



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.010  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.010  
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(7):840-847.

· 基础研究 ·

## 肝细胞癌中 miR-942-5p 的表达及其与患者恶性特征及不良预后的关系

丁球<sup>1</sup>, 莫缓柳<sup>2</sup>, 鲜瑶<sup>3</sup>, 涂康生<sup>2</sup>

(西安交通大学第一附属医院 1. 麻醉科 2. 肝胆外科 3. 营养科, 陕西 西安 710061)

### 摘要

**目的:** 探讨微小 RNA-942-5p (miR-942-5p) 在肝细胞癌 (HCC) 组织中的表达及其功能。

**方法:** 用实时定量 PCR 检测西安交通大学第一附属医院样本库保存的 73 例 HCC 组织和对应癌旁组织中 miR-942-5p 的表达。分析 miR-942-5p 表达与 HCC 患者临床病理资料的关系, 同时分析 TCGA 数据库中 miR-942-5p 表达与 HCC 患者总生存率的关系。Transwell 小室检测干扰 miR-942-5p 表达后 HCC 细胞迁移和侵袭能力的变化, StarBase V3.0 网站和荧光素酶报告基因质粒预测分析 miR-942-5p 的下游靶点, 并用 Western blot 验证。

**结果:** miR-942-5p 表达量在 HCC 组织中明显高于对应癌旁组织 (2.390 vs. 1.764,  $P < 0.05$ )。miR-942-5p 表达量与 HCC 患者肿瘤数目、血管浸润和临床分期明显有关 (均  $P < 0.05$ )。miR-942-5p 高表达 HCC 患者总生存率明显低于 miR-942-5p 低表达 HCC 患者 (19.535% vs. 53.873%,  $P < 0.05$ )。沉默 miR-942-5p 表达后, 肝癌 HCCLM3 和 MHCC97H 细胞迁移和侵袭能力明显减弱 (均  $P < 0.05$ )。预测与分析结果显示, 扣针蛋白 5 (FBLN5) 是 miR-942-5p 的直接下游靶点 ( $P < 0.05$ ), 沉默 miR-942-5p 表达导致 HCCLM3 和 MHCC97H 细胞中 FBLN5 表达增加。

**结论:** miR-942-5p 在 HCC 组织中表达异常升高并与恶性临床特征和不良预后密切相关, 机制可能与 miR-942-5p 抑制 FBLN5 表达促进 HCC 细胞迁移和侵袭有关。

### 关键词

癌, 肝细胞; 微 RNAs; 扣针蛋白 5; 肿瘤浸润; 预后  
中图分类号: R735.7

## Expression of microRNA-942-5p in hepatocellular carcinoma and its relations with malignant feature and unfavorable outcomes of the patients

DING Lu<sup>1</sup>, MO Huanye<sup>2</sup>, XIAN Yao<sup>3</sup>, TU Kangsheng<sup>2</sup>

(1. Department of Anesthesiology 2. Department of Hepatobiliary Surgery 3. Department of Nutrition, the First Affiliated Hospital, Xian Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the expression of microRNA-942-5p (miR-942-5p) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissue and its functions.

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81773123)。

**收稿日期:** 2019-03-08; **修订日期:** 2019-06-19。

**作者简介:** 丁球, 西安交通大学第一附属医院住院医师, 主要从事恶性肿瘤发生发展机制方面的研究。

**通信作者:** 涂康生, Email: tks0912@foxmail.com

**Methods:** The expressions of miR-942-5p in 73 specimens of HCC tissue and paired tumor-adjacent tissue stored in the specimen bank of the First Affiliated Hospital, Xian Jiaotong University were determined by real-time quantitative PCR, and the relations of miR-942-5p expression with clinicopathologic parameters of HCC patients were analyzed. Meanwhile, the relationship between miR-942-5p expression and overall survival of HCC patients was identified by analyzing TCGA database. The changes in migration and invasion abilities of HCC cells after miR-942-5p expression interference were observed by Transwell assay. The downstream target of miR-942-5p was predicted and identified by using StarBase V3.0 database and Luciferase reporter assay, and then validated by Western blot.

**Results:** The miR-942-5p expression in HCC tissues was significantly higher than that in tumor-adjacent tissue (2.390 vs. 1.764,  $P < 0.05$ ). The expression level of miR-942-5p was significantly associated with the number of lesions, vascular invasion and tumor stage of HCC patients (all  $P < 0.05$ ). The overall survival rate of HCC patients with high miR-942-5p expression was significantly lower than HCC patients with low miR-942-5p expression (19.535% vs. 53.873%,  $P < 0.05$ ). After silencing the miR-942-5p expression, the migration and invasion abilities of liver cancer HCCLM3 and MHCC97H cells were significantly weakened (both  $P < 0.05$ ). The results of prediction and analysis showed that fibulin 5 (FBLN5) was a direct downstream target of miR-942-5p ( $P < 0.05$ ). Knockdown of the miR-942-5p expression led to increased expression of FBLN5 in HCCLM3 and MHCC97H cells.

**Conclusion:** The miR-942-5p expression is aberrantly up-regulated in HCC tissue and its overexpression is closely related to the malignant clinical features and poor prognosis. The mechanism may probably be responsible for miR-942-5p inhibiting FBLN5 expression and then promoting migration and invasion of HCC cells.

#### Key words

Carcinoma, Hepatocellular; MicroRNAs; Fibulin 5; Neoplasm Invasiveness; Prognosis

**CLC number:** R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界上最常见和最具侵袭性的人类恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。HCC预后不良和高复发率主要是由于肝内和肝外转移的高发生率<sup>[2]</sup>。转移是一个复杂的过程,许多细胞内在成分和外在微环境因素影响HCC细胞的转移潜能<sup>[3]</sup>。然而,介导HCC侵袭转移的潜在分子机制仍然很不清楚。微小RNA (microRNA, miRNA) 是一类长度约22~24个核苷酸的小型非编码RNA分子,它们通过靶向mRNA降解和翻译抑制参与基因表达的转录后调控<sup>[4-5]</sup>。越来越多的研究发现miRNA在不同的生理和病理学过程发挥关键作用,如细胞增殖、分化、凋亡和细胞周期进程<sup>[6-8]</sup>。笔者既往研究发现miR-876-5p在HCC组织中表达降低,其通过靶向抑制BCL6共抑制因子样蛋白1 (BCL-6 corepressor-like-1, BCORL1) 阻断上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和HCC细胞侵袭<sup>[9]</sup>。另外miR-1468通过激活过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ ) 介导的Akt信号通路促进HCC进展<sup>[10]</sup>。

miR-942-5p是一个新近发现的肿瘤相关miRNA,其在乳腺癌患者血清标本中表达显著高于健康对照组<sup>[11]</sup>。miR-942-5p通过下调干扰素刺激基因12a (interferon stimulated gene 12a, ISG12a) 减少肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 诱导的肿瘤细胞凋亡<sup>[12]</sup>。另外,miR-942-5p通过激活Wnt/ $\beta$ 连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号通路促进食管鳞状细胞癌中的肿瘤干细胞样特征<sup>[13]</sup>。然而miR-942-5p在HCC中的表达和功能国内外尚未见报道。本研究检测miR-942-5p在HCC及癌旁组织中的表达,分析miR-942-5p表达与HCC临床病理特征及患者生存率的相关性,通过分子生物学实验明确miR-942-5p在HCC中的功能及其潜在机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例资料

收集2017年1月—2017年12月西安交通大学第一

附属医院肝胆外科组织样本库保存的手术切除HCC及对应癌旁组织(距离肿瘤边缘 $\geq 2$  cm)标本73例。收集的样本均经病理学确认,组织标本最初在液氮中快速冷冻,然后在 $-80$  °C下储存直至使用。所有患者均签署了书面知情同意书,本研究经西安交通大学第一附属医院伦理委员会审核批准。

## 1.2 主要材料

HCC细胞株HCCLM3和MHCC97H以及HEK293T细胞均由本实验室保存。DMEM高糖培养基、胎牛血清、TRIzol试剂、Lipofectamine 2000、反转录试剂盒购自美国Thermo Fisher Scientific公司;0.25%胰酶-EDTA购自美国Hyclone公司;青霉素、链霉素溶液和二抗羊抗鼠IgG购自美国Sigma公司;miR-942-5p mimics/inhibitors、阴性对照及miR-942-5p PCR引物购自广州锐博生物技术有限公司;All-in-One™ miRNA qPCR定量检测试剂盒和含有3'UTR FBLN5的荧光素酶报告载体购自广州复能基因有限公司;Transwell小室及六孔板购自美国Corning公司;Matrigel基质胶购自美国BD Biosciences公司;RIPA蛋白裂解液购自上海碧云天公司;BCA蛋白定量试剂盒购自美国Bio-Rad公司;PVDF膜和ECL发光液购自美国Millipore公司;FBLN5抗体购自美国R&D Systems公司;GAPDH抗体购自美国United States Biological公司;定点突变试剂盒购自美国Agilent Technologies公司。

## 1.3 实验方法

**1.3.1 细胞转染** 取对数生长期的HCCLM3及MHCC97H细胞,按 $2 \times 10^5$ 个细胞每孔接种于六孔板中,待细胞贴壁后根据Lipofectamine 2000说明书转染等量(50 nmol/L)的miR-942-5p抑制物和阴性对照序列。转染48 h后实时定量PCR和Western blot分别检测miR-942-5p表达和FBLN5蛋白表达。

**1.3.2 实时定量PCR检测** 用TRIzol试剂从组织和培养的细胞中提取总RNA,使用反转录试剂盒将总RNA逆转录成cDNA,has-miR-942-5p引物序列 RT: 5'-GTC GTA TCC AGT GCA GGG TCC GAG GTA TTC GCA CTG GAT ACG ACC ACA T-3'; F: 5'-GCC CGC TCT TCT CTG TTT TGG C-3', R: 5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'; U6引物序列 RT: 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'; F: 5'-GCT TCG GCA GCA CAT ATA CTA AAA

T-3', R: 5'-CGC TTC ACG AAT TTG CGT GTC AT-3'。参照All-in-One™ miRNA qPCR定量检测试剂盒说明书,应用美国ABI Prism® 7300型荧光定量PCR系统进行PCR反应,每个模板设3个复孔,取平均CT值,以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算miR-942-5p的相对表达量。

**1.3.3 Western blot** 使用RIPA缓冲液裂解来自培养细胞的总蛋白质,BCA法定量蛋白浓度,取等量总蛋白加入 $2 \times$ 上样缓冲液后 $100$  °C煮沸5 min。将蛋白质在10%SDS聚丙烯酰胺凝胶上完全电泳,并转移到PVDF膜上。将膜用5%脱脂牛奶封闭2 h,将膜与一抗(FBLN5, 1:1 000; GAPDH, 1:5 000)在 $4$  °C温育过夜,然后将膜与二抗(1:1 000)室温孵育1~2 h,ECL发光液显影,应用Amersham™ Imager 600凝胶成像仪拍照。

**1.3.4 miR-942-5p在HCC中的生存率分析** 应用OncoLnc网站(<http://www.oncolnc.org/>)平台分析TCGA数据库中miR-942-5p与HCC患者预后的相关性,OncoLnc网站建议对于样本量较大的肿瘤数据,推荐比较表达前1/3和后1/3的样本数据。因此,采用Kaplan-Meier分析miR-942-5p表达水平前33%的HCC患者( $n=119$ )和后33%的HCC患者( $n=119$ )的生存时间。

**1.3.5 Transwell实验** 使用Transwell小室测定HCC细胞的迁移和侵袭能力。针对细胞迁移测定,小室的上层和下层由具有 $8 \mu\text{m}$ 孔的聚碳酸酯膜隔开,在小室底部加入含10%FBS的DMEM作为化学引诱剂,将 $5 \times 10^4$ 个转染后HCC细胞经无血清培养基混悬并接种在小室上层,然后将小室在 $37$  °C下含有5%CO<sub>2</sub>的潮湿培养箱中孵育24 h,迁移到膜下侧的细胞用0.1%结晶紫染色,显微镜下拍照和计数。针对细胞侵袭测定,Matrigel基质胶按1:8稀释加入小室上室面,其余操作同上。

**1.3.6 荧光素酶报告基因实验** 根据定点突变试剂盒说明书突变野生型3'UTR-FBLN5中潜在的miR-942-5p结合位点,构建携带突变型3'UTR-FBLN5的荧光素酶报告基因质粒。HEK293T细胞以 $3.5 \times 10^4$ /孔的细胞密度接种在六孔板中,待融合度达到80%后,用miR-942-5p mimics或阴性对照和含有野生型3'UTR-FBLN5或突变型3'UTR-FBLN5的荧光素酶报告基因质粒(1 mg/孔)瞬时共转染细胞,根据双荧光素酶报告基因检测系统说明书在转染48 h后测量萤火虫和海肾荧光素酶

活性,将荧光素酶活性标准化为海肾荧光素酶活性。

#### 1.4 统计学处理

实验结果采用GraphPad Prism 6.0软件进行统计学处理。组间比较采用Student's-*t*检验,使用Kaplan-Meier方法绘制总体存活曲线,并进行Log-rank分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 miR-942-5p 在 HCC 和癌旁组织中的表达

应用实时定量PCR检测73例HCC和癌旁组织中miR-942-5p的表达水平,结果显示miR-942-5p在HCC组织中的表达明显高于对应的癌旁组织[ $(2.390 \pm 1.495)$  vs.  $(1.764 \pm 0.987)$ ,  $P = 0.0033$ ] (图1)。

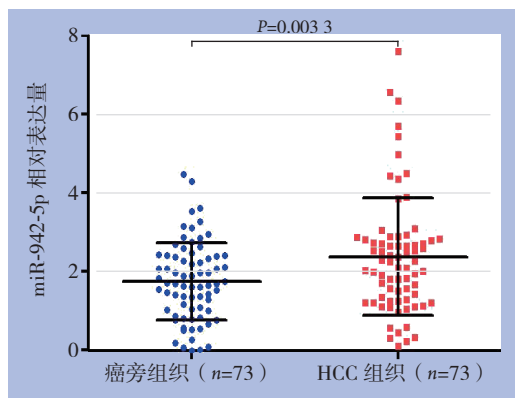


图1 miR-942-5p 在 HCC 和癌旁组织中的表达

Figure 1 The expressions of miR-942-5p in HCC tissue and tumor-adjacent tissue

### 2.2 miR-942-5p 表达与 HCC 患者临床病理特征的关系

根据miR-942-5p在73例HCC组织中的中位表达水平,将HCC患者分为miR-942-5p高表达组( $n=37$ )和低表达组( $n=36$ ),统计学分析miR-942-5p表达与HCC患者临床病理特征的相关性,结果显示,miR-942-5p在多个肿瘤( $\geq 2$ )、有血管浸润和高TNM分期(III+IV)的HCC组织中表达水平明显高于单个肿瘤、无血管浸润和低TNM分期(I+II)期的HCC组织( $P < 0.05$ );而miR-942-5p表达与患者性别、年龄、HBsAg状态、AFP水平、肿瘤大小、肝硬化和Edmondson-Steiner分级无明显关系(均 $P > 0.05$ ) (表1)。

表1 miR-942-5p 表达与 HCC 患者临床病理特征的关系 [n (%)]

Table 1 Relations of miR-942-5p expression with clinicopathologic features of HCC patients [n (%)]

参数	低表达组 (n=36)	高表达组 (n=37)	P
年龄(岁)			
≤ 50	16 (44.5)	12 (32.4)	0.291
> 50	20 (55.5)	25 (67.8)	
性别			
男	30 (83.3)	29 (78.4)	0.591
女	6 (16.7)	8 (21.6)	
HBsAg			
阴性	6 (16.7)	5 (13.5)	0.707
阳性	30 (83.3)	32 (86.5)	
AFP (ng/mL)			
≤ 20	13 (36.1)	9 (24.3)	0.273
> 20	23 (63.9)	28 (75.7)	
肿瘤大小 (cm)			
≤ 5	20 (55.5)	13 (35.1)	0.080
> 5	16 (44.5)	24 (61.9)	
肿瘤数目			
1	33 (91.7)	27 (73.0)	0.037
≥ 2	3 (8.3)	10 (27.0)	
肝硬化			
无	10 (27.8)	7 (18.9)	0.189
有	26 (72.2)	30 (81.1)	
血管浸润			
无	26 (72.2)	12 (32.4)	0.001
有	10 (27.8)	25 (67.6)	
Edmondson-Steiner 分级			
I+II	30 (83.3)	25 (67.6)	0.118
III+IV	6 (16.7)	12 (32.4)	
TNM 分期			
I+II	32 (88.9)	24 (64.9)	0.015
III+IV	4 (11.1)	13 (35.1)	

### 2.3 miR-942-5p 与 HCC 患者总生存率的关系

在OncoLnc网站(<http://www.oncolnc.org/>)平台基于TCGA数据库分析miR-942-5p表达与HCC患者总生存率的关系,结果显示miR-942-5p表达水平前33%的HCC患者( $n=119$ )的总生存时间明显低于miR-942-5p表达后33%的HCC患者( $n=119$ ) ( $P=0.0176$ ) (图2)。

### 2.4 干扰 miR-942-5p 表达对 HCC 细胞迁移和侵袭的影响

使用Lipofectamine 2000瞬时转染miR-942-5p inhibitors或阴性对照至HCCLM3及MHCC97H细胞中,转染48 h后实时定量PCR检测发现miR-942-5p抑制物能明显降低HCCLM3和MHCC97H细胞中miR-942-5p表达水平(均 $P < 0.05$ ) (图3)。应

用Transwell小室检测HCC细胞迁移和侵袭能力，结果显示干扰miR-942-5p能明显抑制HCCLM3

和MHCC97H细胞迁移和侵袭能力 ( $P < 0.05$ ) (图4-5)。

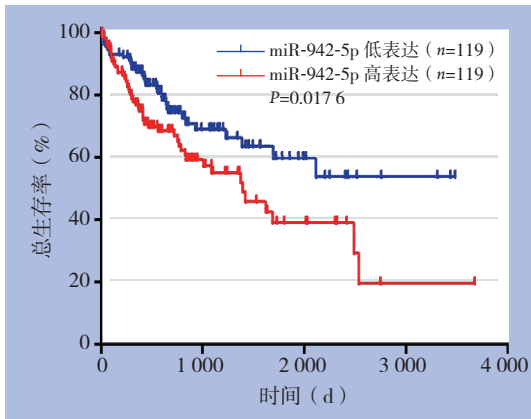


图 2 miR-942-5p 高表达与低表达的 HCC 患者的生存曲线  
Figure 2 Survival curves of HCC patients with high and low miR-942-5p expression

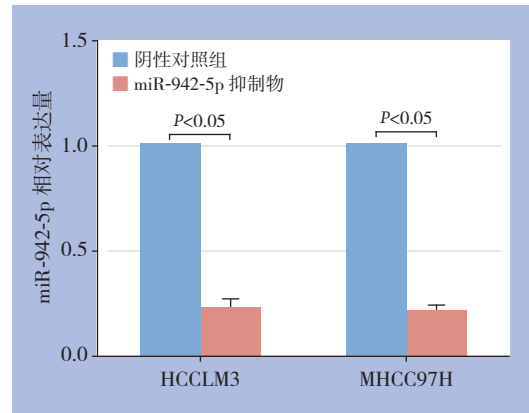


图 3 miR-942-5p 抑制物在 HCCLM3 和 MHCC97H 细胞中的干扰效果  
Figure 3 The knockdown efficiency of miR-942-5p inhibitors in HCCLM3 and MHCC97H cells

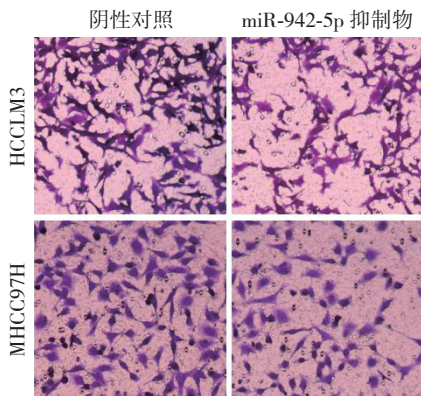


图 4 干扰 miR-942-5p 抑制 HCCLM3 和 MHCC97H 细胞迁移  
Figure 4 miR-942-5p knockdown inhibited the migration of HCCLM3 and MHCC97H cells

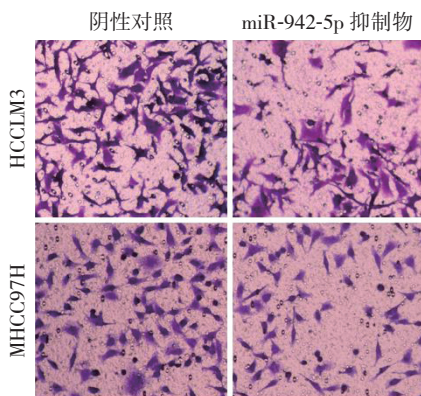
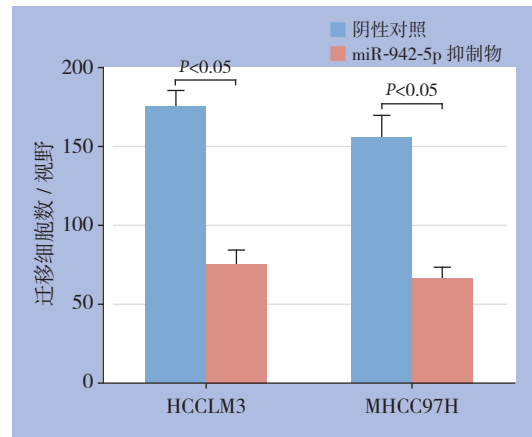
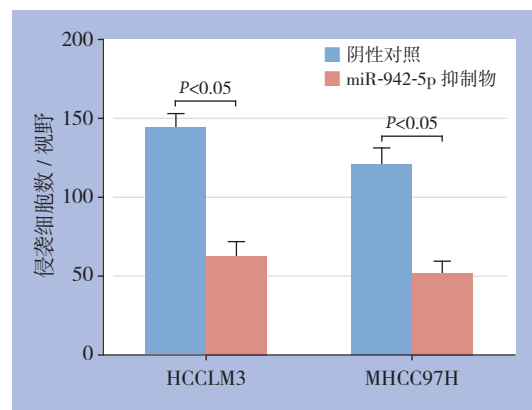


图 5 干扰 miR-942-5p 抑制 HCCLM3 和 MHCC97H 细胞侵袭  
Figure 5 miR-942-5p knockdown inhibited the invasion of HCCLM3 and MHCC97H cells



### 2.5 miR-942-5p 下游靶点分析结果

在StarBase V3.0<sup>[14]</sup>网站 (<http://starbase.sysu.edu.cn/>) 平台预测miR-942-5p潜在的下游靶点, 结果发现miR-942-5p与FBLN5 3'UTR存在互补结合序列。在HEK293T细胞中共转染miR-942-5p模拟物或阴性对照序列和野生型FBLN5-3'UTR或突变型FBLN5-3'UTR, 结果显示, 过表达miR-942-5p明显降低包含野生型FBLN5-3'UTR质粒的荧光素酶活性, 但不影响包含突变型FBLN5-3'UTR质粒的荧光素酶活性 ( $P<0.05$ ) (图6)。应用Western blot检测转染miR-942-5p抑制物或阴性对照序列的HCC细胞中FBLN5蛋白表达, 结果显示干扰miR-942-5p导致HCCLM3和MHCC97H细胞中FBLN5蛋白表达明显增加 (图7)。

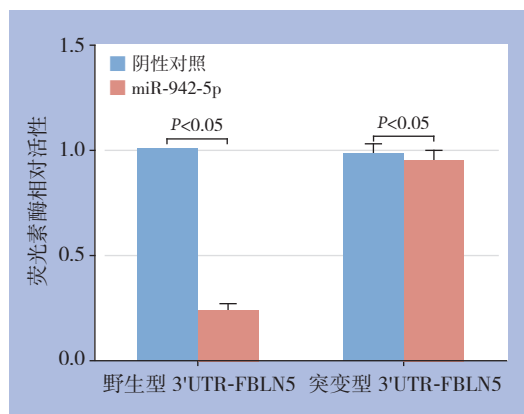
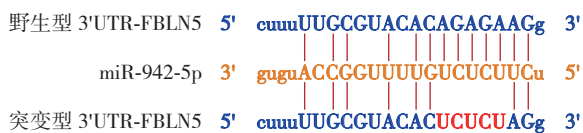


图6 miR-942-5p 下游靶点预测与分析

Figure 6 Prediction and analysis of the downstream target of miR-942-5p

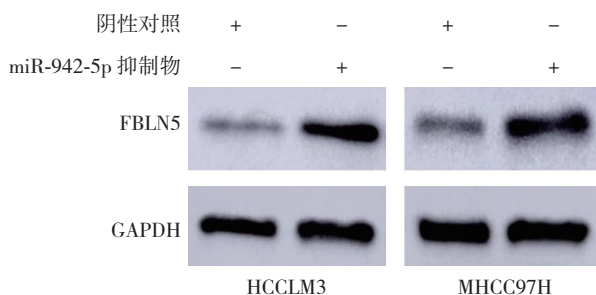


图7 干扰 miR-942-5p 对 HCCLM3 和 MHCC97H 细胞中 FBLN5 蛋白表达的影响

Figure 7 Influence of miR-942-5p knockdown on expression of FBLN5 protein in HCCLM3 and MHCC97H cells

### 3 讨论

越来越多的研究证实miRNAs通过转录后调控癌基因或肿瘤抑制基因在HCC发生发展中发挥重要作用<sup>[15-18]</sup>, 因此, 研究致癌或肿瘤抑制性miRNAs对于揭示HCC进展的分子机制十分关键。本课题组前期发表了大量有关miRNA与HCC的相关研究, 例如发现miR-194-5p被长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) MCM3AP反义RNA1 (MCM3AP antisense RNA 1MCM3AP-AS1) 竞争性结合, 其通过靶向调控叉头蛋白A1 (forkhead box A1, FOXA1) 抑制HCC细胞增殖并诱导凋亡<sup>[19]</sup>。另外miR-1296通过靶向阻断丝氨酸-精氨酸蛋白特异性激酶1 (serine-arginine protein kinase 1, SRPK1) 介导的PI3K/AKT信号通路抑制EMT和HCC侵袭转移<sup>[20]</sup>。近年来, 越来越多的研究报道miR-942-5p在人恶性肿瘤中的表达和功能。研究发现miR-942-5p在膀胱尿路上皮癌<sup>[21]</sup>、肺腺癌<sup>[22]</sup>和乳腺癌<sup>[11]</sup>患者血清中表达均显著高于健康对照组。miR-942-5p高表达与转移性肾细胞癌患者的进展时间和总体存活率显著相关<sup>[23]</sup>。miR-942-5p在结直肠癌组织中表达显著升高, 其通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路促进肿瘤细胞增殖和转移<sup>[24]</sup>。同时miR-942-5p在食管鳞状细胞癌中也是通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路发挥促癌功能<sup>[13]</sup>。目前miR-942-5p在HCC发生发展中的作用尚不清楚。本研究重点研究miR-942-5p在HCC组织中的表达, 统计学分析其与临床资料和预后的相关性, 并进一步探究miR-942-5p对HCC细胞迁移和侵袭的影响及其潜在机制。

本研究首先在73例HCC和对应癌旁组织中检测miR-942-5p的表达差异, 结果发现miR-942-5p在HCC组织中的表达水平显著高于对应的癌旁组织。临床病理资料分析发现miR-942-5p在多个肿瘤 ( $\geq 2$ )、有血管浸润和高TNM分期 (III+IV) 的HCC组织中表达水平显著高于单个肿瘤、无血管浸润和低TNM分 (I+II) 期的HCC组织。而进一步基于TCGA数据绘制的生存曲线和统计分析发现miR-942-5p高表达的HCC患者总生存率显著低于miR-942-5p低表达患者, 提示miR-942-5p是一个潜在的HCC预后分子标志物。功能试验发现沉默miR-942-5p显著抑制HCCLM3和MHCC97H细胞迁移和侵袭能力, 提示miR-942-5p在HCC中发挥促

癌功能。通过StarBase V3.0网站预测发现FBLN5 3'UTR存在miR-942-5p潜在互补结合序列，荧光素酶报道基因分析提示miR-942-5p可以直接结合FBLN5 3'UTR上的互补结合序列，提示FBLN5是一个miR-942-5p的直接下游靶点。我们既往研究<sup>[25]</sup>证实FBLN5通过下调基质金属蛋白酶7（matrix metalloproteinase 7, MMP-7）表达抑制HCC细胞迁移和侵袭。同时细胞实验中也发现干扰miR-942-5p导致HCCLM3和MHCC97H细胞中FBLN5表达明显升高，提示miR-942-5p可能通过靶向调控FBLN5促进HCC细胞迁移和侵袭。

综上所述，本研究表明HCC组织中miR-942-5p异常高表达与恶性临床特征和患者预后不良密切相关。miR-942-5p可能通过直接靶向FBLN5促进HCC细胞迁移和侵袭。miR-942-5p的异常高表达可能是HCC发生进展的重要驱动因素，更重要的是，miR-942-5p/FBLN5轴可能是抗HCC治疗的潜在靶点。

#### 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] 蒺卫东, 刘文斌. 《肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2016年版)》解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(7):815–820. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.001. Jia WD, Liu WB. Interpretation of Chinese Expert Consensus on Multidisciplinary Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus (2016 edition)[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(7):815–820. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.001.
- [3] 陈洁, 黎乐群. 术前预测肝细胞癌并微血管侵犯的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(7): 921–925. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.017. Chen J, Li LQ. Research progress of preoperative predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(7):921–925. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.017.
- [4] Wong CM, Tsang FH, Ng IO. Non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma: molecular functions and pathological implications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(3):137–151. doi: 10.1038/nrgastro.2017.169.
- [5] Lv H, Lv G, Han Q, et al. Noncoding RNAs in liver cancer stem cells: The big impact of little things[J]. *Cancer Lett*, 2018, 418:51–63. doi: 10.1016/j.canlet.2018.01.001.
- [6] Lanzafame M, Bianco G, Terracciano LM, et al. The Role of Long Non-Coding RNAs in Hepatocarcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3). pii: E682. doi: 10.3390/ijms19030682.
- [7] 张立, 张迪, 李孝彬, 等. microRNA-616在肝癌中的表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(7):991–997. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.010. Zhang L, Zhang D, Li XB, et al. Expression of microRNA-616 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(7):991–997. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.010.
- [8] Wang Y, Sun L, Wang L, et al. Long non-coding RNA DSCR8 acts as a molecular sponge for miR-485-5p to activate Wnt/beta-catenin signal pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9):851. doi: 10.1038/s41419-018-0937-7.
- [9] Xu Q, Zhu Q, Zhou Z, et al. MicroRNA-876-5p inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting BCL6 corepressor like 1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103:645–652. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.037.
- [10] Liu Z, Wang Y, Dou C, et al. MicroRNA-1468 promotes tumor progression by activating PPAR-gamma-mediated AKT signaling in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):49. doi: 10.1186/s13046-018-0717-3.
- [11] Zhang K, Wang YW, Wang YY, et al. Identification of microRNA biomarkers in the blood of breast cancer patients based on microRNA profiling[J]. *Gene*, 2017, 619:10–20. doi: 10.1016/j.gene.2017.03.038.
- [12] Liu N, Zuo C, Wang X, et al. miR-942 decreases TRAIL-induced apoptosis through ISG12a downregulation and is regulated by AKT[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(13):4959–4971. doi: 10.18632/oncotarget.2067.
- [13] Ge C, Wu S, Wang W, et al. miR-942 promotes cancer stem cell-like traits in esophageal squamous cell carcinoma through activation of Wnt/beta-catenin signalling pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13):10964–10977. doi: 10.18632/oncotarget.3696.
- [14] Li JH, Liu S, Zhou H, et al. starBase v2.0: decoding miRNA-ncRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Database issue):D92–97. doi: 10.1093/nar/gkt1248.
- [15] Wang G, Dong F, Xu Z, et al. MicroRNA profile in HBV-induced infection and hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):805. doi: 10.1186/s12885-017-3816-1.
- [16] Wu H, Tao J, Li X, et al. MicroRNA-206 prevents the pathogenesis of hepatocellular carcinoma by modulating expression of met proto-oncogene and cyclin-dependent kinase 6 in mice[J]. *Hepatology*, 2017, 66(6):1952–1967. doi: 10.1002/hep.29374.
- [17] Tu K, Liu Z, Yao B, et al. MicroRNA-519a promotes tumor growth by targeting PTEN/PI3K/AKT signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(3):965–974. doi: 10.3892/ijo.2015.3309.
- [18] Tao J, Liu Z, Wang Y, et al. MiR-542-3p inhibits metastasis and

- epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma by targeting UBE3C[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93:420–428. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.070.
- [19] Wang Y, Yang L, Chen T, et al. A novel lncRNA MCM3AP-AS1 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by targeting miR-194-5p/FOXA1 axis[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):28. doi: 10.1186/s12943-019-0957-7.
- [20] Xu Q, Liu X, Liu Z, et al. MicroRNA-1296 inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma by targeting SRPK1-mediated PI3K/AKT pathway[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):103. doi: 10.1186/s12943-017-0675-y.
- [21] 张治草, 黄毅, 王秀杰, 等. 膀胱尿路上皮癌患者血液中微小RNA的表达[J]. 北京大学学报:医学版, 2013, 45(4):532–536. doi: 10.3969/j.issn.1671-167X.2013.04.006.
- Zhang ZC, Huang Y, Wang XJ, et al. Expression of circulating microRNAs in patients with bladder urothelial carcinoma[J]. Journal of Peking University(Health Sciences), 2013, 45(4):532–536. doi: 10.3969/j.issn.1671-167X.2013.04.006.
- [22] Patnaik SK, Yendamuri S, Kannisto E, et al. MicroRNA expression profiles of whole blood in lung adenocarcinoma[J]. PLoS One, 2012, 7(9):e46045. doi: 10.1371/journal.pone.0046045.
- [23] Prior C, Perez-Gracia JL, Garcia-Donas J, et al. Identification of tissue microRNAs predictive of sunitinib activity in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e86263. doi: 10.1371/journal.pone.0086263.
- [24] Shan Z, An N, Qin J, et al. Long non-coding RNA Linc00675 suppresses cell proliferation and metastasis in colorectal cancer via acting on miR-942 and Wnt/beta-catenin signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101:769–776. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.123.
- [25] Tu K, Dou C, Zheng X, et al. Fibulin-5 inhibits hepatocellular carcinoma cell migration and invasion by down-regulating matrix metalloproteinase-7 expression[J]. BMC Cancer, 2014, 14:938. doi: 10.1186/1471-2407-14-938.

(本文编辑 宋涛)

**本文引用格式:** 丁瑜, 莫缓椰, 鲜瑶, 等. 肝细胞癌中miR-942-5p的表达及其与患者恶性特征及不良预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(7):840–847. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.010

**Cite this article as:** Ding L, Mo HY, Xian Y, et al. Expression of microRNA-942-5p in hepatocellular carcinoma and its relations with malignant feature and unfavorable outcomes of the patients[J]. Chin J Gen Surg, 2019, 28(7):840–847. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.010

## 本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料, 用  $M(QR)$  表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等), 统计量的具体值(如  $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$  等)应可能给出具体的  $P$  值(如  $P=0.0238$ ); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%置信区间。

中国普通外科杂志编辑部