

MicroRNA 调控肝细胞癌 EMT 和细胞外基质重塑的研究进展

周 昊, 封 冰综述, 王 锐审校

【摘要】 肝细胞癌(HCC)是全球第五大侵袭性恶性肿瘤,大部分患者因为肿瘤转移而导致预后不佳,若能早期发现转移灶,并通过分子靶点有效抑制 HCC 的转移,可显著改善肝癌患者愈后。现已证明,上皮-间质转换(EMT)及细胞外基质重塑是肝癌细胞发生转移的重要影响因素,而 miRNA 可影响肝癌细胞这两种生物学行为,但其具体机制仍有许多未知处,需要进一步探究。文章主要就 miRNA 通过 Wnt 及 TGF- β 通路影响肝癌细胞 EMT 及细胞外基质重塑的研究进展进行综述。

【关键词】 肝细胞癌;微小核糖核酸;上皮-间质转换;细胞外基质;信号通路

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-8199(2020)03-0277-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.03.012

The research progress of MicroRNA to regulate EMT and extracellular matrix remodeling in hepatocellular carcinoma

ZHOU Hao, FENG Bing reviewing, WANG Rui checking

(Department of Medical Oncology, Jinling Hospital, Nanjing Medical University/General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth largest invasive malignant tumor in the world. Most patients have a poor prognosis due to tumor metastasis. If early detection of metastases and effective inhibition of HCC metastasis through molecular targets can significantly improve the prognosis of patients with HCC. It has been proved that EMT and extracellular matrix remodeling are important influencing factors for HCC cell metastasis, and miRNAs can affect these biological behaviors of HCC cells, but the specific mechanism is still unknown and needs to be further explored. This article reviews the research progress of miRNAs influencing EMT and extracellular matrix remodeling in HCC cells via Wnt and TGF- β pathways.

【Key words】 hepatocellular carcinoma; MicroRNA; epithelial-mesenchymal transition; extracellular matrix; signal pathway

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球最常见的恶性肿瘤之一,并已成为肿瘤相关死亡的第三大原因^[1]。早期肝细胞癌可以通过手术治愈。但是,由于早期症状不典型和缺乏合适的诊断工具,大多数患者确诊时已经处于Ⅲ期,伴有远处

转移,不再适合手术,只能通过靶向治疗或者介入治疗延长生存时间。若能够早期发现转移灶,并通过分子靶点有效抑制 HCC 的转移,对于提高患者生存率及改善预后具有重要意义。本文主要就 MicroRNAs(miRNAs)通过 Wnt(Wingless/Int1)及转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)通路影响肝癌细胞上皮-间质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及细胞外基质重塑的研究进展作一综述。

1 HCC 转移机制

HCC 转移涉及五个经典步骤,包括邻近组织的

基金项目:江苏省科教强卫工程青年医学人才项目(QNRC2016886)
作者单位:210002 南京,南京医科大学金陵临床医学院(东部战区总医院)肿瘤科[周 昊(医学硕士研究生)、封 冰、王 锐]
通信作者:王 锐, E-mail: wangrui218@163.com

局部侵入,血管内渗透,循环系统中的存活,外渗,以及肝(肝内)或远端器官(肝外)的异常定植。很多时候,肿瘤迁移和侵袭与 EMT 紧密相关。EMT 的特点是细胞表面上皮表型减少和间质表型增多,细胞骨架重构、间叶细胞的表型增加、细胞-细胞间或细胞-基质间的黏附性减弱、细胞的移动能力增强等改变,肿瘤细胞从极性上皮样细胞转变为间充质表型细胞^[2]。通过 EMT,肿瘤细胞的细胞间黏附降低、运动能力增加,获得从原位向周围侵袭的能力,最终进入血液和淋巴途径转移到远处形成新的病灶。这一过程与多种生长因子(EGF、FGF、TGF- β 等)和转录因子有关,包括 Snail(Snail/Slug)家族, ZEB(ZEB1/ZEB2)家族和 HLH 家族(Twist1)等^[3-5]。这些转录因子作用于 E-cadherin 启动子,抑制其转录。E-cadherin 的表达缺失,能进一步激活间质细胞相关基因,如波形蛋白和 N 型钙黏蛋白的转录及表达,从而引起细胞形态的改变,促进了肿瘤细胞的运动能力和侵袭能力^[6]。此外,肿瘤细胞周围的微环境发生变化,也是肿瘤发生转移的重要原因之一。

2 MiRNA 与 HCC 转移

miRNAs 是一组高度保守的小型非编码 RNA,由 20~22 个核苷酸组成,负责基因的转录后调控。成熟的 miRNA 进入 RNA 诱导的沉默复合体中,单链 miRNA 在输入蛋白 XPO8 的介导下与靶 mRNA 分子结合,随后 mRNA 在复合体中的核酸内切酶 argonaute 的作用下被分解。在动物细胞内,miRNA 与靶 mRNA 的结合位点不完全互补,miRNA 通过靶向结合 mRNAs 的 3'UTR,少部分则靶向 mRNA 的 5'UTR,导致 mRNA 翻译抑制,从而调节转录后基因表达^[7]。因此,miRNA 通过靶向多种基因参与调节各种生物活性。越来越多的研究表明,miRNA 的失调与各种癌症的发展和进展相关,并作为癌基因或肿瘤抑制因子发挥作用。失调的 miRNA 被认为是癌症临床诊断和预后的有用生物标志物,也是癌症治疗的潜在治疗靶点^[8]。然而,miRNA 调节网络在 HCC 发生、发展中的机制细节仍然很大程度上未知。近来研究发现,miRNA 通过调节多种信号通路参与了肿瘤细胞的转移过程,如 Wnt、TGF- β 信号通路等,同时微环境在 HCC 转移中也起到重要作用。

2.1 Wnt/ β -catenin 信号通路与 HCC 转移 在

正常成熟细胞中,Wnt 通路处于关闭状态。 β -连环蛋白(β -catenin)是细胞表面钙黏蛋白复合物的一种成分,胞浆中的 β -catenin 大部分与突出于细胞膜的 E-cadherin 结合,形成 β -catenin/E-cadherin 复合体,再与肌动蛋白骨架相连,介导细胞间黏附,调节肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[9]。目前发现 Wnt 信号途径激活有三条途径:Wnt/ Ca^{2+} 途径、平面细胞极性途径和正规 Wnt 途径。当 Wnt 基因在肿瘤中被异常激活,其蛋白与胞膜卷曲蛋白(frizzled, Fz)受体结合,激活松散蛋白(dishevelled, Dsh),进而抑制 GSK3 β /APC/Axin 复合物对 β -catenin 的磷酸化,降低了 β -catenin 的磷酸化降解,胞质中聚集增多的 β -catenin 转进入细胞核,与核内转录因子 T 淋巴细胞因子(T-cell-specific transcription factor, TCF)/淋巴样增强因子发生作用,激活下游众多靶基因如 c-MYC 和 cyclin D1 的过度表达,从而诱导 HCC 的 EMT 过程^[10-11]。

许多 miRNA 可直接与 Wnt 信号通路中的细胞因子相互作用。如 miR-766-3p 可与 Wnt3a 的 mRNA 结合,下调 Wnt3a 的表达,从而通过 Wnt/PCP1 正向调节环抑制 HCC 细胞的侵袭和迁移^[12]。在 HCC 中,高表达的 Wnt3a 往往与预后不良相关。miR-504、miR-542-3p、miR-485-5p 可与 Frizzled 7(FZD7)的 mRNA 的 3'-UTR 区域结合,负向调控其表达,从而抑制 HCC 细胞中 β -catenin 的核转位,阻止细胞核中 β -catenin 的积累和 Wnt 信号的激活^[13-16]。Frizzled 5(FZD5)也是 Wnt 的共同受体,miR-1324 直接靶向 FZD5 mRNA,抑制 HCC 中 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活^[17]。GSK3 β 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的重要成员,可以通过在 Ser33, Ser37 和 Thr41 处磷酸化使 β -catenin 降解。生物信息学分析预测 GSK3 β 上存在 miR-1246、miR-26a-5p 的潜在结合位点。体外实验证实这两个 miRNA 可以直接与 GSK3 β mRNA 结合,抑制其转录后翻译,从而促进 β -catenin 通路的激活。临床数据也验证了在肝癌组织中 miR-1246、miR-26a-5p 表达明显上升,与肿瘤临床分期及预后呈负相关^[18-19]。

除直接影响通路中的细胞因子外,miRNA 还可作用于一些与 Wnt/ β -catenin 信号通路存在相互作用的细胞因子。分泌的分泌性卷曲相关蛋白(secreted frizzled-related protein, SFRP)是一种可溶性的分泌性糖蛋白,位于染色体 8p12-11.1,可与

卷曲受体竞争 Wnt 蛋白^[20]。miR-27a 与 SFRP1 的 mRNA 结合,在转录后水平抑制其表达。SFRP1 的表达降低会导致更多的 Wnt 蛋白与 Fz 受体结合,进而促进 EMT 发生^[21]。FOXO3a 是 Forkhead box O (FOXO) 转录因子家族的成员,可与 β -catenin 结合,是一种肿瘤抑制基因。FOXO3a 与 TCF 竞争 β -catenin,减少 β -catenin/TCF 复合物的形成,抑制 Wnt / β -catenin 通路的下游信号传导。miR-182-5p 与 FOXO3a mRNA 的 72-79 位点存在互补序列,在转录后水平抑制 FOXO3a 表达,进而增强 β -catenin 与 TCF4 之间的相互作用,促进 Wnt/ β -catenin 通路的激活。此外, β -catenin 的表达增多会反过来促进 miR-96, miR-182 和 miR-183 的转录,形成 Wnt / β -catenin-miRNA 正反馈环,进一步诱导肝细胞癌发生和进展^[22]。

有的 miRNA 会同时对两种及以上的细胞因子产生影响。miR-500a 可直接结合 SFRP2 和 GSK-3 β mRNA 的 3'-UTR,同时增强 Wnt 蛋白与卷曲受体的结合并减少 β -catenin 的降解,增加 Wnt 通路下游靶点的激活^[23]。有的 miRNA 还可同时影响多个信号通路。HMGA2 是一种高迁移率 A 族蛋白质的膜,是一种非组蛋白染色质结合蛋白,参与调节各种类型癌症发生和进展。与正常组织相比,HMGA2 在各种类型的肿瘤组织中都表达增加,在肝细胞癌中也是如此。miR-337 可通过结合 HMGA2 来抑制 PI3K/AKT 和 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,发挥抑癌基因的作用^[24]。

2.2 TGF- β 通路 TGF- β 是转化生长因子的一个重要亚类,其家族庞大,包括 9 个亚族,共 27 类因子,参与调节胚胎发育过程中的 EMT 现象。其机制主要是通过 Smad 依赖通路和非 Smad 依赖通路完成的。Smad 蛋白存在于胞质中,是由 Smad 基因编码的相对分子质量为 42 000~60 000 Da 的蛋白质分子。作为 TGF- β 受体复合物的下游信号调节蛋白,Smads 蛋白家族可将信号由胞膜传导至胞核,从而调控基因转录。典型的 Smad 依赖通路诱导的 EMT 过程如下: TGF- β 首先与肿瘤细胞膜上的 TGF- β II 型受体(TpR II)结合,通过 TpR II 激酶使 TGF- β I 型受体(TpR I)磷酸化后激活下游的 Smad2/3,磷酸化的 Smad2/3 再与胞内的 Smad4 结合形成三聚体,进入细胞核,并与 DNA 结合而发生相互作用,促使 EMT 形成。而非 Smad 依赖通路

中,活性 TGF- β 受体则激活 PI3K/AKT, ERK, JNK/p38 和 RhoA 等信号通路,诱导其下游转录。异常的 TGF- β 表达是肿瘤发展的罪魁祸首之一。最初,是抑制细胞生长并诱导细胞凋亡的肿瘤抑制因子。然而,在肿瘤进展的后期阶段,TGF- β 充当肿瘤启动子,与肿瘤侵袭性的增强和远处转移相关^[25]。

根据 miRNA 靶基因的多样性,靶标预测表明 TGF- β 信号传导途径中的许多组分都被 miRNA 靶向。通过实验,已经证实多种 miRNA 通过靶向配体、受体、Smad 蛋白和非 Smad 依赖通路中的组分调节 TGF- β 信号通路的激活。miR-142、miR-542-3p 可通过直接靶向 TGF- β 1 的 3'UTR,抑制 TGF- β 1 的翻译,从而抑制 TGF- β 信号通路的激活。在 HCC 中,miR-542-3p 的表达减少、而 miR-142 发生甲基化,进一步诱发肿瘤的进展^[26]。许多 miRNA 与 TGF- β 受体结合,特别是 TGF- β II 型受体(TpR II),如 miR-302d、miR-590-5p 等。这些 miRNA 与 TpR II 受体 mRNA 结合,抑制其翻译,从而抑制 TGF- β 通路下游因子的激活,从而抑制 HCC 细胞的 EMT 过程^[27-28]。

2.3 Smad 依赖通路 SMAD 蛋白是 Smad 依赖通路中的关键节点,许多 miRNA 均靶向 SMAD 蛋白,miR-142 就是其中之一。可与 SMAD3 的 mRNA 结合,从而抑制 TGF- β 的激活。经过研究发现,在 HCC 的发展过程中,miR-142 在 HCC 细胞中过度甲基化,导致其表达显著减少,促进肿瘤的转移^[29]。而 miR-125b 则可抑制 SMAD2 及 SMAD4 的翻译,从而削弱 EMT 和相关性状^[30]。

Fos 相关抗原 2 (FOSL2/FRA2) 与 FOS 异二聚体和 Jun 同源二聚体一起构成 AP-1 转录因子家族。FOSL2 促进侵袭性肿瘤生长,在 TGF- β 信号通路的调节中起重要作用,在 HCC 中 Fos 水平明显升高。miR-133a 通过靶向 FOSL2 影响 Smad3 蛋白的表达,从而抑制 HCC 的转移^[31]。

miR-145 通过 HCC 中 Smad3 的特定结构域特异性磷酸化,产生 pSmad3C 从而抑制肿瘤进展。而 miR-21 通过 ERK1/2/MAPK 促进肿瘤的增殖和转移。反之,pSmad3C 的增加又导致 miR-145 表达上调及 miR-21 下调,从而进一步抑制肿瘤进展^[32]。

2.4 非 Smad 依赖通路 TGF- β 信号通路的下游转录因子同时调节许多 miRNA 的转录,如 miR-200 家族、miR-203 和 miR-216/217 等。TGF- β 信号

通路下游的转录因子 ZEB 家族等均可抑制其转录。TGF- β 信号通路和 miRNA 途径相互影响,形成反馈调节环。ZEB 家族包括 ZEB1, ZEB2, Snail1 和 Slug, 在调节生理和病理性 EMT 中发挥核心作用。在 EMT 过程中, ZEB1 不仅可与 E-钙黏蛋白启动子的 E-box 元件结合来抑制 E-钙黏蛋白转录,还可激活间充质基因。

MiR-200 家族是最经典的调控 EMT 的 miRNA 家族。其包含五个 miRNA: miR-200b、miR-200c、miR-429、miR-200a、miR-141。分别由 miR-200b/200a/429 和 miR-200c/141 两个簇转录,这两个簇的启动子区域存在 ZEB 型 E-box 元件,当发生 EMT 时被 TGF- β 诱导的转录抑制因子 ZEB1 和 ZEB2 抑制。相反, miR-200 家族靶向 ZEB1/2 的 3'-UTR。因此, ZEB1/2 和 miR-200 家族形成双向负反馈环。此外, miR-200 家族还通过调节 Rho-ROCK 信号传导、黏着斑、基质金属蛋白酶等 EMT 的关键转录因子来维持上皮特性并防止转移。另外, miR-205、miR-101 也存在类似的机制^[33]。

在 HCC 中, miR-630 作为肿瘤抑制因子靶向 Slug 抑制 HCC 的转移。在 miR-630 转录起始位点上游的 1.0-kb 区域存在 SP1 和 c-Jun 的响应元件。TGF- β 通过 Erk/SP1 和 JNK/c-Jun 信号通路抑制 miR-630 转录,从而间接上调 Slug,促进 HCC 细胞运动和侵袭。除调节信号传导,部分 miRNA 可直接影响钙黏蛋白的翻译。miR-199b-5p、miR-194 可直接靶向 N-钙黏蛋白的 3'-UTR 端,从而显著抑制 HCC 细胞中 N-钙黏蛋白的表达,抑制 HCC 细胞的转移。此外 miR-199b-5p 还可抑制 TGF- β 1 激活的 Akt 磷酸化, TGF- β 1 通过 Akt 磷酸化诱导 N-钙黏蛋白过度表达。同时 TGF- β 1 还通过非 Smad 信号传导途径 miR-199b-5p 下调,形成了一个调节环^[34-35]。

miR-34/miR-449 家族由 6 个同源成员组成: miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-449a, miR-449b 和 miR-449c。miR-449a, miR-449b 和 miR-449c 均由 CDC20B 的第二个内含子中基因簇编码,由组蛋白乙酰化共同调节,以细胞系依赖性方式调节 SOX4。转录因子 SOX4 的生理功能是调节胚胎发育过程中的发育过程,如调节纤毛发生和胆管形成。临床研究发现, HCC 标本中 SOX4 是表达明显上升。而 SOX4 转录因子受 TGF- β 下游的 Smad2 和 Smad3 直接调控, SOX4 过表达是 TGF- β 介导的上皮-间质

转化和细胞迁移的关键因素。miR-449 家族通过阻止 TGF- β 介导的 SOX4 过表达来干扰 TGF- β 途径,从而抑制细胞迁移^[36]。

2.5 微环境与 HCC 转移 已有研究发现肿瘤微环境对于多种癌症的转移是至关重要的。虽然之前的研究主要集中在 miRNA 对癌细胞内在特性的影响,但最近的报道显示, miRNA 也可影响癌细胞与其相关基质之间的相互作用。

在癌症的早期阶段,上皮样癌细胞分泌各种生长因子活化成纤维细胞、降低 MMPs 表达,使癌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解减缓,细胞基质硬度增加。活化的成纤维细胞还能通过调控胰岛素样生长因子、角化细胞生长因子等促进肿瘤细胞生长、抑制凋亡。之后,成纤维细胞表现出肌成纤维细胞的特征,激活 TGF- β 通路等促进细胞发生 EMT,并产生 FGF-2 等因子促进血管生成。此外, CAF 还上调赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)表达、分泌胶原蛋白 I, II, V, IX 形成胶原纤维,进一步重塑和增强 ECM。由于过度的增殖和生长,肿瘤核心区域开始缺氧,癌细胞分泌血管内皮生长因子和结缔组织生长因子增加,增强血管生成并向周围浸润。当癌细胞发生 EMT 时,会产生 CSF-1,吸引巨噬细胞至肿瘤部位,产生 EGF, IL-33 等进一步促进转移。在肿瘤边缘,基质细胞还会排列成胶原束,肿瘤细胞经此向周围转移。到了后期,癌细胞反而会上调基质金属蛋白酶、解聚素-金属蛋白酶等表达,降解基质,从而渗入淋巴结和血管向远处转移。

LOX 是一种分泌的铜依赖性胺氧化酶,其在翻译后催化 ECM 中胶原蛋白或弹性蛋白交联。LOX 氧化胶原,使肽基赖氨酸和羟基赖氨酸残基脱氨基形成肽氨基己二酸半醛(烯丙基),随后凝聚。赖氨酰氧化酶样(LOXL)1-4 蛋白与 LOX 作用类似。LOXL2 介导的 ECM 重塑导致 ROCK 的活化并随后增强 HCC 局部侵袭。miR-26 和 miR-29 协同抑制 LOXL2 表达,而这两种 miRNA 在发生转移的 HCC 中明显下调。此外 miR-26 和 miR-29 不仅在 HCC 中失调,而且在其他癌症中也被失调。最近在乳腺癌中证实, GATA 结合蛋白 3 介导的 miR-29b 抑制了一组前转移基因,这些基因主要为 HIF 靶点^[37]。

IL-34 鉴定为 miR-28-5p 的直接靶标, miR-28-5p 可抑制 IL-34 的分泌。IL-34 被 HCC 细胞分泌至

细胞外后,与细胞膜上 CSF-1R 结合,激活局灶性黏附激酶和细胞外信号相关的激酶 1 和 2(ERK1/2),吸引巨噬细胞作趋化性迁移,聚集至肿瘤细胞附近。招募的肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAM)分泌各种生长因子、血管生成因子和 MMPs 等,增强肿瘤细胞的生长、侵袭和转移能力,还可促进肿瘤血管生成。同时, TAM 可通过 TGF- β 途径进一步抑制 miR-28-5p 的成熟,形成一个正反馈环^[38]。

3 结 语

综上所述,本文着重总结了 Wnt、TGF- β 信号通路和包括 miR-200 家族在内的 miRNA 在 HCC 转移过程中的作用。目前已经发现 2 万多种 miRNA,其中与肿瘤相关的 miRNA 有近千种,但还存在着其他未被发现的信号通路或新的 miRNA 参与肿瘤的转移。并且这些信号通路及 miRNA 之间存在着更为复杂的协同或拮抗效应,这些都是需要我们更深入地研究。这些研究可增加我们对肿瘤侵袭和转移机制的理解,从而开发新的肿瘤治疗方法,为提高患者生存率提供新的希望。

【参考文献】

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65:87-108.
- [2] 黄晓丹,季国忠. 上皮-间质转化在肿瘤侵袭转移中作用的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2010, 23(3):319-322.
- [3] Mikami S, Katsube K, Oya M, *et al.* Expression of Snail and Slug in renal cell carcinoma: E-cadherin repressor Snail is associated with cancer invasion and prognosis [J]. *Lab Invest*, 2011, 91(10):1443-1458.
- [4] 李汉君,程凯,陈肖,等. SOX2、TWIST 及 SNAIL 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(10):1059-1062.
- [5] 邱华,项灯,时军,等. microRNAs 调控上皮间质转化影响胆管癌侵袭转移的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(6):665-668.
- [6] Sato Y, Harada K, Itatsu K, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor- β 1/Snail activation aggravates invasive growth of cholangiocarcinoma [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(1):141-152.
- [7] 杨鑫苗,张永强. miRNA 在实体肿瘤诊断及治疗中的研究进展[J]. *癌症进展*, 2019, 17(10):1117-1119.
- [8] Song Y, Wang F, Huang Q, *et al.* MicroRNAs Contribute to Hepatocellular Carcinoma[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2015, 15(6):459-466.
- [9] 刘大毛,李勇. 经典 Wnt 信号通路与原发肝癌的研究进展[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2014, 54(12):100-103.
- [10] Liu P, Chen B, Gu Y, *et al.* PNMA1, regulated by miR-33a-5p, promotes proliferation and EMT in hepatocellular carcinoma by activating the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108(13):492-499.
- [11] Ye Y, Long X, Zhang L, *et al.* NTS/NTR1 co-expression enhances epithelial-to-mesenchymal transition and promotes tumor metastasis by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43):70303-70322.
- [12] 阙克婷. microRNA-766-3p 通过靶向 Wnt3a 抑制原发性肝癌的发展[D]. 重庆医科大学, 2019.
- [13] Quan H, Li B, Yang J, *et al.* MicroRNA-504 functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma through inhibiting Frizzled-7-mediated-Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107(8):754-762.
- [14] Wu W, Dang S, Feng Q, *et al.* MicroRNA-542-3p inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells by targeting FZD7/Wnt signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 482(1):100.
- [15] Zhang T, Liu W, Meng W, *et al.* Downregulation of miR-542-3p promotes cancer metastasis through activating TGF- β /Smad signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:1929-1939.
- [16] 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/ β -catenin signal pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9):851.
- [17] Zhu Q, Lu G, Luo Z, *et al.* CircRNA circ_0067934 promotes tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma through regulation of miR-1324/FZD5/Wnt/ β -catenin axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(2):626.
- [18] Yaru L, Dan G, Yan Z, *et al.* Long non-coding RNA SNHG5 promotes human hepatocellular carcinoma progression by regulating miR-26a-5p/GSK3 β signal pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9):888.
- [19] Cao L, Xie B, Yang X, *et al.* MiR-324-5p Suppresses Hepatocellular Carcinoma Cell Invasion by Counteracting ECM Degradation through Post-Transcriptionally Downregulating ETS1 and SP1 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):eD133074.
- [20] 周凯,周文泉. Wnt 信号通路抑制因子 SFRPs 在肿瘤发生发展中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(9):997-1001.
- [21] Chen Y, Zhang F, Zhao Y, *et al.* Obesity-associated miR-27a upregulation promotes hepatocellular carcinoma metastasis through suppressing SFRP1 [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:3281-3292.
- [22] Cao MQ, You AB, Zhu XD, *et al.* miR-182-5p promotes hepatocellular carcinoma progression by repressing FOXO3a [J]. *J He-*

- matol Oncol, 2018, 11(1):12.
- [23] Guo Y, Chen L, Sun C, *et al.* MicroRNA-500a promotes migration and invasion in hepatocellular carcinoma by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 2(91):13-20.
- [24] Cui H, Song R, Wu J, *et al.* MicroRNA-337 regulates the PI3K/AKT and Wnt/ β -catenin signaling pathways to inhibit hepatocellular carcinoma progression by targeting high-mobility group AT-hook 2 [J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(3):405-421.
- [25] Miyazono K, Ehata S, Koinuma D. Tumor-promoting functions of transforming growth factor- β in progression of cancer [J]. Ups J Med Sci, 2012, 117(2):143-152.
- [26] Yu Q, Xiang L, Yin L, *et al.* Loss-of-function of miR-142 by hypermethylation promotes TGF- β -mediated tumour growth and metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. Cell Prolif, 2017, 5(50):405-421.
- [27] Chen Y, Xu Q, Guo F, *et al.* MicroRNA-302d downregulates TGFBR2 expression and promotes hepatocellular carcinoma growth and invasion [J]. Exp Ther Med, 2016, 8(13):681-687.
- [28] Jiang X, Xiang G, Wang Y, *et al.* MicroRNA-590-5p regulates proliferation and invasion in human hepatocellular carcinoma cells by targeting TGF- β RII [J]. Mol Cells, 2012, 33(6):545-551.
- [29] Yu Q, Xiang L, Yin L, *et al.* Loss-of-function of miR-142 by hypermethylation promotes TGF- β -mediated tumour growth and metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. Cell Prolif, 2017, 9(50):405-421.
- [30] Zhou J, Xiang L, Yin L, *et al.* MicroRNA-125b attenuates epithelial-mesenchymal transitions and targets stem-like liver cancer cells through small mothers against decapentaplegic 2 and 4 [J]. Hepatology, 2015, 62(3):801-815.
- [31] Sun L, Guo Z, Sun J, *et al.* MiR-133a acts as an anti-oncogene in Hepatocellular carcinoma by inhibiting FOSL2 through TGF- β /Smad3 signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 13(107):168-176.
- [32] Wang JY, Fang M, Boye A, *et al.* Interaction of microRNA-21/145 and Smad3 domain-specific phosphorylation in hepatocellular carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(49):84958-84973.
- [33] Gregory PA, Bracken CP, Bert AG, *et al.* MicroRNAs as regulators of epithelial-mesenchymal transition [J]. Cell Cycle, 2008, 7(20):3112-3117.
- [34] Zhou SJ, Liu FY, Zhang AH, *et al.* MicroRNA-199b-5p attenuates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma [J]. Brit J Cancer, 2017, 3(8):233-244.
- [35] Meng Z, Xiang L, Yin L, *et al.* miR-194 is a marker of hepatic epithelial cells and suppresses metastasis of liver cancer cells in mice [J]. Hepatology, 2010, 52(6):2148-2157.
- [36] Sandbothe M, Buurman R, Reich N, *et al.* The microRNA-449 family inhibits TGF- β -mediated liver cancer cell migration by targeting, SOX4 [J]. J Hepatol, 2017, 66(5):1012-1021.
- [37] Wong CC, Tse AP, Huang YP, *et al.* Lysyl oxidase-like 2 is critical to tumor microenvironment and metastatic niche formation in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2014, 60(5):1645-1658.
- [38] Zhou SL, Hu ZQ, Zhou ZJ, *et al.* miR-28-5p-IL-34-macrophage feedback loop modulates hepatocellular carcinoma metastasis [J]. Hepatology, 2016, 63(8):1560-1575.

(收稿日期:2019-11-17; 修回日期:2020-01-17)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镲烽)