

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.06.044

MiRNA-221/222 对肝癌的影响研究进展 *

崔清昱¹ 孙传东^{1△} 张炳远¹ 刘世海²

(1 青岛大学附属医院普外二科 山东 青岛 266071; 2 青岛大学中心实验室 山东 青岛 266071)

摘要: MicroRNAs(miRNAs)在人类肿瘤致癌生长机制的作用在肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中已经通过基因增殖和功能性研究所证实。肝癌中异常表达的 miRNAs 与其他类型的肿瘤有密切关系, 其中较为独特的是上调的 miR-221/222。MiR-221/222 是高度同源基因, 在 HCC 中明显上调, 被认为是致癌基因。本文对 miR-221/222 的分子及生物机制进行综述, 并对其作为新的 HCC 诊断及治疗工具的可能性做出探讨。

关键词: 肝癌; miRNAs; miR-221/222

中图分类号: R34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)06-1174-04

MiRNA-221/222 Involvement in Hepatocarcinoma*

CUI Qing-yu¹, SUN Chuan-dong^{2△}, ZHANG Bing-yuan¹, LIU Shi-ha²

(1 Qingdao university affiliated hospital general surgery II department, Qingdao, Shandong, 266071, China;

2 Qingdao university affiliated hospital center laboratory, Qingdao, Shandong, 266071, China)

ABSTRACT: The role of microRNAs (miRNAs) in human tumorigenesis has been demonstrated by gene profiling and functional studies in hepatocellular carcinoma (HCC). Their aberrant expression revealed relations shared with other types of cancer, namely the up-regulation of miR-221/222. MiR-221/222 are two highly homologous microRNAs, whose upregulation has been obviously showed in HCC, which also has been considered to act as oncogenes. Here we will review the role of miR-221/222 in molecule and biomechanism, and explore the possibility of their use as new prognostic and therapeutic tools in HCC.

Key words: HCC; miRNAs; miR-221/222

Chinese Library Classification(CLC): R34 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)06-1174-04

前言

肝癌是世界上最流行的癌症之一,在癌症导致死亡的疾病中排名第三^[1],HCC 在我国高发,目前我国发病人数约占全球的 55%,在肿瘤相关死亡中仅次于肺癌,位居第二。肝炎病毒感染导致的肝癌估计可以达到全球原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)病例的 78%^[2]。事实上,在 80%~90%的病例中,HCC 都是由肝硬化引发的。其他由其他健康的肝脏发生的 HCC,其中一部分被认为是从消化道腺瘤中恶性转移的^[3]。世界范围性能接受的 HCC 的分期系统,对于肝硬化及 HCC 患者来说,能提供的准确的指导针对治疗及其全面管理太缺乏了。在几种提出的 HCC 分级系统中,BCLC 是应用最广泛的一种,因为它能将肿瘤分期和治疗策略有效的联合起来^[4]。治疗策略可以随肿瘤情况、肝脏功能、身体状况和潜在的治疗功效做出调整。在早期阶段,只有某些特定的病例可得到有效的治疗。主要的治疗方法包括:外科切除、经皮穿刺消融、肝移植和药物治疗。然而,仅有 30%的病人具备上述几种治疗条件,并且,即使得到相应的治疗,其 5 年复发率也高达 70%^[5]。即使是早期肝癌,治疗手段也非常有限;完全的治愈是不可能的,经证实的传

统的化学治疗方法也只有很少的具有疗效,但是带来的副作用也更强。

因此,需要对发展非传统意义上新型靶向治疗手段进一步探索,同时也有必要加强对 HCC 的分子病理产生机制的全面理解。

1 MicroRNAs 的生物起源,成熟机制及在 HCC 中异常表达

MicroRNAs(miRNAs)是由 22~28 个核苷酸的小分子非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA),它通过碱基互补与靶基因 mRNA 结合,从而抑制靶基因的表达。目前,大约 1400 个人类 miRNAs 已被检测出,并且每个 miRNA 可能潜在控制数百个靶基因。miRNAs 通常在组织程度上表达,并且,在细胞增殖、凋亡和变异中起重要作用。此外,最新研究表明,异常表达的 miRNAs 与癌症的发展密切相关^[6]。

在动物界中,miRNA 基因通常被 RNA 聚合酶 II 转录,加工,即 5' 端加帽,3' 端多聚腺苷化形成初级转录产物(pri-miRNA)。然后在核内,经过 RNase III 酶 Drosha 和 Pasha(DGCR8)帮助下剪切成约 60nt 大小的前体 pre-miRNA 即未成熟的茎环结构。Pre-miRNAs 然后被 GTP 依赖的 exportin-5 蛋白帮助下

* 基金项目:山东省 2012 科学技术发展计划(2012G0021845);山东省自然科学基金项目(2011ZRB01588)

作者简介:崔清昱(1986-),男,硕士,E-mail:lkcqym_18@163.com,主要研究方向:胃肠肝胆外科

△ 通讯作者:孙传东,副主任医师,E-mail:sunchuandong@hotmail.com,电话:18661802672

(收稿日期:2014-04-17 接受日期:2014-05-15)

转运进入细胞质,随后在胞质中被 RnaseIII Dicer 剪切成成熟 miRNAs,约 22bp 的双螺旋结构,然后 RNA 双链解旋酶解螺旋,双链中一条进入并与 RNA 介导沉默复合体结合(RNA-induced silencing complex RISC)。mRNAs 通过与靶基因的 3' 非翻译端(3'UTR)互补配对,使结合后的 miRNA/RISC 复合体通

过翻译抑制下调特定基因产物,或指导 mRNA 降解^[7]。

近几年,许多研究显示在人类患者中,与正常组织相比,HCC 中可发现大量异常表达的 miRNAs。这些在 HCC 中已认证的异常表达的 miRNA 在表格 1 中列举。

表格 1.人类肝癌中常见异常表达的 miRNAs
Table 1.microRNAs which are aberrantly expressed in human HCC

MiRNAs	Expression in HCC (表达)	Gene targets (基因靶点)
Let-7	Down 下调	BCL2L1,COLIA2
MiR-122	Down 下调	CCNG1,SRF,IGF1R,BCL2L2,ADAM10,ADAM17
MiR-130	Down 下调	ATXN1,PPARgamma
MiR-145	Down 下调	FSCN1,IRS1,STAT1,YES,MYC,ESR1,KLF4,OCT4,SOX2
MiR-21	Up 上调	FasL,TIMP3,SPRY2,PTEN,RECK,BTG2,MARCKS
MiR-221/222	Up 上调	BMF,CDKN1B,CDKN1C,ESR1,ICAM1,KIT,PTEN,TIMP3,MET,
MiR-224	Up 上调	CD40,CDC42,CSCR4,SMAD4

这些结果对 miRNAs 在肝脏疾病致瘤性及其他机制研究提供了有力的证据。事实上,在 HCC 中异常表达的 miRNAs 同样也在其他类型肿瘤中表达异常。这其中 Michela Garofalo 等人通过荧光 PCR 发现在肝癌细胞中 miR-221/222 的表达明显上升,同时也在其他肿瘤如结肠,胰腺,胃,膀胱,神经胶质瘤中也均可发现上调^[8]。在 Fornari 相关研究中证实了上述观点^[9]。进一步的研究表明 miR-221/222 对肝癌细胞的生长,周期,凋亡,侵袭及转移亦有重要作用,因此,通过对 miR-221/222 的进一步研究可以为 HCC 的治疗提供新的思路。

2 MiR-221/222 的发现

MiR-221/222 位于染色体 Xp11,miR-221 与 miR-222 拥有共同基因序列和靶基因,且能与目标基因所转录出的 mRNA 的 3'UTR 区特定序列互补配对,其中 5' 端的 2~8 位置的 7 个核苷酸被称为种子序列,这一段核苷酸吻合度最为重要,与靶 mRNA 结合起重要作用。miR-221 可以在所有组织中表达,它的作用机制仍在研究中,现在已知其可靶向许多关键性肿瘤抑制位点包括 P27Kip1^[12],P57Kip2,phosphatase and tensin homolog (PTEN)/MET,a tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP3),和 DNA damage-induce transcript 4 (DDIT4),PI3K/AKT/mTOR 通路^[9]。

2.1 MiR-221/222 对细胞周期的影响

无限制的细胞增殖和生存在肝癌生成过程中起非常重要作用。上述途径的异常调控在 HCC 早期发展中起重要作用。事实上,患有肝硬化的病人更倾向于发展成 HCC。许多个细胞周期调节因子功能的改变都会涉及肝癌的生成,如:RB1 (retinoblastoma 1),周期依赖性激酶 (cyclin-dependent protein kinases, CDKs),周期蛋白,CDK 抑制剂等。RB1 基因的抑制或者 13 号染色体的缺失于 30% 的 HCC 患者中都可以发现。RB1 是 G1-S 细胞周期检查点,同时是 miR-221 可以预测异常表达时的靶向作用基因^[10]。在细胞周期控制因子中,细胞周期蛋白在 HCC 中明显升高,但是在与周围正常组织相比却是下调。

CyclinD1/CDK4 在大约 60% 的 HCC 患者中过表达^[11]。细胞周期依赖性激酶抑制剂 CDKN1B/P27 和 CDKN1C/P57 通过对细胞周期过程的负调控,在 HCC 中作为肿瘤抑制剂而起作用。这两种蛋白在 HCC 组织中与周围硬化组织相比明显下调。它们下调的主要机制与 HCC 中过表达的 miR-221/222 有关系。miR-221 通过调节多个靶向基因来作用于许多通路。有文献证明 miR-221/222 可以直接对这两种蛋白进行调控^[10]。MiRNAs 通过作用于细胞周期作用机制中的某一因素来直接控制细胞周期的学说就是通过对 miR-221 的研究来确立的。特别是在细胞周期调控蛋白中,miR-221 可以直接抑制周期依赖性激酶抑制剂 CDKN1B/p27 和 CDKN1C/57^[11]。

2.2 MiR-221/222 在细胞凋亡中的作用

凋亡在肝癌细胞生成过程的作用早已被阐述。肿瘤细胞为了生存必须避免凋亡:HCC 中异常凋亡发生的主要机制是压力介导的内部通路,这个通路的激活依靠从线粒体释放的细胞色素 C。这个通路也被 Bcl-2 基因家族调节,包括抗凋亡成员 (BCL2,BCL-XL,BCL-W,MCL1) 和凋亡前体成员 (BAX,BCL-XS,BAK,BIM,BMF,BID)。尽管 BCL-2 的表达通过免疫组化并没有发现在 HCC 中表达,但是,BCL-XL 可以在 HCC 来源细胞系和大多数 HCC 组织中表达^[15]。同时,它的过表达可以作为整体疾病无复发生存期的评估指标。在 BCL2 家族等前体凋亡成员中,BAX 和 BCL-XS 在 64%~80% 的 HCC 患者中可以明显观察到表达下调。除此之外,BH3-only 蛋白 BMF 和 BID 被证明是 miR-221 的靶向蛋白。通过这个机制,miR-221 防止细胞 " 失巢现象 " (一种来自周围外基质的锚定依赖细胞的分离所介导的凋亡形式) 的发生。避免失巢现象的发生对于细胞转移过程至关重要。与这个观点相一致的是,HCC 组织中 miR-221 高表达的病人,表现出更频繁的多发病灶,而且在外科治疗后短期内呈现出较高的复发率^[13]。

2.3 MiR-221/222 促进肝癌细胞的侵袭和转移

以上描述的通路是促进细胞周期抑制凋亡的。但是,致癌生物学的许多方面是通过这些途径来影响的,包括高等的肿瘤

学特征,如肿瘤细胞促进不受控制的血管生成和对组织的侵袭能力等。细胞膜酪氨酸激酶受体(RTKs),Ras-丝裂激活蛋白激酶(MAPK)和磷酸酰肌醇3激酶(PI3K)-AKT激酶信号通路是与微环境,促细胞生殖,生存,血管生成,侵袭,和转移的最为显著的传导通路。这些通路通过生长因子被生理性激活,如 FGF, HGF, PDGF, TGF- α , EGF 和 VEGF, 这些因子的不断激活在慢性肝病和 HCC 发展过程中起一定作用。

癌症细胞获取侵袭性的基本能力是他们能够不断维持血管生成。血管生成的重要信号是包括 VEGF 和 FGF 调节通路。过表达的 VEGF 和 FGF 与 HCC 的血管生成和侵袭能力有关^[16]。过表达的 VEGF 在 HCC 中已被发现,且与晚期癌症表型有关。对于早期 HCC,在 HCC 中肿瘤性血管化的发展中,VEGF 所起到的作用早已被广泛报道。此外,VEGF 的表达还与 HCC 发展进程、转移性高度相关,特别倾向于疾病的侵袭性和高度复发率。PI3K/AKT 下游是 mTOR 通路,它能引起转录因子 p70S6 的磷酸化,也就是说能够促进蛋白合成、细胞生长并且有利于细胞周期从 G1 进入 S 期。mTOR 通路的激活与 HCC 在内的多种人类癌症有关,他的过表达预示细胞侵袭性和转移性较强,预后较差。

2.4 MiR-221/222 在 Wnt 信号通路中的作用

β -catenin 是细胞连接和 Wnt 信号通路的基本组成,在细胞增殖,变异和干性调节中起重要作用^[18]。干细胞中的 β -catenin 的激活在许多组织中能够加强他们的再生能力和致瘤性生长的潜能。在肝脏中,越来越多的证据表明 Wnt/ β -catenin 与肝脏的各个生物学时期有密切的联系。而且 β -catenin 对于胚胎期的肝脏生长有着至关重要的作用^[19]。在动物模型中已经正式 β -catenin 对干细胞有调节增殖的作用^[20]。已有研究表明在肝脏肿瘤特别是 HCC 的发病机制中涉及 B-catenin 的积聚。Wnt/ β -catenin 是一种信号通路,它能使 β -catenin 稳定转移到核内。在核内,与 TCF/LEF 转录因子相互作用,然后激活包括 c-MYC, MET, cyclin D1, VEGF, 基质金属蛋白激酶在内的靶基因的转录^[18]。Wnt/ β -catenin 通路在 HCC 患者中通过多种机制发现异常表达:在 12-26% 的 HCC 患者中发现 β -catenin 的 N 末氨基端功能性突变,8-13% 的 HCC 患者中发现钙调蛋白的缺失,突变,表型基因的改变,或者在 AXIN1 或 AXIN2 基因上的功能丧失性改变^[21]。除了上述基因突变外, β -catenin 稳定性的增加可能还与通过生长因子使 GSK3B 磷酸化、使其抑制有关,这些生长因子包括 IGF1, FGF2, EGF, PDGF, HGF, TGF- β 和 TNF- α 。另外,有相关报道称:在腺瘤性肝癌中 β -catenin 基因的突变可以伴随较高的恶性转移的风险^[22]。Erin N. Howe 等人在其研究中证实过度表达的 miR-221/222 的细胞中 β -catenin 的表达及其调节的转录激活也相应增加^[23]。而且,其它 miRNAs 如 miR-135, miR-315, miR-21, miR-200 已报道与此通路的激活相关。这为 miR-221/222 将来在肝癌中的研究开辟新的思路。

综上所述,miR-221/222 在 HCC 的发生,发展的各个方面如增殖,生长,周期,转移,侵袭及凋亡等起重要作用。因此,加强对它的靶向编码蛋白的基因和所涉及的传导通路,肝脏致癌性产生的分子机制的研究和理解,能够为其成为未来诊断和治疗工具提供最新,最有利的帮助。

3 MiR-221/222 在诊断中的作用

目前,国际上 HCC 无确切的分期标准,我们所应用的 HCC 分级和诊断标准是基于临床参量分期,如肿瘤状态(数量,结节大小,血管侵袭和肝内转移的程度),肝功能,门脉血管压力和临床症状,最后根据相应分期来诊断和治疗。由于 HCC 在分子学和临床观点的异源性,HCC 的诊断分期可以通过加入分子学数据来进行提高的重新确立。

在 HCC 中,多种分子学因子可以用来纠正临床分期。CDKN1B/p27 和 CDKN1/p57 下调在 HCC 中存在相关预后。低表达的 CDKN1B/p27 预示晚期肿瘤,低生存期,高复发率,高侵袭性,低变异,高门脉侵袭性,高增殖活性^[11]。减少的 CDKN1B/p27 标志物预示较坏预后的术后较低的生存期。过表达的抗凋亡基因 BCL-XL 也预示预后较差。现代高产科技发展使在大量样本中探索基因表达模式成为可能,并且能根据不同病因,分期,复发倾向和预后来描绘分子标志物特征。如果把这些研究成果加入 HCC 分期的话,我们就能进一步提高对 HCC 患者的诊断分期。当然,在临床应用许可前,我们仍然需要跟多的研究去证实。

在 HCC 上调的 miRNAs 中,miR-221 与短期内再复发密切相关。由于 miR-221 能够抑制包括 CDKN1B/p27 和 CDKN1/p57 在内的各种肿瘤抑制蛋白的表达,所以 miR-221 的上调可以预示 HCC 的预后较差。

因此,miRNA 表达模式单独或者联合其他参考标准,可能成为对 HCC 分级和预后风险分级的有利标志。

4 MiR-221/222 的治疗前景

为了开发 HCC 的新式治疗方法,涉及人类肿瘤致癌性的分子通路的靶向基因治疗成为最可能的途径。MiRNAs 在肝癌致癌作用的发现拓展了我们对 HCC 进展中所涉及的分子机制的理解,并且在靶向治疗疾病中迈出进一步探索。

未来,miRNAs 本身可以用作靶向治疗是因为抗 miRNA 寡聚核苷酸的应用(anti-miRNA oligonucleotides AMOs)。AMOs, cholesterol-bound oligonucleotides (antagomirs), LNA-modified oligonucleotides (LNA-antimiR) 被发现在体内能够稳定抑制 miRNA 的激活^[24]。通过 AMOs 对 miR-221 的抑制的基因治疗能够协同增加药物治疗的敏感性^[8]。已有相关报道,抑制 miR-221/222 能够削弱前列腺癌在裸鼠中的生长和转移能力,并且,在体内和体外均可抑制人类胶质细胞瘤的生长能力。前文提到的 Pineau 等人发现的 DDIT4 作为 miR-221/222 靶向的 mTOR 通路的调节因子,将其导入肝癌细胞中,能够减少过表达 miR-221/222 的肝癌细胞的生长。这些都说明了通过合成 miR-221/222 抑制剂可能成为未来肝癌治疗的新方法。

MiRNAs 或者 AMOs 作为治疗工具在临床实践中应用的潜力是巨大的。从个体治疗观点出发,在 HCC 中异常表达的特殊 miRNAs 的识别可以作为治疗选择的导向,通过从生理上回复 miRNAs 水平或者抑制过表达的致瘤 miRNAs 来达到治疗目的。目前就 HCC 的治疗而言,主要的难点是如何将药物在体内有效的运送到作用位点。这个难点同样也是其他器官所遇见的,已经部分通过科技的发展和临床应用的研究逐步解决。

5 总结与展望

在 HCC 中异常表的 miRNAs 的发现能够帮助我们更好的了解肝脏肿瘤致瘤因素的分子机制。这些机制的了解有利于我们给予更加准确的 HCC 分期标准,而且,miRNAs 有可能被加入这些分子层面的分级标准中。事实上,正是由于这些异常表达的 miRNAs 与 HCC 的生物发病机制和临床特征密切相关,所以才能为其成为临床分期和预后的有力工具。除此之外,这篇文章还揭示了在肝脏致瘤因素中失控的 miRNAs 的存在性。首先,新型分子及靶向治疗肿瘤的方法已经被证实。其次,由于技术的进步,miRNAs 或者 AMOs 作为分子治疗手段的可行性,成为近些年科研临床研究的重要组成部分。最重要的是,目前主要获得的信息来自于手术切除的 HCC 患者,那些伴有肝外转移或者用影像学检测出的血管侵袭的晚期 HCC 患者的治疗方案仍需要进一步探索。这是一个非常重要而急需解决的问题,在不久的将来,或许我们可以将包括 miRNAs 或者 AMOs 在内的治疗方案给予正在接受临床试验的晚期肿瘤患者。

在这些已经证实的作为肿瘤转移,侵袭和转移的调节因子中,miR-221/222 在许多癌症中作为关键 miRNAs 出现。虽然我们对 miR-221/222 的认识还处于早期阶段。但是在未来,希望通过我们对他们在肿瘤中的信号通路及作用机制的进一步研究,能够为肿瘤诊断及治疗提供新的方法。希望在未来我们能够把我们目前的研究成果更多的从体外转变到体内,针对靶器官的特殊性研究更加有效的,更准确,更少毒性的药物及运送方式来从分子层面上达到疾病的治愈。

参考文献(References)

- [1] Parkin, D. M, Bray, F, Ferlay, J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer Clin, 2005, 55(2): 74-108
- [2] Perz, J. F., Armstrong, G. L., Farrington, L. A., et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide[J]. Hepatol, 2006, 45(4): 529-538
- [3] Rebouissou, S, Bioulac-Sage, P, Zucman-Rossi, J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma [J]. Hepatol, 2008, 48(1), 163-170
- [4] Bruix, J, Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology.2005, 42(5): 1208-1236
- [5] Sangiovanni, A, Del Ninno, E, Fasani, P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance [J]. Gastroenterology, 2004, 126(4): 1005-1014
- [6] Massimo Negrini1, Laura Gramantieri2, Silvia Sabbioni1 et al. microRNA Involvement in Hepatocellular Carcinoma [J]. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2011, 11: 500-521
- [7] Ji X. The mechanism of RNase III action: how dicer dices [J]. CurrTop Microbiol Immunol, 2008, 320: 99-116
- [8] Garofalo, M., DiLeva, G., Romano, G, et al. miR-221&222 regulate TRAILresistance and enhance tumorigenicity through PTEN and TIMP3 downregulation[J]. Cancer Cell, 2009, 16(6): 498-509
- [9] Jong-Kook Park, miR-221 Silencing Blocks Hepatocellular Carcinoma and Promotes Survival. Therapeutics, Targets, and Chemical [J]. Biology, 2011, 10(18): 71-82
- [10] Pineau, P, Volinia, S, McJunkin, K, et al. miR-221 overexpression contributes to liver tumorigenesis [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2010, 107(1): 264-269
- [11] Fornari, F, Gramantieri, L, Ferracin, M, et al. MiR-221 controls CDKN1C/p57 and CDKN1B/p27 expression in human hepatocellular carcinoma [J]. Oncogene, 2008, 27(43): 5651-5661
- [12] le Sage, C, Nagel, R, Egan, D. A, et al. Regulation. Of .the. p27(Kip1) tumorsuppressor. by. miR-221 and miR-222 promotes cancer cell. proliferation[J]. Embo, 2007, 26: 3699-3708
- [13] Gramantieri, L, Fornari, F, Ferracin, M, et al. MicroRNA-221.targets. Bmf.in.hepatocellular. carcinoma and correlates with tumor multifocality[J]. Clin. Cancer Res., 2009, 15(16): 5073-5081
- [14] DeYoung, M.P, Horak, P, Sofer, A, et al. regulates. TSC1/2-mTOR. signaling. and. tumor. Suppression. Throu gh. REDD1- mediated. 14-3-3.shuttling[J]. Genes Dev, 2008, 22(2): 239-251
- [15] Garcia, E. J, Lawson, D, Cotsonis, G, et al. Hepatocellular carcinoma and markers of apoptosis (bcl-2, bax, bcl-x): prognostic significance [J]. Appl. Immunohistochem Mol.Morphol, 2002, 10(3): 210-217
- [16] Rosmorduc, O, Wendum, D, Corpechot, C, et al. Hepatocellular hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in experimental biliary cirrhosis [J]. Am. J. Pathol, 1999, 155(4): 1065-1073
- [17] Fodde, R, Brabletz, T. Wnt/beta-catenin signaling in cancer stemness and malignant behavior. Curr.Opin[J]. Cell Biol, 2007, 19(2):150-158
- [18] Micsenyi, A, Tan, X, Sneddon, T, et al. Beta-catenin is temporally regulated during normal liver development [J]. Gastroenterology, 2004, 126(4): 1134-1146
- [19] Monga, S. P, Monga, H. K, Tan, X, et al. Beta-catenin antisense studies in embryonic.liver cultures: role in proliferation, apoptosis, and lineage specification[J]. Gastroenterology, 2003, 124(1): 202-216
- [20] Monga, S. P, Peditakis, P, Mule, K, et al. Changes in WNT/beta-catenin pathway during regulated. growth in rat liver regeneration [J]. Hepatology. 2001, 33(5), 1098-1109
- [21] Zucman-Rossi, J, Jeannot, E, Nhieu, J. T, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC[J]. Hepatology, 2006, 43(3): 515-524
- [22] Zender, L, Hutker, S, Liedtke, C, et al. Caspase 8 small interfering RNA prevents acute liver failure in mice [J]. Proc.Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100(13): 7797-7802
- [23] Erin N. Howe, Dawn R. Cochrane, Jennifer K. Richer, The miR-200 and miR-221/222 microRNA Families: Opposing Effects on Epithelial Identity[J]. Mammary Gland Biol Neoplasia, 2012, (17): 65-77