



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.009
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.009
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(1):64-69.

• 基础研究 •

输出蛋白5的表达与肝细胞癌患者临床病理特征及预后的关系

陈嘉飞, 周武汉, 王金桂

(福建省莆田市第一医院 肝胆胰脾外科, 福建 莆田 351100)

摘要

目的: 探讨输出蛋白5(XPO5)在肝细胞癌(HCC)组织中的表达及其与患者临床病理特征及预后的关系。

方法: 用Western blot和免疫组化检测XPO5蛋白在92例HCC癌组织及癌旁组织手术标本中的表达, 用统计学方法分析XPO5表达水平与HCC患者临床病理因素及预后的关系。

结果: XPO5蛋白在HCC组织中的表达水平明显高于癌旁组织。XPO5蛋白表达与HCC患者肿瘤大小、分化程度、临床分期、远处转移及肝硬化有关(均 $P<0.05$)。XPO5高表达患者1、5年无瘤生存率以及1、5年总生存率均明显低于XPO5低表达者(46.8% vs. 78.5%、20.3% vs. 37.4%; 75.9% vs. 91.2%、36.1% vs. 58.8%, 均 $P<0.05$)。XPO5高表达是HCC患者术后无瘤生存及总生存的独立危险因素($P=0.036$; $P=0.013$)。

结论: XPO5基因在HCC组织中高表达, 且与HCC的恶性病理特征及患者的不良预后有关。

关键词

癌, 肝细胞; 核胞浆转运蛋白类; 预后; 危险因素

中图分类号: R735.7

Connection of exportin 5 expression to clinicopathologic characteristics and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma

CHEN Jiafei, ZHOU Wuhan, WANG Jingui

(Department of hepatobiliary, Pancreatic, and Splenic Surgery, Putian First Hospital, Putian, Fujian 351100, China)

Abstract

Objective: To investigate the expression of exportin 5 (XPO5) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissue and its relations with clinicopathologic characteristics and prognosis of the patients.

Methods: The protein expressions of XPO5 in 92 specimens of HCC and paired adjacent liver tissue were determined by Western blot and immunohistochemical staining, respectively. The relations of XPO5 expression level with the clinicopathologic features and prognosis of HCC patients were determined by statistical analyses.

Results: The expression levels of XPO5 protein in HCC tissue was markedly higher than that in adjacent liver tissue. The XPO5 expression was significantly associated with the tumor size, degree of differentiation, clinical stage, distant metastasis and liver cirrhosis of the patients (all $P<0.05$). The 1- and 5-year disease-free survival rates and 1- and 5-year overall survival rates in patients with high XPO5 expression were significantly lower than

收稿日期: 2018-08-28; 修订日期: 2018-12-11。

作者简介: 陈嘉飞, 福建省莆田市第一医院副主任医师, 主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通信作者: 王金桂, Email: jiafeichen890@aliyun.com

those with low XPO5 expression (46.8% vs.78.5%, 20.3% vs. 37.4%; 75.9% vs. 91.2%, 36.1% vs. 58.8%, all $P<0.05$). High XPO5 expression was an independent risk factor for either disease-free survival and overall survival in HCC patients ($P=0.036$; $P=0.013$).

Conclusion: XPO5 expression is increased in HCC tissue, and is associated with the malignant profiles of HCC and unfavorable outcomes of the patients.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Karyopherins; Prognosis; Risk Factors

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是常见的致死性肿瘤, 据报道每年有约750 000新发HCC病例, 过去几十年随着诊断技术和手术的进步, HCC患者的预后有一定提高, 但5年生存率也仅有26%^[1]。肝硬化及乙肝病毒导致的慢性炎症是导致HCC发生的主要因素^[2]。目前, 大部分HCC患者在确诊前已经发展为远处转移, 只有少部分患者具有有效的治疗手段^[3]。因此, 研究HCC发生发展机制, 寻找新的早期诊断和预后指标仍是研究的重点。

输出蛋白5 (exportin 5, XPO5) 是一类在大多数生物体内非编码小RNA前体 (pre-miRNA) 转运受体所必须的受体蛋白, 主要负责转运pre-miRNA从细胞核进入到细胞质^[4-5]。据报道^[6], 碳末端的突变引起XPO5蛋白失活导致包括结肠癌、胃癌和子宫内膜癌中微卫星不稳定性。有研究^[7-9]表明XPO5基因3'端非翻译区的rs11077单核苷酸多态性会增加肾癌、结肠癌的患病风险, 并与非小细胞肺癌患者预后显著相关。这些研究结果提示, XPO5基因可能参与调控肿瘤的发生发展。然而XPO5蛋白在HCC中的表达及其与临床病理特征间的关系尚不清楚。本文通过研究XPO5蛋白在HCC组织中的表达, 探讨了XPO5蛋白表达与HCC患者临床病理因素间的关系及对预后的影响。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集2014年1月—2015年6月在我院手术切除的HCC患者标本。纳入标准: (1) 具有详细完整的临床病例信息; (2) 所有病例均由病理医师确诊为HCC; (3) 术前未经放化疗; (4) 所有患者均行切除术, 且切缘为阴性。剔除标准: 病例随访资料或临床病例信息不全者。手术后通过电话或门诊随

访获得肿瘤复发和总生存时间, 随访到2018年6月截止, 共得到HCC标本92例。组织标本经手术切除后迅速分块, 部分经过福尔马林固定后包埋于石蜡中, 一部分放入-80℃冰箱保存备用。采用液氮研磨法提取标本中蛋白行Western blot实验。通过石蜡切片制作4 μm切片行免疫组化检测XPO5蛋白在组织样本中的表达。

1.2 主要试剂

总蛋白提取试剂RIPA裂解液、蛋白酶抑制剂、BCA蛋白浓度测定试剂盒、SDS-PAGE凝胶配制试剂盒及电泳溶液、超敏ECL化学发光试剂盒均购自上海碧云天生物技术有限公司。GAPDH兔抗人单抗、XPO5兔抗人单抗、山羊抗兔HRP偶联标记的二抗均购于美国Cell Signaling Technology公司。免疫组化MaxVision™试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.3 Western blot 检测

-80℃冰箱冻存的组织标本经研磨后加入RIPA裂解液提取蛋白, 采用BCA法测定蛋白浓度, 取相同总量 (30 μg) 蛋白加入等体积2×电泳加样缓冲液煮沸10 min。经SDS-PAGE凝胶电泳分离后, 浓缩胶50 min, 分离胶1 h, 转印到PVDF膜。5%脱脂奶粉封闭30 min后, 加入XPO5 (1:300) 或者GAPDH (1:300) 一抗4℃孵育过夜, 室温下漂洗3次。37℃孵育辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的二抗1 h, 漂洗3次后, 采用ECL化学发光试剂盒显影蛋白条带。

1.4 免疫组化检测

免疫组化实验步骤按免疫组化试剂盒说明书步骤进行。组织石蜡切片于67℃烘片2 h, 经二甲苯和梯度酒精脱蜡至水。抗原修复方法采用柠檬酸盐缓冲液微波煮沸修复, 自然冷却后加入阻断剂阻断内源性过氧化物酶活性, PBST清洗3次。3% BSA封闭1 h后直接滴加XPO5一抗稀

释液 (1:300), 4 °C 孵育过夜, 漂洗 3 次。37 °C 孵育二抗 1 h, PBST 清洗 3 次。DAB 显色试剂显色, 当目标蛋白出现显色且相对较弱时终止显色。根据阳性细胞百分比及显色深浅分级, 表达强度用组织学评分 ($\sum p_i$) 表示: p 代表同一染色强度细胞所占计数细胞百分数 (即阳性细胞百分率), 无细胞显色或阳性细胞百分数 < 5% 为 0, 5%~35% 细胞显色为 1, 36%~65% 细胞显色为 2, > 66% 细胞显色为 3; i 代表细胞浆显色深浅或染色强度, 不显色或显色不清为 0, 浅黄色为 1, 棕黄色为 2, 深褐色为 3。将所有 HCC 组织标本按评分高低分为高表达组及低表达组, 即评分总和 ≤ 3 分为低表达组, > 3 分为高表达组。

1.5 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件, 实验数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 统计处理采用独立 t 检验对组间进行比较; 计数资料采用 χ^2 检验。患者总生存率和无瘤生存率均采用 Kaplan-Meier 分析, 单因素和多因素分析采用 Cox 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

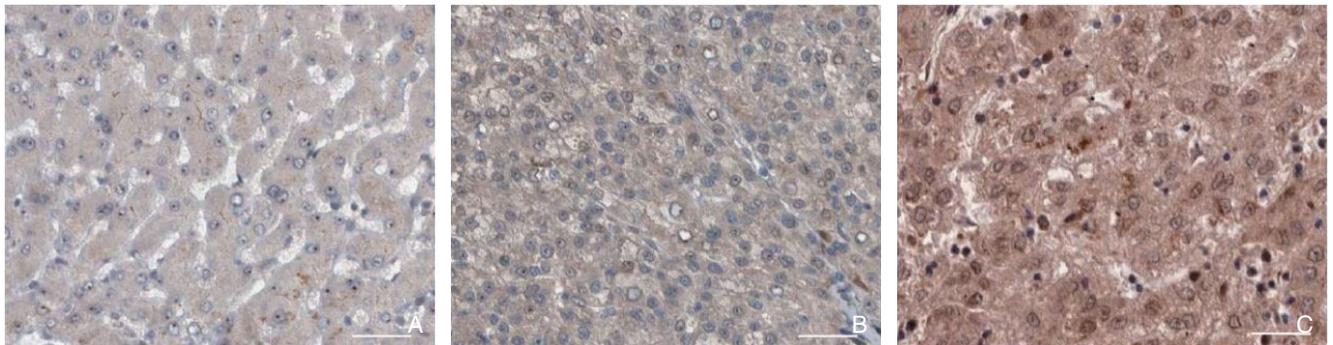


图 2 免疫组化 XPO5 蛋白表达 ($\times 100$) A: 正常肝组织; B: HCC 组织 XPO5 低表达; C: HCC 组织 XPO5 高表达
Figure 2 Immunohistochemistry staining for XPO5 protein expression ($\times 100$) A: Normal liver tissue; B: HCC tissue with low XPO5 expression; C: HCC tissue with high XPO5 expression

2.3 XPO5 蛋白表达水平与 HCC 临床病理因素的关系

XPO5 蛋白表达水平与患者性别、年龄、血清 AFP 水平、HbsAg 及血管浸润、肿瘤部位和血管浸润无关 (均 $P > 0.05$), 与肿瘤大小、分化程度、临床分期、远处转移及肝硬化有关 (均 $P < 0.05$) (表 1)。

2 结果

2.1 Western blot 检测 XPO5 在 HCC 组织中的表达

Western blot 检测结果显示, XPO5 蛋白在 HCC 组织中的表达量均高于其对应癌旁组织 (图 1)。

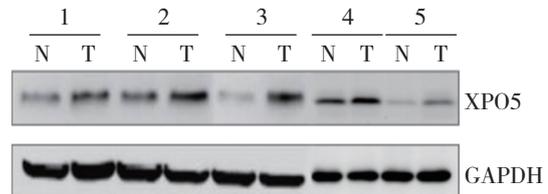


图 1 Western blot 检测 XPO5 蛋白表达 N: 癌旁组织; T: HCC 组织

Figure 1 XPO5 protein expression determined by Western blot N: Adjacent tissues; T: HCC tissue

2.2 免疫组化检测 XPO5 在 HCC 组织中的表达

免疫组化示, 正常肝组织中 XPO5 表达强度低, 其完全定位在细胞质中 (图 2A); 在 HCC 组织中, XPO5 整体表达高于正常组织。其中 XPO5 低表达组织其主要定位在细胞浆, 少部分有细胞核表达 (图 2B); 而在 XPO5 高表达组织, XPO5 除了定位在细胞质中, 细胞核也出现表达 (图 2C)。

2.4 XPO5 表达水平与 HCC 患者预后间的关系

XPO5 低表达组 1、5 年无瘤生存率高于高表达组 (78.5% vs. 46.8%, 37.4% vs. 20.3%, 均 $P < 0.01$); XPO5 低表达组 1、5 年总生存率高于高表达组 (91.2% vs. 75.9%, 58.8% vs. 36.1%, 均 $P < 0.01$) (图 3)。

表 1 XPO5 表达与 HCC 患者临床病理特征的关系 [n (%)]

Table 1 Relations of XPO5 expression with clinicopathologic features of HCC patients [n (%)]

参数	低表达组 (n=40)	高表达组 (n=52)	P	参数	低表达组 (n=40)	高表达组 (n=52)	P
性别				分化程度			
男	28 (70.0)	35 (67.3)	0.782	高、中分化	23 (57.5)	17 (32.7)	0.017
女	12 (30.0)	17 (32.7)		低、未分化	17 (42.5)	35 (67.3)	
年龄 (岁)				临床分期			
≤ 50	18 (45.0)	30 (57.7)	0.226	I、II	20 (50.0)	15 (28.8)	0.038
> 50	22 (55.0)	22 (42.3)		III、IV	20 (50.0)	37 (71.2)	
HbsAg				远处转移			
阴性	8 (20.0)	11 (21.2)	0.892	无	28 (70.0)	15 (28.8)	<0.01
阳性	32 (80.0)	41 (78.8)		有	12 (30.0)	37 (71.2)	
肿瘤大小 (cm)				肝硬化			
≤ 5	17 (42.5)	10 (19.2)	0.015	无	13 (32.5)	5 (9.6)	<0.01
> 5	23 (57.5)	42 (80.0)		有	27 (67.5)	47 (90.4)	
AFP (ng/mL)				血管浸润			
≤ 20	22 (55.0)	25 (48.1)	0.510	无	18 (45.0)	17 (32.7)	0.228
> 20	18 (45.0)	27 (51.9)		有	22 (55.0)	35 (67.3)	

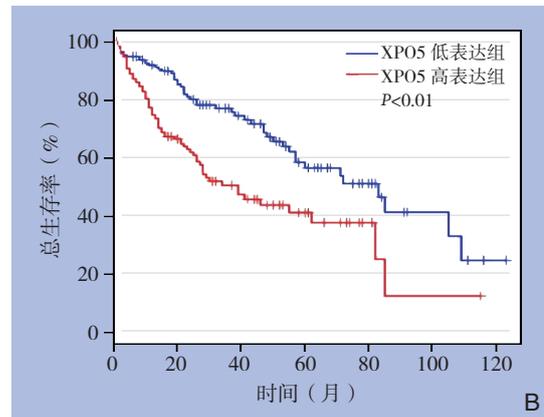
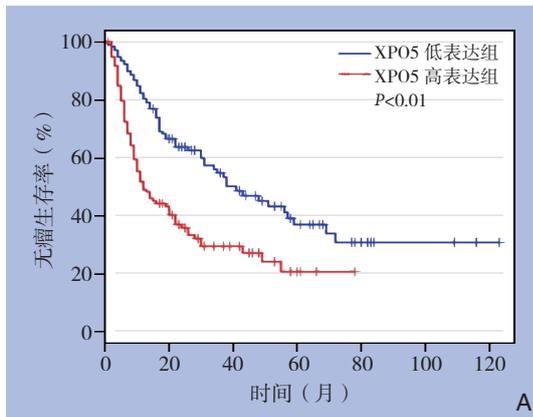


图 3 不同 XPO5 表达水平 HCC 患者的生存曲线

Figure 3 The survival curves of HCC patients with different XPO5 expression levels

2.5 影响 HCC 患者无瘤生存及总生存的危险因素分析

单因素和多因素 Cox 风险回归模型分析示, 血管浸润 (P=0.032)、远处转移 (P=0.025) 及 XPO5 表达 (P=0.036) 均是影响 HCC 患者

无瘤生存的独立危险因素 (表 2); 临床分期 (P=0.012)、远处转移 (P=0.028) 及 XPO5 表达 (P=0.013) 是影响 HCC 患者总生存的独立危险因素 (表 3)。

表 2 单因素及多因素分析 HCC 患者无瘤生存期相关的危险因素

Table 2 Univariate and multivariate analysis of risk factors for disease-free survival in HCC patients

临床病理因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
性别 (男 / 女)	1.234 (0.635~2.423)	0.501	—	—
年龄 (>50 岁 / ≤ 50 岁)	1.013 (0.662~1.989)	0.736	—	—
肿瘤大小 (>5 cm / ≤ 5 cm)	1.817 (1.078~2.938)	0.026	1.019 (0.911~1.321)	0.198
HbsAg 抗原 (阳性 / 阴性)	1.023 (0.980~1.069)	0.303	—	—
AFP 水平 (>20 ng/mL / ≤ 20 ng/mL)	1.232 (0.743~2.054)	0.367	—	—
分化程度 (低、未 / 高、中)	1.118 (0.780~1.701)	0.182	—	—
临床分期 (III、IV / I、II)	1.888 (1.642~2.473)	0.038	1.166 (0.872~1.667)	0.383
远处转移 (有 / 无)	1.286 (1.031~1.792)	<0.01	1.446 (1.142~2.028)	0.025
肝硬化 (有 / 无)	1.238 (0.948~1.628)	0.044	1.321 (0.821~1.738)	0.258
血管浸润 (有 / 无)	1.849 (1.343~2.558)	0.035	1.903 (1.098~4.229)	0.032
XPO5 表达 (高 / 低)	1.883 (1.422~2.692)	<0.01	1.478 (1.136~2.018)	0.036

表 3 单因素及多因素分析 HCC 患者总生存期相关的危险因素

Table 3 Univariate and multivariate analysis of risk factors for overall survival of HCC patients

临床病理因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
性别 (男 / 女)	1.225 (0.728~1.663)	0.392	—	—
年龄 (>50 岁 / ≤ 50 岁)	0.923 (0.812~1.312)	0.728	—	—
肿瘤大小 (>5 cm / ≤ 5 cm)	1.452 (1.210~1.891)	0.011	1.721 (1.012~2.34)	0.057
HbsAg 抗原 (阳性 / 阴性)	1.451 (1.018~1.916)	0.045	1.231 (0.718~1.731)	0.088
AFP 水平 (>20 ng/mL / ≤ 20 ng/mL)	1.324 (1.212~1.492)	0.821	—	—
分化程度 (低、未 / 高、中)	1.122 (0.837~1.331)	0.081	—	—
临床分期 (III、IV/I、II)	1.821 (1.421~2.821)	<0.01	1.63 (1.338~2.671)	0.012
远处转移 (有 / 无)	1.644 (1.256~2.335)	0.015	1.521 (1.222~2.313)	0.028
肝硬化 (有 / 无)	1.888 (1.228~2.555)	0.021	1.212 (1.012~1.442)	0.078
血管浸润 (有 / 无)	1.212 (0.884~1.686)	0.578	—	—
XPO5 表达 (高 / 低)	1.921 (1.532~2.836)	0.017	1.638 (1.362~2.153)	0.013

3 讨论

HCC的发病存在明显的地域差异,在东亚国家包括中国和南非发病率尤其高^[10]。在过去几十年, HCC手术切除后5年复发率高达50%~70%,导致HCC患者生存率仍很低^[11-12]。

miRNA是一类非编码蛋白质的RNA,通过结合靶基因的mRNA导致其降解从而抑制基因表达^[13-14]。miRNA的生物学合成过程涉及到多个步骤,包括由RNA聚合酶II对原miRNA (pri-miRNA)的转录, Droscha对pri-miRNA的剪切成pre-miRNA,再由XPO5将pre-miRNA由细胞核转运到细胞质中,经过Dicer酶的加工形成成熟的miRNA发挥基因沉默功能^[15]。XPO5属于核转运蛋白β家族成员,其主要功能是将pre-miRNA从细胞核转运到细胞质中;XPO5在多种底物的核浆运输中发挥重要功能^[5]。在细胞周期中,XPO5通过依赖于磷脂酰肌醇3-激酶转录后机制迅速提高细胞整体miRNA水平,抑制XPO5导致细胞增殖受抑制^[16]。除了转运pre-miRNA外,有研究^[17-19]证明XPO5还涉及到一些RNA结合蛋白的转运,比如Staufen同系物2、白介素增强结合因子3及核糖体60s亚基的运输。Lee等^[20]发现,当XPO5功能异常后,相比于正常细胞系和组织,在肿瘤细胞系和组织中存在大量miRNA基因转录成pre-miRNA,但并不能形成成熟的miRNA。XPO5在肿瘤中异常表达也有报道,比如Chiose等^[21]发现XPO5在前列腺癌中高表达,Varambally等^[22]也同样发现XPO5高表达于前列腺癌组织中,并与肿瘤转移相关。本研究发现,XPO5在HCC组织中的表达显著高于癌旁组织,这与之前在其他肿瘤中的报道^[8-9]一致。然而,也有文献^[23]报道XPO5在支气管肺泡

癌中呈低表达状态。这种在不同肿瘤中的表达差异可能跟肿瘤特异性有关。Shigeyasu等^[24]也发现XPO5在结肠癌组织中表达量显著升高,且XPO5高表达与患者恶性临床病理特征和预后差显著相关。本研究结合临床病理特征分析也同样发现,高表达XPO5的HCC患者与恶性临床病理因素呈正相关。Cox风险比例回归模型单因素和多因素分析提示,XPO5可作为判断HCC患者术后肿瘤复发和预后不良的独立风险因子。

Sun等^[25]研究发现细胞外调节蛋白激酶的激活能够磷酸化XPO5,磷酸化的XPO5其构象发生改变,转运pre-miRNA的能力下降,导致细胞整体miRNA的水平下降并促进肿瘤发生。本研究仅限于XPO5表达与HCC患者临床病理参数的关联性研究,根据本研究结果发现XPO5在HCC中起到促进肿瘤进展的作用。结合之前的报道我们推测,在HCC中XPO5过表达的原因和可能的促癌功能有以下几点。首先,XPO5可能存在基因突变导致翻译的蛋白功能丧失,HCC细胞会通过高表达该基因企图来弥补这部分丧失的功能;其次,HCC细胞高表达XPO5导致合成转运的促进肿瘤发生发展的miRNA更快的生物合成,加速肿瘤进展。

综上,XPO5在HCC组织中呈高表达,并与患者恶性病理特征及预后差相关。XPO5蛋白表达水平可作为判断HCC患者术后肿瘤复发和不良预后的重要指标,进一步深入研究XPO5在HCC中的作用机制将有望为寻找新的治疗靶点提供理论基础。

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. doi: 10.3322/caac.21492.
- [2] West J, Card TR, Aithal GP, et al. Risk of hepatocellular carcinoma among individuals with different aetiologies of cirrhosis: a population-based cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(7):983–990. doi: 10.1111/apt.13961.
- [3] Sun HZ, Song YL, Wang XY. Effects of Different Anesthetic Methods on Cellular Immune and Neuroendocrine Functions in Patients With Hepatocellular Carcinoma Before and After Surgery[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6):1175–1182. doi: 10.1002/jcla.22000.
- [4] Katahira J, Yoneda Y. Nucleocytoplasmic transport of microRNAs and related small RNAs[J]. *Traffic*, 2011, 12(11):1468–1474. doi: 10.1111/j.1600-0854.2011.01211.x.
- [5] Yi R, Qin Y, Macara IG, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs[J]. *Genes Dev*, 2003, 17(24):3011–3016. doi: 10.1101/gad.1158803.
- [6] Melo SA, Moutinho C, Roperio S, et al. A genetic defect in exportin-5 traps precursor microRNAs in the nucleus of cancer cells[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(4):303–315. doi: 10.1016/j.ccr.2010.09.007.
- [7] Horikawa Y, Wood C G, Yang H, et al. Single nucleotide polymorphisms of microRNA machinery genes modify the risk of renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23):7956–7962. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1199.
- [8] Guo Z, Wang H, Li Y, et al. A microRNA-related single nucleotide polymorphism of the XPO5 gene is associated with survival of small cell lung cancer patients[J]. *Biomed Rep*, 2013, 1(4):545–548. doi: 10.3892/br.2013.92.
- [9] Cho SH, Ko JJ, Kim JO, et al. 3'-UTR Polymorphisms in the MiRNA Machinery Genes DROSHA, DICER1, RAN, and XPO5 Are Associated with Colorectal Cancer Risk in a Korean Population[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0131125. doi: 10.1371/journal.pone.0131125.
- [10] Venook AP, Papandreou C, Furuse J, et al. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective[J]. *Oncologist*, 2010, 15(Suppl 4):5–13. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S4-05.
- [11] Joliat GR, Allemann P, Labgaa I, et al. Treatment and outcomes of recurrent hepatocellular carcinomas[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2017, 402(5):737–744. doi: 10.1007/s00423-017-1582-9.
- [12] Zheng J, Kuk D, Gönen M, et al. Actual 10-year survivors after resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(5):1358–1366. doi: 10.1245/s10434-016-5713-2.
- [13] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3):203–222. doi: 10.1038/nrd.2016.246.
- [14] Berindan-Neagoe I, Monroig P C, Pasculli B, et al. MicroRNAome genome: a treasure for cancer diagnosis and therapy[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(5):311–336. doi: 10.3322/caac.21244.
- [15] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay[J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9):597–610. doi: 10.1038/nrg2843.
- [16] Iwasaki YW, Kiga K, Kayo H, et al. Global microRNA elevation by inducible Exportin 5 regulates cell cycle entry[J]. *RNA*, 2013, 19(4):490–497. doi: 10.1261/rna.036608.112.
- [17] Macchi P, Brownawell AM, Grunewald B, et al. The brain-specific double-stranded RNA-binding protein Staufen2: nucleolar accumulation and isoform-specific exportin-5-dependent export[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(30):31440–31444. doi: 10.1074/jbc.C400226200.
- [18] Gwizdek C, Ossareh-Nazari B, Brownawell AM, et al. Minihelix-containing RNAs mediate exportin-5-dependent nuclear export of the double-stranded RNA-binding protein ILF3[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(2):884–891. doi: 10.1074/jbc.M306808200.
- [19] Wild T, Horvath P, Wyler E, et al. A protein inventory of human ribosome biogenesis reveals an essential function of exportin 5 in 60S subunit export[J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(10):e1000522. doi: 10.1371/journal.pbio.1000522.
- [20] Lee EJ, Baek M, Gusev Y, et al. Systematic evaluation of microRNA processing patterns in tissues, cell lines, and tumors[J]. *RNA*, 2008, 14(1):35–42. doi: 10.1261/rna.804508.
- [21] Chiosea S, Jelezcova E, Chandran U, et al. Up-regulation of dicer, a component of the MicroRNA machinery, in prostate adenocarcinoma[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(5):1812–1820. doi: 10.2353/ajpath.2006.060480.
- [22] Varambally S, Yu J, Laxman B, et al. Integrative genomic and proteomic analysis of prostate cancer reveals signatures of metastatic progression[J]. *Cancer Cell*, 2005, 8(5):393–406. doi: 10.1016/j.ccr.2005.10.001.
- [23] Chiosea S, Jelezcova E, Chandran U, et al. Overexpression of Dicer in precursor lesions of lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5):2345–2350. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3533.
- [24] Shigeyasu K, Okugawa Y, Toden S, et al. Exportin-5 functions as an oncogene and a potential therapeutic target in colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(5):1312–1322. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1023.
- [25] Sun HL, Cui R, Zhou J, et al. ERK Activation Globally Downregulates miRNAs through Phosphorylating Exportin-5[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(5):723–736. doi: 10.1016/j.ccell.2016.10.001.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 陈嘉飞, 周武汉, 王金桂. 输出蛋白5的表达与肝细胞癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(1):64–69. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.009

Cite this article as: Chen JF, Zhou WH, Wang JG. Connection of exportin 5 expression to clinicopathologic characteristics and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(1):64–69. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.009