



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.01.021
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3767.shtml

· 文献综述 ·

microRNA 在肝细胞癌发生发展和诊治中的作用

肖亮 综述 王志明 审校

(中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

microRNA (miRNA) 是一类高度保守的内源性非编码小分子单链 RNA, 通过与靶 mRNA 完全或部分互补结合, 导致其裂解或转录后翻译抑制, 调控基因表达, 参与细胞增殖、分化、凋亡等多个重要生物学过程, 同时具有癌基因和抑癌基因的作用。近年来研究发现, miRNA 在肝细胞癌 (HCC) 的发生发展和诊治中起重要作用。笔者就该领域的研究现状作一综述。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(1):106-110]

关键词

癌, 肝细胞 / 病因学; 微 RNAs; 综述文献
中图分类号: R735.7

Oncogenic role and both diagnostic and therapeutic potential of microRNA in liver cancer

XIAO Liang WANG Zhiming

(Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Corresponding author: WANG Zhiming, Email: wangzhiming008@163.com

ABSTRACT

MicroRNA (miRNAs) is a class of highly conserved, single-stranded, noncoding small RNAs that regulate gene expression, and participate in several important biological processes such as cell proliferation, differentiation and apoptosis, and also act as tumor suppressor genes, by binding to complementary or partially complementary sequences of mRNA targets leading to a cleavage or a repression of post-transcriptional translation of the gene. MicroRNAs have recently been found to play an important role in the occurrence and development of liver cancer, with significant diagnostic and therapeutic potential. This paper addresses issues in this field.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(1):106-110]

KEYWORDS

Carcinoma, Hepatocellular/etiol; MicroRNAs; Review
CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 占原发性肝癌的 85%~90%, 它是世界上第五位最常见和第三位最易导致患者病死的癌症。近年

来, 尽管以手术切除为主的综合治疗已经取得巨大进步, 但总体疗效仍差强人意。HCC 的复发转移已经成为制约患者长期生存的瓶颈。因此, 探索 HCC 发生发展和侵袭转移的分子机制, 寻找新的治疗靶点, 对于提高疗效具有重要意义。近年来研究发现, microRNA (miRNA) 通过负性调控基因表达, 在多种肿瘤包括 HCC 的发生发展和诊治中起重要作用。

收稿日期: 2013-04-25; 修订日期: 2013-09-03。

作者简介: 肖亮, 中南大学湘雅医院住院医师, 主要从事普通外科方面的研究。

通信作者: 王志明, Email: wangzhiming008@163.com

1 miRNA 简介

miRNA 是一类内源性、短序列(21~23个核苷酸)、非编码但有功能的单链 RNA。它通过与靶 mRNA 分子的 3' 端非编码区完全或部分互补结合,导致其裂解或翻译阻滞,特异性抑制基因表达,参与调控生物生长和发育等生命过程。目前人类细胞中发现的 miRNA 已达 1 100 余种,虽然仅占总 RNA 基因数量的 1%,但却可在转录后水平调控至少 35% 的人类蛋白编码基因^[1]。

2 miRNA 与肿瘤

不同的肿瘤组织有特异的 miRNA 表达谱,相同的 miRNA 在不同肿瘤组织中的表达水平也各不相同,甚至相反,说明 miRNA 的作用机制具有其复杂性。已经明确 miRNA 具有癌基因及抑癌基因的双重作用,参与多种肿瘤的发生。例如,某些癌基因(如 Myc)或抑癌基因(如 p53)正是通过抑制或活化特定的 miRNA,诱导或抑制肿瘤发生;某些肿瘤虽未明确致病基因,但其体内存在 miRNA 和靶 mRNA 的突变,可能与其发病有关^[2]。另外,通过对 miRNA 进行表观遗传学修饰,可改变其转录水平,影响肿瘤的转移能力。miRNA 也可通过影响肿瘤对化疗的反应性和诱导药物抵抗促进肿瘤进展^[3]。值得一提的是,由于 miRNA 可稳定存在于外周血中,使其有望成为极具价值的新型肿瘤标志物^[4]。这些发现为癌症诊断开辟了一条新的途径。另外,肿瘤相关 miRNA 可能成为治疗的新靶点。目前,全身应用特异性 miRNA 抑制剂降低灵长类动物血浆胆固醇水平的研究已经取得成功^[5],使人们看到了将类似治疗方法用于肿瘤治疗的希望。

3 miRNA 与 HCC

许多研究发现 HCC 中 miRNA 表达失调,但是结果并不一致,这可能与这些研究分别采用了芯片、逆转录聚合酶链反应以及基因测序等不同检测技术有关,在分析结果时应该注意这些差异。Hou 等^[6]对比分析了人正常肝组织、肝炎后肝组织和 HCC 的 miRNA 表达情况,发现正常肝组织的 miRNA 基因组中,虽然高表达的 miRNA 仅占 0.9%,但其中 9 种 miRNA 的表达量却占到

整个 miRNA 基因组的 88.2%。表达量最高的 3 种 miRNA 是 miR-122, miR-192 和 miR199a/b-3p,分别占 52.0%, 16.9% 和 4.9%。miR-122 低表达已经被广泛证实与肿瘤发生有关^[7],但 Hou 等^[6]发现它仅在约半数的 HCC 患者中表达下调,而且与患者生存的关系不密切,只有在非病毒性 HCC 中,miR-122 的表达才显著下降。类似地,miR-192 在 HCC 中的表达也无显著变化。而 miR199a/b-3p 在几乎所有 HCC 患者中表达下调,由于其可通过影响 PAK4/Raf/MEK/ERK 信号途径抑制肿瘤生长,故 miR199a/b-3p 低表达与患者的不良预后显著相关。与正常肝组织相比,在 HCC 和癌旁组织中表达上调最显著的是 miR-21^[6]。这些结果不仅表明 miRNA 在癌旁组织和正常肝组织中的表达是不一致的,也可解释一些研究对比分析 HCC 和癌旁组织或正常肝组织所得结论的差异性。

3.1 miRNA 与分子分类

对 miRNA 表达谱的研究已经发现了一些与人类肿瘤诊断、分期、进展、预后和治疗反应性相关的分子标志。Murakami 等^[8]分析了 25 对 HCC 和癌旁组织的 miRNA 表达情况,发现 miR-18, miR-18 前体和 miR-224 在 HCC 中高表达,miR-199a, miR-195, miR-199a, miR-200a 和 miR-125a 低表达,据此鉴别 HCC 的总体准确度达 97.8%;另外,miR-92, miR-20, miR-18 和 miR-18 前体的表达水平与 HCC 分化程度负相关。最近,Toffanin 等^[9]通过整合 miRNA 数据与基因表达以及胞内信号活化情况,提出基于 miRNA 的 3 种 HCC 分类,它们分别以 β -catenin/Wnt 信号异常活化(A 组),干扰素反应相关基因富集(B 组)和 IGF-1R/AKT 信号异常活化(C 组)为特征。其中 A 组患者的血清 AFP 水平较低;B 组肿瘤的体积较小;C 组可进一步分为 C1, C2(高表达 miR-517a, miR-517b, miR-517c, miR-520c 等)和 C3 组:C1 组患者多伴血管侵犯,C2 组肿瘤分化程度低,C3 组患者的 AFP 水平较高,肿瘤体积大,常有血管侵犯。另外,Toffanin 等还发现 miR-517a 或 miR-520c 在体外可促进 Huh7 细胞增殖,迁移和侵犯。将 miR-517a 高表达的 Huh7 细胞植入裸鼠肝脏可促进 HCC 生成,显著缩短其生存期。Sato 等^[10]基于 miRNA 表达情况建立了一个预测肝切除术后 HCC 复发风险的数学模型。他们发现 13 种肿瘤组织中

miRNA (T-miRs) 和 56 种非肿瘤组织中 miRNA (N-miRs) 与 HCC 术后复发相关。进一步研究发现 T-miRs 可较好地预测早期复发, 而 N-miRs 可较好地预测晚期复发。说明 T-miRs 可反映 HCC 恶性潜能, 与癌细胞的肝内播散有关。而 N-miRs 可反映肝细胞的基因组异常, 与多部位的癌灶形成有关。

3.2 miRNA 与转移

Budhu 等^[11]发现 20 种 miRNA (20-miRNA) 与 HCC 静脉转移相关, 其中 miR-219, miR-207 和 miR-338 高表达, 而 miR-34a, miR-30c 和 miR-148a 低表达, 可用来预测 HCC 患者的生存和肿瘤复发。与其他临床参数相比, 20-miRNA 也是患者预后的独立危险因素。但是, Wong 等^[12]报道, 无论有无静脉转移, HCC 患者肿瘤组织中 miRNA 表达的种类无显著差异, 但是有静脉转移的患者, 其多种 miRNA 表达水平显著降低。他们的研究说明 miRNA 表达失调可能是肝细胞癌变的早期事件, 而后期 miRNA 表达的全面降低则促进了肿瘤转移。

3.3 miRNA 与治疗反应

恢复 miR-122 的表达可通过抑制耐多药基因和抗凋亡基因 (Bel-w 和 cyclin B1) 重建 HCC 对阿霉素和长春新碱的敏感性^[13]。另外, 升高 miR-199a-3p 表达也可通过调节 mTOR 和 c-Met 信号途径导致癌细胞 G₁ 期阻滞, 降低其侵袭能力, 增强其对低氧的敏感性, 并提高 HCC 对阿霉素诱导凋亡的敏感性^[14]。另有报道^[15], miR-199a-3p 基因甲基化可诱导 HCC 细胞对 5-FU 的敏感, 这一作用是通过抑制丝氨酸 / 精氨酸富集拼接因子 2 (SRSF2), 进而上调 caspase-2 的前凋亡拼接形式 (CASP2L) 实现的。Tomimaru 等^[16]发现转染了 pre-miR-21 的 HCC 细胞对 IFN- α /5-FU 抵抗, 而转染 anti-miR-21 的细胞则对 IFN- α /5-FU 敏感; 临床标本中 miR-21 的表达也与 HCC 患者对 IFN- α /5-FU 联合治疗的反应性和生存期有关。

最近许多研究发现化疗抵抗性的形成与药物转运蛋白的表达改变有关。Borel 等^[17]发现 HCC 中有 12 种三磷酸腺苷结合基序 (ABC) 转运蛋白表达上调, 其中 5 种 ABC 基因的表达受 miRNA 调控。例如 miR-101, miR-135b 可降低 ABCA1 表达, miR-199a/b, miR-296 降低 ABCC1 表达, miR-101, miR-125a 和 let-7a 降低 ABCC5 表达, let-7a/e 降低 ABCC10 表达, miR-26a, miR-135b 和 miR-145 降低 ABCE1 表达。提示基于 miRNA

的基因治疗可用来解决临床中的多耐药问题。

目前分子治疗已用于多种肿瘤的临床治疗, 并取得良好效果。但是, 短期内即可发生治疗抵抗。在 HCC 中, 应用最广泛的生物学治疗药物是干扰素和 Raf 激酶抑制剂索拉菲尼, miR-146a 可通过下调 SMAD4 诱导对干扰素的抵抗^[18]; 而低水平的 miR-26 可增加患者对干扰素的反应性^[19]。Zhou 等^[20]发现索拉菲尼改变了 HepG2 细胞中 14 种 miRNA 的表达, 其中 miR-1274a 表达上调可抑制蛋白酶 ADAM9, 后者参与了索拉菲尼的抑瘤作用。而 miR-122 可增强 HCC 细胞对索拉菲尼的敏感性^[21]。

3.4 miRNA 与诊断

由于传统的肿瘤标志物如 AFP 诊断 HCC 的特异性较低, 临床亟需新的 HCC 早期诊断分子标志。miRNA 可稳定存在于体液中, 使其有望成为一种监测肿瘤发生的新工具。为确定血浆或血清中的 miRNA 是否对 HCC 有诊断和预后判断价值, Li 等^[22]研究了 513 例临床样本, 发现 13 种 miRNA 在 HBV 阳性患者血清中差异性表达, 据此可以将 HBV-HCC 与 HCV-HCC 甚至普通 HBV 患者区分开来。而且, 6 种 miRNA 在 HBV-HCC 患者中高表达, 使用其中 3 种 (miR-25, miR-375, let-7f) 即可将 HCC 患者与对照组分开。另外, miR-375 单独预测 HCC 的曲线下面积为 0.96 (特异度 96%, 敏感度 100%)。因此, 这一研究证实血清 miRNA 可作为 HBV-HCC 患者的新型无创性诊断标志物。

最近, Zhou 等^[23]也研究了 miRNA 诊断 HBV-HCC 的价值, 但他们采用的是血浆标本, 该研究纳入了 934 例患者, 结果发现根据 miRNA 表达情况可准确诊断 HCC, 并将 HCC 患者和健康人, 慢性 HBV 患者和肝硬化患者区分开。但他们确定的 miRNA 种类与 Li 等^[22]的研究完全不同, 这可能与两研究采用的标本 (血浆和血清) 不同有关。

另外, Qi 等^[24]发现 miR-122 在 HCC 患者血清中的表达水平要显著高于健康人, 在肝癌切除术后其表达水平明显降低。目前还不清楚为什么 miR-122 在 HCC 组织中表达降低而在外周血中表达升高。一个可能的解释是肿瘤细胞中的 miR-122 大量释放入血。Xu 等^[25]发现 miR-122, miR-21 和 miR-223 在 HCC 患者血清中高表达, 但它们不能将 HCC 和慢性肝炎患者区分开。Qu 等^[26]研究血清中 miR-16, miR-195 和 miR-199a 单独

或联合传统血清肿瘤标志物对鉴别 HCC 与慢性肝病的价值, 结果发现 miR-16 诊断 HCC 的敏感性最高, 之后是 miR-199a, AFP, DCP, AFP-L3% 和 miR-195。26 例 HCC 患者中, miR-16 诊断出了 18 例, 其中绝大多数是小肝癌患者, 而上述 3 项传统的肿瘤标志物均为阴性。Liu 等^[27]发现 miR-15b, miR-21, miR-130b 和 miR-183 在 96 例肿瘤患者外周血中高表达, 而术后均显著降低, 说明这些 miRNA 来源于肿瘤组织。而 miR-15b 联合 miR-130 诊断 HCC 的敏感度为 98.2%, 特异度为 91.5%; 在低水平 AFP (<20 ng/mL) HCC 患者中, miR-15b 和 miR-130 诊断 HCC 的敏感度为 96.7%; 对于 AFP 阴性的早期 HCC 患者, 二者也有较好的诊断价值。最后, 血清中高水平的 miR-221 与肿瘤大小, 肝硬化程度和 HCC 分期密切相关。Kaplan-Meier 生存分析发现高 miR-221 组患者的总生存率 (27.6%) 显著低于低 miR-221 组患者 (62.3%)^[28]。

上述研究证实了将外周血 miRNA 用于 HCC 诊断的可行性。但是, 目前尚无一种 miRNA 标志物进入临床应用, 为全面揭示其临床应用前景, 还有许多工作要做, 例如, 采用什么标本 (血清或血浆) 及取多少样本量最为恰当, 这些都有待进一步探讨。

3.5 miRNA 与 HCC 治疗

许多体外实验发现在癌细胞中引入抑瘤性 miRNA 或抑制成瘤性 miRNA 可干扰细胞增殖, 转移并诱导凋亡。这些研究提示可将 miRNA 作为 HCC 的治疗手段。理论上, 这一方法的优势在于其可同时影响多个基因和信号途径。而且, 使用多种抑瘤性 miRNA 作用于关键基因可提高生物学效应并减少耐药性产生。但另一方面, miRNA 对基因表达的广泛影响也可能导致治疗副作用的发生。另一个亟待解决的问题是如何有效地将抑瘤性 miRNA 引入所有肿瘤细胞, 否则, 残存的肿瘤细胞仍可导致肿瘤复发。有趣的是, miRNA 可以旁分泌的形式在细胞间传递, 这一天然生物机制是否有助于解决上述难题值得进一步研究。

最近, 有两项研究报道给 HCC 小鼠全身性使用胆固醇修饰的单体 anti-miR-221^[29] 或 anti-miR-221^[30] 寡核苷酸可减少癌灶数目和大小, 延长小鼠生存期。而给小鼠全身性应用 miR-124 可抑制 DEN 诱导的 HCC^[31], 这一研究也证实短暂抑制肝细胞核因子 4 α 可通过 miRNA/ 炎症反馈环

路启动肝细胞恶性转化。Lanford 等^[32] 发现肝脏特异性 miR-122 是 HCV RNA 在肝细胞中聚集所必需。给感染 HCV 的黑猩猩使用 miR-122 寡核苷酸后, 病毒血症被明显抑制。因此, miR-122 有望作为治疗慢性肝炎的新靶点, 从而降低 HCC 的发生率。

4 结 语

miRNA 的发现不仅改变了我们对基因表达调控的认识, 而且为 HCC 的治疗提供了新的方法与作用靶点。尽管我们在这一领域的认识不断加深, 但还有大量问题需要解决。首先, 是否 HCC 中所有表达失调的 miRNA 均与肿瘤进展有关, 或者它们仅仅是癌细胞代谢和结构改变的结果? 需要进一步研究在肝细胞恶性转化早期发生改变的 miRNA。其次, 许多 miRNA 研究的可重复性差, 甚至结果完全相反。这是由于人类 HCC 的内在异质性, 还是病因不同或使用的实验技术不同所致, 需要进一步研究。最后, miRNA 在外周血中的高稳定性使其有望成为监测 HCC 发生的早期分子标志。但 miRNA 在外周血和肝癌组织中表达水平不一致的原因仍不清楚。而用于检测 miRNA 的最佳组织标本也应尽早确认。针对这些问题, 深入认识 miRNA 调节肿瘤发生发展的机制显得尤为重要, 它将为 HCC 的诊治带来全新的观念与进步。

参考文献

- [1] Law PT, Wong N. Emerging roles of microRNA in the intracellular signaling networks of hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3):437-449.
- [2] Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer[J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 347-355.
- [3] Lujambio A, Calin GA, Villanueva A, et al. A microRNA DNA methylation signature for human cancer metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(36):13556-13561.
- [4] Cuk K, Zucknick M, Heil J, et al. Circulating microRNAs in plasma as early detection markers for breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(7):1602-1612.
- [5] Elmén J, Lindow M, Schütz S, et al. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates[J]. *Nature*, 2008, 452(7189):896-899.
- [6] Hou J, Lin L, Zhou W, et al. Identification of miRNomes in human liver and hepatocellular carcinoma reveals miR-199a/b-3p as therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer cell*, 2011, 19(2):232-243.

- [7] Coulouarn C, Factor VM, Andersen JB, et al. Loss of miR-122 expression in liver cancer correlates with suppression of the hepatic phenotype and gain of metastatic properties[J]. *Oncogene*, 2009, 28(40):3526–3536.
- [8] Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues[J]. *Oncogene*, 2006, 25(17):2537–2545.
- [9] Toffanin S, Hoshida Y, Lachenmayer A, et al. MicroRNA-based classification of hepatocellular carcinoma and oncogenic role of miR-517a[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5):1618–1628.
- [10] Sato F, Hatano E, Kitamura K, et al. MicroRNA profile predicts recurrence after resection in patients with hepatocellular carcinoma within the Milan Criteria[J]. *PLoS one*, 2011, 6(1):e16435.
- [11] Budhu A, Jia HL, Forgues M, et al. Identification of metastasis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2008, 47(3):897–907.
- [12] Wong CM, Wong CC, Lee JM, et al. Sequential alterations of microRNA expression in hepatocellular carcinoma development and venous metastasis[J]. *Hepatology*, 2012, 55(5): 1453–1461.
- [13] Xu Y, Xia F, Ma L, et al. MicroRNA-122 sensitizes HCC cancer cells to adriamycin and vincristine through modulating expression of MDR and inducing cell cycle arrest[J]. *Cancer Lett*, 2011, 310(2):160–169.
- [14] Fornari F, Milazzo M, Chieco P, et al. MiR-199a-3p regulates mTOR and c-Met to influence the doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(12):5184–5193.
- [15] Ma K, He Y, Zhang H, et al. DNA methylation-regulated miR-193a-3p dictates resistance of hepatocellular carcinoma to 5-fluorouracil via repression of SRSF2 expression[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(8):5639–5649.
- [16] Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, et al. MicroRNA-21 induces resistance to the anti-tumour effect of interferon-alpha/5-fluorouracil in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(10):1617–1626.
- [17] Borel F, Han R, Visser A, et al. Adenosine triphosphate-binding cassette transporter genes up-regulation in untreated hepatocellular carcinoma is mediated by cellular microRNAs[J]. *Hepatology*, 2012, 55(3):821–832.
- [18] Tomokuni A, Eguchi H, Tomimaru Y, et al. miR-146a suppresses the sensitivity to interferon-alpha in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414(4):675–680.
- [19] Ji J, Shi J, Budhu A, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(15):1437–1447.
- [20] Zhou C, Liu J, Li Y, et al. microRNA-1274a, a modulator of sorafenib induced a disintegrin and metalloproteinase 9 (ADAM9) down-regulation in hepatocellular carcinoma[J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(12):1828–1834.
- [21] Bai S, Nasser MW, Wang B, et al. MicroRNA-122 inhibits tumorigenic properties of hepatocellular carcinoma cells and sensitizes these cells to sorafenib[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(46):32015–32027.
- [22] Li LM, Hu ZB, Zhou ZX, et al. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23):9798–9807.
- [23] Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36):4781–4788.
- [24] Qi P, Cheng SQ, Wang H, et al. Serum microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28486.
- [25] Xu J, Wu C, Che X, et al. Circulating microRNAs, miR-21, miR-122, and miR-223, in patients with hepatocellular carcinoma or chronic hepatitis[J]. *Mol Carcinog*, 2011, 50(2):136–142.
- [26] Qu KZ, Zhang K, Li H, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(4):355–360.
- [27] Liu AM, Yao TJ, Wang W, et al. Circulating miR-15b and miR-130b in serum as potential markers for detecting hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2012, 2(2):e000825.
- [28] Li J, Wang Y, Yu W, et al. Expression of serum miR-221 in human hepatocellular carcinoma and its prognostic significance[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(1):70–73.
- [29] Park JK, Kogure T, Nuovo GJ, et al. miR-221 silencing blocks hepatocellular carcinoma and promotes survival[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(24):7608–7616.
- [30] Callegari E, Elamin BK, Giannone F, et al. Liver tumorigenicity promoted by microRNA-221 in a mouse transgenic model[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3):1025–1033.
- [31] Hatziaepostolou M, Polytaichou C, Aggelidou E, et al. An HNF4alpha-miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular oncogenesis[J]. *Cell*, 2011, 147(6):1233–1247.
- [32] Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection[J]. *Science*, 2010, 327(5962):198–201.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式：肖亮, 王志明. microRNA 在肝细胞癌发生发展和诊治中的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(1):106–110. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.01.021

Cite this article as: XIAO L, WANG ZM. Oncogenic role and both diagnostic and therapeutic potential of microRNA in liver cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014,23(1):106-110. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.01.021