



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.010
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.010
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(7):862-869.

· 基础研究 ·

基于生物信息学的肝细胞癌组织 miR-1180 表达与临床意义分析

余斌^{1,2}, 丁佑铭^{1,2}, 廖晓锋³

(1. 武汉大学人民医院肝胆腔镜外科, 湖北 武汉 430060; 2. 消化系统疾病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060; 3. 湖北省襄阳市中心医院普通外科, 湖北 襄阳 441021)

摘要

目的: 通过生物信息学数据分析探讨肝细胞癌 (HCC) 组织中 miR-1180 的表达及其临床意义。

方法: 下载 GEO (Gene Expression Omnibus) 和 TCGA (The Cancer Genome Atlas) 相关数据集, 比较 HCC 组织和癌旁组织中 miR-1180 表达量, 并分析 miR-1180 表达量与肝癌患者临床病理特征及预后之间的相关性。利用生物信息学方法对 miR-1180 的靶基因进行预测及功能富集分析, 并结合预后分析结果筛选 miR-1180 关键靶基因。

结果: miR-1180 在 HCC 组织中较癌旁组织高表达, 且对于 HCC 具有良好的诊断效能 (AUC>0.8, 均 $P<0.05$); miR-1180 的表达量与患者年龄、肿瘤家族史、肿瘤分化程度以及 AFP 等指标明显有关 (均 $P<0.05$)。生存分析表明 HCC 组织中 miR-1180 高表达是影响 HCC 患者预后的独立危险因素 ($P<0.05$)。富集分析提示 miR-1180 的靶基因主要富集于脂质代谢、细胞迁移、转录调控等功能和脂肪酸降解等通路。PPARGC1A、ALDH2、SARDH、HMGCS2、ESR1、ETS2 等为 miR-1180 关键靶基因, 在 HCC 组织中均表达下调 (均 $P<0.05$), 且相对低表达者预后较差 (均 $P<0.05$)。

结论: miR-1180 在 HCC 组织中表达升高, 其可能作为一种促癌 miRNA 参与 HCC 的发生、发展, 并具有成为 HCC 诊断标志物、预后指标及治疗靶点的潜在应用价值。

关键词

癌, 肝细胞; 微 RNAs; 预后; 计算生物学
中图分类号: R735.7

Analysis of miR-1180 expression in hepatocellular carcinoma tissue and its clinical significance based on bioinformatics

YU Bin^{1,2}, DING Youming^{1,2}, LIAO Xiaofeng³

(1. Department of Hepatobiliary and Laparoscopic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Hubei Key Laboratory of Digestive System Disease, Wuhan 430060, China; 3. Department of General Surgery, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei 441021, China)

Abstract

Objective: To analyze the expression of miR-1180 in hepatocellular carcinoma (HCC) tissue and its clinical significance through bioinformatics data analysis.

Methods: The relevant data sets from GEO (Gene Expression Omnibus) and TCGA (Cancer Genome Atlas) database were downloaded, and then the expression levels of miR-1180 in HCC tissues and cancer adjacent liver

收稿日期: 2018-02-26; 修订日期: 2018-06-11。

作者简介: 余斌, 武汉大学人民医院硕士研究生, 主要从事肝脏肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 丁佑铭, Email: dingym@whu.edu.cn

tissues were compared, and the relations of miR-1180 expression level with clinicopathologic characteristics and prognosis of the patients were also analyzed. The prediction of potential target genes of miR-1180 and functional enrichment analyses of the target genes were performed by bioinformatics analysis. Furthermore, the key target genes of miR-1180 were screened based on survival analysis.

Results: The expression levels of miR-1180 were significantly up-regulated in HCC tissues compared with the cancer adjacent tissues, which had good diagnostic efficiencies for HCC (AUC>0.8, all $P<0.05$). The miR-1180 expression level was significantly associated with age, family history of cancer, degree of tumor differentiation and AFP of the patients (all $P<0.05$). Survival analysis showed that miR-1180 overexpression was independent risk factor for diagnosis in HCC patients ($P<0.05$). Enrichment analyses revealed that the target genes of miR-1180 were mainly enriched in the pathways associated with lipid metabolism, cell migration, transcriptional regulation and fatty acid degradation. PPARGC1A, ALDH2, SARDH, HMGCS2, ESR1 and ETS2 were the key target genes of miR-1180, with significantly decreased down-regulation in HCC tissue (all $P<0.05$), and patients with low expressions of these genes had relatively poor prognosis (all $P<0.05$).

Conclusion: The miR-1180 expression is increased in HCC tissue. It may participate in the occurrence and development of HCC as an oncogenic miRNA, and also has potential value as a diagnostic biomarker, prognostic indicator and therapeutic target for HCC.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; MicroRNAs; Prognosis; Computational Biology

CLC number: R735.7

原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率居世界第6位, 致死率居世界第2位^[1]。现阶段, 尽管HCC的诊疗技术较前已有一定的提高, 但HCC早期诊断困难、易复发、易转移等特点仍使得HCC患者的整体预后欠佳^[2]。因此, 深入研究HCC潜在的发生、发展机制, 对于提升HCC的诊治水平以及改善患者的预后有着重要意义。

微小RNA (microRNA, miRNA) 是一类长度约为22个核苷酸的内源性非编码RNA分子, 其可在转录后水平与mRNA特异性结合下调靶基因的表达。诸多研究^[3-4]表明, miRNA的异常表达与肿瘤的发生、发展及预后密切相关, 具有癌基因或抑癌基因的功能。已有研究发现, miR-1180在多种实体肿瘤中存在异常表达, 且呈现出一定的组织或肿瘤特异性。例如, miR-1180在肺癌和胰腺癌中表达上调, 能促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 并与肺癌患者TNM分期和不良预后密切相关; 但miR-1180在膀胱癌中却呈现低水平表达, 发挥着抑癌基因的作用^[5-7]。目前, miR-1180与HCC的相关性研究鲜有报道, 故本研究基于GEO (Gene Expression Omnibus) 和TCGA (The Cancer Genome Atlas) 数据库来探讨miR-1180在HCC组织中的表达情况及其临床意义, 并对miR-621靶基

因进行系统的生物信息学分析, 以期寻找新型HCC诊断标志物或治疗靶点提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究自GEO数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 下载了数据集GSE36915 miRNA表达数据, 包含68例HCC组织, 21例癌旁组织。从TCGA数据库 (<https://cancergenome.nih.gov/>) 中下载了377例HCC组织样本和50例癌旁组织样本的miRNAseq、mRNAseq表达谱和临床数据 (3级数据), 其中371例患者具有匹配的miRNA表达谱和临床数据, 365例患者具有匹配的miRNA表达谱、mRNA表达谱和临床数据。

1.2 方法

1.2.1 差异表达分析 利用R (The Project for Statistical Computing) edgeR包^[8] (<http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/edgeR.html>) 分别对miRNA和mRNA表达谱进行过滤、归一化处理, 筛选HCC组织与癌旁组织之间差异表达mRNA和miRNA (筛选标准: \log_2 差异倍数 >1 , $P<0.05$)。标准化后的miRNA和mRNA表达值以每100万标记读本中外显子的读

本数 (counts of exon model per million mapped reads, CPM) 表示, 并经 \log_2 转化后用于后续分析。

1.2.2 患者分组 提取 TCGA 数据库 371 例 HCC 患者匹配的 miR-1180 表达谱和预后数据, 使用 X-tile3.6.1 (Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA) 软件^[9] 基于 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验确立最佳截断值 7.05, 将患者分为 miR-1180 低表达组 ($n=250$) 和 miR-1180 高表达组 ($n=121$)。

1.2.3 miR-1180 靶基因预测及功能分析 使用 DIANA-microT (<http://diana.imis.athena-innovation.gr>)、TargetScan v7.1 (<http://www.targetscan.org>)、MiDB (<http://www.mirdb.org/>) 3 个数据库联合 (取交集) 预测 miR-1180 靶基因; 利用 miRwalk (<http://129.206.7.150/>)、Tarbase (<http://carolina.imis.athena-innovation.gr>)、miRTraBase (<http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw>) 3 个数据库检索 (取并集) 已被实验所证实的 miR-1180 靶基因。两者的合集与 HCC 组织中差异低表达基因集合的交集即为本研究所确立的 miR-1180 靶基因集合。进而, 利用在线工具 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>) 对 miR-1180 靶基因进行基因本体论 (Gene ontology, GO) 及 KEGG (Kyoto encyclopedia of genes and genomes) 通路富集分析。GO 富集分析包括生物过程 (biological process, BP)、细胞成分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 3 个部分。

1.2.4 关键靶基因筛选 利用在线工具 STRING^[10]

(<https://string-db.org>) 联合 Cytoscape 软件^[11] 构建 miR-1180 靶基因蛋白互作网络, 并运用 CytoHubba 插件依据连接度 (degree) 筛选出前 30 位关键基因 (hub gene)。提取 365 例 HCC 患者关键基因的表达谱及预后数据, 采用 X-tile 3.6.1 软件筛选预后风险基因, 确立最佳截断值并绘制 Kaplan-Meier 曲线。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料采用独立样本 t 检验。受试者工作特征曲线 (ROC) 用于评价指标诊断效能, 计算曲线下面积 (area under the curve, AUC)。生存分析采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验, 并运用 Cox 比例风险回归模型分析影响患者预后的危险因素, 计算风险比 (hazard ratio, HR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。结局指标采用患者总生存期 (overall survival, OS), 即术后病理确诊之日起至患者因任何原因死亡的间隔时间。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC 组织与癌旁组织 miR-1180 差异表达分析

GSE36915 数据集与 TCGA 数据集的分析结果一致显示 miR-1180 在 HCC 组织中较癌旁组织差异高表达 (均 $P < 0.0001$), 且对于 HCC 具有良好的诊断效能 (GSE36915: $AUC = 0.8704$, $P < 0.0001$; TCGA: $AUC = 0.8450$, $P < 0.0001$) (图 1)。

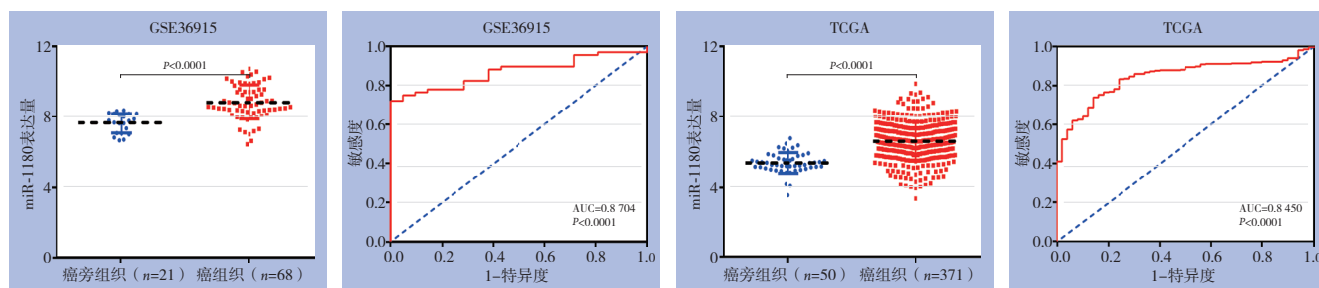


图 1 miR-1180 在 HCC 组织及癌旁组织中表达量及其诊断 HCC 的 ROC 曲线

Figure 1 Expression levels of miR-1180 in HCC tissues and adjacent liver tissues, and ROC curves of miR-1180 for diagnosis of HCC

2.2 miR-1180 表达与 HCC 患者临床特征的关系

回顾性分析 371 例 HCC 患者 miR-1180 表达量与临床特征关系, 结果显示 miR-1180 的表达水平与患者年龄、肿瘤家族史、肿瘤分化程度、AFP 等

密切相关 (均 $P < 0.05$), 而与性别、TNM 分期、纤维化评分、Child-Pugh 分级、血管侵犯等指标无明显关系 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

表 1 HCC 患者 miR-1180 表达量与临床病理参数之间的关系

Table 1 Relations of miR-1180 expression with clinicopathologic factors of the HCC patients

参数	n (%)	miR-1180 表达量	t	P	参数	n (%)	miR-1180 表达量	t	P
确诊年龄 (岁)					纤维化评分				
≤ 65	233 (62.8)	6.654 ± 1.148	2.067	0.039	0~4	135 (36.4)	6.444 ± 1.053	-0.382	0.703
> 65	138 (37.2)	6.409 ± 1.024			5~6	79 (21.3)	6.498 ± 0.887		
性别					缺失	157 (42.3)	—		
男	252 (67.9)	6.496 ± 1.112	-1.702	0.090	Child-Pugh 分级				
女	119 (32.1)	6.705 ± 1.09			A	219 (59.0)	6.613 ± 0.986	0.789	0.431
肿瘤家族史					B~C	22 (5.9)	6.438 ± 1.061		
无	210 (56.6)	6.280 ± 0.983	-3.279	0.001	缺失	130 (35.0)	—		
有	110 (29.6)	6.690 ± 1.100			血管侵犯				
缺失	51 (13.7)	—			无	206 (55.5)	6.507 ± 1.025	-1.084	0.279
TNM 分期					有	110 (29.6)	6.646 ± 1.193		
I~II	257 (69.3)	6.543 ± 1.042	缺失	55 (14.8)	—				
III~IV	90 (24.3)	6.735 ± 1.276	-1.413	0.159	AFP				
缺失	24 (6.5)	—			阴性	150 (40.4)	6.285 ± 0.988	-5.368	<0.001
分化程度					阳性	130 (35.0)	6.947 ± 1.075		
高~中	231 (62.3)	6.437 ± 1.130	低~未	136 (36.7)	6.797 ± 1.028	缺失	91 (24.5)		
低~未	136 (36.7)	6.797 ± 1.028	-3.047	0.002	缺失	4 (1.1)	—		
缺失	4 (1.1)	—							

2.3 HCC 患者预后影响因素分析

Kaplan-Meier 分析提示 HCC 组织中 miR-1180 高表达涉及 HCC 患者不良预后 (P=0.0012) (图 2)。此外, 单因素 Cox 回归分析表明 miR-1180 表达量、TNM 分期、血清甲胎蛋白与 HCC 患者 OS 密切相关 (均 P<0.05); 多因素 Cox 回归分析则进一步提示 TNM 分期 (HR=1.734, 95% CI=1.127~2.668, P=0.012)、miR-1180 表达量 (HR=1.692, 95% CI=1.152~2.485, P=0.007) 是影响 HCC 患者 OS 的独立危险因素 (表 2)。

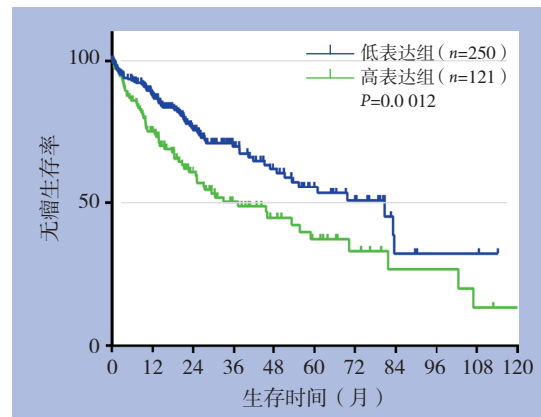


图 2 不同 miR-1180 表达量 HCC 患者的生存曲线
Figure 2 Survival curves of HCC patients with different miR-1180 expression levels

表 2 HCC 患者总体生存率影响因素的 Cox 回归分析

Table 2 Cox regression analysis of factors affecting overall survival in HCC patients

参数	单因素分析			多因素分析		
	HR (95% CI)	χ^2	P	HR (95% CI)	χ^2	P
miR-1180 (高表达)	1.768 (1.247~2.506)	10.239	0.001	1.692 (1.152~2.485)	7.201	0.007
确诊年龄 (>65 岁)	1.266 (0.892~1.797)	1.740	0.187	1.215 (0.832~1.773)	1.015	0.314
性别 (女)	1.218 (0.851~1.743)	1.161	0.281	1.050 (0.713~1.546)	0.061	0.805
肿瘤家族史 (有)	1.173 (0.809~1.700)	0.707	0.400	1.019 (0.678~1.533)	0.008	0.927
TNM 分期 (III~IV)	2.503 (1.721~3.640)	23.022	<0.001	1.734 (1.127~2.668)	6.277	0.012
分化程度 (低~未)	1.098 (0.765~1.576)	0.257	0.612	1.202 (0.807~1.790)	0.817	0.366
纤维化评分 (5~6)	0.825 (0.482~1.414)	0.489	0.484	1.279 (0.724~2.258)	0.719	0.396
Child-Pugh 分级 (B~C)	1.661 (0.821~3.358)	1.995	0.158	1.879 (0.894~3.950)	2.766	0.096
血管侵犯 (有)	1.336 (0.881~2.025)	1.858	0.173	1.058 (0.679~1.650)	0.063	0.802
甲胎蛋白 (阳性)	1.706 (1.103~2.638)	5.773	0.016	1.245 (0.763~2.032)	0.770	0.380

2.4 miR-1180 靶基因预测及功能分析

miR-1180有两种成熟体形式：miR-1180-3p和miR-1180-5p，分别来源于miR-1180前体的3'端和5'端。本研究共筛选获得miR-1180靶基因169个，其中miR-1180-3p靶基因39个，miR-1180-5p靶基因137个。富集分析提示miR-1180-3p的靶基因主要富集于脂质运输、上皮细胞迁移调控等生物过程（BP），低密度脂蛋白颗粒结合等分子功能（MF），以及乙醛酸和二羧酸代谢通路（KEGG）。miR-1180-5p主要富集于细胞雌二醇刺激应答、细胞迁移调控等生物过程（BP），肝素结合、钙离子结合等分子功能（MF），以及缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解、补体级联、脂肪酸降解等通路（KEGG）（图3）。

2.5 miR-1180 关键靶基因筛选

结合蛋白互作网络和预后分析结果，本研究共筛选出6个miR-1180关键靶基因：过氧化物酶增殖激活受体γ辅激活蛋白1α（peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α，PPARGC1A）、乙醛脱氢酶2（aldehyde dehydrogenase 2 family，ALDH2）、肌氨酸脱氢酶（sarcosine dehydrogenase，SARDH）、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A合成酶2（3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2，HMGCS2）、雌激素受体1（estrogen receptor 1，ESR1）、E26

转录因子2（ETS proto-oncogene 1 transcription factor，ETS2）；其中，ETS2为miR-1180-3p的靶基因；PPARGC1A、ALDH2、SARDH、HMGCS2、ESR1为miR-1180-5p的靶基因。上述6个基因在HCC组织中均呈现表达下调，且相对低表达者与不良预后密切相关（均P<0.05）；比对miR-1180-3p/5p及上述靶基因序列，证实了miR-1180-3p/5p可与相应靶基因3'端非编码区（3'-UTR）结合（图4-5）。

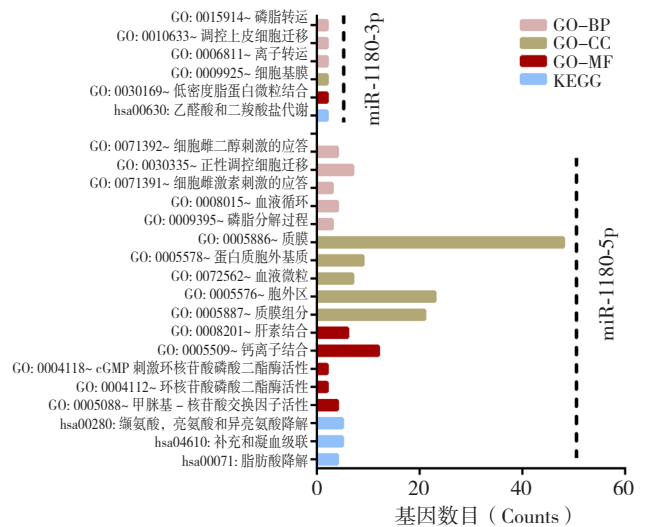


图3 miR-1180 靶基因的功能及通路富集分析
Figure 3 Functional and pathway enrichment analyses of the target genes of miR-1180

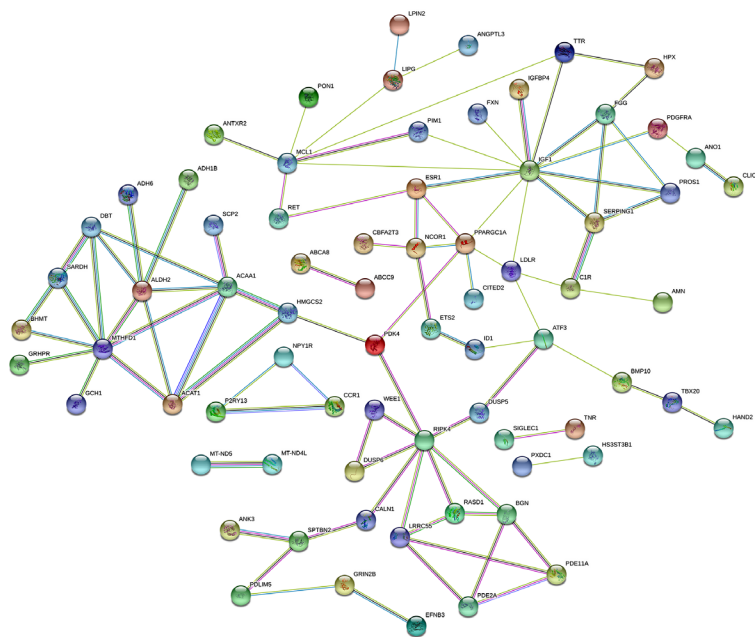


图4 miR-1180 靶基因的蛋白互作网络图
Figure 4 The protein-protein interaction networks of the target genes of miR-1180

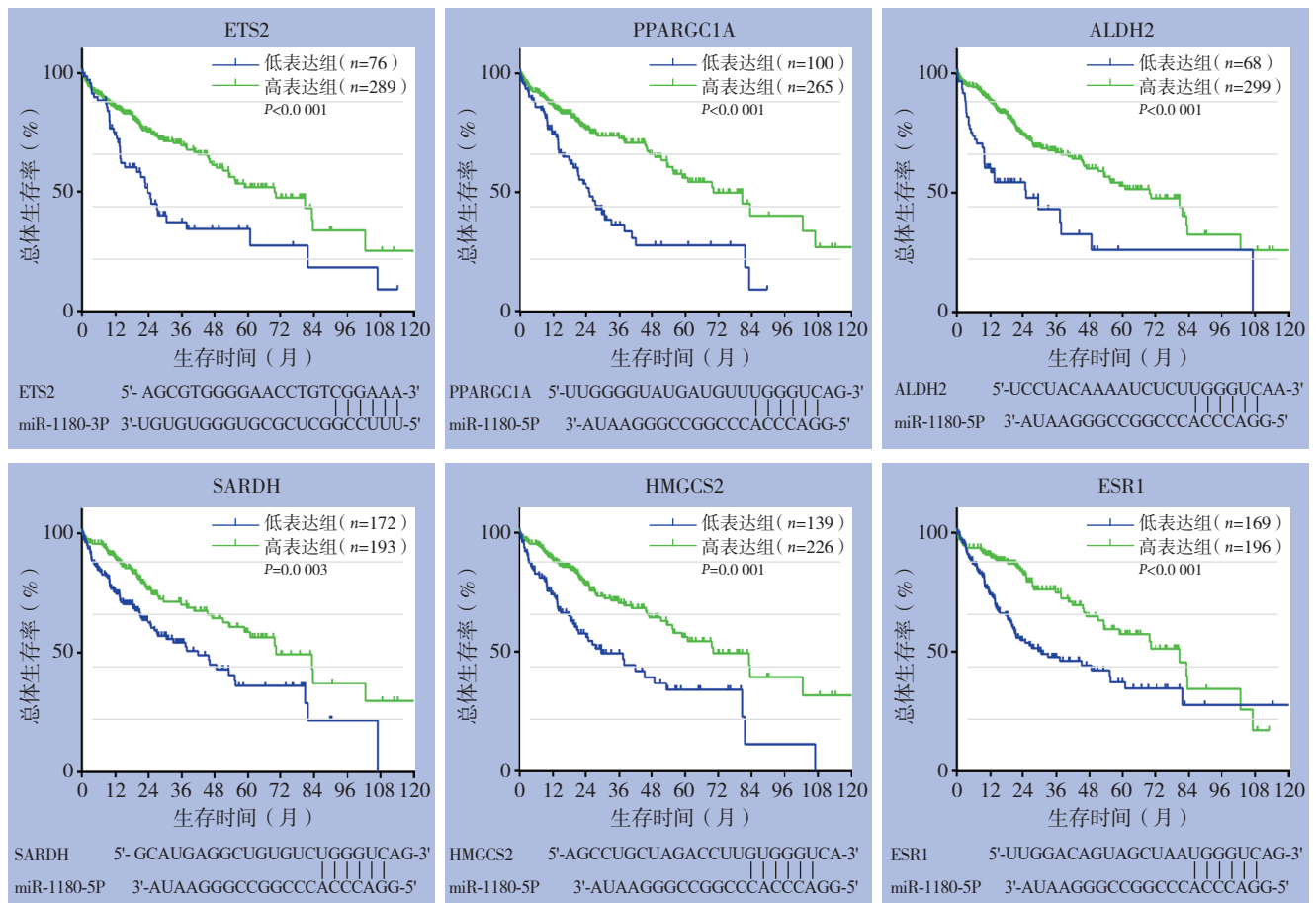


图5 miR-1180 关键靶基因相关的生存曲线及 miR-1180 与其靶基因在 3'-UTR 的结合位点

Figure 5 Survival curves associated with the key target genes of miR-1180 and the binding sites of miR-1180 in the 3'-UTR of the target genes

3 讨论

miRNA表达异常在肿瘤的发生、发展中发挥着重要作用,深入研究miRNA与肿瘤的相关性将有望为肿瘤的诊断及治疗提供新思路和新策略。已有研究发现,miR-1180在多种肿瘤组织或肿瘤细胞株中存在异常表达,且呈现出一定的组织或肿瘤特异性,发挥着癌基因(如肺癌、胰腺癌等)或抑癌基因(如膀胱癌等)的作用。例如,肺癌组织中高水平表达miR-1180与患者TNM分期及预后显著相关^[5];胰腺癌细胞中过表达miR-1180能下调靶基因TNIP2的表达,激活NF-κB信号通路,促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[6];而膀胱癌细胞中miR-1180与抑癌基因P21均呈现低表达,若过表达miR-1180则能显著上调P21表达水平,抑制膀胱癌细胞的增殖^[7]。因此,深入探讨miR-1180在不同肿瘤中的作用及其机制有着非常重要的意义。

目前,对于miR-1180在HCC组织中的表达水平及其作用尚不十分明确。Zhou等^[12-13]研究发现HCC组织(8例)及HepG2等HCC细胞株中miR-1180的表达水平较其癌旁组织及LO2正常肝细胞显著上调,且过表达miR-1180可显著下调其靶基因TNIP2、OTUD7B的表达,激活NF-κB信号通路,显著增强癌细胞增殖、迁移和侵袭能力。考虑到上述研究存在样本量较少等不足,本研究首先基于GEO及TCGA数据库的大样本优势分析了miR-1180在HCC组织中的表达情况,证实了miR-1180在HCC组织中的表达水平较癌旁组织显著上调;另外,ROC曲线结果显示miR-1180表达量能较好地地区分HCC组织和癌旁组织,提示了miR-1180具有作为HCC病理诊断标志物的潜在价值。

此外,本研究进一步探讨了HCC组织中miR-1180表达量与HCC患者临床病理指标及预后间的相关性。本研究发现miR-1180在低或未分化HCC组织中表达相对较高,且miR-1180表达量与肿瘤

家族史相关,这提示了miR-1180密切涉及HCC的发生与发展。值得注意的是,本研究还发现HCC组织中miR-1180表达量与HCC患者血清甲胎蛋白表达呈正相关。已有研究证实,多种miRNA分子在肿瘤患者癌组织及血清中可同时存在表达异常,且具备一定的稳定性和组织特异性,例如miR-215^[14]、miR-329^[15]等。目前,笔者暂未发现miR-1180在HCC患者血清中表达量的相关研究,对于miR-1180能否成为一种新型HCC血清分子诊断标志物,以及能否联合AFP用于HCC患者的早期诊断有待进一步的研究阐明。此外,Kaplan-Meier分析提示HCC组织中高表达miR-1180与HCC患者不良预后有关,且多因素Cox回归分析证实miR-1180表达量是影响HCC患者预后的独立危险因素。因此,结合miR-1180的表达水平及其与临床病理指标和预后的相关性,推测miR-1180在HCC的发生、发展过程中主要发挥癌基因的作用。

基于miRNA-mRNA互作原理以及系统的生物信息学方法,我们还首次对miR-1180的靶基因进行了较为全面的预测并功能分析。富集分析提示miR-1180的靶基因主要富集于脂质代谢、细胞迁移、转录调控、细胞信号转导等功能,以及脂肪酸降解及缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解等通路。诸多研究表明,脂质代谢紊乱是肿瘤代谢的重要特征之一,一方面脂质代谢为肿瘤细胞的异常增殖供给大量能量;另一方面多种脂质分子是细胞膜、脂质信号分子的重要组分,参与诸多肿瘤相关通路的信号转导,涉及肿瘤(包括HCC)的增殖、侵袭、转移、血管生成等生物学过程^[16-17]。目前,笔者暂未发现miR-1180参与调控脂质代谢的相关研究,深入研究miR-1180、脂质代谢、HCC三者间的相关性无疑具有广阔前景。

为进一步揭示miR-1180在HCC中的作用机制,本研究结合靶基因蛋白互作网络及预后分析筛选出6个miR-1180潜在关键靶基因,分别为ETS2、PPARGC1A、ALDH2、SARDH、HMGCS2、ESR1;其中PPARGC1A、ALDH2、HMGCS2、ESR1为脂质代谢调控相关基因。现有研究表明,PPARGC1A、ALDH2、HMGCS2、ESR1等4个关键靶基因与HCC的发生、发生过程密切相关。与本研究结果一致,相关研究已发现PPARGC1A、ALDH2、HMGCS2、ESR1等基因在HCC中均呈现低表达,且与患者不良预后有关;此外,当上调HCC细胞株中上述基因的表达水

平则可通过调控相关信号通路(如AMPK信号通路、转录因子SP1等)显著抑制HCC细胞的增殖、迁移或侵袭等生物学过程,提示了PPARGC1A、ALDH2、HMGCS2、ESR1在HCC的发生、发展中发挥抑癌基因的作用^[18-22]。目前,ETS2、SARDH与HCC关系的研究鲜有报道。作为MAPK/ERK通路的重要底物之一,ETS2的异常表达与多种肿瘤关系密切,且所起作用具有一定的组织特异性,发挥着癌基因(如喉癌等)或抑癌基因(如肺癌等)的作用^[23-24]。SARDH是调控肌氨酸代谢的关键酶之一,其异常表达同样涉及肿瘤的发生与发展。Lim等^[25]发现SARDH在HCC组织中较正常肝组织低表达,提示SARDH与HCC的发生、发展紧密相关,但具体作用及机制尚不明确。Khan等^[26]发现SARDH在前列腺癌中低表达,当过表达SARDH则可显著抑制癌细胞的增殖能力,发挥抑癌基因的作用。结合本次研究靶基因差异表达分析和预后分析结果,推测ETS2和SARDH在HCC中同样作为抑癌基因而存在。基于上述研究结果及文献复习,我们认为HCC中miR-1180高表达可诱导其关键靶基因(ETS2、PPARGC1A、ALDH2、SARDH、HMGCS2、ESR1等)表达水平的异常上调,并由此促进HCC的发生和发展。

综上所述,本研究基于GEO和TCGA数据库合并系统的生物信息学方法揭示了miR-1180可作为一种促癌基因参与HCC的发生、发展,并拥有作为HCC诊断标志物、预后指标及治疗靶点的潜在应用价值。总之,本次生物信息学分析将有望为日后HCC发病机制的研究以及诊治方法的改善提供新策略、开辟新路径,但miR-1180及其靶基因在HCC中作用及其机制还有待后续实验予以证实及丰富。

参考文献

- [1] Tang A, Hallouch O, Chernyak V, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(1):13-25. doi: 10.1007/s00261-017-1209-1.
- [2] Rich NE, Yopp AC, Singal AG. Medical Management of Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Oncol Pract*, 2017, 13(6):356-364. doi: 10.1200/JOP.2017.022996.
- [3] Catela Ivkovic T, Voss G, Cornella H, et al. microRNAs as cancer therapeutics: A step closer to clinical application[J]. *Cancer Lett*, 2017, 407:113-122. doi: 10.1016/j.canlet.2017.04.007.
- [4] 赵新阳, 肖朝文, 郑小林, 等. miR-96的表达对肝细胞癌细胞迁

- 移和侵袭的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(7):877-882. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.010.
- Zhao XY, Xiao CW, Zheng XL, et al. Influence of miR-96 expression on migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(7):877-882. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.010.
- [5] Chen EG, Zhang JS, Xu S, et al. Long non-coding RNA DGCR5 is involved in the regulation of proliferation, migration and invasion of lung cancer by targeting miR-1180[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(7):1463-1475.
- [6] Gu L, Zhang J, Shi M, et al. The effects of miRNA-1180 on suppression of pancreatic cancer[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(6):2798-2806.
- [7] Wang C, Ge Q, Chen Z, et al. A New Double Stranded RNA Suppresses Bladder Cancer Development by Upregulating p21 (Waf1/CIP1) Expression[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 304753. doi: 10.1155/2015/304753.
- [8] Varet H, Brillet-Guéguen L, Coppée JY, et al. SARTools: A DESeq2- and EdgeR-Based R Pipeline for Comprehensive Differential Analysis of RNA-Seq Data[J]. PLoS One, 2016, 11(6):e0157022. doi: 10.1371/journal.pone.0157022.
- [9] Pan C, Wang X, Chen W, et al. Reevaluation of glypican-3 as a prognostic marker in HCC using X-tile software[J]. Med Oncol, 2015, 32(1):359. doi: 10.1007/s12032-014-0359-z.
- [10] Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1):D362-368. doi: 10.1093/nar/gkw937.
- [11] Brysbaert G, Mauri T, Lensink MF. Comparing protein structures with RINspecter automation in Cytoscape[J]. Version 2. F1000Res, 2018, 7:563. doi: 10.12688/f1000research.14298.2.
- [12] Zhou X, Zhu HQ, Ma CQ, et al. MiR-1180 promoted the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by repressing TNIP2 expression[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 79:315-320. doi: 10.1016/j.biopha.2016.02.025.
- [13] Tan G, Wu L, Tan J, et al. MiR-1180 promotes apoptotic resistance to human hepatocellular carcinoma via activation of NF-kappaB signaling pathway[J]. Sci Rep, 2016, 6:22328. doi: 10.1038/srep22328.
- [14] Mamdouh S, Khorshed F, Aboushousha T, et al. Evaluation of Mir-224, Mir-215 and Mir-143 as Serum Biomarkers for HCV Associated Hepatocellular Carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18(11):3167-3171. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.11.3167.
- [15] Li P, Dong J, Zhou X, et al. Expression patterns of microRNA-329 and its clinical performance in diagnosis and prognosis of breast cancer[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10:5711-5718. doi: 10.2147/OTT.S147974.
- [16] Long J, Zhang CJ, Zhu N, et al. Lipid metabolism and carcinogenesis, cancer development[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(5):778-791.
- [17] Chen X, Gu X, Zhang H. Sidt2 regulates hepatocellular lipid metabolism through autophagy[J]. J Lipid Res, 2018, 59(3):404-415. doi: 10.1194/jlr.M073817.
- [18] Liu R, Zhang H, Zhang Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha acts as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Biol, 2017, 39(4):1010428317695031. doi: 10.1177/1010428317695031.
- [19] Hou G, Chen L, Liu G, et al. Aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) opposes hepatocellular carcinoma progression by regulating AMP-activated protein kinase signaling in mice[J]. Hepatology, 2017, 65(5):1628-1644. doi: 10.1002/hep.29006.
- [20] Su SG, Yang M, Zhang MF, et al. miR-107-mediated decrease of HMGCS2 indicates poor outcomes and promotes cell migration in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 91(Pt A):53-59. doi:10.1016/j.biocel.2017.08.016.
- [21] Tu CC, Kumar VB, Day CH, et al. Estrogen receptor alpha (ESR1) over-expression mediated apoptosis in Hep3B cells by binding with SP1 proteins[J]. J Mol Endocrinol, 2013, 51(1):203-212. doi: 10.1530/jme-13-0085.
- [22] Hishida M, Nomoto S, Inokawa Y, et al. Estrogen receptor 1 gene as a tumor suppressor gene in hepatocellular carcinoma detected by triple-combination array analysis[J]. Int J Oncol, 2013, 43(1):88-94. doi: 10.3892/ijo.2013.1951.
- [23] Kabbout M, Garcia MM, Fujimoto J, et al. ETS2 mediated tumor suppressive function and MET oncogene inhibition in human non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(13):3383-3395. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0341.
- [24] Liu X, Zhang C, Zhang Z, et al. E26 Transformation-Specific Transcription Factor ETS2 as an Oncogene Promotes the Progression of Hypopharyngeal Cancer[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2017, 32(9):327-334. doi: 10.1089/cbr.2017.2296.
- [25] Lim SO, Park SJ, Kim W, et al. Proteome analysis of hepatocellular carcinoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291(4):1031-1037. doi: 10.1006/bbrc.2002.6547.
- [26] Khan AP, Rajendiran TM, Ateeq B, et al. The role of sarcosine metabolism in prostate cancer progression[J]. Neoplasia, 2013, 15(5):491-501.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 余斌, 丁佑铭, 廖晓峰. 基于生物信息学的肝细胞癌组织miR-1180表达与临床意义分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(7):862-869. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.010

Cite this article as: Yu B, Ding YM, Liao XF. Analysis of miR-1180 expression in hepatocellular carcinoma tissue and its clinical significance based on bioinformatics[J]. Chin J Gen Surg, 2018, 27(7):862-869. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.010