

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.010

论著·临床

肝细胞癌组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达及与病理参数和预后的关系

李品青, 徐春阳, 薛晨祺, 丁凯, 姚煜, 邱洁

基金项目: 江苏省级重点研发计划专项资金项目(BF2019691)

作者单位: 210003 南京中医药大学附属南京医院/南京市第二医院肿瘤和血管疾病介入一科(李品青、薛晨祺、丁凯、姚煜、邱洁), 肿瘤和血管疾病介入二科(徐春阳)

通信作者: 邱洁, E-mail: 13851507229@163.com

【摘要】目的 分析肝细胞癌(HCC)组织中长链非编码 RNA-SRY 盒转录因子 2 重叠转录本(lncRNA-SOX2OT)、微小 RNA-122-5p(miR-122-5p)的表达及与病理参数和预后的关系。**方法** 选取 2017 年 9 月—2018 年 12 月南京中医药大学附属南京医院/南京市第二医院肿瘤和血管疾病介入一科收治 HCC 患者 112 例,采用 RT-qPCR 检测 HCC 组织与癌旁组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达。Pearson 相关性分析 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 与 miR-122-5p 表达的相关性,并分析二者在不同临床/病理参数中的差异,Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达患者预后情况。**结果** HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 表达高于癌旁组织,miR-122-5p 表达低于癌旁组织($t=21.258, 20.475, P$ 均 <0.001)。HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 与 miR-122-5p 表达呈负相关($r=-0.771, P<0.001$)。在 Child-Pugh 分级 B~C 级、巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期晚期、有淋巴结转移者 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 表达高于 Child-Pugh 分级 A 级、BCLC 分期极早期~中期、无淋巴结转移者($t/P=2.482/0.015, 2.728/0.007, 3.408/0.001$),而 miR-122-5p 表达则低于 Child-Pugh 分级 A 级、BCLC 分期极早期~中期、无淋巴结转移者[$t(U)/P=2.514/0.013, 2.621/0.009, 3.078/0.002$]。随访 3 年,112 例 HCC 患者总生存率为 67.86%(76/112)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,lncRNA-SOX2OT 高表达组总生存率低于 lncRNA-SOX2OT 低表达组($\chi^2=11.176, P<0.001$),miR-122-5p 高表达组总生存率高于 miR-122-5p 低表达组($\chi^2=10.744, P<0.001$)。**结论** HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 高表达、miR-122-5p 低表达,二者与 Child-Pugh 分级、BCLC 分期、淋巴结转移和预后有关,可能成为 HCC 预后评估指标。

【关键词】 肝细胞癌;长链非编码 RNA-SRY 盒转录因子 2 重叠转录本;微小 RNA-122-5p;病理参数;预后

【中图分类号】 R735.7 **【文献标识码】** A

Expression of lncRNA-SOX2OT and miR-122-5p in hepatocellular carcinoma and their relationship with pathological parameters and prognosis

Li Pingqing*, Xu Chunyang, Xue Chenqi, Ding Kai, Yao Yu, Qiu Jie. *Department of Tumor and Vascular Disease Intervention, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine /The Second Hospital of Nanjing, Jiangsu Province, Nanjing 210003, China

Corresponding author: Qiu Jie, E-mail: 13851507229@163.com

Funding program: Jiangsu Provincial Key R&D Plan Special Fund Project (BF2019691)

【Abstract】 Objective To analyze the expression of long chain non coding RNA-SRY box transcription factor 2 overlapping transcripts (lncRNA-SOX2OT) and microRNA-122-5p (miR-122-5p) in hepatocellular carcinoma (HCC) and their relationship with pathological parameters and prognosis. **Methods** From September 2017 to December 2018, 112 HCC patients were selected from Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine/Nanjing Second Hospital Cancer and Vascular Disease Intervention Department. RT-qPCR was used to detect the expression of lncRNA-SOX2OT and miR-122-5p in HCC and adjacent tissues. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the expression of lncRNA SOX2OT and miR-122-5p in HCC tissues, and to analyze the differences between them in different clinical/pathological parameters. Kaplan Meier survival curve was used to analyze the prognosis of patients with different expression of lncRNA SOX2OT and miR-122-5p. **Results** The expression of lncRNA-SOX2OT in HCC was higher than that in adjacent tissues, and the expression of miR-122-5p was lower than that in adjacent tissues ($t=21.258, 20.475, P<0.001$).

There was a negative correlation between lncRNA-SOX2OT and miR-122-5p expression in HCC tissues ($r = -0.771, P < 0.001$). The expression of lncRNA-SOX2OT in HCC tissues of patients with Child Pugh grade B-C, Barcelona clinical liver cancer (BCLC) stage late, and lymph node metastasis was higher than that of patients with Child Pugh grade A, BCLC stage very early to middle, and no lymph node metastasis ($t/P = 2.482/0.015, 2.728/0.007, 3.408/0.001$), while the expression of miR-122-5p was lower than that of patients with Child Pugh grade A, BCLC stage very early to middle No lymph node metastasis [$t(U)/P = 2.514/0.013, 2.621/0.009, 3.078/0.002$]. After 3 years of follow-up, the overall survival rate of 112 HCC patients was 67.86% (76/112). Kaplan Meier survival curve analysis showed that the overall survival rate of the high expression group of lncRNA SOX2OT was lower than that of the low expression group of lncRNA SOX2OT ($\chi^2 = 11.176, P < 0.001$), the overall survival rate of miR-122-5p high expression group was higher than that of miR-122-5p low expression group ($\chi^2 = 10.744, P < 0.001$). **Conclusion** The high expression of lncRNA-SOX2OT and the low expression of miR-122-5p in HCC tissues are related to Child Pugh grade, BCLC stage, lymph node metastasis and prognosis, which may become prognostic indicators of HCC.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Long non-coding RNA-SRY box transcription factor 2 overlapping transcript; MicroRNA-122-5p; Pathological parameters; Prognosis

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是肝癌最常见类型, 2020 年我国肝癌新发和死亡病例分别为 41.0 万例、39.1 万例, 占全球肝癌新发和死亡病例的 45.3%、47.1%^[1-2]。近年来早期 HCC 的检出率虽有所提升, 但大多数患者预后仍然较差^[3], 亟需进一步了解 HCC 发生发展的驱动因素。研究表明, 非编码 RNA 参与肿瘤发生发展^[4-5]。SRY 盒转录因子 2 重叠转录本 (SRY-box transcription factor 2 overlapping transcript, SOX2OT) 是新近发现的一种长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA), 研究报道 lncRNA-SOX2OT 参与鼻咽癌、胰腺癌等恶性肿瘤进展^[6-7]。微小 RNA-122-5p (microRNA-122-5p, miR-122-5p) 是 miRNA 家族的一种高度保守成员, 研究报道 miR-122-5p 参与卵巢癌、食管癌等恶性肿瘤进展^[8-9]。目前关于 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达与病理参数和预后的关系报道较少, 基于此进行研究, 以期评估 HCC 患者进展和预后提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 9 月—2018 年 12 月南京中医药大学附属南京医院/南京市第二医院肿瘤和血管疾病介入一科收治 HCC 患者 112 例, 男 68 例, 女 44 例, 年龄 36 ~ 82 (60.68 ± 6.54) 岁; 肿瘤直径: ≥3 cm 64 例、<3 cm 48 例; Child-Pugh 分级: A 级 38 例, B 级 42 例, C 级 32 例; 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV): 阳性 68 例, 阴性 44 例; AFP: ≥400 μg/L 30 例、<400 μg/L 82 例; 分化程度: 低分化 22 例, 中分化 90 例; 巴塞罗那临床肝癌 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) 分期: 极早期 29 例, 早期 27 例, 中期 18 例, 晚期 38 例; 淋巴结转移 24 例。本研究经医院伦理委员会批准 (2017-02-45), 患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经术后病理确诊为 HCC, 符合“原发性肝癌规范化病理诊断指南 (2015 年版)”^[10] 诊断标准; ②初诊, 入院前未接受抗肿瘤治疗; ③接受姑息性或根治性手术; ④病理参数和随访资料完整; ⑤年龄 ≥18 岁。(2) 排除标准: ①合并其他部位肿瘤; ②全身感染性疾病; ③既往肝部手术史; ④合并严重心、肾功能损害。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达: 收集术中切除部分癌组织和距离 >5 cm 的癌旁组织, 液氮冷冻中研磨成末, Trizol 试剂盒 (上海冠泰生物科技有限公司) 提取组织总 RNA, Nano-300 微量分光光度计 (杭州奥盛仪器有限公司) 验证纯度、浓度合格, 使用反转录试剂盒 (日本 TaKaRa Bio 公司) 逆转录合成 cDNA, 反转录体积 10 μl; 5 × PrimeScript RT Master Mix 2.0 μl、RNA 2.0 μl、RNase Free H₂O 6.0 μl; 反应条件: 37℃ 15 min, 85℃ 5 s, 4℃ 反应至结束后保存于 -20℃ 冰箱中。以 cDNA 为模板按照 SYBR[®] Premix Ex Taq[™] 试剂盒 (日本 TaKaRa Bio 公司) 进行 PCR 扩增, 引物序列由上海新贝生物科技有限公司设计和合成: lncRNA-SOX2OT 上游 5'-GTTCATGGCCTGGACTCTCC-3'、下游 5'-ATTGCTAGCCCTCACACCTC-3', 内参 GAPDH 上游 5'-GGTGGTCTCTCTGACTTCAACA-3'、下游 5'-CCAAATTCGTTGTCATACCAGGAAATG-3'; miR-122-5p 上游 5'-CCATGATTCCTTCATATTTGC-3'、下游 5'-GCAAATATGAAGGAATCATGG-3', 内参 U6 上游 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'、下游 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。PCR 反应体积 20 μl; SYBR[®] Premix Ex Taq 10 μl、正反向引物各 0.8 μl、cDNA 模板 2.0 μl、ROX Reference Dye (50 ×) 0.4 μl、RNase Free H₂O 6.0 μl; 反应条件: 95℃ 90 s、95℃ 30 s、63℃

30 s, 72°C 15 s, 循环 40 次后收集 Ct 值, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达。

1.3.2 随访:患者出院后通过门诊或电话方式随访 3 年,随访截至 2022 年 1 月,根据 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达的均值分为 lncRNA-SOX2OT 高表达组 ($\geq 3.53, n = 59$)、低表达组 ($< 3.53, n = 53$), miR-122-5p 高表达组 ($\geq 1.71, n = 62$)、低表达组 ($< 1.71, n = 50$),统计不同组别 HCC 患者总生存率。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件分析处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 U 检验;Pearson 相关性分析 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 与 miR-122-5p 表达的相关性;Kaplan-Meier 法绘制 HCC 患者生存曲线,组间生存率以 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC 组织与癌旁组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达比较 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 表达量为 (3.53 ± 0.82) ,高于癌旁组织的 (1.72 ± 0.36) ($t = 21.258, P < 0.001$); miR-122-5p 表达量为 (1.71 ± 0.50) ,低于癌旁组织的 (2.98 ± 0.43) ,差异有统计学意义 ($t = 20.475, P < 0.001$)。

2.2 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 与 miR-122-5p 表达的相关性 Pearson 相关性分析显示,HCC 组织中

lncRNA-SOX2OT 与 miR-122-5p 表达呈负相关 ($r = -0.771, P < 0.001$)。

2.3 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达在不同临床/病理参数中比较 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 表达在 Child-Pugh 分级 B~C 级、BCLC 分期晚期、有淋巴结转移者中高于 Child-Pugh 分级 A 级、BCLC 分期极早期~中期、无淋巴结转移者,而 miR-122-5p 表达低于 Child-Pugh 分级 A 级、BCLC 分期极早期~中期、无淋巴结转移者 (P 均 < 0.05),见表 1。

2.4 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达与预后的关系 随访 3 年,112 例 HCC 患者死亡 36 例,总生存率为 67.86% (76/112),无病例失访。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,lncRNA-SOX2OT 高表达组总生存率 54.24% (32/59),低于 lncRNA-SOX2OT 低表达组的 83.02% (44/53),差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.176, P < 0.001$); miR-122-5p 高表达组总生存率 80.65% (50/62) 高于 miR-122-5p 低表达组的 52.00% (26/50),差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 10.744, P < 0.001$)。见图 1、2。

3 讨论

HCC 是起源于肝细胞的恶性肿瘤,我国超过 80% 的 HCC 患者合并有 HBV 感染,由于 HCC 起病隐匿,39.0%~53.6% 的 HCC 患者初诊处于晚期,中位生存期仅 3.0~5.7 个月,1 年生存率仅 12.0%~38.3%^[11]。尽管近年来免疫检查点抑制剂为中晚期 HCC 提供了

表 1 HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达在不同临床/病理参数中比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the expression of lncRNA-SOX2OT and miR-122-5p in HCC tissues in different clinical/pathological parameters

项 目	例数	lncRNA-SOX2OT	t 值	P 值	miR-122-5p	t/U 值	P 值	
性别	男	68	3.51 ± 0.89	0.246	0.807	1.71 ± 0.51	0.093	0.926
	女	44	3.55 ± 0.71			1.70 ± 0.49		
年龄	≥60 岁	70	3.54 ± 0.85	0.193	0.848	1.70 ± 0.48	0.263	0.793
	<60 岁	42	3.51 ± 0.79			1.72 ± 0.53		
肿瘤直径	≥3 cm	64	3.55 ± 0.88	0.379	0.705	1.70 ± 0.51	0.685	0.495
	<3 cm	48	3.49 ± 0.75			1.74 ± 0.48		
Child-Pugh 分级	A 级	38	3.26 ± 0.92	2.482	0.015	1.87 ± 0.44	2.514	0.013
	B~C 级	74	3.66 ± 0.74			1.62 ± 0.51		
HBV	阳性	68	3.62 ± 0.79	1.466	0.146	1.65 ± 0.49	1.514	0.133
	阴性	44	3.39 ± 0.87			1.80 ± 0.50		
AFP	≥400 μg/L	30	3.68 ± 0.90	1.191	0.236	1.78(1.30,1.97)*	1.068	0.286
	<400 μg/L	82	3.47 ± 0.79			1.78(1.41,2.11)*		
分化程度	低分化	22	3.82 ± 0.97	1.890	0.061	1.55 ± 0.61	1.689	0.094
	中高分化	90	3.45 ± 0.77			1.75 ± 0.46		
BCLC 分期	极早期~中期	74	3.38 ± 0.84	2.728	0.007	1.82(1.50,2.10)*	2.621	0.009
	晚期	38	3.82 ± 0.72			1.57(0.95,2.01)*		
淋巴结转移	有	43	3.85 ± 0.80	3.408	0.001	1.70(1.13,1.88)*	3.078	0.002
	无	69	3.33 ± 0.78			1.84(1.48,2.14)*		

注: * 为 $M(Q_1, Q_3)$

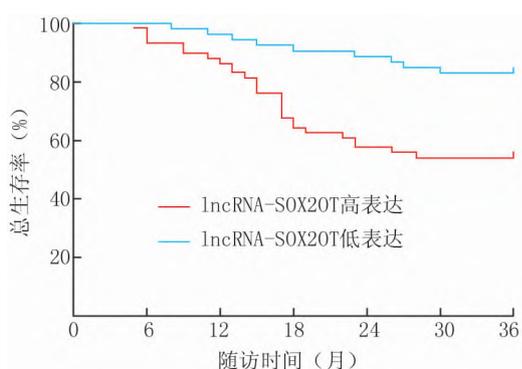


图 1 不同 lncRNA-SOX2OT 表达 HCC 患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 1 Kaplan Meier survival curve of HCC patients with different lncRNA-SOX2OT expressions

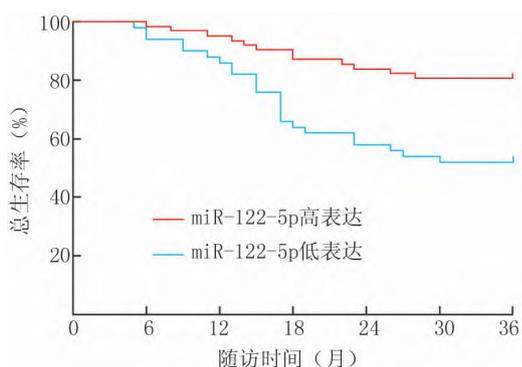


图 2 不同 miR-122-5p 表达 HCC 患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 2 Kaplan Meier survival curve of HCC patients with different miR-122-5p expressions

新的方向,但目前基于免疫检查点抑制剂的 HCC 免疫联合多学科治疗对晚期 HCC 的疗效仍然较差^[12]。还需进一步研究 HCC 的分子机制,对判断 HCC 进展、评估预后、延长生存期具有重要意义。

HCC 是多因素和多步骤的复杂过程,表观遗传学涉及的非编码 RNA 在肿瘤发生发展中发挥重要作用^[13-15]。lncRNA 是一类新兴的表观遗传学调控分子,能通过竞争性占有胞内 miRNA 海绵样干涉 miRNA 活性,间接调控靶 mRNA 表达参与肿瘤发生发展^[5]。lncRNA-SOX2OT 位于人 3 号染色体 26.33,由 10 个外显子和 2 个以上的转录起始位点组成,这些位点表现出复杂的转录特征,与癌症和干细胞相关途径密切相关^[16-17]。基于 lncRNA-SOX2OT 与癌症和干细胞的复杂关系,多项研究也指出 lncRNA-SOX2OT 与恶性肿瘤的关系,如 lncRNA-SOX2OT 能海绵 miR-194-5p 降低 SRY 盒转录因子 5 抑制结直肠癌细胞增殖、迁移和侵

袭^[18-19],lncRNA-SOX2OT 能海绵 miR-942-5p 上调纤溶酶原激活物抑制剂-1 促进三阴性乳腺癌细胞转移^[20]。这些研究提示 lncRNA-SOX2OT 在不同肿瘤中发挥不同作用。本研究结果显示,HCC 中 lncRNA-SOX2OT 表达上调,提示 lncRNA-SOX2OT 可能在 HCC 发生发展中发挥作用,其表达上调可能与 lncRNA-SOX2OT 被癌基因激活有关。进一步分析显示,HCC 中 lncRNA-SOX2OT 表达上调与 Child-Pugh 分级、BCLC 分期增加和淋巴结转移有关,提示 lncRNA-SOX2OT 在 HCC 中发挥促癌基因作用,其高表达能促进 HCC 进展,其机制可能与 lncRNA-SOX2OT 能促进 HCC 上皮-间质转化有关。上皮-间质转化能赋予 HCC 细胞更强的运动性和侵袭性,促进 HCC 细胞从原发部位逃逸,进而促进 HCC 侵袭和转移^[21]。Sun 等^[22]通过细胞侵袭试验证实,小干扰 RNA 敲低 lncRNA-SOX2OT 能抑制 HCC 上皮-间质转化,进而抑制 HCC 侵袭。

miRNA 也是一类新兴的表观遗传学调控分子,能通过降解或抑制蛋白质翻译调控 mRNA 表达与肿瘤发生发展^[6]。miR-122-5p 位于人 18 号染色体 26.31,是一个与肝损伤密切相关的 miRNA,在非酒精性脂肪性肝病中,miR-122-5p 能靶向叉头框 O3 抑制非酒精性脂肪性肝病炎症反应和氧化应激损伤^[23]。在 HBV 相关肝纤维化中,miR-122-5p 能靶向白介素-17 受体抑制 HBV 相关肝纤维化进展^[24]。近年研究发现,miR-122-5p 也参与恶性肿瘤进展,如 miR-122-5p 能靶向原癌基因 c-Fos 抑制胃癌血管生成^[25]。另有研究指出,miR-122-5p DNA 甲基化与结直肠癌肝转移有关^[26]。本研究结果显示,HCC 中 miR-122-5p 表达下调,提示 miR-122-5p 可能在 HCC 发生发展中发挥作用,其表达下调可能与 miR-122-5p DNA 甲基化有关。进一步分析显示,HCC 中 miR-122-5p 表达下调与 Child-Pugh 分级、BCLC 分期增加和淋巴结转移有关,提示 miR-122-5p 在 HCC 中发挥抑癌基因作用,miR-122-5p 低表达能促进 HCC 进展,其机制可能与 miR-122-5p 抑制叉头框 K2 (forkhead box K2, FOXK2) 有关。FOXK2 是一种翼-螺旋 DNA 结合域的转录因子,能在转录水平上调细胞周期进程和凋亡程序促进 HCC 发生发展^[27]。Zhao 等^[28]研究证实,miR-122-5p 能靶向下调 FOXK2 抑制 HCC 细胞增殖、转移。本研究通过绘制不同 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达 HCC 患者生存曲线发现,lncRNA-SOX2OT 高表达 HCC 患者总生存率低于 lncRNA-SOX2OT 低表达患者,miR-122-5p 高表达 HCC 患者总生存率高于 miR-

122-5p 低表达患者,说明 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 可能成为 HCC 患者预后评估指标。通过相关性分析发现,HCC 中 lncRNA-SOX2OT 与 miR-122-5p 表达呈负相关,提示二者可能共同参与 HCC 发生发展。近期 Liang 等^[29]通过双荧光素酶实验也证实,上调 lncRNA-SOX2OT 能靶向下调 miR-122-5p 表达,促进 HCC 侵袭和转移,进一步佐证了本研究结果。

综上所述,HCC 组织中 lncRNA-SOX2OT 表达上调和 miR-122-5p 表达下调,二者可能共同参与 HCC 进展,与 Child-Pugh 分级、BCLC 分期、淋巴结转移和预后有关。但本研究样本量较少,随访时间较短,关于 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 参与 HCC 的机制有待进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李品青:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;徐春阳:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;薛晨祺:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;丁凯:进行统计学分析;姚煜:课题设计,论文撰写;邱浩:论文审核

参考文献

[1] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].临床肝胆病杂志,2022,38(2):288-303. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 288-303. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5256. 2022. 02. 009.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10. 3322/caac. 21660.

[3] 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤分会,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院消化肿瘤多学科协作组.肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识[J/OL].肝癌电子杂志,2022,9(1):23-28. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-7815. 2022. 01. 002.
Liver Tumor Branch of China Association for the Promotion of International Exchange of Health Care, Multidisciplinary Collaborative Group of Digestive Tract Tumors, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College. Chinese expert consensus on neoadjuvant and translational therapy for hepatocellular carcinoma[J/OL]. Liver Cancer Electronic Journal, 2022, 9(1): 23-28. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-7815. 2022. 01. 002.

[4] Tan YT, Lin JF, Li T, et al. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(2): 109-120. DOI: 10. 1002/cac2. 12108.

[5] Nooh M, Hakemi-Vala M, Nowroozi J, et al. Prediction of blood miRNA-mRNA regulatory network in gastric cancer[J]. Rep Biochem Mol Biol, 2021, 10(2): 243-256. DOI: 10. 52547/rbmb. 10. 2.

243.

[6] 朱佳丽,曾艳,何娟,等.长链非编码 RNA SOX2-OT 通过靶基因 miR-143-3 p 调控鼻咽癌增殖、迁移、侵袭及细胞周期的分子机制[J].中国老年学杂志,2022,42(13):3295-3300. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2022. 13. 051.
Zhu JL, Zeng Y, He X, et al. Molecular mechanism of long non-coding RNA SOX2-OT regulating the proliferation, migration, invasion and cell cycle of nasopharyngeal carcinoma through the target gene miR-143-3p[J]. China Gerontology Journal, 2022, 42(13): 3295-3300. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2022. 13. 051.

[7] 汪冬艳,张静静. YY1 通过下调长链非编码 RNA SOX2OT 抑制胰腺癌细胞的迁移和侵袭[J].南京医科大学学报:自然科学版,2021,41(2):187-192. DOI:10.7655/NYDXBNS20210206.
Wang DY, Zhang JJ. YY1 suppresses migration and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma cells by downregulating lncRNA SOX2OT[J]. J Nanjing Med Univ, 2021, 41(2): 187-192. DOI: 10. 7655/NYDXBNS20210206.

[8] 李根林,刘杰,谢晶,等. miR-122-5p 靶向 ADAM10 调控 Notch 信号通路对人卵巢癌细胞 SKOV-3 的上皮-间质转化的抑制作用[J].安徽医科大学学报,2021,56(1):54-59. DOI: 10. 19405/j. cnki. issn1000-1492. 2021. 01. 011.
Li GL, Liu J, Xie J, et al. Inhibitory effect of miR-122-5p targeting ADAM10 to regulate Notch signaling pathway on epithelial-mesenchymal transition of human ovarian cancer cell SKOV-3 [J]. Acta University Medical Anhui, 2021, 56(1): 54-59. DOI: 10. 19405/j. cnki. issn1000-1492. 2021. 01. 011.

[9] 陈固废,何荣琦,张万飞,等. miR-122-5p 通过靶向 CREB1 抑制食管癌细胞及移植瘤的生长[J].中国癌症杂志,2021,31(1):35-44. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.01.005.
Chen SG, He RQ, Zhang WF, et al. miR-122-5p inhibits the growth of esophageal cancer cells and transplanted tumors by targeting CREB1 [J]. China Oncology, 2021, 31(1): 35-44. DOI: 10. 19401/j. cnki. 1007-3639. 2021. 01. 005.

[10] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中华医学会肝病学会分会肝癌学组,中国抗癌协会病理专业委员会,等.原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J].解放军医学杂志,2015,40(11):865-872. DOI: 10. 11855/j. issn. 0577-7402. 2015. 11. 03.
Chinese Anti-Cancer Association Liver Cancer Professional Committee, Liver Cancer Study Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Societies of Pathology, Chinese Anti-Cancer Association, et al. Evidence-based practice guidelines for the standardized pathological diagnosis of primary liver cancer (2015 edition) [J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2015, 40(11): 865-872. DOI: 10. 11855/j. issn. 0577-7402. 2015. 11. 03.

[11] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会,中国抗癌协会肝癌专业委员会,北京医学会外科学分会肝脏学组,等.基于免疫联合靶向方案的晚期肝细胞癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J].中华肝胆外科杂志,2021,27(4):241-251. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113884-20210415-00138.
Professional Committee for Prevention and Control of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases of Chinese Preventive Medicine Association, Chinese Society of Liver Cancer, Chinese Anti-Cancer Association,

- Liver Study Group of Surgery Committee of Beijing Medical Association, et al. Chinese expert consensus on conversion therapy of immune checkpoint inhibitors combined antiangiogenic targeted drugs for advanced hepatocellular carcinoma (2021 edition) [J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2021, 27(4): 241-251. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20210415-00138.
- [12] 国际肝胆胰协会中国分会, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组, 中国临床肿瘤学会(CSCO)肝癌专家委员会. 基于免疫节点抑制剂的肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2021版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(7): 636-647. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210604-00261.
- The Chinese Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Group of Liver Surgery, Surgical Society of Chinese Medical Association, Expert Committee on Liver Cancer, Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese multidisciplinary expert consensus on combined immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma (2021 version)[J]. Chin J Hepatol, 2021, 29(7): 636-647. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210604-00261.
- [13] 李亚东, 张红霞, 张亚霞. 肝癌的表观遗传学研究进展[J]. 生命的化学, 2021, 41(8): 1763-1769. DOI: 10.13488/j.smhx.20210109.
- Li YD, Zhang HX, Zhang YX. Advances in epigenetics of hepatocellular carcinoma [J]. Chemistry of Life, 2021, 41(8): 1763-1769. DOI: 10.13488/j.smhx.20210109.
- [14] 杨忠霞, 丁方回, 张伟, 等. 循环肿瘤 DNA 与原发肝癌的临床相关性分析[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(1): 37-39. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.010.
- Yang ZX, Ding FH, Zhang W, et al. Clinical correlation between circulating tumor DNA and hepatocellular carcinoma [J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2021, 38(1): 37-39. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.010.
- [15] 赵琛, 张允历, 徐岷. 外泌体源性的微小 RNA 在肝癌中的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(1): 70-72. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.022.
- [16] Saghaeian Jazi M, Samaei NM, Ghanei M, et al. Identification of new SOX2OT transcript variants highly expressed in human cancer cell lines and down regulated in stem cell differentiation [J]. Mol Biol Rep, 2016, 43(2): 65-72. DOI: 10.1007/s11033-015-3939-x.
- [17] 李婷婷, 刘兆喆, 韩涛, 等. 泛素样蛋白 D 在肝细胞肝癌中表达及其临床意义[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(4): 369-372. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.04.03.
- Li TT, Liu ZZ, Han T, et al. The expression and clinical significance of Ubiquitin protein D in hepatocellular carcinoma [J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2020, 48(4): 369-372. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.04.03.
- [18] Feng Y, Xu Y, Gao Y, et al. A novel lncRNA SOX2OT promotes the malignancy of human colorectal cancer by interacting with miR-194-5p/SOX5 axis [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 499. DOI: 10.1038/s41419-021-03756-y.
- [19] 张娟, 陈茂培, 董良庆, 等. 肿瘤-睾丸抗原联蛋白 $\alpha 2$ 在肝细胞癌中的表达及临床意义的多组学研究[J]. 中国临床医学, 2021, 28(1): 27-35. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202336.
- Zhang J, Chen MP, Dong QL, et al. Multi-omics study on the expression of cancer-testis antigen catenin alpha 2 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(1): 27-35. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202336.
- [20] Zhang W, Yang S, Chen D, et al. SOX2-OT induced by PAI-1 promotes triple-negative breast cancer cells metastasis by sponging miR-942-5p and activating PI3K/Akt signaling [J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(1): 59. DOI: 10.1007/s00018-021-04120-1.
- [21] 王声善, 林宇宁, 吕贝贝, 等. 肝癌细胞上皮-间质转化及其信号通路研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7): 173-180. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.07.041.
- Wang SS, Lin YN, Lyu BB, et al. Epithelial-mesenchymal transition and signaling pathways in hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Archives Of Traditional Chinese Medicine, 2020, 38(7): 173-180. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.07.041.
- [22] Sun J, Wei X, Xu L. Upregulation of lncRNA SOX2OT indicates a poor prognosis for patients with hepatocellular carcinoma and promotes cell invasion [J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 1189-1195. DOI: 10.3892/ol.2018.8725.
- [23] Hu Y, Peng X, Du G, et al. MicroRNA-122-5p inhibition improves inflammation and oxidative stress damage in dietary-induced non-alcoholic fatty liver disease through targeting FOXO3 [J]. Front Physiol, 2022, 13: 803445. DOI: 10.3389/fphys.2022.803445.
- [24] Li B, Li Y, Li S, et al. Circ_MTM1 knockdown inhibits the progression of HBV-related liver fibrosis via regulating IL7R expression through targeting miR-122-5p [J]. Am J Transl Res, 2022, 14(4): 2199-2211.
- [25] Zhang J, Pang X, Lei L, et al. lncRNA CRART16/miR-122-5p/FOS axis promotes angiogenesis of gastric cancer by upregulating VEGFD expression [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(9): 4137-4157. DOI: 10.18632/aging.204078.
- [26] Liu J, Li H, Sun L, et al. Epigenetic alternations of microRNAs and DNA methylation contribute to liver metastasis of colorectal cancer [J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(6): 1523-1534. DOI: 10.1007/s10620-018-5424-6.
- [27] 李莹歌, 姚颀, 董熠, 等. 转录因子 FOXK1 和 FOXK2 在肿瘤中的研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(5): 395-399. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.05.B013.
- Li YG, Yao Y, Dong Y, et al. Research progress on transcription factors FOXK1 and FOXK2 in cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2021, 27(5): 395-399. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.05.B013.
- [28] Zhao Z, Gao J, Huang S. lncRNA SNHG7 promotes the HCC progression through miR-122-5p/FOXK2 axis [J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(3): 925-935. DOI: 10.1007/s10620-021-06918-2.
- [29] Liang Y, Zhang D, Zheng T, et al. lncRNA-SOX2OT promotes hepatocellular carcinoma invasion and metastasis through miR-122-5p-mediated activation of PKM2 [J]. Oncogenesis, 2020, 9(5): 54. DOI: 10.1038/s41389-020-0242-z.

(收稿日期: 2022-08-03)