



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.008
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.008
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(2):187-194.

· 基础研究 ·

TIP30 在肝内胆管癌中的表达及意义

刘继升^{1,2}, 刘河¹, 刘浩¹, YU Xing³, 李浩¹

(1. 湖南师范大学附属第一医院 / 湖南省人民医院 肝胆外科, 湖南长沙 410005; 2. 浙江省温州市中心医院 / 上海大学附属第二医院 大肠外科, 浙江温州 325000; 3. 湖南师范大学医学院, 湖南长沙 410005)

摘要

背景与目的: 抑癌基因 HIV-1 Tat 相互作用蛋白 2 (TIP30) 在人体多种肿瘤中存在表达下调或缺失, 并与患者的不良预后相关。然而, 在肝内胆管癌 (ICC) 中尚未见关于 TIP30 的研究。本研究旨在探讨 TIP30 在肝内胆管癌中的表达及临床意义。

方法: 用免疫组化法检测 51 对 ICC 组织与癌旁组织中 TIP30 的表达, 分析 ICC 组织中 TIP30 表达与 ICC 患者临床病理特征的关系, 以及与 ICC 患者总生存率、累积复发率的关系。用软琼脂克隆法检测 TIP30-shRNA 转染后 ICC 细胞 (ICC-9810、SSP-25 和 HuH-28) 克隆形成能力的变化。通过数据库 TargetScan 和 miRDB 预测可能靶向 TIP30 的 3'UTR 的 miRNA, 用 qRT-PCR 进一步验证此结果。

结果: 免疫组化结果显示, TIP30 在 ICC 组织中的表达低于癌旁组织。临床数据分析提示, TIP30 表达与淋巴结转移明显有关 ($P=0.008$); 生存分析显示, TIP30 高表达患者的 5 年总生存率明显高于 TIP30 低表达患者 ($P=0.0412$), 而累积复发率明显低于 TIP30 低表达的患者 ($P=0.0374$)。TIP30-shRNA 转染后的 ICC 细胞 (ICC-9810、SSP-25 和 HuH-28) 形成的集落数均比阴性对照组明显增加 (均 $P<0.001$)。数据库预测结果显示, miR-124-3p 可能识别并结合 TIP30 的 3'UTR。qRT-PCR 验证结果显示, ICC 组织中 miR-124-3p 的相对含量明显高于癌旁组织 ($P<0.001$); 在 miR-124-3p 转染后的 ICC 细胞 (9810、SSP-25 和 HuH-28) 中 TIP30 的表达低于阴性对照组 (均 $P<0.05$)。

结论: TIP30 在 ICC 中的表达水平下调, 且与 ICC 患者预后不良有关, 机制可能与 ICC 中 miR-124-3p 介导的相关调控有关。本研究结果可能为今后 ICC 发病机制及分子靶向治疗的研究提供线索和依据。

关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; TIP30; 预后

中图分类号: R735.8

Expression of TIP30 in intrahepatic cholangiocarcinoma and its significance

LIU Jisheng^{1,2}, LIU He¹, LIU Hao¹, YU Xing³, LI Hao¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China; 2. Department of Colorectal Surgery, Wenzhou Central Hospital/the Second Affiliated Hospital of Shanghai University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China; 3. School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha 410005, China)

Abstract

Background and Aims: The tumor suppressor gene HIV-1 Tat interactive protein 2 (TIP30) is down-regulated or absent in many human tumors, and is related to the poor prognosis of patients. However, there is no report

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81874193); 湖南省自然科学基金杰出青年基金资助项目 (2019JJ20011)。

收稿日期: 2020-01-17; **修订日期:** 2021-01-14。

作者简介: 刘继升, 湖南师范大学附属第一医院 / 湖南省人民医院硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤方面的研究。

通信作者: 李浩, Email: 706366592@qq.com; YU XING, Email: 21243335@qq.com

about TIP30 in intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC). Therefore, this study was performed to investigate the expression of TIP30 in ICC and its clinical significance.

Methods: The TIP30 expressions in 51 paired specimens of ICC tissue and tumor adjacent tissue were detected by immunohistochemical staining. The relations of TIP30 expression in ICC tissues with the clinicopathologic features as well as the overall survival rate and cumulative recurrence rate of ICC patients were analyzed. The change in colony-forming ability in ICC cells (ICC-9810, SSP-25 and HuH-28) after transfection with TIP30-shRNA were determined by soft agar colony formation assay. The potential miRNAs targeting the 3'UTR of TIP30 were predicted using TargetScan and miRDB databases, and then the results were further verified by qRT-PCR.

Results: The results of immunohistochemical staining demonstrated that the expression level of TIP30 in ICC tissue was lower than that in adjacent tissue. The results of clinical data analysis indicated that the TIP30 expression was significantly associated with lymph node metastasis ($P=0.008$). The survival analysis showed that the 5-year overall survival rate was significantly higher ($P=0.0412$), while the cumulative recurrence rate was significantly lower ($P=0.0374$) in patients with high TIP30 expression than those in patients with low TIP30 expression. The number of colony-forming units in ICC cells (ICC-9810, SSP-25 and HuH-28) transfected with TIP30-shRNA were significantly increased over the negative controls (all $P<0.001$). The results of database prediction suggested that miR-124-3p could recognize and bind to the 3' UTR of TIP30. The results of qRT-PCR verification revealed that the relative content of miR-124-3p in ICC tissue was significantly higher than that in adjacent tissue ($P<0.001$); the expressions of TIP30 in ICC cells (9810, SSP-25 and HuH-28) transfected with miR-124-3p were lower than those in their negative controls (all $P<0.05$).

Conclusion: The TIP30 expression is down-regulated in ICC, and is closely related to the poor prognosis of ICC patients. The mechanism may be associated with the regulation mediated by miR-124-3p. The results of this study may provide information and basis for future studies on the pathogenesis and molecular target therapy of ICC.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Intrahepatic; TIP30; Prognosis

CLC number: R735.8

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 起源于肝内二级分支以下的胆管上皮细胞, 约占原发性肝脏恶性肿瘤的10%~15%, 仅次于肝细胞癌, 且发病率逐年升高^[1-2]。目前ICC的治疗主要依赖手术切除, 但由于高度恶性的生物学行为, 导致术后复发率和转移率较高, 患者5年生存率仅为15%~20%^[3-5]。因此, 研究ICC发生、发展的相关机制意义重大。

抑癌基因HIV-1 Tat相互作用蛋白2 (HIV-1 Tat interactive protein 2, TIP30) 是首个利用RNA差异表达技术发现的抑癌基因^[6], 其表达下调或缺失被发现与胃癌、肝癌、胆囊癌、结直肠癌和肺癌等多种恶性肿瘤有关^[7-12], 但在ICC中未见明确报道。既往研究表明TIP30基因的作用受微小RNA (microRNA, miRNA) 的调节, 如血管平滑肌细胞高表达miR-10b可诱导TIP30表达水平下调, 并启动脯氨酸蛋白激酶B (protein kinase B, Akt) 信号通路促进细胞增殖^[13]; Ouyang等^[14]也报道了

miR-10b可抑制TIP30基因表达并促进表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 的作用来增强胰腺癌细胞的侵袭。本研究旨在探索TIP30在ICC中的表达及相关临床意义, 并探究在ICC中可能调控TIP30表达水平的miRNA, 为ICC的诊断、治疗及预后评估提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 临床标本

收集我院2013年1月—2014年12月期间手术切除的51例ICC患者的癌组织及癌旁组织 (距肿瘤边缘2 cm)。所收集病例均有详细且完整的临床病例资料; 术前未行放化疗等相关抗肿瘤治疗; 行手术切除, 且切缘为阴性; 经病理确诊为ICC; 为首次确诊且未合并其他肿瘤。术后通过门诊或电话随访。本研究经医院伦理委员会批准, 并取得

每位患者或家属的知情同意。

利用生物信息学方法, 筛选TCGA (<https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga>) 和SEER (<https://seer.cancer.gov>) 数据库中具有TIP30表达资料及随访资料的ICC病例, 剔除其中临床随访数据缺失或不全、年龄>80岁或<18岁、行放化疗、合并其他肿瘤及非主动随访的患者, 共纳入94例患者, 其中53例行根治性手术切除。所有患者均纳入预后分析。

1.2 主要材料

人ICC系 (ICC-9810、SSP-25和HuH-28) 购自中国科学院上海细胞库。兔抗人TIP30抗体购自北京天根生物技术有限公司。羊抗兔第二抗体购自北京百奥莱博科技有限公司。免疫组化试剂购自北京中杉金桥公司。改良伊格尔培养基 (Dulbecco's Modified Eagle's medium, DMEM)、胎牛血清、逆转录试剂盒购于美国Thermo Fisher Scientific公司。Lipofectamine 2000、TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司。

1.3 免疫组化检测

组织标本经固定、包埋、切片后行免疫组化。免疫组化实验步骤按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, 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS) 清洗3次。3%牛血清蛋白封闭1 h后直接滴加一抗稀释液 (1:100), 4℃孵育过夜, 漂洗3次。37℃孵育二抗1 h, PBS清洗3次。二氨基联苯胺试剂染色。根据阳性细胞百分比及染色深浅分级, 表达强度用组织学评分 ($\sum pi$) 表示: p代表阳性细胞百分率, 阳性细胞百分数<10%为0, 10%~30%细胞染色为1, 30%~60%细胞染色为2, >60%细胞染色为3; i代表染色深浅或染色强度, 不染色或染色不清为0, 浅黄色为1, 棕黄色为2, 深褐色为3。将所有ICC组织标本按评分高低分为高表达组及低表达组, 评分总和 ≤ 3 分为低表达组, >3分为高表达组。

1.4 细胞培养及转染

人ICC细胞 (ICC-9810、SSP-25和HuH-28) 于含10%小牛血清、100 IU/mL青霉素、100 μ g/mL链霉素的DMEM培养液中, 37℃、5%CO₂条件下传代培养。取对数生长期的细胞 (ICC-9810、SSP-25和HuH-28) 分别接种于六孔板中, 培养

至细胞融合率达到80%以上, 根据Lipofectamine 2000说明书分别转染TIP30-shRNA及阴性对照、miR-124-3p模拟物及阴性对照序列。培养4 h后更换新鲜完全培养基, 继续培养48 h以备后续实验。

1.5 软琼脂克隆形成实验

取对数生长期TIP30-shRNA转染后的ICC细胞 (ICC-9810、SSP-25和HuH-28) 及其阴性对照组细胞, 以每组10³个细胞接种至顶层含0.3%、底层含0.6%琼脂糖的软琼脂上, 置于37℃、5%CO₂的培养箱中培养2周, 收集各组细胞, 于显微镜下观察, 统计克隆形成数。克隆形成率=(形成的克隆数/接种的细胞数)×100%。

1.6 调控 TIP30 表达的 miRNA 预测

从美国国家生物信息中心 (NCBI) 数据库检索到人类TIP30的Gene ID为“10553”。在miRBD数据库 (<http://www.mirdb.org>) 中, 选定检索类型为“Search by gene target”, 输入TIP30的Gene ID, 得到相关检索结果。在Ensembl 75数据库 (<http://feb2014.archive.ensembl.org/index.html>) 中, 查询到TIP30的Ensembl ID为“ENSG00000109854”, 在TargetScan (<http://www.targetscan.org>) 数据库中利用该Ensembl ID检索到多个转录本, 选取最具代表性的一个, 得到检索结果。根据两数据库的预测结果, 取二者交集, 选定目标miRNA。

1.7 qRT-PCR 检测

使用TRIzol试剂从标本组织和培养的细胞中提取总RNA, 使用逆转录试剂盒根据制造商说明书进行cDNA合成和聚合酶链反应扩增, TIP30及其内参照 β -actin、miR-124-3p及其内参照U6的正向和反向引物根据NCBI基因文库用Primer Premier 5.0软件自行设计。TIP30引物序列, 正向: 5'-GTG TTG GGT TCT GTT GCC-3', 反向: 5'-TCA TAG TTG AGT TCC CTT CG-3'; 内参照 β -actin引物序列, 正向: 5'-GAT TGC CTC AGG ACA TTT CTG-3', 反向: 5'-GAT TGC TCA GGA CAT TTC TG-3'。miR-124-3p引物序列, 正向: 5'-CGT AAG GCA CGC GGT GAA-3', 反向: 5'-AGT GCA GGG TCC GAG GTA TT-3'; 内参照U6引物序列, 正向: 5'-GTA GAT ACT GCA CTA CG-3', 反向: 5'-ACT GCA TGA CGT ACC TGA GC-3'。采用2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算相对表达量。

1.8 统计学处理

采用统计学软件SPSS 20.0进行统计分析, 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。患者总生存率和累积复发率均采用Kaplan-Meier分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TIP30 在 ICC 和癌旁组织中的表达

免疫组化结果显示，TIP30蛋白主要表达于细胞膜与细胞质。TIP30蛋白在癌组织与癌旁组织中均有表达，相对比癌旁组织，TIP30在ICC组织中

表达降低（图1）。同时，根据51对ICC组织及对应癌旁组织的免疫组化结果构建的热图亦反应了这种表达差异（图2）。

2.2 TIP30 表达与 ICC 患者临床病理参数的关系

分析我院51例ICC患者的临床病理参数，发现TIP30的低表达与患者淋巴结转移有关（ $P=0.008$ ），而与患者性别（ $P=0.543$ ）、年龄（ $P=0.351$ ）、TNM分期（ $P=0.513$ ）、分化程度（ $P=0.221$ ）、肿瘤大小（ $P=0.061$ ）、肿瘤数目（ $P=0.112$ ）、CA19-9水平（ $P=0.306$ ）无关（表1）。

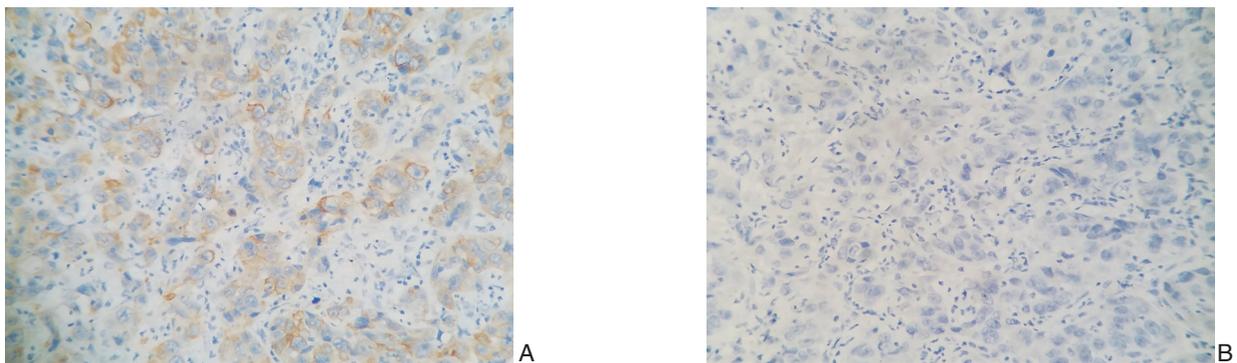


图1 免疫组化检测 TIP30 的表达 (×400) A: 癌旁组织; B: 癌组织

Figure 1 Immunohistochemical staining for the expression of TIP30 (×400) A: Adjacent tissue; B: Cancer tissue

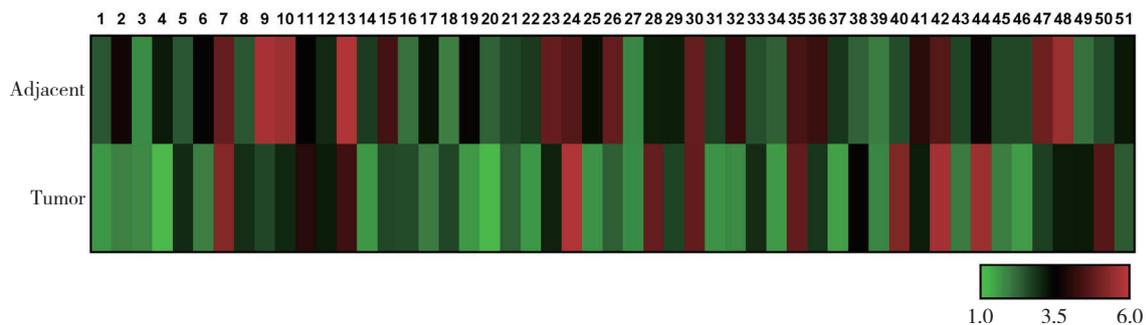


图2 TIP30 在 ICC 组织及癌旁组织中的表达热图 (红色: 表达上调; 绿色: 表达下调)

Figure 2 Heat map of TIP30 expression in ICC tissues and adjacent tissues (red: up-regulated expression; green: down-regulated expression)

表1 TIP30 表达与 ICC 患者临床病理参数的关系 [n (%)]

Table 1 Relations of TIP30 expression with clinicopathologic variables of ICC patients [n(%)]

参数	例数 (n)	TIP30		P	参数	例数 (n)	TIP30		P
		低表达	高表达				低表达	高表达	
性别					肿瘤大小 (cm)				
男	30	20 (66.7)	10 (33.3)	0.543	< 5	40	31 (77.5)	9 (22.5)	0.061
女	21	16 (76.2)	5 (23.8)		≥ 5	11	5 (45.5)	6 (54.5)	
年龄 (岁)					肿瘤数目 (个)				
< 55	21	13 (61.9)	8 (39.1)	0.351	< 2	33	26 (78.8)	7 (21.2)	0.112
≥ 55	30	23 (76.7)	7 (23.3)		≥ 2	18	10 (55.6)	8 (44.4)	
TNM 分期					淋巴结转移				
I-II	37	25 (67.6)	12 (32.4)	0.513	无	16	7 (43.8)	9 (56.2)	0.008
III	14	11 (78.6)	3 (21.4)		有	35	29 (82.9)	6 (17.1)	
肿瘤分化程度					CA19-9 (U/L)				
I-II	30	19 (63.3)	11 (36.7)	0.221	< 37	26	16 (61.5)	10 (38.5)	0.22
III-IV	21	17 (81.0)	4 (19.0)		≥ 37	25	20 (80.0)	5 (20.0)	

2.3 TIP30 表达与 ICC 患者预后的关系

根据患者的随访资料构建累积复发率和总生存率Kaplan-Meier曲线。结果显示在行根治性手术治疗的104例患者中, TIP30高表达组患者5年累计

复发率低于TIP30低表达组患者 ($P=0.0374$); 在所有行TIP30检测的145例ICC患者中, TIP30高表达组患者的5年总生存率高于TIP30低表达组患者 ($P=0.0412$) (图3)。

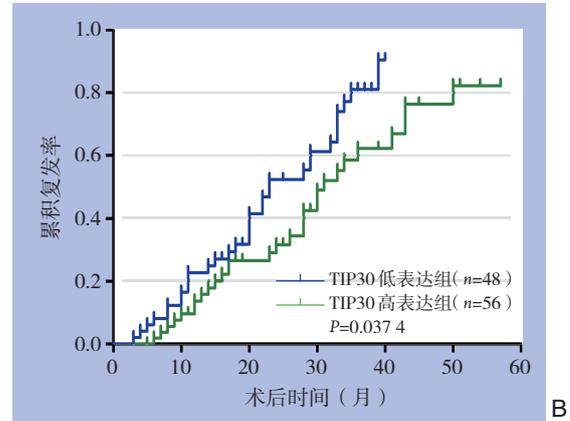
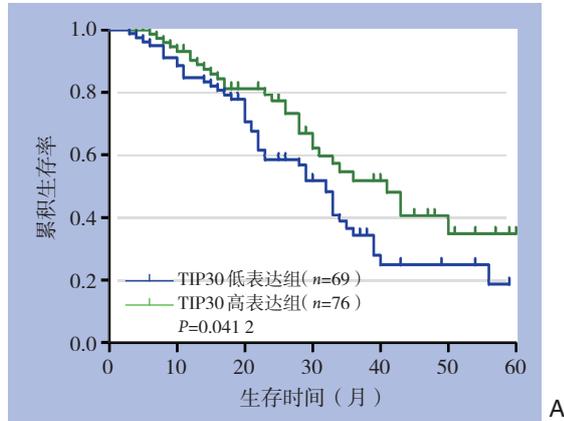


图3 Kaplan-Meier 曲线分析
Figure 3 Kaplan-Meier curves analysis

A: 总生存率曲线; B: 累积复发率曲线
A: Overall survival curves; B: Cumulative relapse curves

2.4 TIP30 对 ICC 细胞增殖的影响

实验结果表明, 与阴性对照组 (NC) 相比, 由TIP30-shRNA转染的ICC细胞 (ICC-9810、

SSP-25和HuH-28) 形成的集落数明显增加 (均 $P<0.001$) (图4), 表明TIP30表达降低在体外可促进ICC细胞增殖。

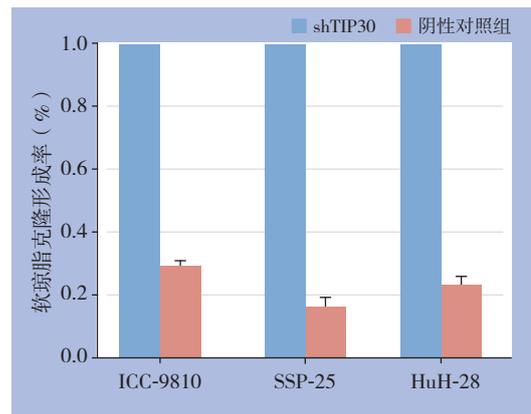
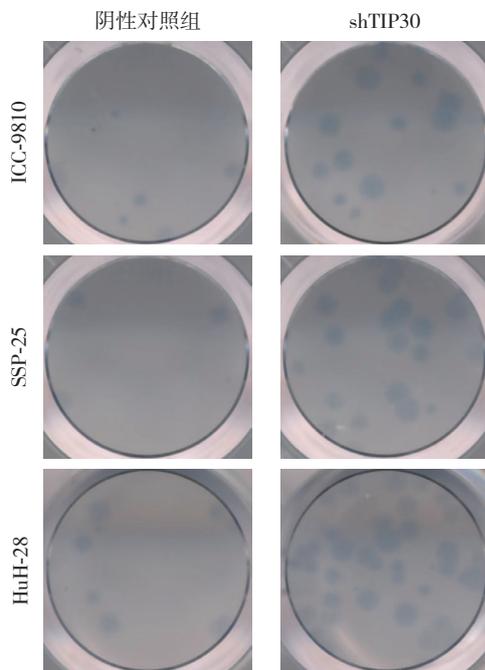


图4 软琼脂克隆形成实验
Figure 4 Soft agar colony formation assay

2.5 调控 TIP30 的 miRNA 预测

根据TargetScan、miRDB数据库的预测结果构建Venn图, 两数据库预测可能调控TIP30表达水平的miRNA分别有10个、33个, 取二者交集得出miR-124-3p调控TIP30的表达可能性较大 (图5)。

2.6 miR-124-3p 对 TIP30 表达的潜在调控

运用qRT-PCR检测我院51对ICC组织和癌旁组织中miR-124-3p的含量, 结果显示miR-124-3p在癌组织中的相对含量高于癌旁组织 ($P<0.001$) (图6)。在miR-124-3p转染的ICC

细胞系（9810、SSP-25和HuH-28）中TIP30的表达水平明显低于各自的阴性对照组（均 $P < 0.05$ ）（图7）。初步推断ICC中TIP30的表达水平可能受miR-124-3p的负向调控。

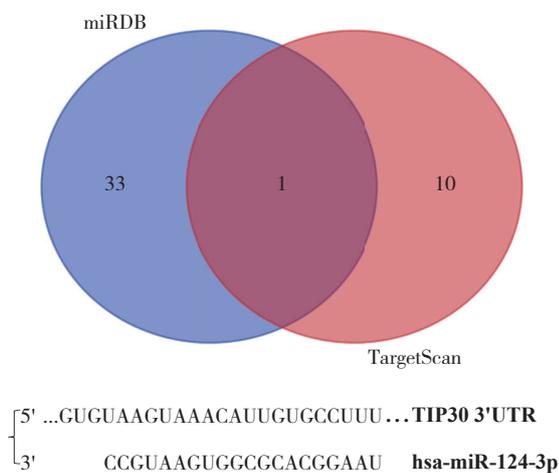


图5 调控TIP30的miRNA的预测与分析

Figure 5 Prediction and analysis of the miRNAs regulating TIP30

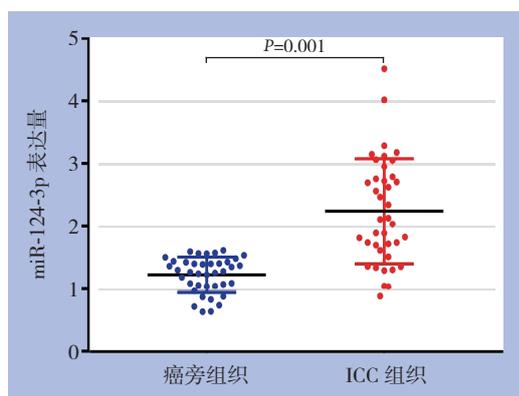


图6 miR-124-3p在ICC和癌旁组织中的表达

Figure 6 The expressions of miR-124-3p in ICC tissue and tumor-adjacent tissue

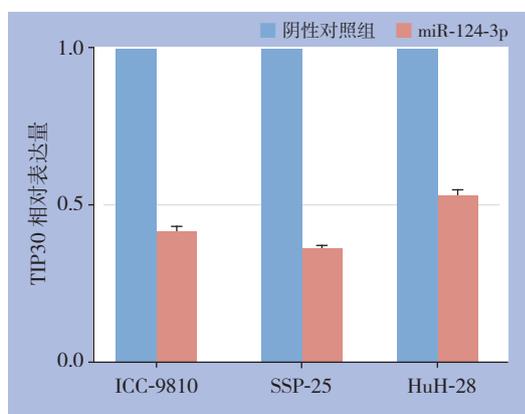


图7 转染miR-124-3p后ICC细胞中TIP30的表达

Figure 7 Expression of TIP30 in ICC cells transfected with miR-124-3p

3 讨论

ICC是5年存活率最低的恶性肿瘤之一，手术切除是首选治疗方式，但由于早期难于诊断、疾病进展迅速等特点，只有10%~15%的患者适合手术治疗^[15]，因此迫切需要寻找早期诊断及预后判断指标并发展有效的靶向治疗手段。

TIP30基因是一种公认的抑癌基因，定位于人类第11号染色体短臂上（11p15.1），包括6个外显子，编码242个氨基酸残基的开放读码框架，其可以特异性地作用于Tat蛋白活化区域而对基因的转录进行调节^[16-17]。既往研究认为，TIP30抑癌效应主要包括以下方面：(1) 通过上调p53基因表达来阻滞肿瘤细胞周期自G₁期向S期转变，从而抑制肿瘤细胞生长^[18]；(2) 诱导B淋巴细胞瘤2基因相关凋亡促进因子（Bcl-2 associated death promoter, Bad）和凋亡诱导因子p53基因依赖性活化，与核膜物质运输相关蛋白结合调控核内外信号交流，促进肿瘤细胞凋亡^[19]；(3) 在肝细胞癌中下调骨桥蛋白（osteopontin, OPN）的转录和翻译，抑制血管内皮细胞生长因子依赖性肿瘤转移和新生血管生成^[20]。此外，在参与DNA损伤修复^[21]、参与肿瘤细胞能量代谢^[22]等方面亦发挥重要作用，同时TIP30还能协同其他药物发挥抗癌作用^[23]。

TIP30在多种肿瘤中存在表达下调或缺失，并且与患者的预后不良密切相关。樊丽伟等^[10]发现TIP30在正常结直肠黏膜组织中表达明显高于结直肠腺瘤与结直肠癌组织，且在不同病理类型的腺瘤中，随着结直肠腺瘤绒毛成分的增加，腺瘤恶变率增加，TIP30的表达也随之降低。Li等^[24]发现TIP30的过表达能够抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移、侵袭并促进细胞凋亡，并有研究认为TIP30表达下调可能是膀胱癌预后标志物，与预后不良相关^[25]。Xu等^[26]开展的一项纳入多种肿瘤的Meta分析显示，在具有良好总体生存率的肿瘤患者中，TIP30的高表达与较高的无复发生存率之间存在显著相关性，认为TIP30的高表达与肿瘤患者预后良好相关。

本研究通过免疫组化发现TIP30在ICC中的表达较癌旁组织低，差异具有统计学意义，并且这与TIP30在人体多种肿瘤中的表达情况一致。分析TIP30的表达水平与ICC患者临床病理因素的关系，发现TIP30的低表达与性别、年龄、TNM分期、分化程度、肿瘤大小、肿瘤数目、

CA19-9水平无关 ($P>0.05$), 与患者淋巴转移有关 ($P=0.008$), 而淋巴转移是ICC主要的转移方式, 这说明TIP30的表达差异对患者预后产生影响。在预后分析中, 本研究利用生信分析挖掘了公共肿瘤数据库的部分病例来扩大研究样本量, 结果显示 TIP30的低表达与患者更低的总生存率及更高的累积复发率相关。

本研究通过软琼脂克隆形成实验初步探讨了TIP30对ICC细胞生物学行为的影响。通过将TIP30-shRNA转染到正常生长的ICC (ICC-9810、SSP-25和HuH-28) 细胞系中, 发现与对照组细胞相比, 实验组各ICC细胞系形成的集落数均较对照组明显增加 (所有 $P<0.001$), 这表明TIP30表达降低在体外可促进ICC细胞增殖。

miRNA是一类由17~25个碱基组成的单链RNA分子, 广泛存在于生物体内, 通过碱基互补配对原则与mRNA特异性结合来降解靶基因或抑制其翻译, 参与肿瘤细胞的增殖、分化及凋亡等生物学过程^[27-28]。已有研究发现miR-124-3p在多种肿瘤中发挥了重要的作用。在肝细胞癌中, miR-124-3p水平与40 kD大小的富含Akt底物蛋白 (prolin-rich Akt substrate of 40 kD, PRAS40) 蛋白和磷酸化水平呈负相关, miR-124-3p缺失引起的PRAS40高表达有助于PRAS40的过度磷酸化和肝癌的发生^[29]; 另有研究表明, miR-124-3p在口腔舌鳞状细胞癌中可以靶向高迁移率族蛋白A2 (high mobility group protein A2, HMGA2) 以抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[30], miR-124-3p可以靶向p62抑制神经胶质瘤的进展^[31]。本研究利用生信方法预测miR-124-3p可能是TIP30的上游调控因子, 并通过qRT-PCR检测了51对ICC组织与癌旁组织中miR-124-3p的相对表达量, 结果表明miR-124-3p在癌组织中的表达较癌旁组织明显升高 ($P<0.001$); 同时, 与阴性对照组相比, 经miR-124-3p转染的各细胞系中, TIP30的表达均下调。研究推断ICC中TIP30的表达下调可能与miR-124-3p有关, 但仍需通过进一步抑制或过表达细胞株中miR-124-3p表达后检测TIP30的变化, 使结论更可靠。

综上所述, TIP30在ICC组织中表达下调且与患者不良预后相关, 该基因可能用于ICC的预后评估并为临床诊治提供新思路。此外, TIP30在ICC中的表达可能受miR-124-3p的调控, 但有待后续进一步研究。

参考文献

- [1] 唐陈伟, 童焕军, 汤朝晖. 肝内胆管癌的综合治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(8):903-909. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.001.
Tang CW, Tong HJ, Tang ZH. Multimodality treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(8):903-909. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.001.
- [2] 李雪鹏, 刘苏来, 蒋波. 肝内胆管癌分子水平研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(2):219-226. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.013.
Li XP, Liu SL, Jiang B. Progress of molecular profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(2):219-226. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.013.
- [3] Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma-evolving concepts and therapeutic strategies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(2):95-111. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
- [4] Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, et al. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer, 2016, 122(9):1349-369. doi:10.1002/cncr.29692.
- [5] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2014, 60(6):1268-1289. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.021.
- [6] El Omari K, Bird LE, Nichols CE, et al. Crystal structure of CC3 (TIP30): implications for its role as a tumor suppressor[J]. J Biol Chem, 2005, 280(18):18229-18236. doi:10.1074/jbc.M501113200.
- [7] 刘庆伟, 李勇, 檀碧波, 等. Tat结合蛋白30对胃癌细胞SGC7901细胞侵袭转移的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(5):435-438. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.05.016.
Liu QW, Li Y, Tan BB, et al. Effects of Tat binding protein 30 on the invasion and metastasis of gastric cancer cells SGC7901[J]. Zhong Hua Pu Tong Wai Ke Za Zhi, 2019, 34(5):435-438. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.05.016.
- [8] Fan S, Liao C, Cao Y, et al. A low serum Tat-interacting protein 30 level is a diagnostic and prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2017, 13(6):4208-4214. doi: 10.3892/ol.2017.6024.
- [9] Liu Z, Yang Z, Jiang S, et al. MCM2 and TIP30 are prognostic markers in squamous cell/adenosquamous carcinoma and adenocarcinoma of the gallbladder[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(5):4581-4592. doi: 10.3892/mmr.2016.5851.
- [10] 樊丽伟, 李洵, 孟晓明, 等. Tat结合蛋白30在结直肠腺瘤及结直肠癌组织中的表达[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(1):52-54. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.01.015.

- Fan LW, Li X, Meng XM, et al. The expression of Tat interacting protein 30 in colorectal adenoma and colorectal carcinoma[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2017, 34(1):52-54. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.01.015.
- [11] Chen CJ, Chou PA, Huang MS, et al. Low TIP30 Protein Expression is Associated with a High Risk of Metastasis and Poor Prognosis for Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. J Clin Med, 2019, 8(1):83. doi: 10.3390/jcm8010083.
- [12] Shuai S, Yan X, Zhang J, et al. TIP30 nuclear translocation negatively regulates EGF-dependent cyclin D1 transcription in human lung adenocarcinoma[J]. Cancer Lett, 2014, 354(1): 200-209. doi: 10.1016/j.canlet.2014.08.008.
- [13] Yu X, Li Z, Chen G, et al. MicroRNA-10b induces vascular muscle cell Proliferation through Akt pathway. by targeting TIP30[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2015, 13(5):679-686. doi: 10.2174/1570161113666150123112751.
- [14] Ouyang H, Gore J, Deitz S, et al. microRNA-10b enhances pancreatic cancer cell invasion by suppressing TIP30 expression and promoting EGF and TGF- β actions[J]. Oncogene, 2014, 33(38):4664-4674. doi:10.1038/onc.2013.405.
- [15] Nathan H, Pawlik TM, Wolfgang CL, et al. Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: a 30-year population-based SEER database analysis[J]. J Gastrointest Surg, 2007, 11(11):1488-1496. doi: 10.1007/s11605-007-0282-0.
- [16] Shi RY, Yang XR, Shen QJ, et al. High expression of Dickkopf-related protein 1 is related to lymphatic metastasis and indicates poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma patients after surgery[J]. Cancer, 2013, 119(5):993-1003. doi:10.1002/cncr.27788.
- [17] Li MH, Dong LW, Li SX, et al. Expression of cytoskeleton-associated protein 4 is related to lymphatic metastasis and indicates prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma patients after surgery resection[J]. Cancer Lett, 2013, 337(2):248-253. doi:10.1016/j.canlet.2013.05.003.
- [18] Zhao J, Zhang X, Shi M, et al. TIP30 inhibits growth of HCC cell lines and inhibits HCC xenografts in mice in combination with 5-FU[J]. Hepatology, 2006, 44(1):205-215. doi:10.1002/hep.21213.
- [19] Lee SH, Ju SK, Lee TY, et al. TIP30 directly binds p53 tumor suppressor protein in vitro[J]. Mol Cells, 2012, 34(5): 495-500. doi:10.1007/s10059-012-0232-x.
- [20] Zhao J, Lu B, Xu H, et al. Thirty-kilodalton Tat-interacting protein suppresses tumor metastasis by inhibition of osteopontin transcription in human hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2008, 48(1): 265-275. doi:10.1002/hep.22280.
- [21] Shiyonov P, Nag A, Raychaudhuri P. Cullin 4A Associates with the UV-damaged DNA-binding Protein DDB[J]. J Biol Chem, 1999, 274(50):35309-35312. doi: 10.1074/jbc.274.50.35309.
- [22] Yin F, Sharen G, Yuan F, et al. TIP30 regulates lipid metabolism in hepatocellular carcinoma by regulating SREBP1 through the Akt/mTOR signaling pathway[J]. Oncogenesis, 2017, 6(6):e347. doi: 10.1038/oncsis.2017.49.
- [23] 王海霞, 帅帅, 廖雪阳, 等. TIP30 逆转人非小细胞肺癌吉非替尼耐药的实验研究[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(18):926-931. doi: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.18.736.
- Wang HX, Shuai S, Liao XY, et al. The reversal effect of TIP30 on gefitinib resistance in human non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2018, 45(18):926-931. doi: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.18.736.
- [24] Li Y, Cai B, Chen S, et al. Overexpression of Tat-interacting protein 30 inhibits the proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis in bladder cancer cells[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(Supplement):S713-718. doi: 10.4103/0973-1482.206869.
- [25] Li YP, Zhu JF, Huang KT, et al. Reduction of Tat-interacting Protein 30 Expression Could be a Prognostic Marker in Bladder Urothelial Cancer[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(2):188-193. doi: 10.4103/0366-6999.222325.
- [26] Xu T, Jin Z, Yuan Y, et al. Tat-Interacting Protein 30 (TIP30) Expression Serves as a New Biomarker for Tumor Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(12):1684-1688. doi:10.1371/journal.pone.0168408.
- [27] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2):281-297. doi:10.1016/s0092-8674(04)00045-5.
- [28] Cao D, Di M, Liang J, et al. MicroRNA-183 in Cancer Progression[J]. J Cancer, 2020, 11(6):1315-1324. doi:10.7150/jca.39044.
- [29] Qi Z, Zhang T, Song L, et al. PRAS40 hyperexpression promotes hepatocarcinogenesis[J]. EBioMedicine, 2020, 51:102604. doi:10.1016/j.ebiom.2019.102604.
- [30] Xiong L, Tang Y, Tang J, et al. Downregulation of lncRNA HOTTIP Suppresses the Proliferation, Migration, and Invasion of Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma by Regulation of HMGA2-Mediated Wnt/ β -Catenin Pathway[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2020, 35(9):720-730. doi:10.1089/cbr.2019.3017.
- [31] Deng D, Luo K, Liu H, et al. p62 acts as an oncogene and is targeted by miR-124-3p in glioma[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19:280. doi:10.1186/s12935-019-1004-x.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 刘继升, 刘河, 刘浩, 等. TIP30在肝内胆管癌中的表达及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(2):187-194. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.008

Cite this article as: Liu JS, Liu H, Liu H, et al. Expression of TIP30 in intrahepatic cholangiocarcinoma and its significance[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 30(2):187-194. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.02.008