

hsa-miR-106b-5p 调控 ESR1 表达对肝细胞癌患者生存预后的意义

陆进^{1,2}, 安韶光³, 马俊杰³, 俞鹏¹, 陶恒¹, 陈云帆¹, 张浩轩^{1,2}

(蚌埠医学院 1.人体解剖学教研室;2.数字医学与智慧健康安徽省重点实验室;3.临床医学院 2020 级,安徽 蚌埠 233030)

摘要: **目的** 利用生物信息学方法,分析 hsa-miR-106b-5p 调控 ESR1 在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的表达及其生存预后意义。**方法** 利用 BART 和 StarBase 数据库筛选 GSE108724 芯片的差异 miRNAs 及其与 HCC 患者生存预后的关系;利用 TargetScan 和 MetaScape 数据库分析 miRNAs 的靶基因及其 GO 和 KEGG 富集分析,并利用 String 数据库和 Cytoscape 软件筛选靶基因中的 HUB 基因;对 HUB 基因进行生存预后分析及其与 miRNAs 的结合位点分析;通过临床数据构建 HUB 基因在 HCC 中的风险预测模型,并利用 C-index、校准曲线(CC)、决策曲线分析(DCA)以及 ROC 曲线对预测模型进行评价。**结果** 共得到 5 个差异 miRNAs,仅 hsa-miR-106b-5p 对 HCC 患者生存预后具有显著意义;hsa-miR-106b-5p 的靶基因有 644 个,其 KEGG 主要富集在 Rap1 信号通路、MAPK 信号通路和癌症信号通路上;GO 功能主要富集在跨膜受体蛋白酪氨酸激酶、Ras GTPase 结合和分解代谢调控等上;HUB 基因中仅 ESR1 在 HCC 中低表达,并对 HCC 患者的生存预后具有显著意义,且 ESR1 mRNA 3' UTR 直接与 hsa-miR-106b-5p 结合;Logistic 回归分析发现低表达的 ESR1 是 HCC 患者生存预后的独立危险因素;且所构建的风险预测模型具有较好的准确性和有效性。**结论** hsa-miR-106b-5p 调控 ESR1 使其在 HCC 中低表达,且不利于 HCC 患者的生存预后,可作为 HCC 的潜在治疗靶点。

关键词: 生物信息学;肝细胞癌;基因;肿瘤

中图分类号: R735.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-7550(2022)05-0027-08

DOI: 10.13799/j.cnki.mdjyxb.2022.05.042

Significance of hsa-miR-106b-5p on the survival and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma by regulating the ESR1 expression

LU Jin *et al*

(Department of Human Anatomy, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the significance of hsa-miR-106b-5p on the survival and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) through regulating the ESR1 expression by using the bioinformatics methods. **Methods** The BART and StarBase databases were used to screen the differential miRNAs of the GSE108724 and their relationship with the survival prognosis of HCC patients. The TargetScan and MetaScape databases were used to analyze the target genes of miRNAs and their GO and KEGG enrichment analysis, and the String database and Cytoscape software were used to screen the HUB gene of the target gene. The survival and prognosis of the HUB gene and its binding site with miRNAs were analyzed. A risk prediction model of the HUB genes was constructed in HCC patients through clinical data, and the C-index, Calibration Curve, Decision Curve Analysis and ROC Curve were used to evaluate the prediction model. **Results** A total of 5 differential miRNAs were obtained. Only hsa-miR-106b-5p had significance for the survival and prognosis of HCC patients. Hsa-miR-106b-5p had 644 target genes, and its KEGG was mainly enriched in Rap1 signaling pathway, MAPK signaling pathway and cancer signaling pathway. GO functions were mainly enriched in transmembrane receptor protein tyrosine kinase, Ras GTPase binding and catabolism regulation. Among the HUB genes, only ESR1 was low-expressed in HCC and had significance for the survival prognosis of HCC patients, and ESR1 mRNA 3' UTR directly binds to hsa-miR-106b-5p. Logistic regression analysis found that low expression of ESR1 was the independent risk factors in the survival prognosis of HCC patients, and the constructed risk prediction model had good accuracy and effectiveness. **Conclusion** Hsa-miR-106b-5p regulates the low expression of ESR1 in HCC, and is not conducive to the prognosis of HCC patients, and can be used as a potential therapeutic target for HCC.

Key words: Bioinformatics; Hepatocellular carcinoma; Gene; Tumor

microRNAs (miRNAs) 是一种长度为 19-22 个核苷酸并且具有高度保守性的非编码 RNA^[1], 主要

在转录后水平负性调控基因的表达, 如肿瘤细胞增殖、器官发育和造血细胞分化等过程, 特别是对肿瘤

基金项目: 安徽省教育厅自然科学研究重点项目 (KJ2019A0338); 教育部产学研合作协同育人项目 (202101160001)

作者简介: 陆进 (1987-), 男, 硕士研究生, 实验师, 研究方向: 肝癌疾病研究。

通讯作者: 张浩轩, 副教授, 研究方向: 肿瘤发生机制。

的发生发展起到重要的调控作用。目前,已经发现 3000 多种 miRNAs,其中大部分人类编码蛋白基因受其调控。miRNAs 的主要功能是直接与目标靶基因的 3' UTR 结合,从而发挥降解或抑制目标靶基因表达的作用。

hsa-miR-106b-5p 在 HCC 以及结肠癌和肾癌等疾病进程中发挥重要的调控作用,并通过靶基因调控细胞炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等环节^[2]。此外,在非肿瘤疾病中,如脑卒中和冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血浆中也存在 hsa-miR-106b-5p 水平的显著升高^[3]。研究发现 hsa-miR-106b-5p 与雌激素受体 1 (Estrogen Receptor 1, ESR1) 在 HCC 中存在一定的调控关系,而且 ESR1 在包括 HCC 内的多种癌症(乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌等)中表达降低,并促进肿瘤发生和发展^[4-5]。ESR1 或在 HCC 的形成过程中发挥重要作用,可成为 HCC 临床治疗的生物标志物。但 hsa-miR-106b-5p 与 ESR1 在 HCC 发生过程中的分子调控机制还尚待研究。

通过生物信息学结合肿瘤大数据分析的方法探究 hsa-miR-106b-5p 和 ESR1 在 HCC 发生发展过程中的分子机制及其相互关系,并构建 HCC 患者预后的风险列线图预测模型,为临床和基础研究提供重要依据和研究方向。

1 材料与方法

1.1 材料来源 从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 下载 HCC 的 miRNA 数据 GSE108724(共有 7 对肝癌组织及匹配的相邻无肿瘤组织),其中女性 2 人,男性 5 人,年龄(58.6±12.85)岁,详细信息见表 1。

1.2 分析方法

1.2.1 差异 miRNAs 分析 利用 BART(<http://igcl.salk.edu:3838/bart/>) 数据库对 GSE108724 数据进行分析,并绘制火山图和散点图等。分析方法:(1)输入芯片名:GSE108724;(2)分组:肝细胞癌组织和肝细胞癌旁组织;(3)筛选标准: $P<0.05$ 且 $|\log FC| \geq 1$ 。

1.2.2 miRNAs 生存预后分析 利用 StarBase(<http://starbase.sysu.edu.cn/index.php>) 数据库分析筛选出的 miRNAs 对 HCC 患者预后影响。分析方法:(1)选择模块:miRNAs;(2)组织类型:肝细胞癌;(3)分析:输入筛选得到的 miRNAs 名称。

表 1 样本基本信息

样本	组织类型	性别	年龄(岁)
GSM2912551	肝细胞癌旁组织	男	52
GSM2912552	肝细胞癌组织	男	52
GSM2912553	肝细胞癌旁组织	女	62
GSM2912554	肝细胞癌组织	女	62
GSM2912555	肝细胞癌旁组织	男	54
GSM2912556	肝细胞癌组织	男	54
GSM2912557	肝细胞癌旁组织	男	27
GSM2912558	肝细胞癌组织	男	27
GSM2912559	肝细胞癌旁组织	男	57
GSM2912560	肝细胞癌组织	男	57
GSM2912561	肝细胞癌旁组织	女	67
GSM2912562	肝细胞癌组织	女	67
GSM2912563	肝细胞癌旁组织	男	58
GSM2912564	肝细胞癌组织	男	58

1.2.3 miRNAs 靶基因分析 利用 TargetScan(http://www.targetscan.org/vert_72/) 数据库对 HCC 患者有预后意义的 miRNAs 进行靶基因分析。分析方法:(1)名称:输入筛选得到的 miRNAs 名称;(2)选择类型:人种。

1.2.4 靶基因功能和通路富集分析 利用 MetaScape(<http://metascape.org/gp/index.html>) 数据库对 miRNA 的靶基因进行基因本体论(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析。分析方法:(1)输入框:靶基因名;(2)选择物种:人种;(3)方式:Custom Analysis;(4)方法:Enrichment analysis;(5)GO 和 KEGG。

1.2.5 靶基因互作网络分析 利用 String(<https://string-db.org/>) 数据库对靶基基因进行蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络分析。再利用 Cytoscape 软件 CytoHubba 插件的 Degree 算法,获取链接度最高的前 5 个 Hub 基因。分析方法:(1)选择分析方式:Multiple Proteins;(2)在输入框粘贴靶基因名称;(3)选择物种:人种。

1.2.6 Hub 基因筛选 利用 GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 数据库对 Hub 基因进行基因表达和对 HCC 患者预后分析。分析方法:(1)搜索框输入 Hub 基因名;(2)选择分析模块:Expression DIY-Boxplot/Survival。

1.2.7 miRAN 与 Hub 靶基因关系 再次利用 Star-Base (<http://starbase.sysu.edu.cn/index.php>) 数据库分析 miRNAs 与对 HCC 患者预后有意义的 Hub 靶基因的相互关系;同时利用 TargetScan 数据库分析 miRNA 与 Hub 靶基因的 mRNA 的 3' UTR 结合情况。

1.2.8 ESR1 与 HCC 患者临床特征关系 从 cBio-Portal (<http://www.cbioportal.org/>) 数据库下载 ESR1 mRNA 在 HCC 中的表达量及其有关的临床资料(性别、年龄、种族、分级、TNM 分期以及预后)。ESR1 mRNA 表达值高于均值的为高表达组,低于均值的为低表达组。方法:(1)选择数据集:HCC;(2)搜索框在输入 ESR1;(3)下载 ESR1 mRNA 表达数据和相应的 HCC 患者临床数据;(4)对下载的数据进行整理分析。

1.3 统计学方法 利用 SPSS 19.0 软件对所下载的临床数据进行分析,计数资料用例(n)或比(%)描述;单因素分析用卡方检验;Logistics 回归模型用于分析 HCC 患者预后的影响因素;R 4.0.4 用以构建 HCC 患者预后风险列线图预测模型,并用 C-index、校准曲线(Calibration Curve, CC)和决策曲线分析(Decision Curve Analysis, DCA)和受试者工作特征(Receiver operating characteristics, ROC)曲线下面积(Area Under Curve, AUC)评价预测模型的准确性和有效性;以 $P < 0.05$ 为有统计学差异意义。

2 结果

2.1 差异 miRNAs 分析 BART 数据库分析结果显示其火山图(图 1A)、散点图(图 1B),通过筛选共得到 hsa-miR-375、hsa-miR-93-5p、hsa-miR-106b-5p、hsa-miR-3188 和 hsa-miR-3651 五个符合条件的 miRNAs。

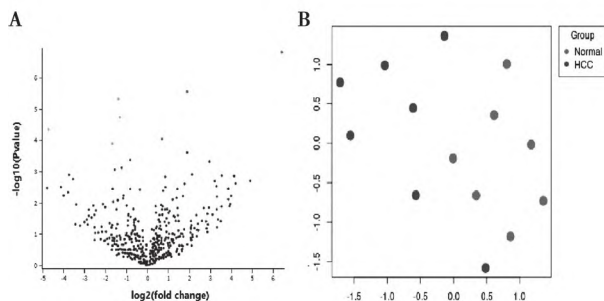


图 1 GSE108724 基本信息

注:A:火山图(图中圆点代表基因,红色代表高表达基因,蓝色代表低表达基因);B:散点图(图中圆点代表样本,蓝色代表 HCC 患者,绿色代表正常患者)

2.2 miRNAs 生存预后分析结果 StarBase 数据库分析结果显示,只有 hsa-miR-106b-5p 对 HCC 患者的生存预后具有显著意义($P = 0.019$),并且其高表达可显著延长 HCC 患者的生存预后时间。进一步分析 hsa-miR-106b-5p 在 HCC 中的表达,显示其在 HCC 中高表达。故 hsa-miR-106b-5p 有利于 HCC 患者的生存预后。见图 2。

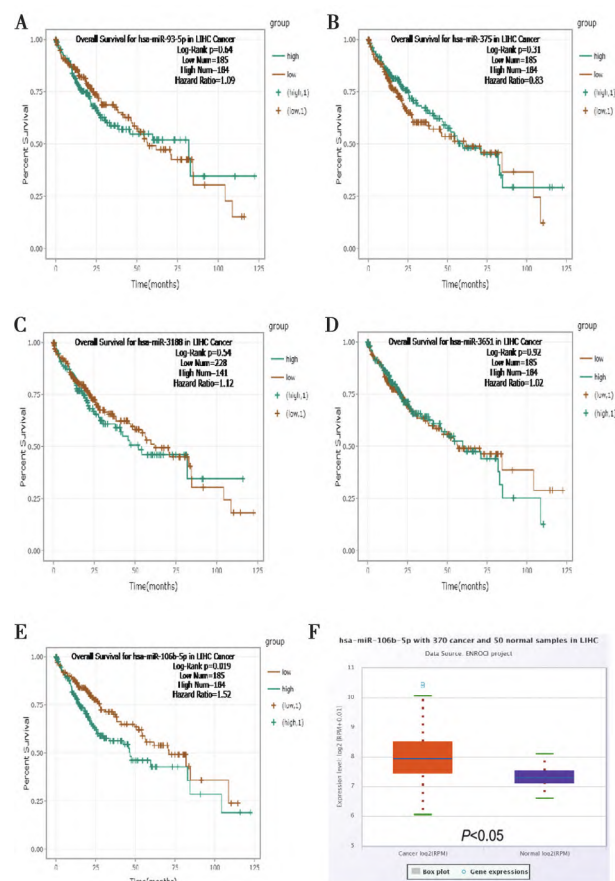


图 2 miRNA 预后与表达分析

注:A:hsa-miR-93-5p 预后;B:hsa-miR-375 预后;C:hsa-miR-3188 预后;D:hsa-miR-3651 预后;E:hsa-miR-106b-5p 预后;F:hsa-miR-106b-5p 表达

2.3 miRNAs 靶基因分析结果 由于筛选的 miRNA 中只有 hsa-miR-106b-5p 对 HCC 患者的生存预后具有显著意义,因此利用 TargetScan 数据库进一步分析其靶基因,共得到 644 个靶基因。

2.4 靶基因功能和通路富集分析结果 MetaScape 分析结果显示 hsa-miR-106b-5p 的靶基因的 KEGG 主要富集在 Rap1 信号通路、MAPK 信号通路、癌症信号通路和调节干细胞多能性的信号通路上等;GO 主要富集在跨膜受体蛋白酪氨酸激酶、Ras GTPase 结合、RNA 聚合酶 II 调控区序列特异性 DNA 结合和分解代谢过程的积极调控等功能上。见图 3。

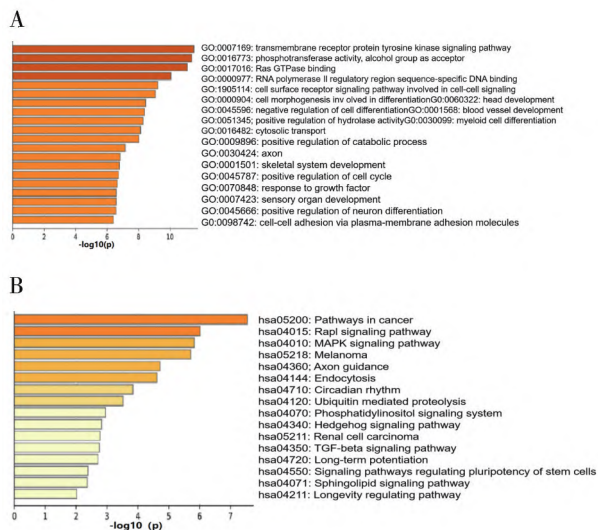


图 3 靶基因的 GO 和 KEGG 富集分析

注:A:GO;B:KEGG

2.5 PPI 和 Hub 基因筛选结果 利用 String 在线分析工具对靶基因进行 PPI 绘制(图 4A),再利用 Cytoscape 软件 CytoHubba 插件的 Degree 算法,获取链接度最高的前 5 个 Hub 基因 MAPK1、STAT3、CCND1、ESR1 和 ITPKB(图 4B 和图 4C)。

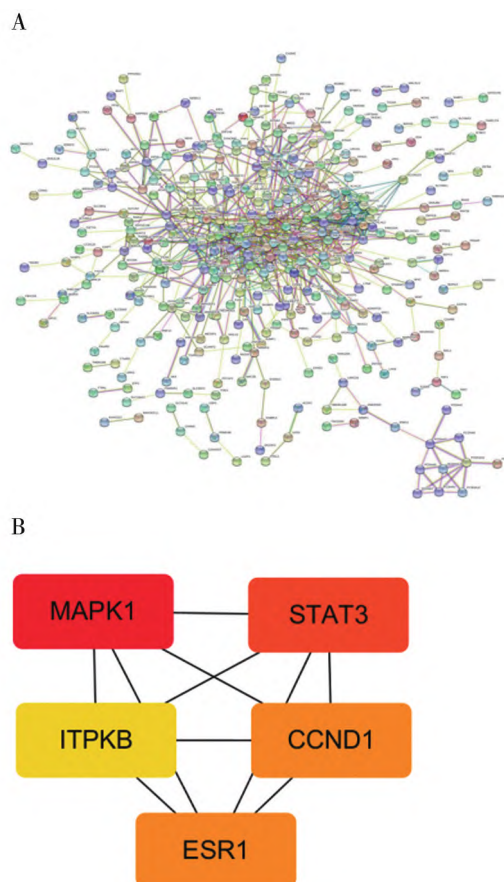


图 4 靶基因的 PPI 及其 HUB 基因

注:A:PPI;B:HUB 基因

2.6 Hub 基因分析结果 StarBase 数据库分析结果显示,5 个 Hub 基因中只有 ESR1 和 MAPK1 对 HCC 患者的总体生存预后具有显著影响,并且 ESR1 低表达不利于 HCC 患者生存预后,而 MAPK1 高表达不利于 HCC 患者总体生存预后。见图 5。

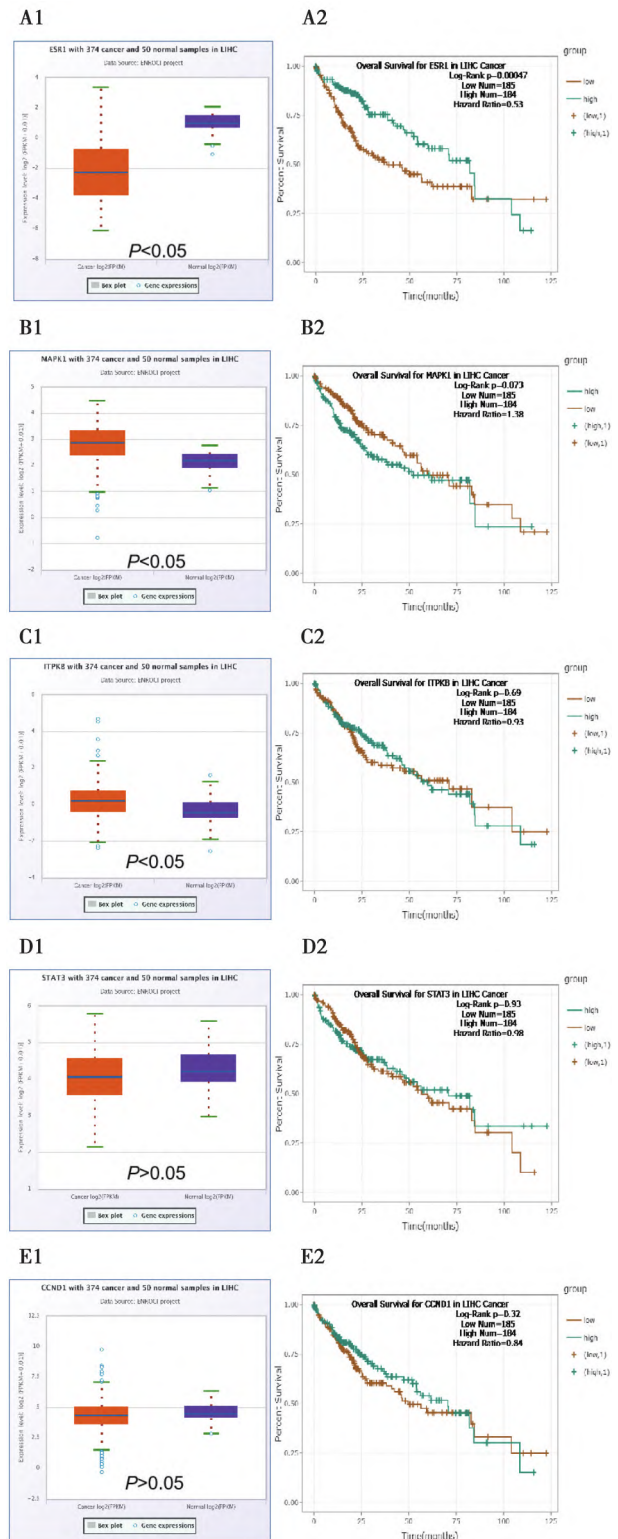


图 5 HUB 基因在 HCC 中的表达与预后

注:A:ESR1;B:MAPK1;C:ITPKB;D:STAT3;E:CCND1

2.7 miRNAs 与靶基因关系由于 miRNA 与靶基因是负性调节关系,而在 5 个 Hub 基因中,只有 ESR1 是低表达且对 HCC 患者生存预后有意义,因此进一步研究 hsa-miR-106b-5p 与靶基因 ESR1 的关系。利用 StarBase 数据库分析结果显示 hsa-miR-106b-5p 与靶基因 ESR1 显著负相关,并且具有差异意义(图 6A)。TargetScan 数据库分析显示 hsa-miR-106b-5p 直接与 ESR1 mRNA 的 3'UTR 结合,是 ESR1 转录后调节因子(图 6B)。

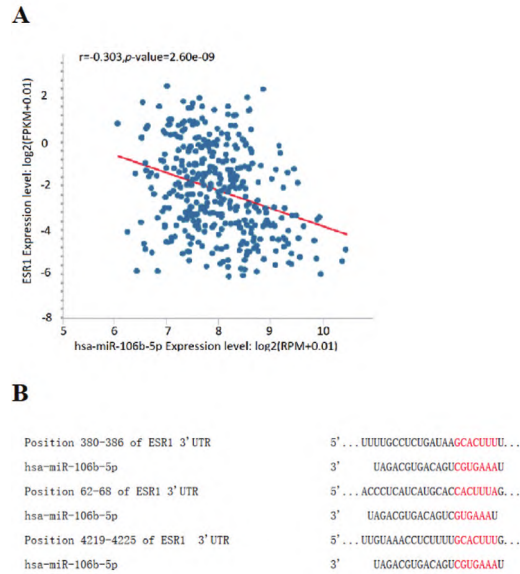


图 6 hsa-miR-106b-5p 与 ESR1 相关性预测图
注:A:相关性图;B:结合位点预测图

2.8 ESR1 在 HCC 的表达及临床相关性分析从 cBioPortal 数据库共下载 349 例 HCC 患者临床资料(表 2)。单因素卡方检验结果表明,ESR1、年龄、性别、Stage、Stage_T 与种族显著影响 HCC 患者生存预后($P<0.05$)(表 3);利用其进行多因素 Logistic 回归分析发现,仅 ESR1、年龄和种族是 HCC 患者生存预后的独立影响因素(表 4);其 Hosmer & Lemeshow 拟合优度卡方值为 9.47($P=0.304>0.05$),且 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.703(图 7)。

表 2 基线资料表

临床特征	分组	赋值	例(n)	占比(n%)
ESR1	低表达	1	174	49.9
	高表达	2	175	50.1
性别	男	1	238	68.2
	女	2	111	31.8
年龄	<40	1	31	8.9
	≥40,<60	2	135	38.7
	≥60,<80	3	172	49.3
	≥80	4	11	3.2

表 2 续表

临床特征	分组	赋值	例(n)	占比(n%)
种族	美国印第安人或阿拉斯加土著	1	2	0.6
	亚洲人	2	163	46.7
	黑人或非裔美国人	3	14	4
	白人	4	170	48.7
Grade	G1	1	45	12.9
	G2	2	170	48.7
	G3	3	121	34.7
	G4	4	13	3.7
Stage	Stage1	1	172	49.3
	Stage2	2	86	24.6
	Stage3	3	3	0.9
	Stage3A	4	65	18.6
	Stage3B	5	9	2.6
	Stage3C	6	8	2.3
	Stage4	7	6	1.7
Stage_M	M0	0	266	76.2
	M1	1	4	1.1
	MX	2	79	22.6
Stage_N	N0	0	256	73.4
	N1	1	3	0.9
	NX	2	90	25.8
Stage_T	T0	0	1	0.3
	T1	1	174	49.9
	T2	2	88	25.2
	T3	3	41	11.7
	T3A	4	28	8
	T3B	5	7	2
	T4	6	10	2.9
状态	生存	0	232	66.5
	死亡	1	117	33.5

表 3 单因卡方分析

临床特征	赋值	状态		例(n)	χ^2	P
		生存	死亡			
ESR1	1	103	71	174	8.253	0.004
	2	129	46	175		
年龄	1	23	8	31	9.16	0.027
	2	94	41	135		
	3	112	60	172		
	4	3	8	11		
性别	1	167	71	238	4.578	0.032
	2	65	46	111		
	1	129	43	172		
	2	60	26	86		
	3	1	2	3		
	4	31	34	65		
	5	5	4	9		
Stage	6	4	4	8	22.209	0.001
	7	2	4	6		

表 3 续表

临床特征	赋值	状态		例(n)	χ^2	P
		生存	死亡			
Grade	1	32	13	45	0.61	0.894
	2	112	58	170		
	3	80	41	121		
	4	8	5	13		
Stage_M	0	183	83	266	4.889	0.087
	1	1	3	4		
	2	48	31	79		
Stage_N	0	172	84	256	0.225	0.894
	1	2	1	3		
	2	58	32	90		
Stage_T	0	1	0	1	24.561	0.000
	1	129	45	174		
	2	62	26	88		
	3	17	24	41		
	4	16	12	28		
	5	4	3	7		
种族	6	3	7	10	9.907	0.019
	1	2	0	2		
	2	121	42	163		
	3	9	5	14		
	4	100	70	170		

表 4 多因素 Logistic 回归分析

临床特征	β	S.E.	Wals	df	P	HR	95% CI	
							下限	上限
ESR1	-0.695	0.254	7.487	1	0.006	0.499	0.303	0.821
年龄	0.37	0.183	4.079	1	0.043	1.447	1.011	2.072
性别	0.093	0.265	0.123	1	0.726	1.097	0.653	1.846
Stage	0.221	0.164	1.821	1	0.177	1.248	0.905	1.721
Stage_T	0.109	0.193	0.315	1	0.575	1.115	0.763	1.629
种族	0.318	0.134	5.663	1	0.017	1.374	1.058	1.786

2.9 HCC 风险列线图预测模型的构建 基于多因素 Logistic 回归模型中有统计学意义的指标,构建

HCC 患者生存预后风险列线图预测模型。结果表明,ESR1 低表达较高表达 HCC 患者死亡风险高;随着 HCC 患者年龄的增加,其死亡风险更高;美洲印第安人/阿拉斯加土著较其它种族 HCC 患者的死亡风险低,而白人死亡风险最高(图 8)。

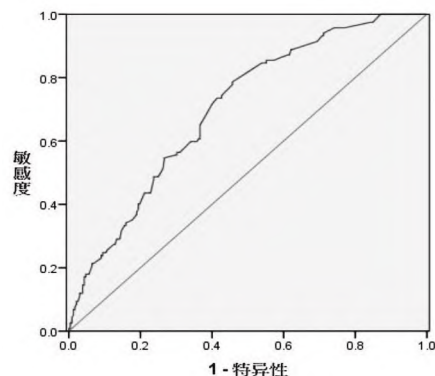


图 7 ESR1 预测概率的 ROC 曲线

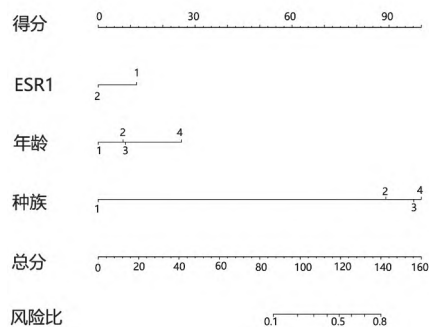


图 8 HCC 患者预后风险列线图预测模型

2.10 风险列线图预测模型的评价 利用 C-index、校准曲线(CC)、决策曲线分析法(DCA)和受试者工作特征(ROC)曲线对风险预测模型进行评价。结果显示其 C-index 为 0.729;CC 分析发现其预测值与真实观察值较一致(图 9 A);DCA 净获益值为 2%~83%,去除(65%~66%)和(71%~72%)(图 9 B);ROC 曲线下面积 AUC 为 0.709(图 9 C)。

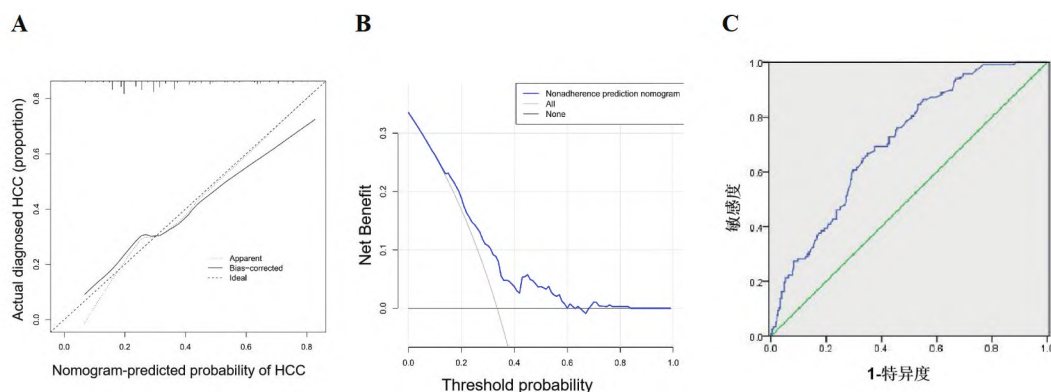


图 9 预测模型评价

注:A:校准曲线;B:DCA;C:ROC

3 讨论

HCC 是全球范围内发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤之一^[6]。虽然医学科学技术的发展对 HCC 患者的诊断和治疗有一定的帮助,并且靶向药物的研制和应用也在一定程度上延长 HCC 患者的生存期,但 HCC 的复发率和死亡率仍较高^[7]。因此,阐明 HCC 发生发展的分子调控机制,对于 HCC 的临床诊断和治疗具有重要意义。

雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)是核受体蛋白超家族的重要成员,其亚型包括 ESR1 和 ESR2。其中 ESR1 位于人 6 号染色体上,是一种蛋白质编码基因,编码的蛋白质位于细胞核中,可与 ESR2 形成同源二聚体或异源二聚体;ESR1(ER α)也是一种配体依赖性转录因子,是由几个对激素结合、DNA 结合和配体激活的转录因子组成,主要介导雌激素和选择性雌激素受体调节机体产生相应的生物学效应^[8]。有研究表明 ESR1 可介导非基因型效应的膜信号途径,如在乳腺癌中与雌激素结合后,可迅速激活生长因子相关的下游信号转导通路,如 MAPK/ERK 和 PI3-K/AKT 信号通路,从而增强细胞增殖能力,不利于癌症患者生存^[9]。在肿瘤形成过程中有一条经典的雌激素受体信号转导途径就是雌激素直接与核内雌激素受体 ESR1 结合后激活目标靶基因的转录。而 ESR1 在 HCC 形成过程中的调控机制问题目前缺少相应的研究。因此,研究 ESR1 在 HCC 中的作用机制及对患者的生存预后影响具有重要意义。

本研究采用生物信息学的方法分析 HCC 组织中的 miRNAs 及与靶基因的相互关系。hsa-miR-106b-5p 对 HCC 患者的生存预后具有显著的统计学意义,并且在 HCC 组织中显著高表达,不利于 HCC 患者的生存预后。hsa-miR-106b-5p 靶基因的 KEGG 通路主要富集在 Rap1 信号通路、MAPK 信号通路、癌症信号通路和调节干细胞多能性的信号通路等上,而这些通路和肿瘤的发生发展密切相关。其中 Rap1 信号通路被证实在 HCC 中促进癌细胞的增殖和侵袭,不利于 HCC 患者的生存预后^[10]。另有研究表明 MAPK 信号通路的异常活化与 HCC 的发生、发展和转移密切相关,是 HCC 治疗及预后评价的潜在分子靶点^[11]。GO 功能主要富集在跨膜受体蛋白酪氨酸激酶、Ras GTPase 结合、RNA 聚合酶

II 调控区序列特异性 DNA 结合和分解代谢过程的积极调控等上;而这些功能也与肿瘤的发生和肿瘤细胞增殖密切相关。因此,hsa-miR-106b-5p 的靶基因可能参与 HCC 的形成过程,并在 HCC 形成过程中受其调控。

为了进一步分析 hsa-miR-106b-5p 的靶基因参与 HCC 形成的调控机制及预后意义,本研究又通过 PPI 网络分析,并进行 HUB 基因的筛选,最终得到在 HCC 中低表达且对患者生存预后具有显著意义的 ESR1 基因。通过对 ESR1 的临床相关资料深入分析,并绘制风险列线图预测模型,发现低表达的 ESR1 是 HCC 患者预后的独立危险因素,显著缩短患者的生存周期。有学者对乳腺癌组织中 ESR1 研究发现,其低表达是乳腺癌患者生存缩短的独立影响因素^[12-13];另有学者对胶质瘤中 ESR1 研究发现,其高表达与患者良好预后密切相关^[14]。因此,ESR1 已被证明在多种肿瘤的形成过程及患者预后方面发挥重要作用^[15],并且 ESR1 基因突变对乳腺癌治疗过程中耐药的产生可能发挥重要作用^[16-17]。此外,也有研究表明 ESR1 基因多态性与汉族围绝经期及绝经后期女性严重抑郁症和盆腔器官脱垂的发生可能存在关联。

分析 hsa-miR-106b-5p 与 ESR1 在 HCC 中的作用机制及其关系发现,两者之间存在负性相关,并且具有显著的差异意义。而且研究结果显示 hsa-miR-106b-5p 在 HCC 组织中高表达,可直接与 ESR1 mRNA 的 3'UTR 结合,从而发挥降解或抑制其 mRNA 的表达。因此,hsa-miR-106b-5p 在 HCC 的发生过程中通过调控 ESR1 的表达影响患者的生存预后,可能是 HCC 潜在的治疗靶点。这与最近几项关于 hsa-miR-106b-5p 在肿瘤中的研究结果较一致。

综上所述,通过大数据分析发现 hsa-miR-106b-5p 在 HCC 中高表达,且不利于患者的生存预后。同时发现 hsa-miR-106b-5p 可能通过调控 ESR1 的表达从而影响 HCC 患者的生存预后。此外,风险列线图预测模型分析结果也表明 ESR1 低表达的 HCC 患者生存预后风险更高,是患者预后的独立危险因素。虽然这一系列的分析结果是通过严谨的逻辑推理及相互验证得出,但只是理论上的研究,还需进一步的基础实验和临床研究证实,才能更好地应用到临床实践中。

参考文献

- [1] 马金珠,朱益平,王箴,等.miR-593 通过调控 PLK1 基因的表达抑制结肠癌细胞的增殖[J].南方医科大学学报,2019,39(2):144-149.
- [2] ZHUANG M,ZHAO S L,JIANG Z,et al.MALAT1 sponges miR-106b-5p to promote the invasion and metastasis of colorectal cancer via SLAIN2 enhanced microtubules mobility[J].EBioMedicine,2019(41):286-298.
- [3] LI P,SHEN M,GAO F,et al.An Antagomir to MicroRNA-106b-5p Ameliorates Cerebral Ischemia and Reperfusion Injury in Rats Via Inhibiting Apoptosis and Oxidative Stress[J].Mol Neurobiol,2017,54(4):2901-2921.
- [4] CARRILLO-MORENO D I,EDUARDO F L,ZUNIGA G G,et al.Association of rs2234693 and rs9340799 polymorphisms of ESR1 gene in breast cancer of Mexican population[J].J BUON,2019,24(5):1927-1933.
- [5] DUSTIN D,GU G.ESR1 mutations in breast cancer[J].Cancer,2019,125(21):3714-3728.
- [6] 陆进,杨月,俞鹏,等.肝细胞癌组织 CC 趋化因子配体 23 (CCL23) 表达的生物信息学分析及意义[J].细胞与分子免疫学杂志,2019,35(10):903-909.
- [7] 陆进,杨月,赵学影,等.肝细胞癌关键基因的筛选及其临床意义[J].山西医科大学学报,2019,50(7):879-888.
- [8] BUSONERO C,LEONE S,BARTOLONI S.Strategies to degrade estrogen receptor α in primary and ESR1 mutant-expressing metastatic breast cancer[J].Mol Cell Endocrinol,2019(480):107-121.
- [9] 刘敏,谢巍伟,郑维,等.雌二醇与 ESR1 靶向结合通过 ERK 信号通路调控软骨细胞的增殖[J].南方医科大学学报,2019,39(2):134-143.
- [10] FERRARA-ROMEIO I,MARTÍNEZ P,BLASCO M A.Mice lacking RAP1 show early onset and higher rates of DEN-induced hepatocellular carcinomas in female mice[J].PLoS One,2018,13(10):204909.
- [11] 次旦旺久,林坤,卢再鸣,等.MAPK 信号通路在肝癌发生发展及治疗中的作用[J].临床肝胆病杂志,2016,32(9):1810-1813.
- [12] 王晓稼.2016 年美国 ASCO 年会乳腺癌内分泌治疗进展[J].中国肿瘤,2016,25(8):612-616.
- [13] 邓颖斐,薛聪,安欣,等.依维莫司和氟维司群在内分泌耐药晚期乳腺癌中的疗效对比[J].实用医学杂志,2018,34(10):1581-1584.
- [14] 平艳艳.基于多组学数据挖掘胶质母细胞瘤的功能模块[D].哈尔滨医科大学,2014.
- [15] LEAL M F,HAYNES B P,SCHUSTER E,et al.Early Enrichment of ESR1 Mutations and the Impact on Gene Expression in Presurgical Primary Breast Cancer Treated with Aromatase Inhibitors[J].Clinical cancer research,2019,25(24):7485-7496.
- [16] 杨雅岚,王佳玉,曾益新.ESR1 基因突变与乳腺癌内分泌治疗耐药的相关性[J].中华乳腺病杂志(电子版),2017,11(3):166-170.
- [17] 赵爽,陈双双,于正洪.ESR1 基因改变在乳腺癌内分泌治疗耐药中的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2016,21(10):947-951.

(收稿日期:2022-03-07 本文编辑:郭丽双)

(上接 22 页)

- [5] LD D,ZHAO Q,ZHANG C,et al.Associations of *MTRR* A66G polymorphism and promoter methylation with ischemic stroke in patients with hyperhomocysteinemia[J].J Gene Med,2020,22(5):3170.
- [6] HU X,ZAN X,XIE Z,et al.Association Between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Genetic Polymorphisms and Stroke Susceptibility[J].Mol Neurobiol,2017,54(1):328-341.
- [7] ARINA C A,AMIR D,SIREGAR Y,et al.The Role of Polymorphism Gen Methylene Tetra Hydrofolate Reductase (MTHFR) C677T in Ischaemic Stroke Patients with and Without Hypertension[J].Open Access Maced J Med Sci,2019,7(1):29-32.
- [8] MAO X,HAN L.The Relationship of Methylene tetrahydrofolate Reductase Gene C677T Polymorphism and Ischemic Stroke in Chinese Han Population[J].Ann Clin Lab Sci,2018,48(2):242-247.
- [9] MABHIDA S E,MUHAMED B,SHARMA J R,et al.Methylene tetrahydrofolate Reductase Polymorphism (rs1801133) and the Risk of Hypertension among African Populations: A Narrative Synthesis of Literature[J].Genes (Basel),2022,13(4):631-644.
- [10] 许小伟,谢海洋,秦延昆,等.MTHFR MTRR 基因多态性及血同型半胱氨酸水平与动脉粥样硬化性脑梗死的相关性[J].安徽医学,2021,42(7):812-815.
- [11] 徐红强,王艳玲,王锐.脑卒中患者 MTGFR 及 MTRR 基因多态性与 Hcy 水平的相关性分析[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(7):565-569.
- [12] SZEGEDI I,NAGY A.PAI-1 5G/5G genotype is an independent risk of intracranial hemorrhage in post-lysis stroke patients[J].Ann Clin Transl Neurol,2019,6(11):2240-2250.
- [13] AKHTER M S,BISWAS A.The Role of PAI-1 4G/5G Promoter Polymorphism and Its Levels in the Development of Ischemic Stroke in Young Indian Population[J].Clin Appl Thromb Hemost,2017,23(8):1071-1076.
- [14] 韩欣汝,尹雁惠,王倩,等.MTHFR C677T 与 PAI-1 4G/5G 基因多态性与缺血性脑卒中发生风险的相关性研究[J].国际医药卫生导报,2021,27(18):2845-2849.

(收稿日期:2022-03-18 本文编辑:郭丽双)