

• 论 著 •

HMMR 促进原发性肝癌细胞增殖且与不良预后的相关性*

黄晨阳¹, 李 强², 程 斌^{1△}

(1. 浦东新区人民医院检验科, 上海 201200; 2. 上海交通大学基础医学院, 上海 200001)

摘 要:目的 研究透明质酸介导运动因子受体(HMMR)在原发性肝癌中的表达及对肝癌细胞增殖的影响,阐明 HMMR 的高表达与肝癌患者预后的相关性。方法 收集 GEO 数据库中原发性肝癌患者(GSE121248)的临床信息及基因表达信息,生物信息学分析得到差异基因,设计针对 HMMR 基因的小干扰 RNA 载体,通过沉默 HMMR 基因表达验证其在肝癌细胞增殖中的影响;分析临床信息,阐明其高表达与肝癌患者预后的关系。结果 临床大数据生物信息学分析发现 HMMR 基因在肝癌中明显高表达,免疫组化染色显示原发性肝癌组织中 HMMR 表达明显高于癌旁肝脏组织,免疫组化打分比较,差异有统计学意义($t=2.953$, $P=0.0121$);利用小干扰 RNA 敲低 HMMR 的表达,蛋白免疫印迹(Western blot)与实时荧光定量 PCR 实验验证小干扰 RNA 的敲低效率(沉默序列 1: $t=13.2$, $P=0.0002$;沉默序列 2: $t=8.668$, $P=0.0010$);平板克隆形成实验表明,低表达 HMMR 的肝癌细胞(HepG2)的增殖能力明显减低(沉默序列 1: $t=22.3$, $P=0.0043$;沉默序列 2: $t=16.63$, $P=8\times 10^{-5}$);在 KM-plotter 数据库中分析 HMMR 基因表达高低对肝癌患者预后的影响,发现高表达 HMMR 基因的肝癌患者[总体生存率(OS): $n=128$ 、无复发生存率(RFS): $n=110$]OS 及 RFS 明显差于低表达 HMMR 基因的肝癌患者(OS: $n=236$ 、RFS: $n=206$),[OS:风险比(HR)=2.29(1.62~3.24), $P=1.3\times 10^{-6}$ 、RFS:HR=1.99(1.42~2.78), $P=3.5\times 10^{-5}$],进一步分析发现,高表达 HMMR 的不同分期的肝癌患者的预后不尽相同,提示 HMMR 可以作为早期肝癌患者的预后标志物。结论 HMMR 在原发性肝癌患者中明显高表达,促进肝癌细胞的增殖,可以作为早期肝癌患者预后检测的潜在标志物。

关键词:肝癌; 透明质酸介导运动因子受体; 细胞增殖; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.021

中图法分类号:R735.7

文章编号:1673-4130(2020)07-0861-06

文献标识码:A

Clinical significance of HMMR expression in liver cancer patients and its influence on proliferation of liver cancer cell*

HUANG Chenyang¹, LI Qiang², CHENG Bin^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201200, China; 2. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China)

Abstract:Objective To investigate the expression and effect on the proliferation of hyaluronic acid mediates the motion factor receptor(HMMR) in liver cancer tissues, and to clarify its clinical significance of prognosis in liver cancer patients. **Methods** The information of clinical and gene expression was collected from GEO database(GSE121248), than screening the different genes via bioinformatics analysis. Clarifying the effect of screened gene HMMR on proliferation of liver cancer cell through silencing the expression of HMMR via small interfering RNA. **Results** The bioinformatics analysis of GSE121248 dataset(liver cancer tissues verse normal tissues) showed the gene HMMR was highly expressed in liver cancer. The knockdown efficiency was detected by Western blot and quantitative real-time PCR($t=13.2$, $P=0.0002$; $t=8.668$, $P=0.0010$), after knocking down the expression of HMMR by small interfering RNA. The palate colony formation results demonstrated that the ability of proliferation of HepG2 silenced the expression of HMMR decreased compared to control cell($t=22.3$, $P=0.0043$, $t=16.63$, $P=8\times 10^{-5}$). Finally, we analyzed the effect of HMMR gene

* 基金项目: 吴阶平医学基金会项目(320.6750.16096)。

作者简介: 黄晨阳, 男, 主管技师, 主要从事肿瘤标志物研究。△ 通信作者, E-mail: jjchen990@163.com。

本文引用格式: 黄晨阳, 李强, 程斌. HMMR 促进原发性肝癌细胞增殖且与不良预后的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(7): 861-

expression on the prognosis of patients with liver cancer in the KM-plotter database. It was found that the OS and RFS survival rate of liver cancer patients(OS; $n=128$, RFS; $n=110$) with high expression of BUB1B gene was significantly worse than that of patients with liver cancer with low expression of BUB1B gene(OS; $n=236$, RFS; $n=206$), [OS: $HR=2.29(1.62-3.24)$, $P=1.3 \times 10^{-6}$, RFS: $HR=1.99(1.42-2.78)$, $P=3.5 \times 10^{-5}$]. Further analysis founds that the prognosis of liver cancer patients with high expressed HMMR were correlated with different tumor stage. **Conclusion** The gene HMMR is high expression in liver cancer tissues and promoted the liver cancer cell proliferation and is a potential marker in predicting the prognosis in early stage liver cancer patients.

Key words: liver cancer; hyaluronic acid mediates the motion factor receptor; proliferation; prognosis

肝细胞癌占肝癌患者的 75%~85%, 是最常见的原发性肝癌, 其致死率在全球范围内排名第二^[1]。肝细胞癌的早期诊断及有效治疗目前仍面临着巨大挑战。虽然有些患者可出现肝癌相关的症状, 包括右上腹痛、厌食、体质量减轻, 以及阻塞性黄疸和骨痛(转移)等^[2-3], 但是大多数患者并无明显症状, 临床表现通常发生在疾病晚期。因此, 研究肝癌发生的相关分子机制及寻找预测早期肝癌患者预后标志物是临床诊治工作中面临的重要问题。研究表明, 透明质酸介导运动因子受体(HMMR)在多种肿瘤发生发展中具有重要作用, 该分子主要参与细胞运动, 在乳腺组织中与 BRCA1 和 BRCA2 结合, 与乳腺癌发生的高风险有关^[4-5]。但是, 该分子在原发性肝癌中的研究较少。该文章从临床 GEO 数据出发, 通过生物信息学分析筛选出在肝癌中高表达的基因 HMMR, 通过基因敲低的方法研究其在肝癌细胞增殖中的影响, 同时分析其在早期肝癌预后中的作用。

1 资料与方法

1.1 GEO 数据库生物信息学分析筛选差异基因

下载原始数据: 在 NCBI 主页的搜索下拉菜单中选择 GEO DataSets, 输入搜索关键词 liver cancer, 左侧筛选栏中设置感兴趣的 Series, Expression profiling by array 和 tissue, 在 Top Organisms 中选择 Homo sapiens, 搜索后会显示符合筛选条件的数据集, 选择 GSE121248 数据集, 包括 107 例肝癌患者的临床信息及 mRNA 基因表达信息, 其中 70 例肝癌组织和 37 例癌旁组织^[6]。下载原始数据 Series Matrix Files (CEL 格式文件) 及临床信息表格; 筛选差异基因: 将下载得到的原始数据导入 Agilent 公司的软件 Gene SpringGX, 分析得到差异基因, 通过设置筛选参数 ($P < 0.05$, 差异倍数 > 2), 分别得到表达上调和表达下调的差异基因。

1.2 预后分析 肝癌患者预后分析中的总体生存率(OS)和无复发生存率(RFS)来自于 KM-plotter 数据库^[7], 该数据库收集了 364 例肝癌患者, 具体临床信息包括性别、用药史、是否有肝炎病毒感染史、临床肿瘤分期与分级及服用酒精史。选择目的基因 HM-

MR, 设置不同的筛选条件获得生存曲线。

1.3 实验仪器及材料

1.3.1 实验仪器 BIO-RAD Power Pac Basic 电泳稳压仪, TS-8S 孵育摇床, 其林贝尔 TS-1 水平摇床, 德国 Eppendorf 公司的冷却离心机, Tanon 电泳槽及转膜槽, 美国 Applied Biosystems 公司 7300 实时荧光定量 PCR 仪, Tannon 5200 化学发光成像仪, 美国 Thermo Fisher 公司的恒温 CO₂ 细胞培养箱和超净工作台。

1.3.2 实验材料 天根公司的 RNA 提取试剂盒和反转录试剂盒, Biotool 公司的 SYBR Green 荧光染料实时荧光定量 PCR 试剂盒, 天根公司的电泳液、转膜液及其他配胶试剂, 胎牛血清 FBS 和 DMEM 高糖培养基购买自 Hyclone 公司, Gibco 公司的双抗(青霉素+链霉素), Thermo Scientific 公司的转染试剂 Lipofectamine 2000, RHAMM/CD168(HMMR) Antibody #55463 抗体购买自 CST, siRNA-HMMR 购买自拓然生物。

1.4 实验方法

1.4.1 细胞转染 将 HepG2 细胞铺板(Hep G2 人肝癌细胞, 购自中国科学院细胞库, 目录号: TCHu72), 待其细胞密度约 80% 时进行转染。在 250 μ L Opti-MEM 培养基中分别加入 5 μ L siRNA-HMMR 和 5 μ L Lipofectamine2000 转染试剂混匀, 将混有 siRNA 的 Opti-MEM 滴入转染试剂中, 静置 20 min 后, 滴入细胞上清中, 4~6 h 后换含有 FBS 的 DMEM 培养基, 48~72 h 后检测沉默效率。沉默序列 1: TGC TTC AGC TAG AAA AGT T, 沉默序列 2: TGG ATG AGC TTG ATA AAT T。

1.4.2 实时荧光定量 PCR 用天根 RNA 抽提试剂盒提取细胞 RNA, 将抽提的 RNA 用反转录试剂盒反转录成 cDNA, 利用 Biotool 公司的 SYBR Green 试剂盒检测 HMMR 基因的 mRNA 表达水平。引物序列为 HMMR 上游引物: 5'-ATG ATG GCT AAG CAA GAA GGC-3', 下游引物: 5'-TTT CCC TTG AGA CTC TTC GAG A-3', 内参 GAPDH 上游引物: 5'-CTA CAA TGA GCT GCG TGT GG-3', 下游引物

5'-CTA CAA TGA GCT GCG TGT GG-3'。采用两步法扩增程序:95 ℃,30 s,1 个循环;95 ℃,15 s,60 ℃,1 min,40 个循环;95 ℃,15 s,60 ℃,1 min,95 ℃,15 s,1 个循环。实时荧光定量 PCR 结果根据公式 $2^{-\Delta C_t}$ 计算得到目的基因 HMMR 相对于内参基因 GAPDH 的相对表达量。

1.4.3 细胞增殖 将转染 siRNA-HMMR 与对照组细胞分别种到 6 孔板中,每个细胞种 4 个复孔,分别在第 3 天和第 5 天将细胞消化下来,进行细胞计数,根据细胞数目画折线图。细胞增殖实验根据不同时间消化得到的细胞数目表示细胞生长的快慢,该结果通过折线图表示并计算统计学差异。

1.4.4 平板克隆 将转染 48 h 后的 siRNA-HMMR 细胞与对照组细胞分别种到 6 孔板中,每孔 1×10^4 细胞,待细胞生长 5 d 后,用 PBS 冲洗 3 次,加入 1 mL 结晶紫染液,摇床染色 15 min,用清水冲洗干净,待其晾干后拍照。

1.4.5 蛋白免疫印迹(Western blot) 用 RIPA 裂解液将细胞裂解,收取蛋白,加入 $2 \times$ SDS 裂解蛋白后,取 20 μ g 蛋白加入上样缓冲液混匀后 100 ℃煮 5 min;配置 SDS-PAGE 胶,60 V,30 min;120 V,60 min 进行电泳跑胶;100 V,90 min 转膜;5% 封闭 1 h 后加入一抗 4 ℃孵育过夜;加入相应二抗室温孵育 1 h 后曝光。结果通过 ImageJ 软件的灰度定量进行相对定量。

1.4.6 组织化学及其打分 在 THPA 数据库中下载肝癌患者组织 HMMR 染色芯片结果及癌旁组织的染色结果,通过免疫组化打分,进行统计学分析。打分方法:阳性百分比 $\times$ 染色强弱。阳性百分比的评判标准:0 分, $<5\%$;1 分, $5\% \sim 25\%$;2 分, $25\% \sim 50\%$;3 分, $50\% \sim 75\%$;4 分, $>75\%$ 。染色强弱的评判标准:0 分,无、1 分,弱、2 分,中等强度、3 分,强。总分大于等于 2 分认为表达阳性。

1.5 统计学处理 本研究采用 GraphPad Prism 5 进行统计学做图及分析,两组间的差异比较采用配对样本 t 检验或独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义,采用 Kaplan-Meier 曲线及 log-rank 检验分析 HMMR 表达与肝癌患者预后间的关系。

2 结 果

2.1 HMMR 基因在原发性肝癌患者中高表达 将 107 例肝癌患者,包括 70 例肝癌组织和 37 例癌旁组织的临床信息及 mRNA 基因表达信息进行生物信息学分析,根据筛选规则($P < 0.05$,差异倍数 >2)得到肝癌组织中相比较于癌旁组织差异表达的基因,见表 1、2;对表达差异最明显的前 10 个基因在肝癌发生发展中的功能进行在线检索,发现 HMMR 在肝癌中的作用研究较少。

表 1 肝癌/癌旁组织表达上调的基因

基因名称	<i>P</i>	倍数
PBK	1.02×10^{-17}	6.646 897 3
CDKN3	3.17×10^{-21}	6.370 549 0
NEK2	4.12×10^{-19}	6.351 188 0
CRNDE	7.70×10^{-12}	5.576 493 3
HMMR	1.19×10^{-21}	5.868 271 4
ECT2	1.01×10^{-20}	5.738 112 4
SPP1	2.56×10^{-8}	5.651 678 6
CDK1	3.48×10^{-18}	5.602 183 0
RRM2	1.37×10^{-18}	5.589 324 5
PRC1	2.59×10^{-20}	5.576 493 3

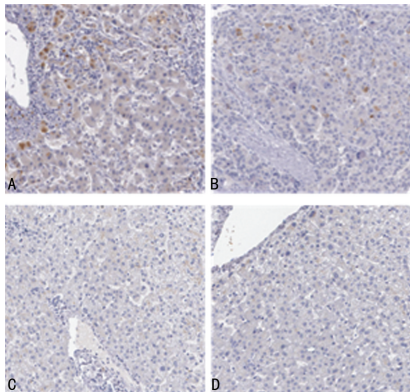
注:只显示差异最大的 10 个基因。

表 2 肝癌/癌旁组织表达下调的基因

基因名称	<i>P</i>	倍数
DCN	3.01×10^{-11}	7.198 402 4
GPM6A	2.28×10^{-23}	7.184 781 0
CYP26A 1	2.35×10^{-22}	7.166 208 0
JCHAIN	8.27×10^{-10}	6.781 878 5
THRSP	3.60×10^{-9}	6.721 512 0
LIFR	1.47×10^{-17}	6.711 709 5
GPM6A	2.25×10^{-20}	6.682 499 0
CXCL12	8.50×10^{-15}	6.617 938 0
FLJ22763	2.42×10^{-13}	6.597 064 5
SRPX	5.70×10^{-16}	6.445 141 0

注:只显示差异最大的 10 个基因。

2.2 HMMR 促进肝癌细胞的增殖 临床大数据分析表明 HMMR 在原发性肝癌患者中表达明显增高。对 THPA 数据库中 HMMR 在原发性肝癌及癌旁组织中的组织化学染色,包括 8 例原发性肝癌患者和 6 例癌旁组织进行打分,结果表明 HMMR 在原发性肝癌组织中的表达(IHC 打分:1.39 分)明显高于癌旁组织(IHC 打分:0.48 分),差异有统计学意义($t = 2.953, P = 0.012 1$),见图 1。



注:A、B 为肝癌组织;C、D 为癌旁组织。

图 1 HMMR 在原发性肝癌组织中相对于癌旁组织的表达

为了进一步明确 HMMR 在原发性肝癌中的生物学功能。利用小干扰 RNA 将肝癌细胞系 HepG2 中的 HMMR 基因表达沉默,分别在蛋白水平和 mRNA 水平检测其敲低效率。Western Blot 实验表明,沉默序列 1 与序列 2 均能有效敲低 HMMR 在 HepG2 细胞中的表达见图 2;实时荧光定量 PCR 结果(对照:1,敲低 1:0.12,敲低 2:0.43)与 Western Blot 结果一致(对照:1,敲低 1:0.08,敲低 2:0.19),差异有统计学意义($t=13.2, P=0.0002; t=8.668, P=0.0010$)。

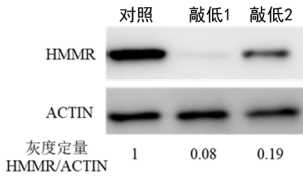
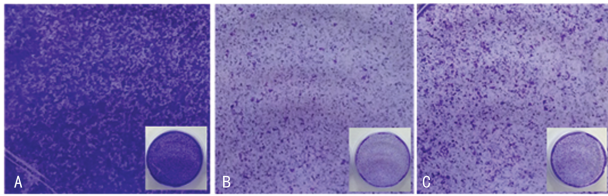


图 2 蛋白免疫印迹实验验证 HepG2 中 HMMR 敲低效率

除此之外,平板克隆增殖实验表明敲低 HMMR 表达的 HepG2 细胞的增殖能力明显减弱(图 3);为了对该结果做进一步量化,分别在第 3 天和第 5 天将细胞消化下来进行细胞计数。通过统计分析发现,在第 5 天时,敲低 HMMR 基因表达的 HepG2 细胞数量(敲低 1: 1.5×10^6 ,敲低 2: 1.0×10^6)明显低于对照细胞(4.5×10^6),差异有统计学意义($t=22.3, P=0.0043; t=16.63, P=8\times 10^{-5}$)。



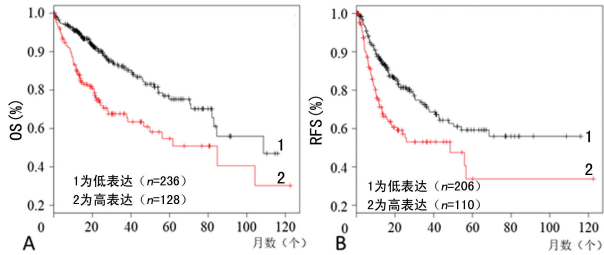
注:A 表示对照;B 表示敲低 1;C 表示敲低 2。

图 3 平板克隆实验验证 HMMR 促进 HepG2 增殖

2.3 肝癌组织中高表达的 HMMR 与患者预后的关系 Kaplan-Meier Plotter 数据集 (<http://kmplot.com/analysis>) 分析了 364 例肝癌患者的 mRNA 表达以及预后信息^[7],利用该数据集分析了 HMMR 在肝癌患者中的预后信息。结果表明高表达 HMMR 的 128 例肝癌患者的 OS 明显差于低表达 HMMR 的 236 例肝癌患者[风险比(HR)=2.29(1.62~3.24), $P=1.3\times 10^{-6}$],见图 4A;除此之外,高表达 HMMR 的 110 例肝癌患者的 RFS 同样比低表达 HMMR 的 206 例肝癌患者差[$HR=1.99(1.42\sim 2.78), P=3.5\times 10^{-5}$],见图 4B。

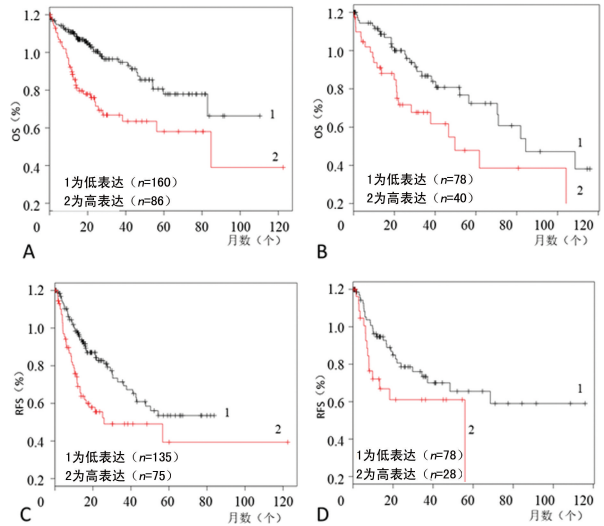
通过分析性别在不同表达 HMMR 的肝癌患者中对预后的影响,发现不同性别对不同表达 HMMR 的肝癌患者的预后生存率比较,差异无统计意义($P>0.05$)。男性 OS 高表达 HMMR:86 例,低表达 HMMR:160 例, $HR=2.53(1.63\sim 3.94), P=2.1\times$

10^{-5} ;女性 OS 高表达 HMMR:40 例,低表达 HMMR:78 例, $HR=2.2(1.25\sim 3.85), P=0.0048$;男性 RFS 高表达 HMMR:75 例,低表达 HMMR:135 例, $HR=2.1(1.40\sim 3.14), P=2.2\times 10^{-4}$;女性 RFS 高表达 HMMR:28 例,低表达 HMMR:78 例, $HR=1.91(1.02\sim 3.58), P=0.0400$,见图 5,该结果表明高表达 HMMR 的男性和女性的肝癌患者的预后明显差于低表达 HMMR 的肝癌患者。



注:A 表示肝癌患者中 HMMR 表达越高 OS 越差;B 表示肝癌患者中 HMMR 表达越高,RFS 生存率越差。

图 4 HMMR 高表达与肝癌患者不良预后有关

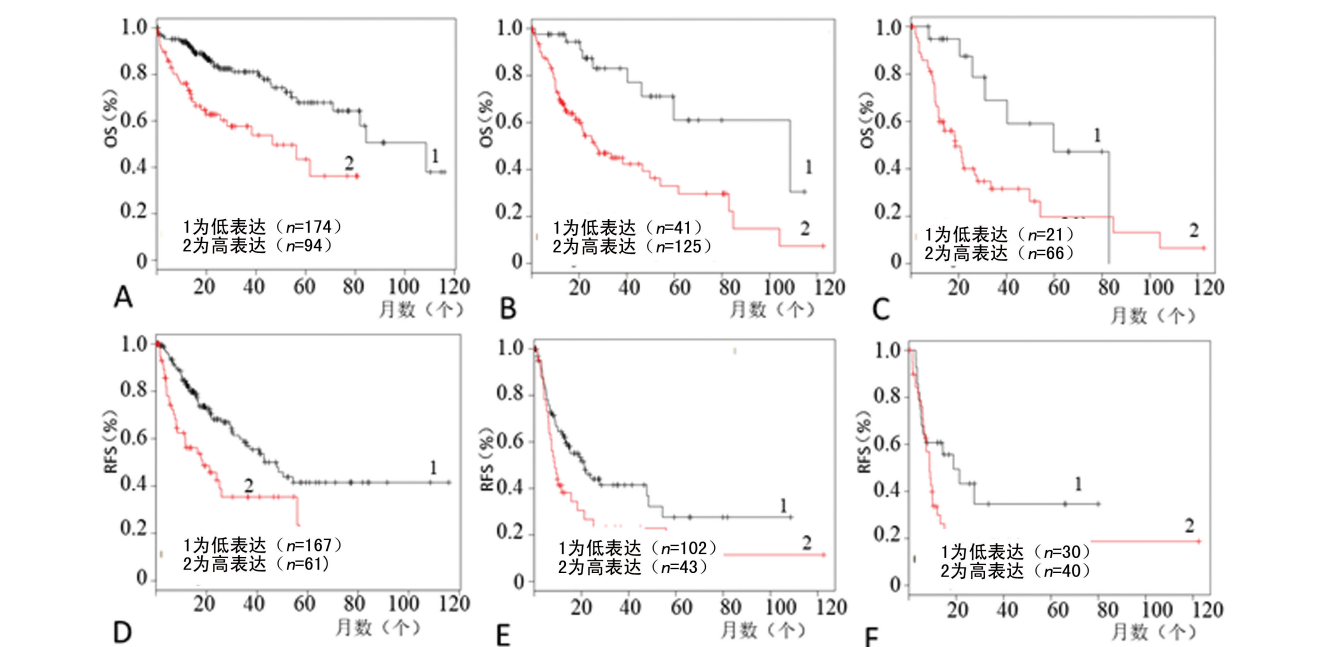


注:A 表示肝癌男性患者中 HMMR 表达与 OS 的相关性;B 表示肝癌女性患者中 HMMR 表达与 OS 的相关性;C 表示肝癌男性患者中 HMMR 表达与 RFS 的相关性;D 表示肝癌女性患者中 HMMR 表达与 RFS 的相关性。

图 5 HMMR 高表达与肝癌患者预后的关系与性别的关系

2.4 HMMR 在早期肝癌患者的临床预后预测中具有潜在应用价值 将肝癌患者根据肿瘤分期分为 3 组(1 期与 2 期、2 期与 3 期、3 期与 4 期),通过分析不同分期肝癌患者中 HMMR 的表达高低对患者预后的影响,研究发现早期肝癌患者(1+2 期)中高表达 HMMR 的肝癌患者($n=94$)OS 的预后明显差于低表达 HMMR 的肝癌患者($n=174$) [$HR=2.74(1.68\sim 4.47), P=2.4\times 10^{-5}$],随着肝癌患者肿瘤分期的增加(3+4 期),该差异逐渐变小 [$HR=2.77(1.23\sim 6.25), P=0.0110$],见图 6。RFS 高肿瘤分期的肝癌患者(3+4 期)中,高表达 HMMR 的肝癌患者($n=40$)与低表达 HMMR 的肝癌患者($n=30$)的 RFS 比

较,差异无统计学意义[$HR = 1.79(0.95 \sim 3.37)$, $P = 0.0700$],见图 6。该结果表明,HMMR 能够预测早期肝癌患者的临床预后,对早期肝癌患者的后续治疗与监测具有重要意义。



注:A表示 HMMR 表达与肝癌肿瘤分期(1+2 期)对肝癌患者 OS 的影响;B 表示 HMMR 表达与肝癌肿瘤分期(2+3 期)对肝癌患者 OS 的影响;C 表示 HMMR 表达与肝癌肿瘤分期(3+4 期)对肝癌患者 OS 的影响;D 表示 HMMR 表达与肝癌肿瘤分期(1+2 期)对肝癌患者 RFS 的影响;E 表示 HMMR 表达与肝癌肿瘤分期(2+3 期)对肝癌患者 RFS 的影响;F 表示 HMMR 表达与肝癌肿瘤分期(3+4 期)对肝癌患者 RFS 的影响。

图 6 HMMR 在早期肝癌患者的临床预后预测中具有潜在应用价值

3 讨 论

肝癌病情发展迅速,近年来其发生率和病死率不断攀升。由于缺乏有效的早期诊断标志物和治疗靶点,许多患者往往不能早期发现和有效治疗,2/3 的肝癌患者确诊时已处于中晚期^[8]。目前大部分肝癌研究都集中在中晚期阶段,而对肝癌早期的情况知之甚少。因此,寻找肝癌早期特异性的诊断标志物和治疗靶点显得十分迫切。

HMMR 在多种肿瘤的发生发展中具有重要作用。HMMR 在胶质母细胞瘤的发生发展中高表达,能够促进胶质干细胞的自我更新和肿瘤生长,在胶质母细胞瘤中发挥重要作用,有望作为潜在的治疗靶点^[9]。除此之外,大数据分析结果表明该分子在乳腺癌中能够发生单核苷酸位点的突变,该分子的突变位点的检测可作为乳腺癌诊断的新型分子标志物^[10]。HMMR 除了在肿瘤的发生发展中具有重要作用,其在细胞转移中同样具有重要作用,尤其参与心脏再生过程^[11]。HMMR 在 PLK1 介导的细胞周期中具有重要作用,促进神经阻滞发育^[12]。有意思的是,调控 HMMR 的 lncRNA 在神经胶质细胞瘤中能够减弱 HMMR 表达,抑制细胞迁移和侵袭能力,同样为神经胶质瘤的治疗提供了潜在靶点^[13]。尽管 HMMR 在多种肿瘤发生发展及细胞侵袭中具有重要作用,但

是,HMMR 在肝癌中的作用研究较少。尽管在该文章中发现 HMMR 能够促进肝癌细胞增殖且与早期预后相关,但是具体调控 HMMR 的分子机制未知,相关机制的研究正是今后探索的一个方向。

目前,肝癌筛查的肿瘤标志物层出不穷,从最经典的甲胎蛋白(AFP)到现在走向临床的甲胎蛋白异质体(AFP-L3)和异常凝血酶原(PIVKA-II),均表现出了其在临床应用中的价值。研究表明,目前临床所使用的肝癌筛查及监测的肿瘤标志物只在某种类型肿瘤或者条件下适用,并不能筛查出所有的肝癌患者,尽管该文中从分子生物学及临床预后方面阐明了 HMMR 有望作为肝癌早期诊断和预后判断的分子标志物,但是 HMMR 与现有标志物如 AFP、AFP-L3、PIVKA-II 比较并没有涉及,是否有协同作用或互补作用,这都是后续研究的一个重要方向。

4 结 论

HMMR 在原发性肝癌中表达明显增加,能够促进肝癌细胞的增殖;临床病例大数据表明,高表达 HMMR 的肝癌患者的预后明显比低表达 HMMR 的肝癌患者的预后差,揭示 HMMR 在早期肝癌患者的临床预后预测中具有潜在的应用价值。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al.

- Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] MOMCILOVIC M, BAILEY S T, LEE J T, et al. The GSK3 signaling axis regulates adaptive glutamine metabolism in lung squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5):905-921.
- [3] DIMITROULIS D, DAMASKOS C, VALSAMI S, et al. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(29):5282-5294.
- [4] BLANCO I, KUCHENBAECKER K, CUADRAS D, et al. Assessing associations between the AURKA-HMMR-TPX2-TUBG1 functional module and breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0120020.
- [5] MAXWELL C A, BENITEZ J, GOMEZ-BALDO L, et al. Interplay between BRCA1 and RHAMM regulates epithelial apicobasal polarization and may influence risk of breast cancer[J]. *PLoS Bio*, 2011, 9(11):e1001199.
- [6] WANG S M, OOI L L, HUI K M. Identification and validation of a novel gene signature associated with the recurrence of human hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(21):6275-6283.
- [7] NAGY A, LANCZKY A, MENYHART O, et al. Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9227.
- [8] 鲁光平. 中晚期肝细胞肝癌非手术疗法新进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2014, 41(12):925-929.
- [9] TILGHMAN J, WU H, SANG Y, et al. HMMR maintains the stemness and tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11):3168-3179.
- [10] BIDADI B, LIU D, KALARI K R, et al. Pathway-based analysis of genome-wide association data identified SNPs in HMMR as biomarker for chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(1):158.
- [11] MISSINATO M A, TOBITA K, ROMANO N, et al. Extracellular component hyaluronic acid and its receptor Hmmer are required for epicardial EMT during heart regeneration[J]. *Cardio Res*, 2015, 107(4):487-498.
- [12] CONNELL M, CHEN H, JIANG J, et al. HMMR acts in the PLK1-dependent spindle positioning pathway and supports neural development[J]. *Elife*, 2017, 6(1):e28672.
- [13] LI J, JI X, WANG H. Targeting long noncoding RNA HMMR-AS1 suppresses and radiosensitizes glioblastoma[J]. *Neoplasia*, 2018, 20(5):456-466.
- (收稿日期:2019-08-25 修回日期:2019-12-16)
-
- (上接第 860 页)
- increased in ccRCC but does not correlate with axl mRNA or axl protein levels[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0135991.
- [12] LEE Y J, KANG Y R, LEE S Y, et al. Ginkgetin induces G2-phase arrest in HCT116 colon cancer cells through the modulation of b Myb and miRNA34a expression[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(4):1331-1342.
- [13] YANG L, SONG X, ZHU J, et al. Tumor suppressor microRNA-34a inhibits cell migration and invasion by targeting MMP-2/MMP-9/FNDC3B in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(1):378-388.
- [14] 许新才, 林海, 张旺, 等. 胃癌组织中 miRNA-21 和 miRNA-34 的表达及其意义[J]. *新疆医科大学学报*, 2016, 39(7):854-857.
- [15] 郭敏, 刘佩, 郑国华, 等. p53/miR-34a 通路介导羽扇豆醇的抑制人膀胱癌 T24 细胞增殖作用[J]. *中国药师*, 2016, 19(9):1629-1632.
- [16] KIM H J, KIM G E, LEE J S, et al. Insulin-like growth factor-II mRNA-binding protein 3 expression in effusion cytology: a marker for metastatic adenocarcinoma cells and a potential prognostic indicator in gastric adenocarcinoma[J]. *Acta Cytol*, 2014, 58(2):167-173.
- [17] DEL GOBBO A, BONOLDI E, CRIBIU F M, et al. Insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 (IMP3) expression in cervical intraepithelial neoplasia and its relationship with HIV-infection status[J]. *Sex Health*, 2015, 12(1):22-26.
- [18] 华馥, 李长华, 高迎春. 子宫内膜癌发生发展与 IMP3、P53 蛋白表达的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(18):4533-4535.
- (收稿日期:2019-08-08 修回日期:2019-12-24)