

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.19.005

肝细胞癌组织 miR-124-3p、miR-212-5p 表达与 PI3K/Akt 信号通路和预后的关系研究*

张泽宇 谢 潭 王飞通 魏 鑫 刘 斌[△]

(徐州医科大学附属医院肝胆外科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的:探讨肝细胞癌组织中微小核糖核酸(miR)-124-3p、miR-212-5p 表达与磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路和预后的关系。**方法:**选择 2017 年 9 月至 2019 年 9 月徐州医科大学附属医院肝胆外科收治的 93 例肝细胞癌患者,采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测肝细胞癌组织中 miR-124-3p、miR-212-5p、PI3K 信使 RNA(mRNA)、Akt mRNA 的表达。Pearson 相关性分析 miR-124-3p、miR-212-5p 表达与 PI3K/Akt 信号通路相关 mRNA 表达的相关性。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,Log-Rank 检验不同 miR-124-3p、miR-212-5p 表达肝细胞癌患者 3 年总生存率(OS)的差异。**结果:**肝细胞癌组织中 miR-124-3p 表达低于癌旁组织($P<0.05$),miR-212-5p、PI3K mRNA、Akt mRNA 表达高于癌旁组织($P<0.05$)。肝细胞癌组织中 miR-124-3p 表达与 PI3K mRNA、Akt mRNA 表达呈负相关($P<0.05$),miR-212-5p 表达与 PI3K mRNA、Akt mRNA 表达呈正相关($P<0.05$)。II a 期、低分化患者肝细胞癌组织中 miR-124-3p 表达低于 I a- I b 期、中高分化患者($P<0.05$),miR-212-5p 表达高于 I a- I b 期、中高分化患者($P<0.05$)。随访期间死亡 37 例,miR-124-3p 低表达组 3 年 OS 为 42.55%,低于 miR-124-3p 高表达组的 78.26%($P<0.05$),miR-212-5p 高表达组 3 年 OS 为 50.00%,低于 miR-212-5p 低表达组的 71.11%($P<0.05$)。**结论:**肝细胞癌组织中 miR-124-3p 表达下调,miR-212-5p 表达上调,且与肝细胞癌 PI3K/Akt 信号通路激活,PI3K mRNA 和 Akt mRNA 高表达,低分化,CNLC 分期 II a 期以及低 OS 有关。

关键词:肝细胞癌;PI3K/Akt 信号通路;miR-124-3p;miR-212-5p;预后

中图分类号:R-33;R735.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)19-3625-05

Relationship between the Expression of miR-124-3p and miR-212-5p in Hepatocellular Carcinoma Tissue and the PI3K/Akt Signaling Pathway and Prognosis*

ZHANG Ze-yu, XIE Tan, WANG Fei-tong, WEI Xin, LIU Bin[△]

(Department of Hepatobiliary Surgery, Xuzhou Medical University Affiliated Hospital, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of microribonucleic acid (miR)-124-3p and miR-212-5p in hepatocellular carcinoma tissues and the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway and prognosis. **Methods:** 93 patients with hepatocellular carcinoma who were admitted to the Department of Hepatobiliary Surgery of Xuzhou Medical University Affiliated Hospital were selected from September 2017 to September 2019, the expression of miR-124-3p, miR-212-5p, PI3K messenger RNA (mRNA), Akt mRNA in hepatocellular carcinoma tissue was detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR). The correlation between miR-124-3p, miR-212-5p expression and PI3K/Akt signaling pathway related mRNA expression were analyzed by Pearson correlation. Drawed Kaplan-Meier survival curve and Log-Rank test for differences in 3-year overall survival rate (OS) of hepatocellular carcinoma patients with different miR-124-3p and miR-212-5p expression levels. **Results:** The expression of miR-124-3p in hepatocellular carcinoma tissue was lower than that in adjacent tissue ($P<0.05$), while the expression of miR-212-5p, PI3K mRNA, and Akt mRNA were higher than those in adjacent tissue($P<0.05$). The expression of miR-124-3p in hepatocellular carcinoma tissue was negatively correlated with the expression of PI3K mRNA and Akt mRNA ($P<0.05$), while the expression of miR-212-5p was positively correlated with the expression of PI3K mRNA and Akt mRNA ($P<0.05$). The expression of miR-124-3p in hepatocellular carcinoma tissues of stage II a and poorly differentiated patients were lower than those of stage I a- I b and moderately well differentiated patients ($P<0.05$), while the expression of miR-212-5p were higher than those of stage I a- I b and moderately well differentiated patients ($P<0.05$). During the follow-up period, 37 deaths occurred. The 3-year OS in the low expression group of miR-124-3p was 42.55%, lower than 78.26% in the high expression group of miR-124-3p ($P<0.05$). The 3-year OS in the high

* 基金项目:江苏省高等学校自然科学研究面上项目(17KJD320004)

作者简介:张泽宇(1997-),男,硕士研究生,研究方向:肝胆外科疾病,E-mail: zhangzyq9999@163.com

[△] 通讯作者:刘斌(1963-),男,博士,主任医师、教授,研究方向:肝胆外科疾病,E-mail: xyfyzlw@163.com

(收稿日期:2023-03-28 接受日期:2023-04-23)

expression group of miR-212-5p was 50.00%, lower than 71.11% in the low expression group of miR-212-5p ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of miR-124-3p is downregulated and miR-212-5p is upregulated in hepatocellular carcinoma tissue, which is related to the activation of the PI3K/Akt signaling pathway, high expression of PI3K mRNA and Akt mRNA, low differentiation, CNLC stage II a, and low OS.

Key words: Hepatocellular carcinoma; PI3K/Akt signaling pathway; miR-124-3p; miR-212-5p; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)19-3625-05

前言

肝细胞癌是全球癌症相关死亡的常见原因, 尽管手术切除、射频消融、经动脉化疗栓塞等治疗手段不断改进, 但由于多数患者在晚期才被确诊, 肝细胞癌患者整体生存率依然偏低^[1]。因此, 探索肝细胞癌诊断、临床病理特征和预后相关的指标具有重要意义。磷脂酰肌醇 3- 激酶(PI3K)/ 蛋白激酶 B(Akt)信号通路在细胞代谢、细胞增殖、细胞凋亡等重要细胞活动中发挥重要作用, 参与肿瘤的发生和发展^[2]。研究显示在肝细胞癌中 PI3K/AKT 信号通路异常激活, 并促使肝细胞癌进展和转移^[3]。微小核糖核酸(miRNA)是一种小型非编码 RNA, 能够通过抑制信使 RNA(mRNA)翻译或促进 mRNA 降解在转录后水平调节基因表达, 研究显示 miRNA 可通过 PI3K/AKT 信号通路调控癌细胞迁移、侵袭和增殖^[4]。miR-124-3p 是一种抑癌基因, 被证实胃癌、前列腺癌中呈低表达, 通过靶向胃癌细胞中的整合素 $\beta 3$ 抑制胃癌的迁移和侵袭, 靶向果蝇 *zeste* 基因增强子同源物 2 促进癌细胞凋亡, 阻止前列腺癌增殖和侵袭^[5,6]。miR-212-5p 是一种肿瘤调控基因, 既往研究发现 miR-212-5p 过表达可通过上调卷曲家族受体 5 激活 Wnt/ β - 连环蛋白(β -catenin)信号通路, 促使前列腺癌细胞增殖^[7], 且研究也发现上调 miR-212-5p 表达可抑制泛素样小分子修饰因子-2 表达降低胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力^[8]。本研究拟检测肝细胞癌组织中 miR-124-3p、miR-212-5p 以及 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达, 分析 miR-124-3p、miR-212-5p 与 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达、临床病理特征以及预后的关系, 旨在为肝细胞癌患者临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2017 年 9 月至 2019 年 9 月徐州医科大学附属医院肝胆外科收治的 93 例肝细胞癌患者, 纳入标准: ① 符合《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》诊断标准^[9], 经腹部增强计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)以及病理学检查确诊为肝细胞癌; ② 中国肝癌分期(CNLC) I a 期 - II a 期^[10]; ③ 均行手术治疗, 具备手术指征; ④ 病理资料完整; ⑤ 患者或其家属对本研究均知情同意并签署知情同意书。排除标准: ① 术前接受新辅助放疗者; ② 合并其它恶性肿瘤者; ③ 妊娠期或哺乳期女性。其中男 59 例, 女 34 例; 年龄 50~72 岁, 中位年龄 56 岁, 其中 < 56 岁者 36 例, ≥ 56 岁者 57 例; 组织学分化: 中高分化 36 例, 低分化 57 例; CNLC 分期: I a - I b 期 51 例, II a 期 42 例; 肝功能 Child-Pugh 分级: A 级 49 例, B 级 44 例。本研究已经获得徐州医科大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 miR-124-3p、miR-212-5p 和 PI3K/Akt 信号通路相关 mRNA 检测

取手术切除的癌组织和癌旁组织(距癌组织 5 cm 以上的正常组织), Trizol 法(美国赛默飞公司生产的 PureLink™ RNA Mini Kit)提取总 RNA, Multiskan SkyHigh 紫外微孔板分光光度计(美国赛默飞公司赛默飞公司)检测 RNA 的纯度, 选择 A260/280 在 1.8-2.0 的 RNA, 使用 Primer Script RT 试剂盒(日本 Takara 公司)将总 RNA 反转录为互补脱氧核糖核酸(cDNA)。Veriti 聚合酶链反应(PCR)仪(美国赛默飞公司)进行实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)。反应条件: 95℃ 初始变性 5 min, 95℃ 20 s, 56℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 1 min, 35 个循环, 72℃ 最终延伸 5 min。反应体系: SYBR® Premix Ex Taq™ II ($2\times$) 12.5 μ L, dNTP 1.6 μ L, Taq DNA 聚合酶 1 μ L, 上下游引物 10 μ mol/L 各 1 μ L, 加反应缓冲液至 25 μ L。引物序列: miR-124-3p 上游引物为 5'-CGCCCCACCCCTCCAG-3', 下游引物为 5'-CCGCCCA-GACCTCAGACT-3', miR-212-5p 上游引物为 5'-TCGATC-GATCGTCGATCGATGCTACTGCTACTGC-3', 下游引物为 5'-TGGGCGCTAGCTAGCTAGCTGATCGATCGATCGTGC-3'; PI3K 上游引物为 5'-CACCGCATTTGTCTGT-3', 下游引物为 5'-CTCCCACTTCTACGC-3'; Akt 上游引物为 5'-GCCAAAT-GAATGAACCAGA-3', 下游引物为 5'-AACGGGAGTCCA-GAGCC-3'; GAPDH 上游引物为 5'-CAGGGCTGCTTT-TAACTCTGGT-3', 下游引物为 5'-GATTTTG-GAGGGATCTCGCT-3'。以 GAPDH 为内参进行相对定量, 使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miR-124-3p、miR-212-5p、PI3K mRNA、Akt mRNA 表达量。根据 miR-124-3p、miR-212-5p 表达均值将患者分为 miR-124-3p 高表达组和 miR-124-3p 低表达组、miR-212-5p 高表达组和 miR-212-5p 低表达组。

1.3 随访

所有患者出院后定期门诊复查和电话随访, 随访 3 年, 第 1 年每 3 个月 1 次, 第 2-3 年每 6 个月 1 次, 随访截止 2022 年 9 月。评估是否有肿瘤复发、转移以及死亡情况, 统计患者总生存率(OS), OS 时间定义为确诊至死亡或随访截止时间。

1.4 统计学分析

SPSS 25.00 软件录入和分析数据, 计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用单因素方差分析(两两对比采用 LSD-t 检验)或独立样本 t 检验。以例(%)表示计数资料, 采用 χ^2 检验。Pearson 相关性分析 miR-124-3p、miR-212-5p 表达与 PI3K/Akt 信号通路相关 mRNA 表达的相关性。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, Log-Rank 检验不同 miR-124-3p、miR-212-5p 表达肝细胞癌患者 3 年 OS 的差异。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 肝细胞癌组织和癌旁组织 miR-124-3p、miR-212-5p 表达、PI3K/Akt 信号通路相关 mRNA 表达比较 (0.05), miR-212-5p、PI3K mRNA、Akt mRNA 表达高于癌旁组织 ($P<0.05$), 见表 1。

肝细胞癌组织中 miR-124-3p 表达低于癌旁组织 ($P<$

表 1 肝细胞癌组织和癌旁组织 miR-124-3p、miR-212-5p 表达、PI3K/Akt 信号通路相关 mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of miR-124-3p, miR-212-5p expression, PI3K/Akt signaling pathway related mRNA expression in hepatocellular carcinoma tissue and adjacent tissues($\bar{x}\pm s$)

Category	n	miR-124-3p	miR-212-5p	PI3K mRNA	Akt mRNA
Carcinoma	93	1.26 $\pm$ 0.27	1.75 $\pm$ 0.36	3.95 $\pm$ 0.68	3.21 $\pm$ 0.54
Paracancerous tissue	93	3.59 $\pm$ 1.05	0.91 $\pm$ 0.24	1.02 $\pm$ 0.25	1.15 $\pm$ 0.29
t		-20.725	18.723	39.001	32.411
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 miR-124-3p、miR-212-5p 表达与 PI3K/Akt 信号通路相关 mRNA 表达呈负相关($P<0.05$), miR-212-5p 表达与 PI3K mRNA、Akt mRNA 表达呈正相关($P<0.05$), 见表 2。

肝细胞癌组织中 miR-124-3p 表达与 PI3K mRNA、Akt

表 2 miR-124-3p、miR-212-5p 表达与 PI3K/Akt 信号通路相关 mRNA 表达的相关性

Table 2 Correlation between miR-124-3p, miR-212-5p expression and PI3K/Akt signaling pathway related mRNA expression

Indexes	miR-124-3p		miR-212-5p	
	r	P	r	P
PI3K mRNA	-0.423	0.000	0.396	0.006
Akt mRNA	-0.501	0.000	0.402	0.001

2.3 miR-124-3p、miR-212-5p 表达水平与临床病理特征的关系 I a- I b 期、中高分化患者 ($P<0.05$), 不同年龄、性别、肝功能 Child-Pugh 分级患者肝细胞癌组织中 miR-124-3p、miR-212-5p 表达比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 3 不同病理特征肝细胞癌组织中 miR-124-3p、miR-212-5p 表达比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of miR-124-3p and miR-212-5p expression in hepatocellular carcinoma tissues with different pathological characteristics($\bar{x}\pm s$)

Clinicopathological characteristics	n	miR-124-3p	t	P	miR-212-5p	t	P
Age(year)							
<56	36	1.27 $\pm$ 0.25	0.367	0.715	1.73 $\pm$ 0.39	-0.385	0.701
$\geq$ 56	57	1.25 $\pm$ 0.26			1.76 $\pm$ 0.35		
Gender							
male	59	1.27 $\pm$ 0.23	0.587	0.559	1.74 $\pm$ 0.36	-0.407	0.685
female	34	1.24 $\pm$ 0.25			1.77 $\pm$ 0.31		
Child Pugh grading of liver function							
A level	49	1.28 $\pm$ 0.21	0.877	0.383	1.73 $\pm$ 0.32	0.593	0.555
B level	44	1.24 $\pm$ 0.23			1.77 $\pm$ 0.33		
CNLC stages							
I a- I b stage	51	1.37 $\pm$ 0.12	9.850	0.000	1.59 $\pm$ 0.16	-11.839	0.000
II a stage	42	1.13 $\pm$ 0.10			1.95 $\pm$ 0.10		
Degree of differentiation							
Poorly differentiated	57	1.20 $\pm$ 0.26	-3.508	0.000	1.89 $\pm$ 0.16	8.468	0.000
Medium to high differentiation	36	1.36 $\pm$ 0.07			1.53 $\pm$ 0.25		

2.4 不同 miR-124-3p、miR-212-5p 表达肝细胞癌患者 3 年 OS 比较

随访期间无失访患者,死亡 37 例,存活 56 例,存活率为 60.22%。miR-124-3p 低表达[miR-124-3p<1.26(均值),47 例]肝细胞癌(miR-124-3p 低表达组)3 年 OS 为 42.55%(20/47),低于 miR-124-3p 高表达组的 78.26%(36/46)[miR-124-3p $\geq$

1.26(均值),46 例](Log Rank $\chi^2=10.700, P<0.05$), 肝细胞癌 miR-212-5p 高表达组[miR-212-5p ≥ 1.75 (均值),48 例]3 年 OS 为 50.00%(24/48),低于 miR-212-5p 低表达组的[miR-212-5p<1.75(均值),45 例]71.11%(32/45)(Log Rank $\chi^2=5.345, P<0.05$),见图 1。

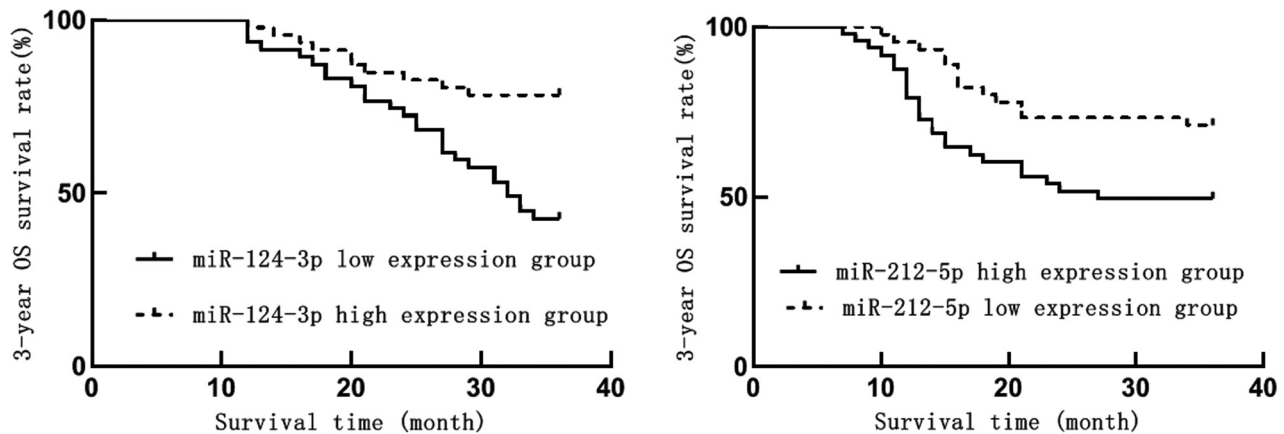


图 1 不同 miR-124-3p 和 miR-212-5p 表达的肝细胞癌患者的 3 年 OS Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.1 3-year OS Kaplan-Meier survival curve of hepatocellular carcinoma patients with different miR-124-3p and miR-212-5p expressions

3 讨论

肝细胞癌是当今世界上常见的恶性肿瘤之一,由于早期缺乏特异性症状和接受根治性切除手术的患者比例偏低,肝细胞癌患者总体预后仍然不理想^[10]。PI3K/AKT 信号通路是癌症的主要调控因子,参与癌细胞增殖、分化、生存以及血管生成等调控机制,已被证实在前列腺癌、乳腺癌中激活并维持癌细胞增殖、侵袭和转移特性^[11,12]。miRNA 是一种小的、进化上保守的非编码 RNA,通过互补配对在转录后调节多种致癌或抑癌基因表达^[13],miRNA 还参与调控增殖性信号通路 PI3K/AKT 与癌细胞增殖、凋亡和转移有关^[14]。

miR-124-3p 是一种与肿瘤增殖、迁移、侵袭密切相关的抑癌基因,已有研究表明 miR-124-3p 在乳腺癌^[15]、膀胱癌^[16]等多种癌组织中均呈低表达,miR-124-3p 过表达可降低 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶 V 表达,抑制乳腺癌细胞的增殖和转移,miR-124-3p 通过靶向抑制内皮素受体 B 表达抑制前列腺癌细胞增殖并诱导癌细胞凋亡。本研究发现 miR-124-3p 在肝细胞癌中表达下调,且 miR-124-3p 低表达与肝细胞癌低分化、CNLC 分期 II a 期以及低 OS 有关。分析可能的原因为 miR-124-3p 通过抑制最小含抑制蛋白域的蛋白 1 表达抑制上皮-间质转化过程,减少癌细胞增殖、侵袭和转移^[17]。miR-124-3p 还可通过激活转录因子肝 X 受体下调 G1/S-特异性周期蛋白-D1 和周期蛋白依赖性激酶 6 表达,抑制肝癌细胞增殖^[18],因此 miR-124-3p 表达降低可能导致其抑癌作用减弱,促使肝细胞上皮间质转换和癌细胞增殖、侵袭和转移,从而造成预后不良。本研究发现 miR-124-3p 表达与 PI3KmRNA、AKT mRNA 表达呈负相关,推测 miR-124-3p 还可能通过负向调控 PI3K/AKT 信号通路抑制肝癌细胞增殖,因此 miR-124-3p 低表达可能导致 PI3K/AKT 信号通路激活,进而促使肝细胞癌

病情进展和预后不良。

miR-212-5p 作为 miRNA 家族的重要成员之一,被证实可调控细胞生物学功能和器官发育,在乳腺癌^[19]、结直肠癌^[20]、透明肾细胞癌细胞^[21]等多种人类肿瘤中异常表达,与肿瘤细胞的生长和转移有关。研究显示 miR-212-5p 在结直肠癌中表达上调,通过靶向抑制沉默信息调节因子 2 基因,导致结肠癌细胞集落形成、侵袭、迁移和增殖,与结直肠癌患者预后不良和具有侵袭性的临床病理特征有关^[20]。此外 miR-212-5p 表达上调可促使前列腺癌进展和耐药^[22]。本研究发现 miR-212-5p 在肝细胞癌中表达上调,miR-212-5p 高表达与肝细胞癌低分化、CNLC 分期 II a 期以及低 OS 有关,表明 miR-212-5p 在肝细胞癌中可能发挥促癌基因作用。推测可能的机制为:泛素结合酶 E2T (UBE2T) 过表达可促使癌细胞增殖和迁移^[23],UBE2T 作为 miR-212-5p 的下游靶点,miR-212-5p 过表达可上调 UBE2T 表达,进而增强肝癌细胞的恶性表型,导致癌细胞的生长、增殖和侵袭^[24]。本研究相关性分析提示 miR-212-5p 与 PI3KmRNA、AKT mRNA 表达呈正相关,分析 miR-212-5p 可能正向调控 PI3K/AKT 信号通路,促使肝癌细胞增殖和侵袭。Chen FF 等人^[25]报道指出 miR-212-5p 可通过靶向抑制细胞分化抑制因子 3 增强 PI3K/AKT 活性,促使癌细胞增殖,抑制癌细胞凋亡,验证了 miR-212-5p 对 PI3K/AKT 信号通路的调控作用。

综上,肝细胞癌组织中 miR-124-3p 表达下调,miR-212-5p 表达上调,miR-124-3p 低表达和 miR-212-5p 高表达与肝细胞癌低分化、CNLC 分期 II a 期以及低 OS 有关。miR-124-3p、miR-212-5p 可能调控 PI3K/AKT 信号通路参与肝细胞癌进展。

参考文献(References)

- [1] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10): 589-604

- [2] He Y, Sun MM, Zhang GG, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 425
- [3] Ma XL, Shen MN, Hu B, et al. CD73 promotes hepatocellular carcinoma progression and metastasis via activating PI3K/AKT signaling by inducing Rap1-mediated membrane localization of P110 β and predicts poor prognosis[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 37
- [4] Gao X, Qin T, Mao J, et al. PTEN/PI3K/AKT axis contributes to breast cancer progression by regulating PTEN via PI3K/AKT pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 256
- [5] Wu Q, Zhong H, Jiao L, et al. MiR-124-3p inhibits the migration and invasion of Gastric cancer by targeting ITGB3 [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(1): 152762
- [6] Song BF, Xu LZ, Jiang K, et al. MiR-124-3p inhibits tumor progression in prostate cancer by targeting EZH2 [J]. *Funct Integr Genomics*, 2023, 23(2): 80
- [7] Peng N, Zhang Z, Wang Y, et al. Down-regulated LINC00115 inhibits prostate cancer cell proliferation and invasion via targeting miR-212-5p/FZD5/Wnt/ β -catenin axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(22): 10627-10637
- [8] Chong Y, Zhu C, Hu W, et al. miR-212-5p Suppresses Glioma Development via Targeting SUMO2[J]. *Biochem Genet*, 2023, 61(1): 35-47
- [9] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(7): 635-647
- [10] Ren Z, Ma X, Duan Z, et al. Diagnosis, Therapy, and Prognosis for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2020, 11(2): 8157406
- [11] Chen H, Zhou L, Wu X, et al. The PI3K/AKT pathway in the pathogenesis of prostate cancer[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2016, 21(5): 1084-1091
- [12] 郭崇勇, 柯卫锋, 宋科瑛, 等. PI3K/AKT 通路参与调控乳腺癌多药耐药和侵袭转移的研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(25): 4809-4812
- [13] He B, Zhao Z, Cai Q, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in Cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14): 2628-2647
- [14] Akbarzadeh M, Mihanfar A, Akbarzadeh S, et al. Crosstalk between miRNA and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in cancer [J]. *Life Sci*, 2021, 49(285): 119984
- [15] Yan G, Li Y, Zhan L, et al. Decreased miR-124-3p promoted breast cancer proliferation and metastasis by targeting MGAT5 [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(3): 585-596
- [16] Fu W, Wu X, Yang Z, et al. The effect of miR-124-3p on cell proliferation and apoptosis in bladder cancer by targeting EDNRB[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(5): 1154-1162
- [17] Zhao Q, Jiang F, Zhuang H, et al. MicroRNA miR-124-3p suppresses proliferation and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma via ARRDC1 (arrestin domain containing 1) [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8255-8265
- [18] Zhong D, Lyu X, Fu X, et al. Upregulation of miR-124-3p by Liver X Receptor Inhibits the Growth of Hepatocellular Carcinoma Cells Via Suppressing Cyclin D1 and CDK6 [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19(1): 1533033820967473
- [19] Lü ZD, Yang DX, Liu XP, et al. MiR-212-5p Suppresses the Epithelial-Mesenchymal Transition in Triple-Negative Breast Cancer by Targeting Prx2[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5): 1785-1795
- [20] Du F, Li Z, Zhang G, et al. SIRT2, a direct target of miR-212-5p, suppresses the proliferation and metastasis of colorectal cancer cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(17): 9985-9998
- [21] Deng JH, Zheng GY, Li HZ, et al. MiR-212-5p inhibits the malignant behavior of clear cell renal cell carcinoma cells by targeting TBX15 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(24): 10699-10707
- [22] Qi JC, Yang Z, Lin T, et al. CDK13 upregulation-induced formation of the positive feedback loop among circCDK13, miR-212-5p/miR-449a and E2F5 contributes to prostate carcinogenesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 2
- [23] Wu X, Liu G, Liu R, et al. Expression of ubiquitin-conjugating enzyme E2T in colorectal cancers and clinical implications [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(5): 275
- [24] Ren X, Li A, Ying E, et al. Upregulation of ubiquitin-conjugating enzyme E2T (UBE2T) predicts poor prognosis and promotes hepatocellular carcinoma progression[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 1530-1542
- [25] Chen FF, Sun N, Wang Y, et al. miR-212-5p exerts tumor promoter function by regulating the Id3/PI3K/Akt axis in lung adenocarcinoma cells[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 7273-7282