

miR-181b-5p 靶向调控 SPP1 在肝细胞癌中过表达的 临床意义及作用机制

杨孟涛,汪 艇,杜 伟,朱双靖,丁 振

(安徽医科大学附属巢湖医院肝胆外科,安徽 巢湖 238000)

摘要:目的 探讨 miR-181b-5p 与分泌型磷蛋白 1(SPP1)的关系及 SPP1 在肝细胞癌中的表达、临床意义、作用机制。方法 首先从 Ualcan 数据库中筛选出在肝细胞癌中过表达的前 25 个基因,选取 SPP1 基因作为研究对象。另检索 HPA 数据库获得 SPP1 基因编码的蛋白在肝细胞癌与正常肝脏组织中的表达量,免疫荧光结果明确其在肝细胞癌细胞中的定位。通过 Kaplan-Meier plotter 数据库分析 SPP1 表达量与肝细胞癌患者生存及预后的关系。并检索 ENCORI 数据库中获取靶向调控 SPP1 基因的 miRNAs,筛选出证据最充分的 miR-181b-5p 作为研究对象。检索 Ualcan 数据库,获取 miR-181b-5p 在肝细胞癌中的表达情况。同时在 Kaplan-Meier plotter 数据库中明确 hsa-miR-181b 过表达肝细胞癌患者生存及预后的关系。利用 GeneMANIA 数据库获得 SPP1 的基因互作图,并筛选出共表达基因。通过 Metascape 数据库进行功能富集分析预测 SPP1 在肝细胞癌细胞中的主要功能。最后从 CTD 数据库中检索能够影响肝细胞癌与 SPP1 的化学物质。**结果** Ualcan 数据库中筛选出在肝细胞癌中差异过表达的前 25 个基因,分别为 GPC3、LCN2、SPP1、UBE2C、PTTG1、SFN、MDK、UBE2T、CCNB1、AKR1B1O、NDUFA4L2、NT5DC2、PLVAP、G6PD、PDZK1IP1、CENPW、SPARCL1、SPINK1、UBD、THY1、PTP4A3、TK1、TACC3、GMNN、STMN1;与正常肝脏组织比较,SPP1 在肝细胞癌组织及泛癌组织中高表达($P<0.05$)。免疫组化分析显示,SPP1 在肝细胞癌组织中高表达,在正常肝脏组织表达较少;免疫荧光分析显示,SPP1 主要分布于肝细胞癌细胞的亚单位高尔基体中。肝细胞癌患者中 has-miR-181b-5p 与 SPP1 呈正相关($r=0.171$, $P=9.85e-04$);生存曲线图分析显示,SPP1 高表达、miR-181b-5p 高表达的肝细胞癌患者生存周期缩短($P<0.05$)。功能富集分析显示,SPP1 主要功能为影响细胞的进程、信号传导、发育进程、生物体之间相互作用的生物过程、病毒进程、细胞活动、定位、刺激反应、多细胞进程、代谢过程、免疫系统进程、生物过程的正调控、生物过程的调控、生物过程的负调控等生物学过程。与 SPP1 互相作用的化学物质共 34 种,其中 31 种化学物质可促进 SPP1 表达,2 种化学物质可抑制其表达,1 种化学物质的具体影响尚不明确。**结论** miR-181b-5p 通过靶向调控 SPP1 基因的表达,从而促进肝细胞癌的进展,同时发现有多种化学物质可以通过影响肝细胞癌中 SPP1 基因的表达进而对肝细胞癌的发展起到一定的作用。

关键词:肝细胞癌;分泌型磷蛋白 1;miR-181b-5p

中图分类号:R735.7

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.24.016

文章编号:1006-1959(2022)24-0079-08

Clinical Significance and Mechanism of miR-181b-5p Targeting to Regulate SPP1 Overexpression in Hepatocellular Carcinoma

YANG Meng-tao,WANG Ting,DU Wei,ZHU Shuang-jing,DING Zhen

(Department of Hepatobiliary Surgery,Chaohu Hospital of Anhui Medical University,Chaohu 238000,Anhui,China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between miR-181b-5p and secreted phosphoprotein 1 (SPP1) and the expression, clinical significance and mechanism of SPP1 in hepatocellular carcinoma. **Methods** First, the first 25 genes overexpressed in hepatocellular carcinoma were screened from the Ualcan database, and the SPP1 gene was selected as the research object. The expression of SPP1 protein in hepatocellular carcinoma and normal liver tissues was obtained from HPA database, and its localization in hepatocellular carcinoma cells was confirmed by immunofluorescence. The relationship between SPP1 expression and survival and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma was analyzed by Kaplan-Meier plotter database. The miRNAs targeting SPP1 gene were obtained from ENCORI database, and miR-181b-5p with the most sufficient evidence was selected as the research object. Ualcan database was searched to obtain the expression of miR-181b-5p in hepatocellular carcinoma. At the same time, the relationship between survival and prognosis of patients with hsa-miR-181b overexpression in hepatocellular carcinoma was determined in the Kaplan-Meier plotter database. The gene interaction map of SPP1 was obtained by GeneMANIA database, and the co-expressed genes were screened out. Functional enrichment analysis was performed by Metascape database to predict the main function of SPP1 in hepatocellular carcinoma cells. Finally, chemicals that can affect hepatocellular carcinoma and SPP1 were retrieved from the CTD database. **Results** The top 25 differentially overexpressed genes in hepatocellular carcinoma were screened out in the Ualcan database, which were GPC3, LCN2, SPP1, UBE2C, PTTG1, SFN, MDK, UBE2T, CCNB1, AKR1B1O, NDUFA4L2, NT5DC2, PLVAP, G6PD, PDZK1IP1, CENPW, SPARCL1, SPINK1, UBD, THY1, PTP4A3, TK1, TACC3, GMNN, STMN1. Compared with normal liver tissues, SPP1 was highly expressed in hepatocellular carcinoma and pan-carcinoma tissues ($P<0.05$). Immunohistochemical analysis showed that SPP1 was highly expressed in hepatocellular carcinoma tissues and less expressed in normal liver tissues. Immunofluorescence analysis showed that SPP1 was mainly distributed in the subunit Golgi apparatus of hepatocellular carcinoma cells. In patients with hepatocellular carcinoma, has-miR-181b-5p was positively correlated with SPP1 ($r=0.171$, $P=9.85e-04$). Survival curve analysis showed that the survival period of hepatocellular carcinoma patients with high expression of SPP1 and high expression of miR-181b-5p was shortened ($P<0.05$). Functional enrichment analysis showed that the main functions of SPP1 were affecting cell processes, signal

基金项目:安徽医科大学附属巢湖医院中青年人才培养基金项目(编号:Z202007)

作者简介:杨孟涛(1994.7-),男,安徽临泉县人,硕士,住院医师,主要从事普外科基础研究与临床工作

通讯作者:丁振(1977.2-),男,安徽含山县人,博士,主任医师,主要从事普外科基础研究、教学与临床工作

transduction, developmental processes, biological processes of interaction between organisms, viral processes, cell activities, localization, stimulus response, multicellular processes, metabolic processes, immune system processes, positive regulation of biological processes, regulation of biological processes, negative regulation of biological processes and other biological processes. There were 34 chemical substances that interact with SPP1, of which 31 chemical substances could promote SPP1 expression, 2 chemical substances could inhibit its expression, and the specific effect of 1 chemical substance was not clear. **Conclusion** miR-181b-5p promotes the progression of hepatocellular carcinoma by targeting and regulating the expression of SPP1 gene. At the same time, it is found that a variety of chemical substances can play a role in the development of hepatocellular carcinoma by affecting the expression of SPP1.

Key words: Hepatocellular carcinoma; SPP1; miR-181b-5p

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)是世界上第6大常见恶性肿瘤,第3大致死病因,严重威胁人类健康^[1]。尽管在诊断和治疗方面已经取得了长足的进展,但患者预后及长期生存率未见明显改善^[2-4]。究其原因,肿瘤的早期转移、术后复发率高以及对化疗方案高度耐药等原因导致肝细胞癌患者的5年生存率仍然较低,只有5%~9%的患者能存活5年或者更长时间^[5]。肝细胞癌的形成涉及多个基因及多条信号通路的改变^[6]。因此,阐明其发生发展的分子机制,找到肝细胞癌早期诊断及判断预后的早期分子标志物乃至有价值的治疗靶点是改善肝细胞癌预后及丰富治疗手段的重要方法之一^[7]。MicroRNAs(miRNAs)是一类由内源基因编码的长度为18~24 bp左右的非编码单链RNA分子^[8],其在动物体中参与转录后基因表达的调控。miRNAs参与生命过程中一系列的重要进程,包括早期发育、细胞增殖、凋亡、脂肪代谢和细胞分化^[9,10]。有研究表明^[11],miR-181b-5p在多种恶性肿瘤的发生、发展、增殖、转移等生物学过程中充当促进因子,但其在肝细胞癌中的影响及其作用机制知之甚少,有待进一步探索。分泌型磷蛋白1(SPP1)基因位于4号染色体上^[12],是单一编码基因,约5 kb大小,由7个外显子和6个内含子组成。SPP1基因中的剪接变体和单核苷酸多态性参与癌症的发展和预后,其编码的蛋白质为分泌的磷蛋白1,又称骨桥蛋白(OPN),可表达于不同动物的各种组织里,如骨、肾(胎肾和成年肾)、肺、肝、膀胱、胰腺、乳腺、睾丸、脑、骨髓和蜕膜等^[13],在肝脏中胆管细胞表达量最高,其次是巨噬细胞、肝细胞、肝窦内皮细胞、肝星状细胞等。有研究表明^[14],SPP1在肝细胞癌细胞中其表达量明显升高,然而其升高的原因、意义及作用机制尚未完全明确,尚需进一步研究。本研究通过运用生物信息学方法,明确SPP1在肝细胞癌中的表达情况及作用机制,以期对肝细胞癌患者的早期诊断和治疗方法提供新的研究方向,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 肝细胞癌中的显著过表达基因筛选 从Ualcan(<http://ualcan.path.uab.edu>)数据库中获得前25个差异表达最明显的基因,检索文献,选取在肝细胞癌中

研究较少的基因做为研究对象,从而明确研究对象为SPP1基因。进一步详细探究SPP1基因在肝细胞癌组织与癌旁组织中的差异表达情况。

1.2 SPP1在多种恶性肿瘤与癌旁组织中的差异表达情况 从Ualcan数据库中获得SPP1基因在24种常见恶性肿瘤中的差异表达数据集,对不同肿瘤中的表达数据进行统计分析后,明确其在大部分肿瘤中的表达情况。

1.3 免疫组化结果验证SPP1在肝细胞癌中表达情况 从HPA(www.proteinatlas.org)数据库中检索获得SPP1基因编码的蛋白在肝细胞癌与正常肝脏组织中的表达量,免疫荧光结果明确其在肝细胞癌细胞中的定位。

1.4 SPP1表达量与肝细胞癌患者的生存周期之间的关系 检索Kaplan-Meier plotter(<http://kmplot.com/analysis/>)数据库获得SPP1表达量与肝细胞癌患者生存及预后的生存曲线图。

1.5 寻找靶向调控SPP1基因的上游miRNA 通过ENCORI(starbase.sysu.edu.cn)数据库中筛选靶向调控SPP1的miRNAs,综合分析明确研究对象为miR-181b-5p。进一步获得在肝细胞癌患者中has-miR-181b-5p与SPP1之间的相关性分析图。另通过TargetScanHuma7.1(www.targetscan.org)数据库获取has-miR-181b-5p与SPP1基因的结合位点。

1.6 miR-181b-5p与肝细胞癌之间的关系 再次从Ualcan数据库中获得miR-181b-5p在肝细胞癌组织与肝脏正常组织中的表达情况。检索Kaplan-Meier plotter数据库获得miR-181b表达量与肝细胞癌患者生存及预后的生存曲线图。

1.7 SPP1在肝细胞癌中的作用 进入GeneMANIA(<http://genemania.org/>)数据库,限定物种为人类,获得与SPP1相互作用的基因网络图。同时,根据基因共表达情况筛选基因,输入Matescape(www.metascape.org)数据库中,进行功能富集分析,推测出SPP1在肝细胞癌中的主要功能。

1.8 筛选SPP1基因与肝细胞癌起到影响作用的化学物质 进入CTD(ctdbase.org)数据库首先查找在肝细胞癌中起到影响的化学物质,选择推理分数(inference score)≥100,筛选出288种化学物质。查

找出对 SPP1 基因有影响的化学物质, 设定参考计数(reference count) ≥ 3 , 获得 34 种化学物质, 取二者交集, 筛选出对两者都有作用的化学物质。

2 结果

2.1 SPP1 在肝细胞癌中的表达结果 Ualcan 数据库中筛选出在肝细胞癌中差异过表达的前 25 个基因, 分别为 GPC3、LCN2、SPP1、UBE2C、PTTG1、SFN、MDK、UBE2T、CCNB1、AKR1B10、NDUFA4L2、NT5DC2、PLVAP、G6PD、PDZK1IP1、CENPW、SPARCL1、SPINK1、UBD、THY1、PTP4A3、TK1、TACC3、GMNN、STMN1, 见图 1A。将 SPP1 作为研究对象, 结果显示相较于正常肝脏组织, SPP1 在肝细胞癌组织中高表达($P < 1.89E-12$), 见图 1B。

2.2 SPP1 基因在泛癌中的表达情况 SPP1 基因在膀胱尿路上皮癌(BLCA; $P < 1.70E-03$)、乳腺浸润性癌(BRCA; $P < 1E-12$)、宫颈鳞状细胞癌(CESC; $P < 8.88E-15$)、胆管癌(CHOL; $P < 3.9E-05$)、结肠癌(COAD; $P < 1.62E-12$)、食管癌(ESCA; $P < 1.45E-10$)、多形性胶质母细胞瘤(GBM; $P < 9.62E-02$)、头颈部鳞状细胞癌(HNSC; $P < 2.83E-12$)、肾嫌色细胞癌(KICH; $P < 5.38E-01$)、肾透明细胞癌(KIRC; $P < 4.76E-04$)、肾乳头状细胞癌(KIRP; $P < 1.08E-09$)、

肝细胞癌(LIHC; $P < 1.89E-12$)、肺腺癌(LUAD; $P < 1E-12$)、肺鳞状细胞癌(LUSC; $P < 1.62E-12$)、胰腺癌(PAAD; $P < 3.48E-01$)、前列腺腺癌(PRAD; $P < 3.51E-02$)、嗜铬细胞瘤(PCPG; $P < 1.34E-03$)、直肠癌(READ; $P < 1.03E-06$)、肉瘤(SARC; $P < 5.34E-01$)、皮肤黑色素瘤(SKCM; $P < 6.22E-03$)、甲状腺癌(THCA; $P < 1.11E-08$)、胸腺瘤(THYM; $P < 7.44E-01$)、胃腺癌(STAD; $P < 1.93E-13$)、子宫内膜癌(UCEC; $P < 6.91E-13$)中均呈高表达, 见图 2。

2.3 免疫组化检验 SPP1 在肝细胞癌组织中的表达情况 HPA 数据库中获得 SPP1 基因在肝细胞癌细胞与正常肝脏组织细胞中蛋白质表达情况的免疫组化结果图, 结果显示其在肝细胞癌组织中高表达, 在正常肝脏组织表达较少, 见图 3A、3B; 免疫荧光结果显示, 其主要分布于肝细胞癌细胞的亚单位高尔基体中, 见图 3C、3D。

2.4 SPP1 表达情况与肝细胞癌患者生存周期的关系 Kaplan-Meier plotter 数据分析显示, SPP1 表达量对肝细胞癌患者生存时间具有显著意义, 即 SPP1 表达量越高, 患者生存时间越短[$HR=2.27(1.59\sim 3.23)$, $\logrank P=3.5e-06$], 见图 4。

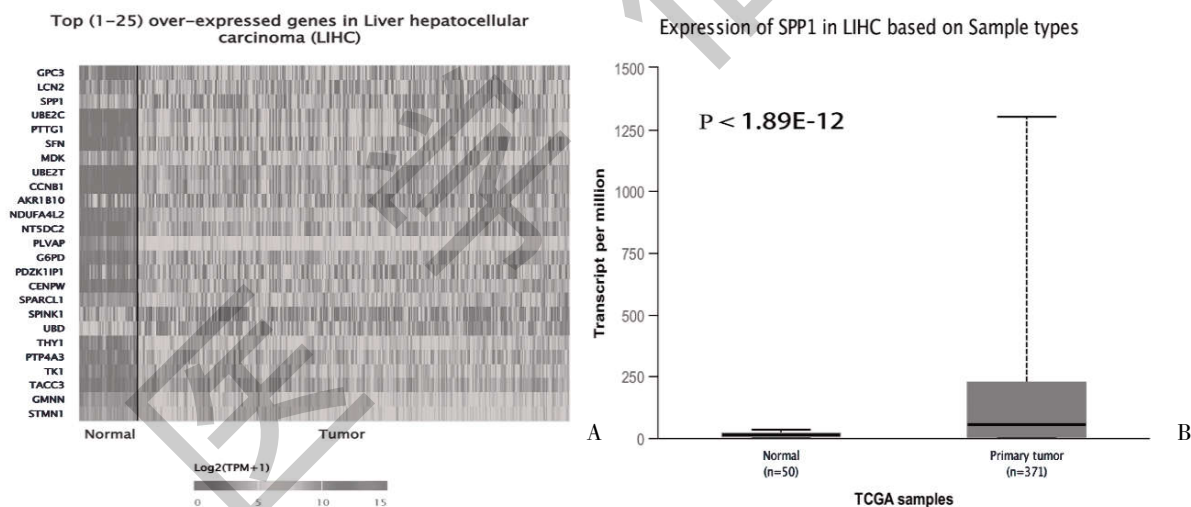


图 1 肝细胞癌中过表达的前 25 个基因和 SPP1 基因在肝细胞癌中的表达情况

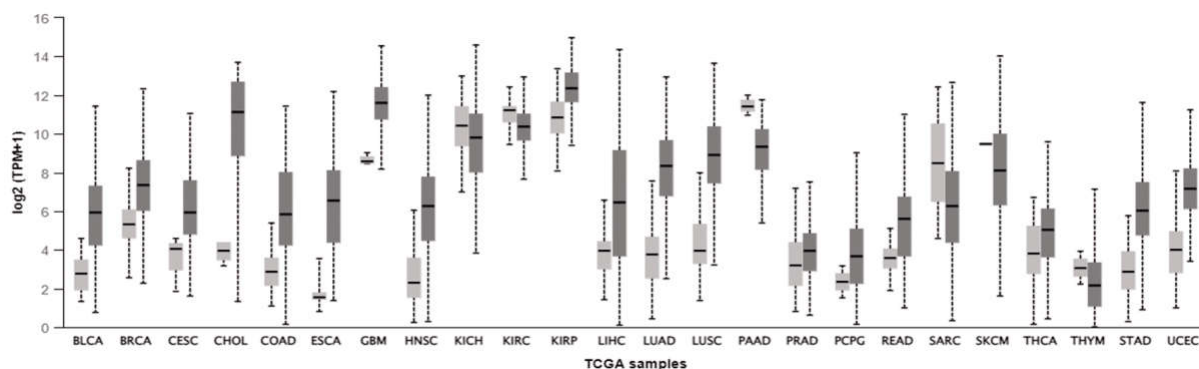


图 2 SPP1 基因在常见恶性肿瘤中的差异表达

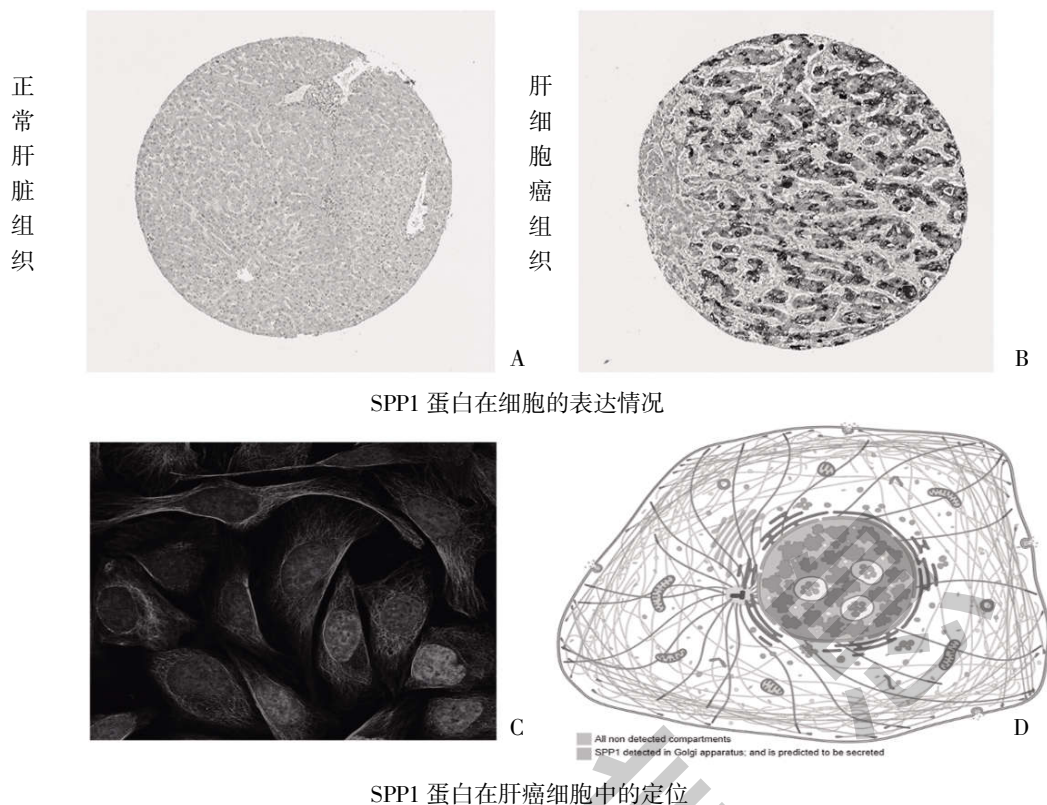


图 3 SPP1 蛋白在肝细胞癌组织与正常肝脏组织中的表达情况及其在肝细胞癌细胞中的定位

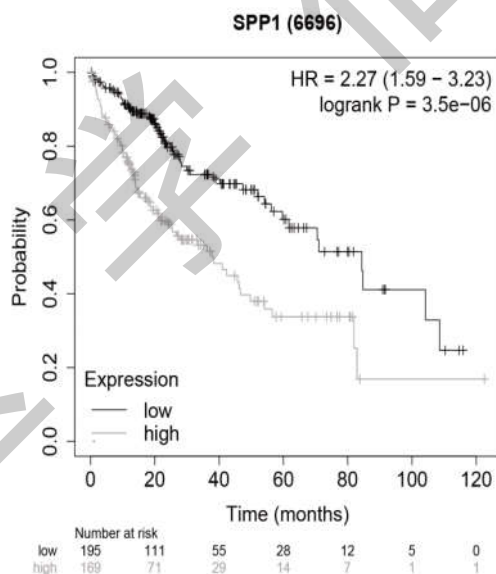
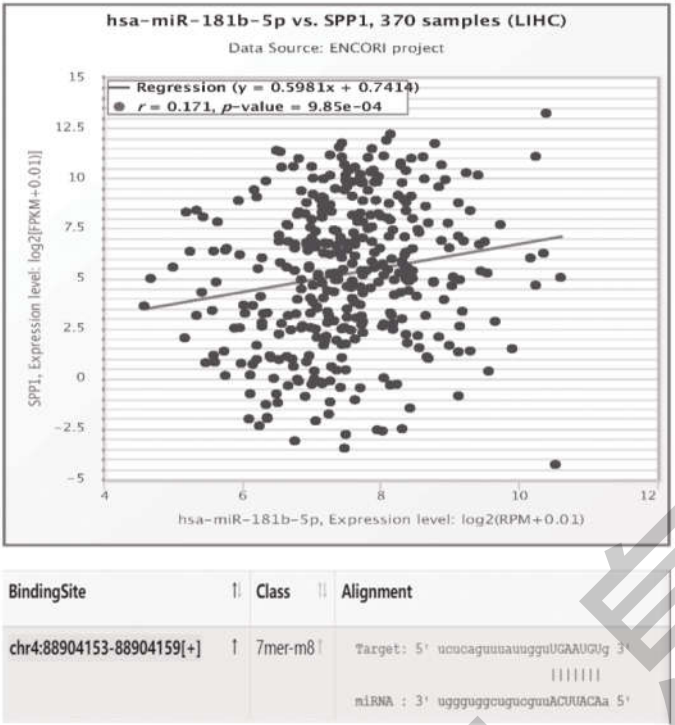


图 4 SPP1 表达量与肝细胞癌患者总体生存率的生存曲线

2.5 靶向调控 SPP1 基因的上游 miRNAs 从 ENCORI 数据库中筛选出能够靶向作用于 SPP1 基因的 miRNAs, 经统计分析后挑选出具有统计学意义的 miR-181b-5p 作为研究对象, 结果显示在肝细胞癌患者中 has-miR-181b-5p 与 SPP1 呈正相关 ($r=0.171$, $P=9.85e-04$), 见图 5A。从 TargetScanHuma7.1 数据库中检索获取 has-miR-181b-5p 与 SPP1 基因的结合位点, 见图 5B。

2.6 miR-181b-5p 表达量与肝细胞癌患者的关系

检索 Ualcan 数据库分析 miR-181b-5p 在肝细胞癌组织与正常肝脏组织中的表达情况, 结果显示其在肝细胞癌组织中表达量高于正常肝脏组织 ($P<3.51E-07$), 见图 6A。另从 Kaplan-Meier plotter 数据库中获得 hsa-miR-181b 与肝细胞癌患者生存周期曲线图, 结果显示 miR-181b-5p 过表达对肝细胞癌患者生存时间具有显著意义, 即 miR-181b-5p 表达量越高, 患者生存周期越短 [$HR=0.48(0.3\sim0.76)$, $\logrank P=0.0014$], 见图 6B。



Binding Site of hsa-miR-181b-5p on SPP1

图 5 肝细胞癌细胞中 miR-181b-5p 与 SPP1 之间的相关性分析及结合位点

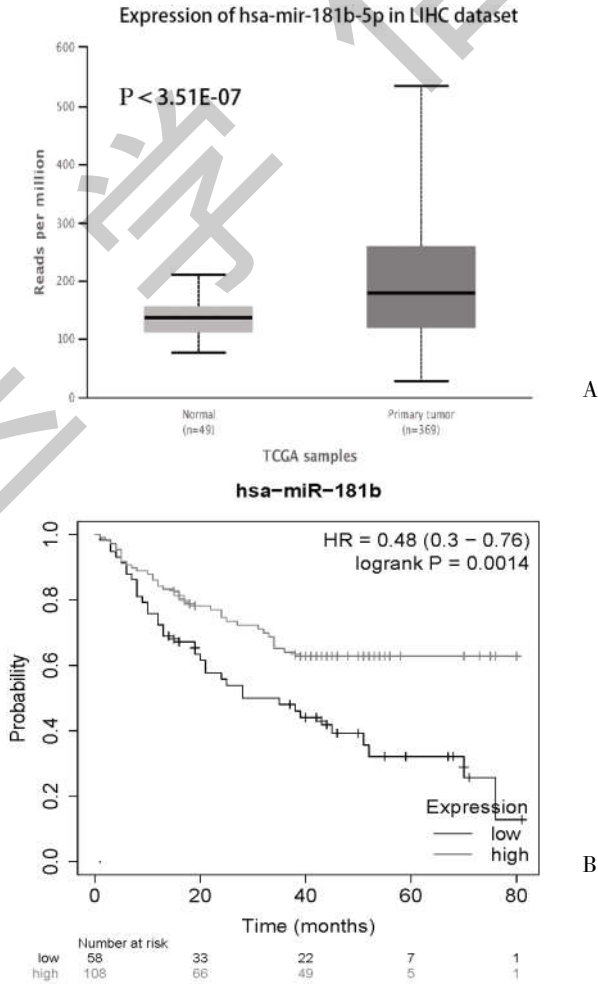


图 6 miR-181b-5p 在肝细胞癌细胞中的表达情况及肝细胞癌患者生存曲线图

2.7 SPP1 基因在肝细胞癌中的主要作用 GeneMANIA 数据库中获得 SPP1 基因的基因互作图 (图 7A), 根据基因共表达情况 (图 7B), 通过 Matescape 数据库进行功能富集分析 (图 7C), 结果显示其主要功能为影响细胞的进程、信号传导、发育进程、生物体之间相互作用的生物过程、病毒进程、细胞活动、定位、刺激反应、多细胞进程、代谢过程、免疫系统进程、生物过程的正调控、生物过程的调控、生物过程

的负调控等生物学过程, 推测 SPP1 基因可能通过这些功能影响肝细胞癌细胞的增殖、迁移、侵袭等行为, 从而促进肝细胞癌的进展。

2.8 与 SPP1 互相作用的化学物质 共获得 34 种化学物质, 其中 31 种化学物质可促进 SPP1 表达, 2 种化学物质可抑制其表达, 1 种化学物质的具体影响尚不明确, 见图 8。

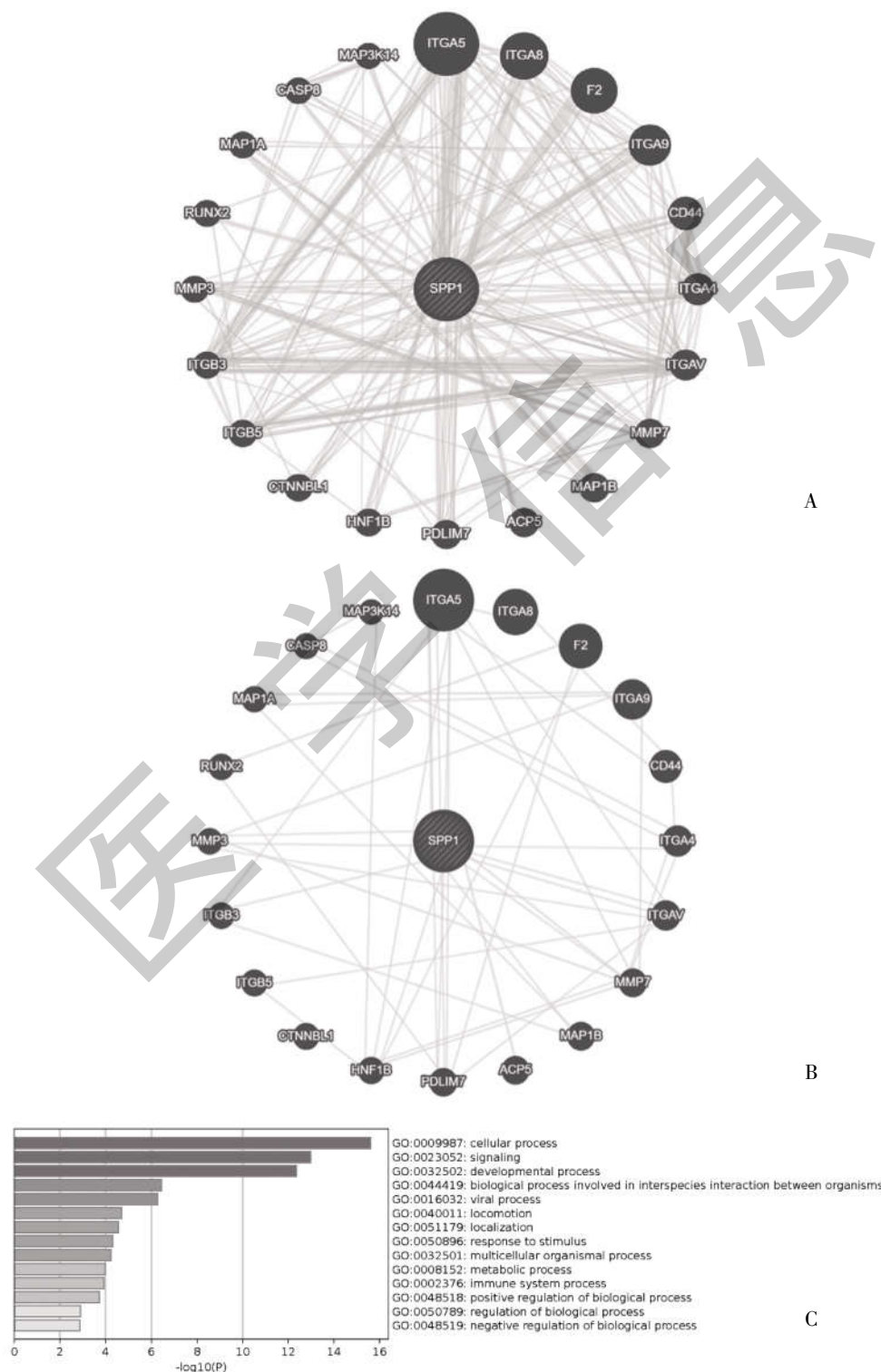


图 7 功能富集分析预测 SPP1 在肝细胞癌中的作用

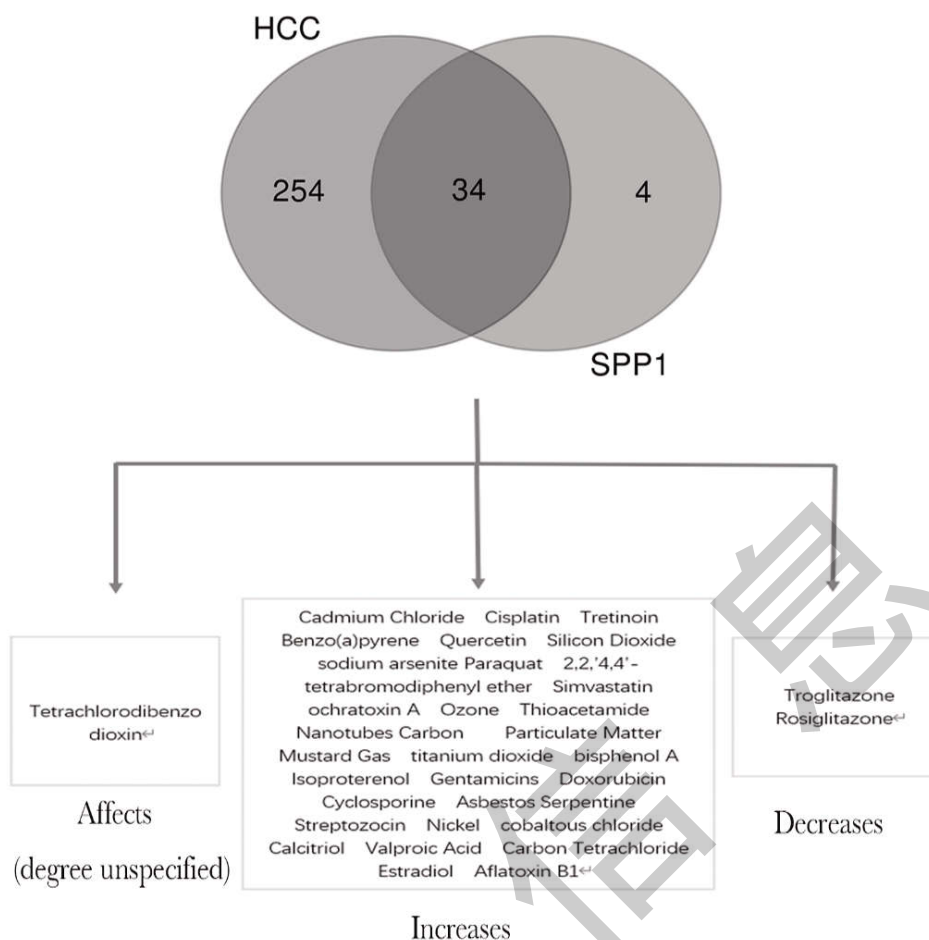


图 8 影响肝细胞癌中 SPP1 基因表达的化学物质

3 讨论

肝细胞癌作为发病率和致死率最高的恶性肿瘤之一,长期严重威胁人类的生存与健康^[15]。尽管经过科研人员与医务工作者的长期努力,肝细胞癌的治疗手段已然十分丰富,例如手术、移植、化疗、放疗、生物治疗、中医中药治疗等^[16],但肝细胞癌患者的预后及长期生存率未见明显改善。因此,进一步完善早期诊断技术,探索新的治疗方法十分重要。随着基因组学的飞速发展,许多恶性肿瘤患者可以凭借某些具有特异性且灵敏度高的分子标志物做出准确的早期诊断,为肿瘤患者的治疗方法提供更多选择。

有文献报道^[17,18],SPP1 在肝细胞癌组织中高表达。本研究旨在分析 SPP1 基因在肝细胞癌中的表达及临床意义,通过查询相关数据库,结果发现 SPP1 编码的蛋白主要定位于肝细胞癌细胞的细胞器-高尔基体中;免疫组化结果显示,其在肝细胞癌组织中表达量明显高于正常肝脏组织。另通过分析 364 例肝细胞癌患者的临床数据,结果表明 SPP1 表

达量与肝细胞癌患者的生存时间存在密切相关性。以上结果为指导临床判断患者生存时间及预后提供新思路。

此外,为了研究 SPP1 在肝细胞癌细胞中的表达,本研究筛选出了靶向调控 SPP1 基因的上游非编码小 RNAs。通过查询相关数据库及统计分析后,最终筛选出目标 RNA 为 miR-181b-5p。有研究发现,miR-181b-5p 在多种恶性肿瘤的发生发展中起到促进作用,例如外泌体长链非编码 RNA SOX2-OT 通过 miR-181b-5p/SCD1 信号传导促进卵巢癌恶性进展^[19];LncRNA ST7-AS1 通过调节 miR-181b-5p/KPNA4 轴促进肺腺癌的恶变^[20];LncRNA CCAT1 通过 miR-181b-5p/TUSC3 轴促进结直肠癌的发生^[21]。本研究则探讨了 miR-181b-5p 在肝细胞癌中的作用机制,结果发现 miR-181b-5p 在肝细胞癌细胞中高表达,其表达量与患者生存周期同样存在密切联系,表明 miR-181b-5p 可能通过靶向调控 SPP1 的表达,从而对肝细胞癌的发生与发展的过程起到调控作用。

为了进一步明确 SPP1 在肝细胞癌中的作用及其机制,本研究首先通过查询相关数据库,筛选出与 SPP1 有相互作用的基因。另通过分析其基因共表达情况,并进行功能富集分析,结果显示其通过影响细胞的进程、信号传导、生物体之间的相互作用等生物学过程,从而影响肝细胞癌的进展。通过 CTD 数据库筛选出能够影响肝细胞癌的化学物质,同时筛选作用于 SPP1 基因的化学物质,取二者交集,结果发现这些物质中有 34 种能够促进 SPP1 的表达,2 种能够抑制 SPP1 的表达。而这些筛选出的化学物质能够为临床开发新药物提供参考。

综上所述,SPP1 在肝细胞癌细胞中高表达,并受到 miR-181b-5p 的正向调控,且通过多种生物学过程对肝细胞癌的发生发展起到促进作用,其可作为一种有应用前景的预测性肿瘤生物标志物用于肝细胞癌的诊断和预后,并可能成为潜在治疗靶点。

参考文献:

- [1]Fornier A,Reig M,Bruix J.Hepatocellular carcinoma[J].Lancet,2018,391(10127):1301-1314.
- [2]Wang M,Yu F,Li P.Circular RNAs: Characteristics,Function and Clinical Significance in Hepatocellular Carcinoma[J].Cancers (Basel),2018,10(8):258.
- [3]Wu Q,Li L,Miao C,et al.Osteopontin promotes hepatocellular carcinoma progression through inducing JAK2/STAT3/NOX1-mediated ROS production [J].Cell Death Dis,2022,13(4):341.
- [4]Eatrdes J,Wang E,Kothari N,et al.Role of Systemic Therapy and Future Directions for Hepatocellular Carcinoma [J].Cancer Control,2017,24(3):1073274817729243.
- [5]Liu A,Xu Z,Shek F,et al.miR-122 targets pyruvate kinase M2 and affects metabolism of hepatocellular carcinoma [J].PLoS One,2014,9(1):e86872.
- [6]Herceg Z,Paliwal A.Epigenetic mechanisms in hepatocellular carcinoma: how environmental factors influence the epigenome [J].Mutation Research,2011,727(3):55-61.
- [7]Li K,Liu J,Qin X.Research progress of gut microbiota in hepatocellular carcinoma[J].Journal of Clinical Laboratory Analysis,2022,36(7):e24512.
- [8]Lee C.A Combinational Approach for More Efficient miRNA Biosensing[J].Current Genomics,2022,23(1):5-25.
- [9]Kim J,Yao F,Xiao Z,et al.MicroRNAs and metastasis:small RNAs play big roles [J].Cancer Metastasis Reviews,2018,37(1):5-15.
- [10]He L,Hannon G.MicroRNAs:small RNAs with a big role in gene regulation[J].Nature Reviews Genetics,2004,5(7):522-531.
- [11]Wang J,Hao F,Fei X,et al.SPP1 functions as an enhancer of cell growth in hepatocellular carcinoma targeted by miR-181c [J].American Journal of Translational Research,2019,11(11):6924-6937.
- [12]Singh A,Gill G,Kaur H,et al.Role of osteopontin in bone remodeling and orthodontic tooth movement:a review [J].Progress in Orthodontics,2018,19(1):18.
- [13]Brown L,Berse B,Van de WATER L,et al.Expression and distribution of osteopontin in human tissues:widespread association with luminal epithelial surfaces [J].Molecular Biology of the Cell,1992,3(10):1169-1180.
- [14]Liu L,Zhang R,Deng J,et al.Construction of TME and Identification of crosstalk between malignant cells and macrophages by SPP1 in hepatocellular carcinoma[J].Cancer Immunol Immunother,2022,71(1):121-136.
- [15]Abushukair H,Saeed A.Hepatocellular carcinoma and immunotherapy:Beyond immune checkpoint inhibitors [J].World Journal of Gastrointestinal Oncology,2022,14(6):1210-1212.
- [16]Llovet JM,De Baere T,Kulik L,et al.Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma [J].Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2021,18(5):293-313.
- [17]Peng Y,Liu C,Li M,et al.Identification of a prognostic and therapeutic immune signature associated with hepatocellular carcinoma[J].Cancer Cell Int,2021,21(1):98.
- [18]Chen R,Dong Y,Xie X,et al.Screening candidate metastasis-associated genes in three-dimensional HCC spheroids with different metastasis potential [J].International Journal of Clinical and Experimental Pathology,2014,7(5):2527-2535.
- [19]Lai Y,Dong L,Jin H,et al.Exosome long non-coding RNA SOX2-OT contributes to ovarian cancer malignant progression by miR-181b-5p/SCD1 signaling [J].Aging,2021,13(20):23726-23738.
- [20]Hu R,Zhang Z,Wei H,et al.LncRNA ST7-AS1,by regulating miR-181b-5p/KPNA4 axis,promotes the malignancy of lung adenocarcinoma [J].Cancer Cell International,2020,20(1):568.
- [21]Chen S,Liu Y,Wang Y,et al.LncRNA CCAT1 Promotes Colorectal Cancer Tumorigenesis Via A miR-181b-5p/TUSC3 Axis[J].Onco Targets Ther,2019,12:9215-9215.

收稿日期:2022-08-28;修回日期:2022-09-19

编辑/杜帆