HuR-positive patients (median survival time was 29 months) ($P<0.001$). Similarly, in the nucleus, the median survival time of HuR negative expression (median survival time was 52 months) was longer than that of HuR positive expression (median survival time was 44 months) ($P=0.016$). Multivariate cox regression model analysis showed the results that cytoplasmic HuR protein expression, tumor size, lymph node metastasis and TNM stage were independent prognostic factors affecting survival ($P=0.046, 0.041, 0.035$ and 0.012). **Conclusion** Cytoplasmic HuR expression was significantly associated with malignant aggressiveness and prognosis of gastric carcinoma patient, which was useful as a predictive marker of metastasis for patients with gastric cancer after radical gastrectomy.

Keywords: gastric cancer; HuR; clinicopathology; radical gastrectomy; prognosis

胃癌的发生和发展与癌症相关基因的失调有关[1-2]。为了帮助临床医生尽早准确诊断胃癌并评估其预后,越来越多的学者将注意力集中在探索蛋白质和基因标志物上。人抗原R(human antigen R,HuR)是一种转换和翻译调控RNA结合蛋白,可调节细胞质mRNA的翻译和稳定性[3]。在几乎所有的恶性肿瘤中都检测发现HuR上调,包括乳腺癌、结肠癌、甲状腺癌、肺癌等[3-5]。HuR直接结合大多数靶mRNA的3′-非翻译区(UTR)中的U-和AUrich元件,或一些靶mRNA的5′UTR。HuR主要表达于细胞核中,但转移至细胞质对于其调节靶mRNA的表达是必需的。HuR可以稳定许多靶mRNA编码参与肿瘤发生的蛋白质[6]。许多研究表明,HuR在增加结直肠腺癌、乳腺癌和卵巢癌的增殖活性中起着关键作用,是重要的预后因素[7-8]。然而,HuR与胃癌的生物学和临床病理学重要因素的相关性尚不清楚。本研究通过对充分表征的病例集合应用免疫组织化学研究,评估HuR过表达与胃癌患者临床病理参数和存活的关联,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择铜川矿务局中心医院2010年8月至2012年3月收治的胃癌根治术患者的73份胃癌组织标本作为胃癌组,其中男40例,女33例,年龄21~84岁,平均(59.7±10.2)岁,其中病理分期Ⅰ期22例、Ⅱ期14例、Ⅲ期20例、Ⅳ期17例。选择在同一时期内接受胃切除术的21例患者的正常胃组织作为对照组,其中男13例,女8例,年龄27~81岁,平均(61.4±11.2)岁。纳入标准:①术前未接受抗癌治疗;②随访3年以上;③有完整的病历。2组的人口统计学数据比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 HuR的免疫组化

将组织样本进行固定和石蜡包埋后,切成3 μm厚的切片,脱蜡至水。用柠檬酸盐缓冲液回收抗原并用过氧化氢灭活内源性过氧化物酶后,将载玻片与一抗(HuR兔多克隆抗体,1∶100,美国Invitrogen公司)在4 ℃温育过夜,然后与二抗在37 ℃温育30 min。常规复染和固定后,在显微镜下观察。胃癌组织中已知的细胞质中的HuR表达作为阳性对照。没有主抗体的孵育用作阴性对照。

1.3 免疫组化评分

通过免疫反应评分评估HuR表达,即2名病理学家以双盲方式评估细胞质和细胞核的阳性细胞数量和染色强度[9]。阳性细胞的数量评分如下:0分,小于5%的染色细胞;1分,5%~20%;2分,21%~50%;3分,51%~75%;4分,大于75%。染色强度评分为:0分,无染色;1分,淡黄色;2分,棕黄色;3分,黄褐色。基于二者乘积对蛋白质表达进行分级:1~3分,阴性(-);4~5分,弱阳性(+);6~7分,阳性(++);大于等于8分,强阳性(+++)。

1.4 随访

患者在手术后每3个月随访1次,直至死亡或随访的最后1 d(2016年12月)。总生存期定义为从手术日期到死亡日期所用的时间(以月为单位)。随访5~58个月,中位随访时间为40个月。

1.5 数据处理

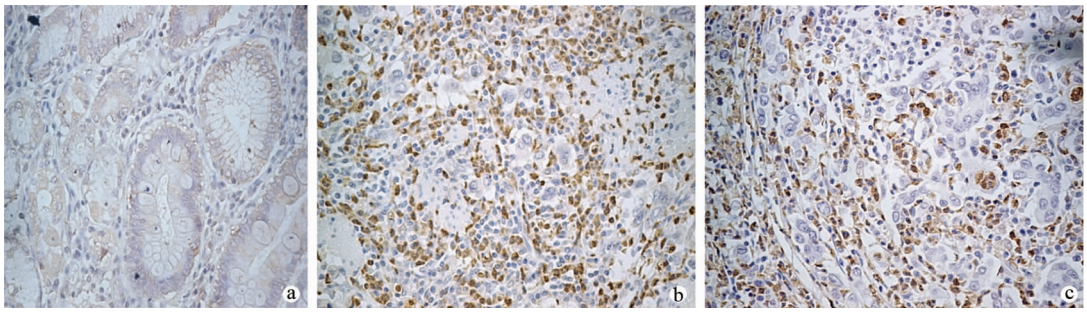
采用SPSS 18.0分析软件,采用χ^2检验分析计数

资料。用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线,并用对数秩检验法比较生存率差异和 Cox 模型确定预后影响因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义,$P<0.01$ 为差异有极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 正常胃组织和胃癌组织中 HuR 表达的比较

在正常的胃组织细胞中,检测到弱至中等的核 HuR 表达,同时在细胞质中缺乏弱的表达(图 1a)。在胃癌组织细胞中,53 个样本癌细胞核中 HuR 的表达率很高(72.6%;得分 2 有 33 个;得分 3 有 20 个)。在 20 个样本中细胞质表达高(27.4%;得分 2 有 13 个;得分 3 有 7 个)。癌组织中 HuR 表达的代表性实例分别见图 1b、c。与正常胃组织相比,胃癌细胞核和细胞质中 HuR 的表达显著提高($Z=5.269$、8.475,$P<0.01$),见表 1。



a:HuR 在正常胃组织细胞中表达(×200);b:HuR 在一些癌细胞中表现出微弱的细胞质表达,而在细胞核中表达明显(×400);c:HuR在癌细胞核和细胞质中表现出中等或强表达(×400)

图 1 HuR 免疫反应

表 1 2 组细胞核和细胞质中 HuR 表达情况

组别	n	细胞核				细胞质			
		−	+	+ +	+ + +	−	+	+ +	+ + +
对照组	21	15	5	1	0	20	1	0	0
胃癌组	73	11	9	33	20	23	30	13	7
Z				5.269				8.745	
P				<0.01				<0.01	

2.2 胃癌患者临床病理学特征与 HuR 表达的关系

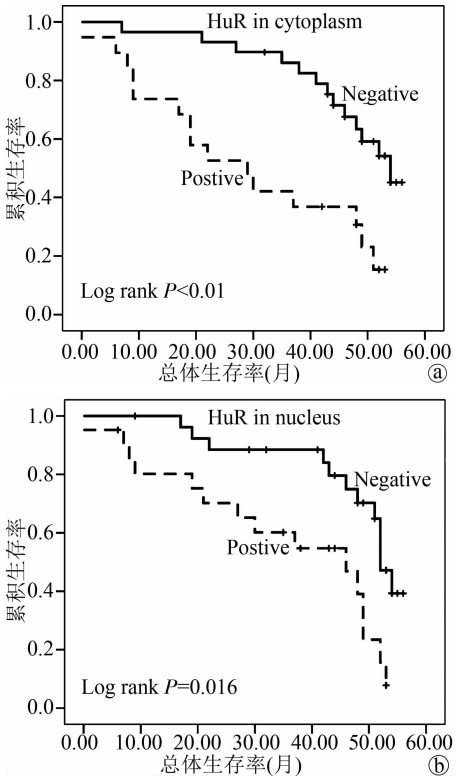
在癌细胞核中,未观察到 HuR 表达与临床病理学特征有明显相关($P>0.05$);而在癌细胞质中,观察到 HuR 表达与 TNM 分期、淋巴结转移和肿瘤大小明显相关($P<0.05$),见表 2。

表 2 胃癌患者临床病理学特征与 HuR 表达的关系(例)

特征		n	细胞核		细胞质	
			阴性	阳性	阴性	阳性
性别	男	40	6	34	11	29
	女	33	5	28	12	21
	χ^2		0.061		0.658	
	P		0.805		0.417	
年龄	<60 岁	41	5	36	14	27
	≥60 岁	32	7	25	9	23
	χ^2		1.384		0.302	
	P		0.240		0.583	
TNM 分期	低(Ⅰ和Ⅱ)	36	6	30	17	19
	高(Ⅲ和Ⅳ)	37	5	32	6	31
	χ^2		0.033		8.129	
	P		0.942		0.004	
浸润深度	T1(sm)/T2(mp)	40	7	33	16	24
	T3(ss)/T4(se)	33	4	29	7	26
	χ^2		0.372		2.958	
	P		0.542		0.085	
淋巴结转移	是	34	4	30	6	28
	否	39	7	32	17	22
	χ^2		0.461		5.665	
	P		0.497		0.017	
组织学类型	分化	42	5	37	12	30
	未分化	31	6	25	11	20
	χ^2		1.567		0.395	
	P		0.211		0.530	
肿瘤大小	<50 mm	27	6	21	13	14
	≥50 mm	46	5	41	11	35
	χ^2		2.471		4.528	
	P		0.116		0.033	

2.3 胃癌组织中细胞质和细胞核 HuR 表达的预后意义和相关影响因素

73 例胃癌患者的随访时间为 5 ~ 58 个月,平均 39 个月。患者队列的中位总生存期为 40 个月。单变量生存分析表明 HuR 阳性表达与患者存活显著相关(图 2)。在细胞质中,HuR 阴性表达患者的中位生存期(54 个月)比 HuR 阳性表达者(29 个月)更长($P<0.01$)。同样,在细胞核中,HuR 阴性表达者的中位生存期(52 个月)比 HuR 阳性表达者(44 个月)更长($P=0.016$)。应用多元 Cox 回归模型进一步分析显著独立的预后因素,结果表明,细胞质 HuR 蛋白表达、肿瘤大小、淋巴结转移和 TNM 分期是影响患者生存的独立预后因素($P=0.046$、0.041、0.035 和 0.012),见表 3。



a:细胞质;b:细胞核

图 2 Kaplan-Meier 生存曲线评估癌细胞核和细胞质中 HuR 表达情况与患者预后关系

表 3 胃癌患者的 Cox 模型分析

临床因素	*HR*	95% *CI*	*P*
细胞核 HuR 表达	0.92	0.65~1.31	0.175
细胞质 HuR 表达	1.82	1.09~3.24	0.046
年龄	0.47	0.18~1.22	0.543
性别	0.81	0.40~1.61	0.466
TNM 分期	3.88	1.07~14.09	0.012
浸润深度	0.91	0.44~1.53	0.084
淋巴结转移	2.75	1.22~6.21	0.035
组织学类型	0.85	0.74~1.17	0.396
肿瘤大小	2.23	1.02~3.74	0.041

3 讨论

癌症相关蛋白的异常表达是恶性肿瘤发生发展的重要机制。蛋白质合成可以通过转录后机制进行修饰,如 mRNA 剪接、转运、储存、翻译和降解[10],而 RNA 结合蛋白和非编码 RNA(特别是 microRNA)是调节这些过程的两类主要因素[11-12]。mRNA 结合蛋白调节肿瘤侵袭性的细胞生物学的各种基本特征是公认的。Hu/ELAV 蛋白家族是与癌症发生相关的 RNA 结合蛋白[13]。这个家族由一个普遍存在的蛋白质(HuR)和三个神经元蛋白(中枢、HuC 和 HuD)组成。如前所述,HuR 在几乎所有测试的恶性肿瘤中都过表达,能稳定和/或上调癌相关蛋白的 mRNA 翻译。通过调节这些蛋白的靶 mRNA,HuR 的表达显示出促进肿瘤细胞增殖、增加细胞存活和局部血管生成、逃避免疫识别、促进癌细胞侵袭和转移的能力[14]。本研究结果证实,细胞质 HuR 表达与胃癌患者不良预后和不良临床病理因素显著相关,如较高的组织学分级、晚期的病理状态、淋巴结转移等。这些结果表明细胞质 HuR 的表达与胃组织的癌变有关,并且可作为一种潜在的胃癌侵袭性标志物。

胃癌的发生是一个由多种癌基因和抑癌基因控制的渐进性进化过程,这一多步骤、连续的过程涉及从正常胃黏膜演变为肠化生、异型增生和胃癌。在本研究中,细胞质 HuR 表达与胃癌患者的恶性潜能、肿瘤进展和预后密切相关,而细胞核 HuR 表达并没有发现这种相关性。以前的研究已经检测到 HuR 在几种癌症中的细胞质积累,表明 HuR 的核质转位对 RNA 的稳定性至关重要[15-16]。本研究结果支持在人胃癌组织中的类似作用。关于 HuR 的病理学意义和预后作用,以前的几项研究报道其过度表达与结肠癌、肾细胞癌的高度恶性和预后差有关[17-18]。然而,HuR 表达似乎与乳腺癌患者的病理状态无关,HuR 的高表达预示着更好的预后[8]。本研究结果支持前一种情况,即 HuR 的细胞质表达可能与胃癌患者的不良预后相关。

强增殖是恶性肿瘤的一个重要特征。据报道,HuR 可调节细胞增殖和肿瘤相关炎症[19]。此外,已经发现 HuR 通过与许多血管生成促进因子的转录物相互作用参与血管生成的调节,并且与各种癌症中的淋巴管生成相关[20]。基于这些事实,有人提出 HuR 在恶性肿瘤的发生、生长、转移和预后中都起重要作用。但实际上,有几篇报道描述了 HuR 表达与恶性侵袭性呈正相关,并成为了各种癌症临床预后不良的预测因素[3-4]。本研究中,我们观察到 HuR 表达与淋巴结转移和肿瘤大小明显相关,表明 HuR 参与调节胃癌细胞增殖和迁移等多种过程。此外,进一步 Cox 回归模型分析显示,细胞质 HuR 表达、肿瘤大小、淋巴结转移和 TNM 分期是影响患者生存的独立预后因素,与侵袭性表型有关。

就预后而言,本研究中 HuR 阴性表达者的中位生存期比 HuR 阳性表达者更长。临床上,胃癌患者的长期生存可能受到多种因素的影响,包括术后不同周期的化疗、放疗方案,这可能导致统计学上的偏差,从而导致无法客观和充分评估 HuR 的预后意义。因此,与细胞质 HuR 蛋白阴性表达的患者相比,HuR 阳性表达的患者可能需要进一步地肿瘤学评价和手术后的临床关注,因为他们具有较高的死亡风险。此外,本研究仅对 HuR 进行了检测和分析,未来的研究可考虑结合其

他肿瘤侵袭和转移的分子指标,以评估胃癌患者的预后,并且还可以考虑延长随访时间,以便更全面地了解 HuR 对患者预后的价值。

本研究发现胃癌细胞核和细胞质 HuR 的表达高于正常胃组织。HuR 在人类和小鼠中的生物学功能在以前的文献中就已有报道[21]。然而,对 HuR 靶点的特异性尚有待验证。此外,近年来,HuR 在癌细胞中新的和具体的病理功能变得更加清晰。因此,进一步研究 HuR 受体的分子机制和细胞生物学实验对于更详细地了解 HuR 受体在胃癌中的病理作用是必要的。

总之,细胞质 HuR 表达与胃癌患者的恶性侵袭性和预后显著相关,而核 HuR 表达则不然。本研究结果提示,细胞质 HuR 表达可以作为胃癌根治术后转移的预测指标。

[参考文献]

[1] 张思维,杨之洵,郑荣寿,等. 2013 年中国胃癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志,2017,39(7):547 - 552. doi:10.3760/cma.j.issn.0253 - 3766.2017.07.015.

[2] Chen S,Li T,Zhao Q,et al. Using circular RNA hsa_circ_0000190 as a new biomarker in the diagnosis of gastric cancer [J]. Clin Chim Acta,2017,466:167 - 171. doi:10.1016/j.cca.2017.01.025.

[3] Guo J,Jing L,Chang S,et al. Inhibiting cytoplasmic accumulation of HuR synergizes genotoxic agents in urothelial carcinoma of the bladder [J]. Oncotarget,2016,7(29):45249 - 45262. doi:10.18632/oncotarget.9932.

[4] Trojanowicz B,Sekulla C,Dralle H,et al. Expression of ARE-binding proteins AUF1 and HuR in follicular adenoma and carcinoma of thyroid gland[J]. Neoplasma,2016,63(3):371 - 377. doi:10.4149/305_150819N450.

[5] Badawi A,Biyanee A,Nasrullah U,et al. Inhibition of IRES-dependent translation of caspase-2 by HuR confers chemotherapeutic drug resistance in colon carcinoma cells[J]. Oncotarget,2018,9(26):18367 - 18385. doi:10.18632/oncotarget.24840.

[6] Eberhardt W,Badawi A,Biyanee A,et al. Cytoskeleton-dependent transport as a potential target for interfering with post-transcriptional HuR mRNA regulons[J]. Front Pharmacol,2016,7:251. doi:10.3389/fphar.2016.00251.

[7] Davidson B,Holth A,Hellesylt E,et al. HUR mRNA expression in ovarian high-grade serous carcinoma effusions is associated with poor survival[J]. Hum Pathol,2016,48:95 - 101. doi:10.1016/j.humpath.2015.09.027.

[8] 罗年安,屈亚琦,张洪科,等. HuR 和 PDGFC 在乳腺癌组织中的表达及相关性分析[J]. 现代生物医学进展,2014,14(26):5011 - 5013. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2014.26.003.

[9] Zarei M,Lal S,Parker SJ,et al. Posttranscriptional upregulation of IDH1 by HuR establishes a powerful survival phenotype in pancreatic cancer cells[J]. Cancer Res,2017,77(16):4460 - 4471. doi:10.1158/0008 - 5472.CAN - 17 - 0015.

[10] Lal A,Mazan-Mamczarz K,Kawai T,et al. Concurrent versus individual binding of HuR and AUF1 to common labile target mRNAs[J]. Embo J,2014,23(15):3092 - 3102. doi:10.1038/sj.emboj.7600305.

[11] Badawi A,Hehlgans S,Pfeilschifter J,et al. Silencing of the mRNA-binding protein HuR increases the sensitivity of colorectal cancer cells to ionizing radiation through upregulation of caspase-2 [J]. Cancer Lett,2017,393:103 - 112. doi:10.1016/j.canlet.2017.02.010.

[12] Li DS,Ainiwaer JL,Sheyhiding I,et al. Identification of key long non-coding RNAs as competing endogenous RNAs for miRNA-mRNA in lung adenocarcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2016,20(11):2285 - 2295.

[13] 楚慧丽,关雅萍. RNA 结合蛋白 HuR 在肿瘤耐药及药物敏感性中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2014,21(6):707 - 711. doi:10.3872/j.issn.1007 - 385X.2014.06.020.

[14] Ahuja D,Goyal A,Ray PS. Interplay between RNA-binding protein HuR and microRNA-125b regulates p53 mRNA translation in response to genotoxic stress[J]. Rna Biol,2016,13(11):1152 - 1165. doi:10.1080/15476286.2016.1229734.

[15] Gauchotte G,Hergalant S,Vigouroux C,et al. Cytoplasmic overexpression of RNA-binding protein HuR is a marker of poor prognosis in meningioma,and HuR knockdown decreases meningioma cell growth and resistance to hypoxia[J]. J Pathol,2018,242(4):421 - 434. doi:10.1002/path.4916.

[16] Astakhova AA,Chistyakov DV,Sergeeva MG,et al. Regulation of the ARE-binding proteins,TTP (tristetraprolin) and HuR (human antigen R),in inflammatory response in astrocytes[J]. Neurochem Int,2018,118:82 - 90. doi:10.1016/j.neuint.2018.04.014.

[17] Ronkainen H,Vaarala MH,Hirvikoski P,et al. HuR expression is a marker of poor prognosis in renal cell carcinoma[J]. Tumor Biol,2011,32(3):481 - 487. doi:10.1007/s13277 - 010 - 0141 - 6.

[18] Al-Haidari A,Algaber A,Madhi R,et al. MiR-155-5p controls colon cancer cell migration via post-transcriptional regulation of Human Antigen R (HuR)[J]. Cancer Lett,2018,421:145 - 151. doi:10.1016/j.canlet.2018.02.026.

[19] Muralidharan R,Babu A,Amreddy N,et al. Folate receptor-targeted nanoparticle delivery of HuR-RNAi suppresses lung cancer cell proliferation and migration[J]. J Nanobiotechnol,2016,14(1):47. doi:10.1186/s12951 - 016 - 0201 - 1.

[20] Cha J,Kim H,Cha I. Cytoplasmic HuR expression: Correlation with cellular inhibitors of apoptosis protein-2 expression and clinicopathologic factors in oral squamous cell carcinoma cells[J]. Head Neck,2014,36(8):1168 - 1175. doi:10.1002/hed.23431.

[21] 耿 申,吴 婷,穆先敏,等. 细胞间黏附分子-1 在 ARDS 小鼠肺微血管内皮细胞内的表达变化[J]. 医学研究生学报,2016,29(4):342 - 347.

(编辑:左艳芳)