

参考文献

- 1 王世芬. 骨科患者压疮预防方法的改进[J]. 上海预防医学, 2012, 24(3): 164-165.
- 2 催焱, 姜安丽. 护理学基础[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 156-160.
- 3 赵继军, 周玲君主编. 疼痛护理手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 9-10.
- 4 魏雪霞. 卧床患者压疮预防中循证护理在骨科长期的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 5(7): 69-70.
- 5 罗辑, 刘敏, 车小艳, 等. 预防压疮手册在骨科预防压疮健康教育中的应用[J]. 华夏医学, 2009, 22(2): 375-376.
- 6 梁妙玲, 蔡保芳. 压疮防治及护理研究进展[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(11): 1151-1153.
- 7 徐东红, 吴开琴. 红花米枕在预防压疮中的作用[J]. 护理研究, 2010, 24(14): 1263.
- 8 徐杰. 循证护理在儿童髋人字支具使用者压疮防范中的应用[J]. 护理实践与研究, 2008, 5(19): 83-85.

[收稿日期 2014-09-02][本文编辑 杨光和]

新进展综述

miRNAs 在肝细胞癌细胞周期及凋亡中调节作用的研究进展

李文伟(综述), 杨建荣(审校)

作者单位: 530001 南宁, 广西中医药大学(李文伟); 530021 南宁, 广西区江滨医院(杨建荣)

作者简介: 李文伟(1987-), 男, 在读研究生, 研究方向: 肝胆腺体疾病的诊治。E-mail: liwweinei@163.com

通讯作者: 杨建荣(1966-), 男, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 肝胆腺体疾病的诊治。E-mail: 1637340358@qq.com

[摘要] 肝细胞癌(HCC)是一种发病率及病死率较高的恶性肿瘤, 临床上早期诊断及治疗 HCC 仍然相当困难。最近研究表明, MicroRNAs(miRNAs)能调控细胞基本过程的各个环节, 包括对细胞周期及细胞凋亡的调节, 从而在 HCC 发病机制中发挥促癌或抑癌基因的作用。该文对 miRNAs 在肝细胞癌细胞周期及凋亡中调节作用的研究进展作一综述。

[关键词] MicroRNAs(miRNAs); 肝细胞癌; 细胞周期; 细胞凋亡

[中图分类号] R 735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)03-0273-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.03.29

Research progress on the role of miRNAs in the regulation of cell cycle and apoptosis of hepatocellular carcinoma LI Wen-wei, YANG Jian-rong. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China

[Abstract] The pathogenesis of hepatocellular carcinoma(HCC) is a cancer with high morbidity and mortality, its early diagnosis and treatment is still very difficult. Emerging evidences indicate that MicroRNAs(miRNAs) can play roles of oncogenes or tumor suppressor genes in the pathogenesis of HCC, by regulating all aspects of basic cellular processes, including the regulation of cell cycle and apoptosis. This paper reviews the role of miRNAs in regulation of cell cycle and apoptosis of HCC.

[Key words] MicroRNAs(miRNAs); Hepatocellular carcinoma(HCC); Cell cycle; Apoptosis

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最致命的主要恶性肿瘤之一, 其5年生存率只有10%, 甚至更低^[1]。近年来, 对HCC的发病机理进行了大量的研究, 并取得一定进展, 然而临床上早期诊断及治疗HCC仍然相当困难。流行病学研究表明, HCC的主要危险因素是慢性肝炎病毒感染, 其

中以乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)为主; 其他危险因素包括某些化学物品的刺激、长期摄入大量的酒精、某些遗传性代谢病和类似的因素^[2]。虽然HCC的病因比较明确, 但确切的发病机理和HCC发生发展途径尚不完全清楚。就疾病发展过程而言, HCC是由慢性弥漫性肝病及肝硬化的

基础上发展而来。最近关于 HCC 发病机理的研究表明, HCC 的发生主要是由炎症和 DNA 氧化损伤后, 肝细胞不断修复和再生, 最终有的细胞逃脱生长限制发展成为 HCC 细胞^[3]。许多 MicroRNAs (miRNAs) 的直接靶标就是参与 HCC 细胞的细胞周期、凋亡及转移的蛋白编码基因^[4]。近年来, miRNAs 在 HCC 发生发展过程中的调控作用成为最近分子生物学研究的一个热点。越来越多的证据表明, miRNAs 有望成为新的 HCC 诊断标记物和治疗 HCC 的靶标。

1 miRNA 概述

miRNA 是进化上相对保守小分子的单链 RNA 分子, 其长度为 21 ~ 24 个核苷酸。miRNAs 通过结合到特定的靶 miRNA, 促进其降解和(或)抑制其翻译^[5]。通过对基因表达的调控, miRNA 能调控基本细胞过程的各个环节, 包括细胞生长、分化、代谢和凋亡^[6]。绝大多数的 miRNA 是通过与其靶 miRNA 的 3'UTR 结合而发挥其调控作用^[7]。原癌基因的激活和抑癌基因的失活是导致肿瘤发生的重要因素。在肿瘤的发病过程中, miRNA 通过与靶 miRNA 结合并对其进行调控, 而起到致癌基因或肿瘤抑制基因的作用。阐明 miRNAs 在 HCC 发病的分子机理中可能为 HCC 的风险评估、早期诊断、有效治疗和干预提供基础。

2 miRNAs 对 HCC 细胞周期的调控

细胞周期失调是引发人类包括原发性肝癌在内的各种恶性肿瘤发生发展的重要一步。越来越多的研究证据表明, 在 HCC 中一些表达失调的 miRNAs 可能通过调控细胞周期中的关键调节因子而促进 HCC 细胞的增殖^[8]。这些 miRNAs 的靶标包括细胞周期蛋白 (cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 (CKI) 和其他细胞的生长调节剂。在细胞周期调控中 CDK 是调控网络的核心, cyclin 对 CDK 具有正性调控作用, CKI 有负性调控作用, 共同构成了细胞周期调控的分子基础。

2.1 miRNAs/周期蛋白 (cyclins) 与 HCC 细胞增殖

cyclins 的表达具有典型的周期性和时相特异性。miRNAs 可以通过影响 cyclins 的细胞水平来作用于相应的 CDK, 对细胞周期进行调控, 从而发挥促进或抑制 HCC 细胞增殖的作用。现已发现哺乳动物细胞的 cyclins 包括 cyclin A-cyclin I 和 cyclin T。

2.1.1 cyclin D 通过与细胞中 CDK4 和 CDK6 的结合, 对调控细胞周期 G1/S 期过渡起关键作用。cyc-

lin D 可分为三种类型, 即 cyclin D1、D2 和 D3。cyclin D1 的上调已经显示出可促进 HCC 的细胞快速生长^[9]。在 HCC 细胞中许多表达下调的 miRNAs 靶标为 cyclin D1。例如, miRNA-338-3p 通过负向调节其靶标 cyclin D1 的表达, 而抑制 HBV 阳性 HCC 细胞的生长, 并诱导细胞周期阻滞在 G1/S 期检验点 (checkpoint)^[10]。miR-520b 和 miR-99a 可以通过抑制 cyclin D1 的表达而抑制 HCC 细胞的生长^[11,12]。而 miRNA-195 可通过抑制其靶标 cyclin D1、CDK 6 及 E2F3 的表达而阻断细胞周期 G1/S 期的转化^[13]。对于 miRNA-26a 而言, 一方面 miRNA-26a 能够抑制其靶标白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的表达, 而 IL-6 可以磷酸化信号转导和转录激活因子 3 (STAT3), STAT3 的靶基因包括 Bcl-2、Mcl-1、cyclin D1 和 MMP2, 所以 miRNA-26a 能够通过抑制 IL-6-STAT3 信号轴, 间接抑制 cyclin D1 对细胞周期的调控, 最终导致抑制 HCC 细胞增殖^[14]; 另一方面 miRNA-26a 可通过对其直接靶标 cyclin D2 和 cyclin E1、E2 的抑制而阻滞 HCC 细胞周期 G1/S 期转换^[15,16]。对于 cyclin D3, 有研究发现 miR-138 和 miR-503 能对其负向调控, 在 HCC 细胞中表达下调的 miR-138 和 miR-503 减弱对 cyclin D3 的抑制, 从而促进 HCC 细胞周期 G1/S 期的过渡速度, 加快 HCC 细胞生长^[17,18]。另外, miR-503 除了可以负向调控 cyclin D3 外, 还能抑制其直接靶标 E2F3, 参与调控 Rb-E2F 信号途径来抑制 HCC 细胞的生长^[18]。

2.1.2 cyclin B 通过与细胞中 CDK1 的结合, 对调控细胞周期 G1/S 期过渡起关键作用。miRNA-122 是一个调节 cyclin B 和 CDK1 相互作用关键的 miRNA, 并阻滞 HCC 细胞周期中 G2/M 期进程^[19]。

2.1.3 cyclin G1 作为一种原癌基因, 与癌症的发生密切相关^[20]。研究表明在 HBV 感染相关的 HCC 细胞中, cyclin G1 往往过表达, 而 miRNA-122 的表达减少经常被发现^[21]。与磷酸酶 2A (phosphatase 2A, PP2A) B 亚单位相关的过表达 cyclin G1 能促进 MDM-2 的磷酸化, 而 MDM-2 是抑癌基因 p53 的阻遏蛋白, 它能够抑制 p53 蛋白的泛素化而加速 p53 蛋白的降解, 从而导致肿瘤不受限制地生长并抑制 HCC 细胞的凋亡。但是 p53 又能下调 cyclin G1 的表达。可见 p53 与 cyclin G1 可能存在负反馈调节。有些 miRNAs 可以调控 cycling G1 参与 HCC 细胞增殖的调节。例如, miRNA-122 能够抑制 cyclin G1 水平使细胞周期阻滞在 G2/M 期, 从而抑制 HCC 细胞的生长^[22]。

2.2 miRNAs/CDKs 与 HCC 细胞增殖 CDKs 对细胞周期发挥重要的调控作用,其蛋白水平在细胞周期中保持稳定(这与周期素不同)。到目前为止,发现能通过 CDKs 调控 HCC 细胞增殖的 miRNAs 较少。Furuta 等^[23] 研究发现 miRNA-124 作用于 CDK6,使 HCC 细胞内 CpG 甲基化而沉默进而将细胞阻滞在 G1/S 期。Zhu 等^[24] 发现 miRNA-26a/b 可直接抑制 CDK6 和 cyclin E1 的表达,导致 Rb 蛋白的磷酸化减少,阻断 HCC 细胞 G1/S 期进展。

2.3 miRNAs/CDI 与 HCC 细胞增殖 CDK 的活性受到细胞周期抑制性蛋白的拮抗,这些蛋白被称为 CDK 抑制因子(CDK inhibitor,CKI)。有些 miRNAs 靶向调控 CKI 而发挥致癌或抑癌基因的作用。Cip/Kip 家族是 CDI 家族中的一类,包括 p21(Cip1,Waf1)、p27(Cip2)和 p57(Kip2)。p21Cip1/Waf1 被发现是 miRNA-423-3P 和 miRNA-519d 的下游靶标,miRNA-423-3P 和 miRNA-519d 可以促进 HCC 细胞的细胞周期 G1/S 期转换的进程^[25,26]。而与此相反,miRNA-125b 则通过使 p21Cip1/Waf1 表达上调而实现阻遏细胞周期 G1/S 期转换的进程,从而抑制 HCC 细胞的增殖^[27]。还有的 miRNA 可以间接调控 p21Cip1/Waf1 的表达,如 miR-155 至少部分通过 miR-155/SOX6/p21Cip1/Waf1 调节轴间接调控 p21Cip1/Waf1 的表达,从而促进 HCC 形成^[28]。当然也有些 miRNA 可以调控 Cip/Kip 家族的多个成员,如 CDKN1B/p27 和 CDKN1C/P57 是在 HCC 细胞表达下调的 miR-221 的直接目标;miR-22 的上调可以促进 HCC 细胞的增殖和增加的进展为 S 期的细胞比例^[29]。

3 miRNAs 对 HCC 细胞凋亡的调控

细胞凋亡是肿瘤发生发展的天然屏障。癌细胞通过逃避细胞凋亡,并逃脱机体免疫系统的监督,才能在复杂的肿瘤环境中生存下来。miRNAs 诱导肿瘤细胞凋亡的通路主要由凋亡受体介导和线粒体介导。

3.1 凋亡受体介导的细胞凋亡途径 凋亡受体与相应配体相结合而被激活,经过下游系列信号级联反应,逐级激活起始胱天蛋白酶(如 caspase-8)和下游胱天蛋白酶,最终导致细胞发生凋亡^[30]。miRNA 可以参与调控凋亡受体介导的凋亡途径中的 TRAIL 信号转导通路,发挥调控细胞凋亡的作用。Chung 等^[31] 发现,HCC 细胞转染 miRNA-15b 抑制物抑制了肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)诱导的凋亡受体介导的细胞凋亡通路,相反,在 HCC 转染 miR-15b 前体后则促进了 TRAIL 诱导的凋亡受体介导的细胞凋亡通路,且 miRNA-15b 靶点 Bcl-w 升

高,加强了抑凋亡效应。Garofalo 等^[32] 发现,miRNA-221/222 靶向负调节抑癌基因 PTEN 和 TIMP-3 抑制了 TRAIL 诱导的凋亡受体介导的细胞凋亡通路,且激活 AKT 通路,促进细胞迁徙,最终促进 HCC 进展。

3.2 线粒体介导的细胞凋亡途径 Bcl-2 家族成员通过调节线粒体外膜的通透性和完整性在线粒体介导的细胞凋亡途径起重要调控作用^[33]。Bcl-2 家族由一系列促凋亡成员(如 Bax、Bak、Bid、Bim 和 dBmf)以及抗凋亡成员(如 Bcl-2、Bcl-xl、Bcl-w 和 Mcl-1)组成^[34]。细胞收到死亡信号后,促凋亡成员被去磷酸化而裂解,裂解后的促凋亡成员被激活并转入到线粒体内,从而启动线粒体介导的细胞凋亡。所有的 BH3-only 蛋白都要有多域 BH3 蛋白(如 Bax、Bak)的参与,才能发挥其内在的促细胞凋亡作用。抗凋亡成员能够通过与促凋亡成员的结合而抑制它们通过线粒体介导的凋亡途径改变线粒体膜的通透性的功能。这种变化可以保持线粒体不释放促凋亡因子即细胞色素 C(cytochrome C, cyt-C),以防止或延缓细胞死亡^[34,35]。当 cyt-C 从线粒体释放到细胞质后, cyt-C 与凋亡酶激活因子-1(Apaf-1)结合并将其激活,并通过级联放大的方式在细胞质中形成 Apaf-1 和胱天蛋白酶 9(caspase-9)的复合,继续激活胱天蛋白酶 3(caspase-3)和其他下游胱天蛋白酶,最终导致细胞凋亡^[36]。

3.2.1 miRNAs 与 Bcl-2 家族的抗凋亡成员 有许多 miRNA 靶向 Bcl-2 家族的抗凋亡成员,大部分是在 HCC 组织中显著下调。其中有些 miRNA 只能调控单个抗凋亡家族成员。例如,miR-16 可通过抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的基因表达从而显著促进 HCC 细胞凋亡^[37];miR-122 和 miR-195 可以靶向抑制 Bcl-w 的表达而促进 HCC 细胞的凋亡^[38,39]。在 HCC 细胞中表达下调的 miR-101、miR-193b、miR-125b 和 let-7c 都可通过靶向调控 Mcl-1 发挥抗细胞凋亡作用^[40-43]。let-7c 和 let-7g 能通过抑制 Bcl-xl 的表达从而促进 HCC 细胞的凋亡^[43]。而有些 miRNA 可以调控抗 HCC 细胞凋亡家族的多个成员,如 RNA-29 可以抑制 Bcl-2 及 Mcl-1 在线粒体介导的凋亡途径^[44]。miR-125b 可以直接靶向负调控 Bcl-2、Mcl-1 和 Bcl-w,并可通过阻遏 IL-6/STAT3 信号通路而间接抑制 Mcl-1 和 Bcl-XL 的表达水平,从而促进 HCC 细胞凋亡^[45,46]。相反,还有少数靶向 Bcl-2 家族的抗凋亡成员的 miRNAs 在 HCC 组织中表达上调,如 miRNA-224 能促进 Bcl-2 的表达水平,从而抑制 HCC 细胞的凋亡,促进 HCC 的发生发展^[47]。

3.2.2 miRNAs 与 Bcl-2 家族的促凋亡成员 对于参与靶向 Bcl-2 家族的促凋亡成员的 miRNAs, 到目前为止发现较少。如 Bmf 是 miR-221 的靶点, Bmf 能激活 caspase-3, 由此推测 Bmf 通过影响 HCC 细胞的凋亡来调控肿瘤的发生^[48]。

4 展望

综上所述, miRNAs 在 HCC 的细胞周期和凋亡中发挥了重要的调节作用, 人体肝组织中异常表达的 miRNAs 参与了 HCC 的发生发展。单个 miRNA 可以调控多个致癌环节, 同时多个 miRNA 也能共同作用于同一致癌环节。此外, 还有许多研究表明, miRNAs 还能在除细胞周期和凋亡以外的各个环节或信号通路中发挥促进和抑制 HCC 的调控作用。有大量的证据表明, 异常表达的 miRNAs 影响肿瘤的发生发展, 并与病理学和临床特征有一定关系。近年研究也表明, miRNAs 在 HCC 发生发展各个过程中发挥重要作用, 包括调控细胞周期及细胞凋亡的作用。对在 HCC 组织中表达异常的 miRNAs 的功能及与其靶标分子作用的研究, 将为我们更全面地了解 miRNAs 在致癌信号通路中的作用提供基础, 从而为进一步阐明 HCC 发生发展的分子学机制提供帮助, 最终为我们寻找早期诊断 HCC 的新标志物和根治 HCC 的潜在方法提供方向。

参考文献

- He G, Karin M. NF- κ B and STAT3 - key players in liver inflammation and cancer[J]. *Cell Res*, 2011, 21(1):159-168.
- Calvisi DF, Thorgeirsson SS. Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis in transgenic mouse models of liver cancer[J]. *Toxicol Pathol*, 2005, 33(1):181-184.
- Bosch FX, Ribes J, Cléries R, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Liver Dis*, 2005, 9(2):191-211.
- Liu WR, Shi YH, Peng YF, et al. Epigenetics of hepatocellular carcinoma: a new horizon[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(13):2349-2360.
- Papaconstantinou I, Karakatsanis A, Gazouli M, et al. The role of microRNAs in liver cancer[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(3):223-228.
- Davis-Dusenbery BN, Hata A. Mechanisms of control of microRNA biogenesis[J]. *J Biochem*, 2010, 148(4):381-392.
- Pasquinelli AE. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(4):271-282.
- Huang JL, Zheng L, Hu YW, et al. Characteristics of long non-coding RNA and its relation to hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(3):507-514.
- Joo M, Kang YK, Kim MR, et al. Cyclin D1 overexpression in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver*, 2001, 21(2):89-95.
- Fu X, Tan D, Hou Z, et al. The effect of miR-338-3p on HBx deletion-mutant (HBx-d382) mediated liver-cell proliferation through CyclinD1 regulation[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43204.
- Zhang W, Kong G, Zhang J, et al. MicroRNA-520b inhibits growth of hepatoma cells by targeting MEKK2 and cyclin D1 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e31450.
- Li D, Liu X, Lin L, et al. MicroRNA-99a inhibits hepatocellular carcinoma growth and correlates with prognosis of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(42):36677-36685.
- Xu T, Zhu Y, Xiong Y, et al. MicroRNA-195 suppresses tumorigenicity and regulates G1/S transition of human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2009, 50(1):113-121.
- Yang X, Liang L, Zhang XF, et al. MicroRNA-26a suppresses tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma by targeting interleukin-6-Stat3 pathway [J]. *Hepatology*, 2013, 58(1):158-170.
- Zhu Y, Lu Y, Zhang Q, et al. MicroRNA-26a/b and their host genes cooperate to inhibit the G1/S transition by activating the pRb protein[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(10):4615-4625.
- Kota J, Chivukula RR, O'Donnell KA, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model [J]. *Cell*, 2009, 137(6):1005-1017.
- 王文. 肝癌差异表达 miRNAs 阵列分析及 miR-138、miR-483-5p 与肝癌发生机理的研究[D]. 上海:第二军医大学, 2012.
- Xiao F, Zhang W, Chen L, et al. MicroRNA-503 inhibits the G1/S transition by downregulating cyclin D3 and E2F3 in hepatocellular carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2013, 11:195.
- Hu J, Xu Y, Hao J, et al. MiR-122 in hepatic function and liver diseases[J]. *Protein Cell*, 2012, 3(5):364-371.
- Perez R, Wu N, Klipfel AA, et al. A better cell cycle target for gene therapy of colorectal cancer: cyclin G[J]. *J Gastrointest Surg*, 2003, 7(7):884-889.
- Wang S, Qiu L, Yan X, et al. Loss of microRNA 122 expression in patients with hepatitis B enhances hepatitis B virus replication through cyclin G(1)-modulated P53 activity[J]. *Hepatology*, 2012, 55(3):730-741.
- Xu Y, Xia F, Ma L, et al. MicroRNA-122 sensitizes HCC cancer cells to adriamycin and vincristine through modulating expression of MDR and inducing cell cycle arrest [J]. *Cancer Lett*, 2011, 310(2):160-169.
- Furuta M, Kozaki KI, Kanaka S, et al. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(5):766-776.
- Zhu Y, Lu Y, Zhang Q, et al. MicroRNA-26a/b and their host genes cooperate to inhibit the G1/S transition by activating the pRb protein[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(10):4615-4625.
- Lin J, Huang S, Wu S, et al. MicroRNA-423 promotes cell growth and regulates G(1)/S transition by targeting p21Cip1/Waf1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(11):1641-1647.

- 26 Fornari F, Milazzo M, Chieco P, et al. In hepatocellular carcinoma miR-519d is up-regulated by p53 and DNA hypomethylation and targets CDKN1A/p21, PTEN, AKT3 and TIMP2[J]. *J Pathol*, 2012, 227(3):275-285.
- 27 Liang L, Wong CM, Ying Q, et al. MicroRNA-125b suppressed human liver cancer cell proliferation and metastasis by directly targeting oncogene LIN28B2[J]. *Hepatology*, 2010, 52(5):1731-1740.
- 28 Xie Q, Chen X, Lu F, et al. Aberrant expression of microRNA 155 may accelerate cell proliferation by targeting sex-determining region Y box 6 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2012, 118(9):2431-2442.
- 29 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.
- 30 Zhao Z, Yang P, Eckert RL, et al. Caspase-8: a key role in the pathogenesis of diabetic embryopathy[J]. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2009, 86(1):72-77.
- 31 Chung GE, Yoon JH, Myung SJ, et al. High expression of microRNA-15b predicts a low risk of tumor recurrence following curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(1):113-119.
- 32 Garofalo M, Di Leva G, Romano G, et al. miRNA221&R222 regulate TRAIL resistance and enhance tumorigenicity through PTEN and TIMP3 downregulation[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(6):498-509.
- 33 Lin HH, Chen JH, Huang CC, et al. Apoptotic effect of 3,4-dihydroxybenzoic acid on human gastric carcinoma cells involving JNK/p38 MAPK signaling activation[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(11):2306-2316.
- 34 Ascioffa JJ, Renault TT, Chipuk JE. Examining Bcl-2 family function with large unilamellar vesicles[J]. *J Vis Exp*, 2012, (68):4291.
- 35 Lin J, Chen Y, Wei L, et al. Hedyotis Diffusa Willd extract induces apoptosis via activation of the mitochondrion-dependent pathway in human colon carcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(5):1331-1338.
- 36 Ouyang L, Shi Z, Zhao S, et al. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis[J]. *Cell Prolif*, 2012, 45(6):487-498.
- 37 Tsang WP, Kwok TT. Epigallocatechin gallate up-regulation of miR-16 and induction of apoptosis in human cancer cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(2):140-146.
- 38 Lin CJ, Gong HY, Tseng HC, et al. miR-122 targets an anti-apoptotic gene, Bcl-w in human hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375(3):315-320.
- 39 Yang X, Yin J, Yu J, et al. miRNA-195 sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to 5-FU by targeting BCL-w[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(1):250-257.
- 40 Su H, Yang JR, Xu T, et al. MicroRNA-101, down-regulated in hepatocellular carcinoma, promotes apoptosis and suppresses tumorigenicity[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(3):1135-1142.
- 41 Braconi C, Valeri N, Gasparini P, et al. Hepatitis C virus proteins modulate microRNA expression and chemosensitivity in malignant hepatocytes[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(3):957-966.
- 42 Gong J, Zhang JP, Li B, et al. MicroRNA-125b promotes apoptosis by regulating the expression of Mcl-1, Bcl-w and IL-6R[J]. *Oncogene*, 2013, 32(25):3071-3079.
- 43 Shimizu S, Takehara T, Hikita H, et al. The let-7 family of microRNAs inhibits Bcl-xl expression and potentiates sorafenib-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(5):698-704.
- 44 Xiong Y, Fang JH, Yun JP, et al. Effects of microRNA-29 on apoptosis, tumorigenicity, and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 51(3):836-845.
- 45 Zhao A, Zeng Q, Xie X, et al. MicroRNA-125b induces cancer cell apoptosis through suppression of Bcl-2 expression[J]. *J Genet Genomics*, 2012, 39(1):29-35.
- 46 Gong J, Zhang JP, Li B, et al. MicroRNA-125b promotes apoptosis by regulating the expression of Mcl-1, Bcl-w and IL-6R[J]. *Oncogene*, 2013, 32(25):3071-3079.
- 47 Callegari E, Elamin BK, Giannone F, et al. Liver tumorigenicity promoted by microRNA-221 in a mouse transgenic model[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3):1025-1033.
- 48 Zhang Y, Takahashi S, Tasaka A, et al. Involvement of microRNA-224 in cell proliferation, migration, invasion, and anti-apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(3):565-575.

[收稿日期 2014-09-18][本文编辑 谭毅 黄晓红]

书写文稿摘要、关键词和作者简介的要求

根据国家新闻出版广电总局发出的(1999)17号文件精神,入编正式期刊要执行《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》,为此,来稿中请书写摘要、关键词和作者简介。论著摘要采用结构式摘要,内容包括目的、方法、结果、结论,“四要素”连排,不分段。其他文体可采用报道指示性摘要。摘要均用第三人称写法。关键词尽可能选用《医学索引》(Index Medicus)的医学主题词表(MeSH)中的词语。重点文稿还须增加英文摘要及关键词。作者简介包括姓名、出生年、性别、学历、学位、职称、研究方向(任选)等。

· 本刊编辑部 ·