

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.010

· 临床研究 ·

肝癌增强子-miRNA 调控作用对的识别与特征分析

唐飞, 王文著, 郎梅, 郭志云(西南交通大学 生命科学与工程学院, 四川 成都 610031)

[摘要] **目的:** 探讨肝癌和正常肝组织中增强子与 miRNA 形成的调控关系及调控 miRNA 的增强子的特征, 筛选出由增强子调控的差异表达 miRNA 并探讨其与肝癌治疗靶点的相关性。 **方法:** 基于 TCGA 与 FANTOM5 数据库, 对肝癌和正常肝组织中共 417 个样本的增强子与 miRNA 进行共表达与 3D 基因组分析得到调控关系。通过 ENCODE 数据库中肝癌与正常肝组织的组蛋白修饰与转录因子的 ChIP-seq 数据分析调控 miRNA 的增强子上信号值的差异。筛选由增强子调控的差异表达的 miRNA, 并对患者的生存期与治疗靶点进行相关性分析。 **结果:** 在肝癌与正常肝组织中分别识别增强子-miRNA 作用对 93 对和 40 对。ChIP-seq 数据比对分析发现, 肝癌中组蛋白修饰 H3K27ac、H3K4me1 和 H3K4me3 信号在调控 miRNA 增强子区域显著高于不调控 miRNA 的增强子区域 ($|\rho| > 0.3, P < 0.05$); 多种转录因子在肝癌相关增强子中的富集显著低于正常肝组织 ($|\rho| > 0.3, P < 0.05$)。对增强子调控的 miRNA 进行差异表达分析, 识别了 6 个与肝癌患者生存相关 miRNA (hsa-miR-4664、hsa-miR-5003、hsa-miR-1915、hsa-miR-3619、hsa-miR-4745、hsa-miR-6728), 发现这些 miRNA 与 87 个用于靶向治疗的基因以及 8 个免疫检查点基因显著相关 ($|\rho| > 0.1, FDR < 0.05$)。 **结论:** 成功在肝癌中识别出增强子-miRNA 调控作用对与调控 miRNA 的增强子的特征, 并筛选出由增强子调控的与肝癌患者生存和治疗靶点相关的 miRNA, 为后续深入开展肝癌的基础与临床研究提供了参考依据。

[关键词] 增强子; 微小 RNA; 转录因子; 肝癌

[中图分类号] R735.7; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)07-0781-06

Identification and characteristic analysis of enhancer-miRNA regulatory pairs in hepatic carcinoma

TANG Fei, WANG Wenzhu, LANG Mei, GUO Zhiyun (School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the regulatory relationship between enhancer and miRNA and the characteristics of the enhancers that regulate miRNA in hepatic carcinoma and normal hepatic tissues, and to screen the differentially expressed miRNAs regulated by enhancers as well as their association with the treatment targets in liver cancer. **Methods:** Based on the TCGA and FANTOM5 databases, Co-expression and 3D genomic analysis were performed on 417 samples of enhancers and miRNAs in liver cancer and normal liver tissues. The difference in signal value of the enhancer that regulates miRNA was analyzed by ChIP-seq data of histone modification and transcription factor in liver cancer and normal liver tissues in ENCODE database. The differentially expressed miRNAs regulated by enhancers were screened out, and the correlation analysis was performed on the patient's survival and treatment targets. **Results:** 93 and 40 pairs of enhancer-miRNA were identified in liver cancer and normal liver tissues, respectively. ChIP-seq data comparison analysis found that the signal of H3K27ac, H3K4me1 and H3K4me3 histone modification in the region of enhancers regulating miRNA was significantly higher than that in the region of enhancers not regulating miRNA ($|\rho| > 0.3, P < 0.05$). Moreover, the enrichment of multiple transcription factors in liver cancer-related enhancers was significantly lower than that in normal liver tissue-related enhancers ($|\rho| > 0.3, P < 0.05$). Differential expression analysis of enhancer-regulated miRNAs identified 6 miRNAs related to the survival of liver cancer patients (hsa-miR-4664, hsa-miR-5003, hsa-miR-1915, hsa-miR-3619, hsa-miR-4745, hsa-miR-6728), and found that these miRNAs were significantly associated with 87 genes for targeted therapy and 8 tumor immune checkpoint genes ($|\rho| > 0.1, FDR < 0.05$). **Conclusion:** The enhancer-miRNA regulatory pairs and the characteristics of the enhancer that regulates miRNA were successfully identified in liver cancer. The miRNAs regulated by enhancers and related to the therapeutic targets and survival of patients with liver cancer were also screened out. It provides a valuable preliminary basis for future in-depth basic and

[基金项目] 传染病防治科技重大专项资助项目 (No. 2018ZX10101-003-001-008)。Project supported by the China Mega-Project on Infectious Disease Prevention (No. 2018ZX10101-003-001-008)

[作者简介] 唐飞(1994-), 男, 硕士, 主要从事生物信息学研究, E-mail: 18200134298@163.com

[通信作者] 郭志云(GUO Zhiyun, corresponding author), 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事生物信息学研究, E-mail: zhiyunguo@swjtu.edu.cn

clinical research in hepatic carcinoma.

[Key words] enhancer; microRNA (miRNA); transcription factor; hepatic carcinoma

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(7): 781-786. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.07.010]

机体每个细胞的生物学功能都是由多层次基因调控系统控制,其中包括转录因子-启动子相互作用、增强子激活、微小RNA (microRNA, miRNA)的介导和调控等。在肿瘤细胞中,这些调控网络经常被重新连接,使得肿瘤细胞表现出不同的表型,解析这些调控网络对于了解肿瘤的发生调控机制至关重要^[1]。增强子是一类关键的非编码调控元件,通过富集多种转录因子来调控基因的表达,其失调往往会导致如肿瘤等疾病的发生。miRNA是一种长约22个核苷酸的非编码单链RNA,在约60%的人类基因表达中起关键作用,一些miRNA可能通过调控癌基因表达从而成为致癌miRNA^[2]。研究^[3]表明,增强子参与miRNA的合成与调控,可通过促进Drosha/DGCR8募集和pri-miRNA加工来促进细胞特异性miRNA的产生。鉴于肝癌中增强子与miRNA形成何种作用关系目前尚未明了,本研究利用TCGA、FANTOM5和4Dgenome数据库中的肝癌细胞及正常肝细胞的增强子和miRNA数据资料识别出一系列增强子调控miRNA的调控关系,通过生物信息学方法筛选出由增强子调控的差异表达miRNA并分析其临床价值,旨在为进一步探讨在肝癌中增强子与miRNA的调控关系提供理论依据与方法基础。

1 资料与方法

1.1 肝癌中增强子-miRNA作用对的识别及功能富集分析

肝癌中增强子位置信息及表达量数据下载自CHEN等^[4]的研究。367个肝癌组织标本和50个正常肝组织标本的1 881个miRNA表达数据下载自TCGA数据库。对增强子与miRNA使用Spearman相关性计算方法进行共表达分析(相关性系数 $|\rho|>0.1$, $P<0.05$)。

调控miRNA增强子的确定:首先从FANTOM5数据库^[5]中下载2 248个miRNA的转录起始位点,并定义所有存在于TCGA数据库中的1 215个miRNA的转录起始位点上游1 kb至下游0.5 kb为启动子区域。从4Dgenome (<https://4dgenome.research.chop.edu/>)^[6]下载染色体相互作用数据,将miRNA启动子区域和增强子区域与4Dgenome染色体相互作用数据进行匹配,如果存在1 bp交集,则定义为具备物理相互作用的调控。从miTarbase数据库^[7]下载实验证实的miRNA靶基因。使用R包clusterProfiler^[8]对这些miRNA的靶基因进行GO和KEGG信号通路富集

分析,错误发现率(false discovery rate, FDR) <0.05 。

1.2 比较调控miRNA增强子的组蛋白修饰特征

肝癌细胞株HepG2和正常肝细胞中H3K27ac、H3K4me1和H3K4me3 ChIP-seq数据和15种转录因子的ChIP-seq数据均下载自ENCODE数据库。使用Bwtools工具得到所有增强子中心点上下游1 kb范围内的每个点ChIP-seq信号,通过点二列(Point-biserial)相关性检验(相关性系数 $|\rho|>0.3$, $P<0.05$)与t检验($P<0.05$)分析形成作用对与非作用对增强子中的信号差异,以及肿瘤细胞和正常细胞中增强子中信号的差异。

1.3 肝癌增强子-miRNA作用对中差异表达miRNA的相关分析

从TCGA数据库中得到367个肝癌组织标本和50个正常肝组织标本的miRNA表达量数据,通过计算每百万计数(count per million, CPM)进行数据归一化。通过R包DeSeq2对miRNA做差异表达分析,并取2倍的差异倍数和FDR <0.05 为显著差异的miRNA。将显著差异表达的miRNA与肝癌作用对中涉及的miRNA取交集定义为由增强子调控的差异表达miRNA,对这些miRNA进行统计,并通过使用Starbase数据库 (<http://starbase.sysu.edu.cn/>)^[9]获得肝癌患者的生存曲线。miRNA与用于靶向治疗的基因和免疫靶点的相关性均采用Spearman相关性分析,相关性系数 $|\rho|>0.1$, FDR <0.05 。

2 结果

2.1 肝癌增强子调控miRNA的识别

分析来自肝癌与正常肝组织的共417个样本的15 080个增强子和1 881个miRNA的表达相关性($|\rho|>0.1$, $P<0.05$)。通过4Dgenome数据库中所提供的染色体相互作用信息,对上述共表达相关性获取的作用对进行位点重合匹配,最终得到93对肝癌增强子-miRNA作用对和40对正常肝组织增强子-miRNA作用对。GO分析结果表明,肝癌增强子-miRNA靶基因显著参与细胞周期、细胞分化、细胞生长、转移等转录后调控的肿瘤相关生物学进程(图1A);KEGG分析结果发现,肝癌增强子-miRNA的靶基因显著参与肿瘤转录失调信号通路,如Hippo信号通路和p53信号通路等(图1B)。

2.2 调控miRNA的增强子在组蛋白修饰上具有统计学意义

ChIP-seq数据处理结果发现,在肝癌组织标本中

组蛋白修饰 H3K27ac、H3K4me1 和 H3K4me3 的信号在调控 miRNA 的增强子区域显著高于不调控 miRNA 的增强子区域 ($|\rho| > 0.3, P < 0.05$), 但在正常肝组织标

本中差异并无统计学意义 ($P > 0.05$)。另外, 组蛋白修饰信号在肝癌组织标本中增强子信号值整体远高于正常肝样本 ($|\rho| > 0.3, P < 0.05$)。

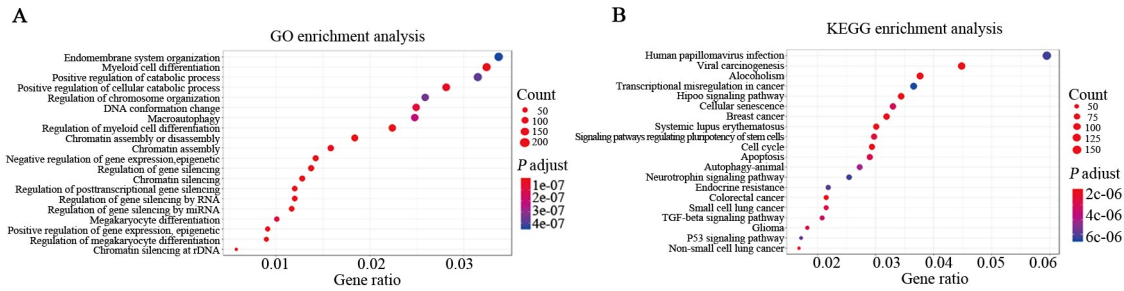


图1 肝癌中增强子调控的 miRNA 的靶基因的 GO(A)与 KEGG(B)富集分析结果

Fig.1 GO (A) and KEGG (B) enrichment analyses of the target genes of enhancer-miRNA in hepatic carcinoma

从 ENCODE 数据库下载的肝癌中可见的 15 种转录因子的 ChIP-seq 数据, 包括 ATF3、CTCF、FOXA1、FOXA2、GABPA、HNF4A、JUND、MAX、RAD21、REST、TAF1、RXRA、SP1、YY1 和 ZBTB33。在这些信号中发现 8 个转录因子 (ATF3、FOXA2、

HNF4A、REST、YY1、RXRA、SP1 和 ZBTB33) 在正常肝与肝癌相关增强子中差异比较有统计学意义 ($|\rho| > 0.3, P < 0.05$)。除去 FOXA2 外, 其余转录因子信号均表现出正常肝组织高于肝癌组织, 其中包括 2 类与增强子相关的重要转录因子 HNF4A 和 YY1 (图 2)。

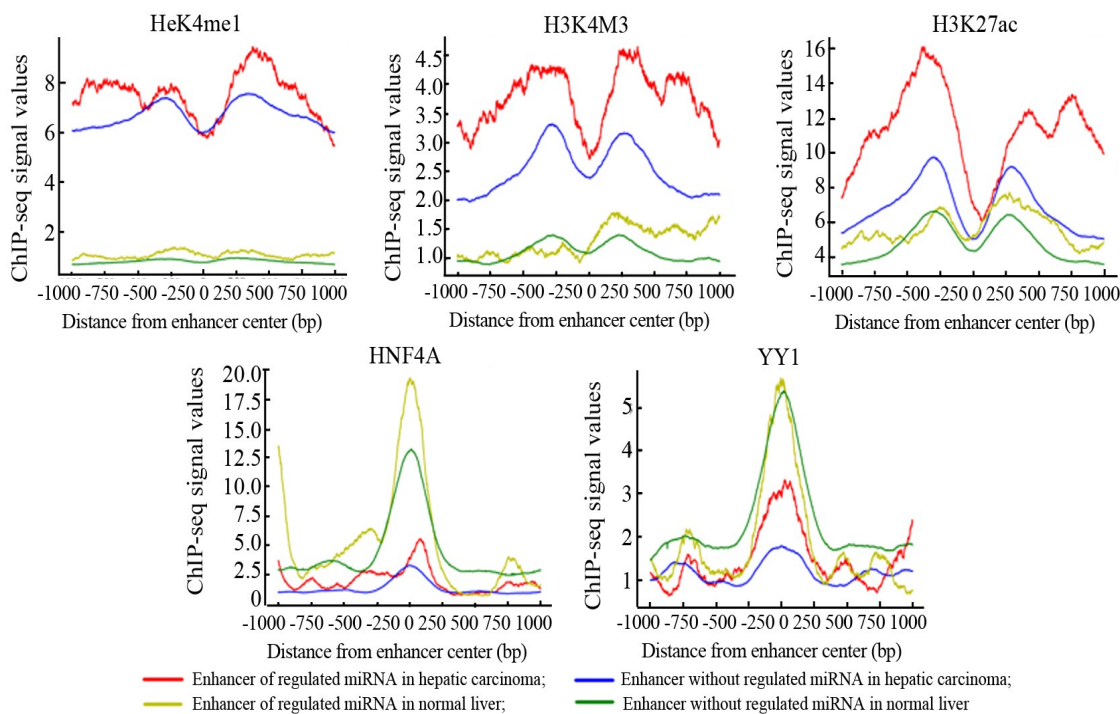


图2 肝癌和正常肝组织中增强子的 ChIP-seq 信号值分布

Fig.2 Distribution of ChIP-seq signal values of enhancers in hepatic carcinoma and normal liver tissues

2.3 肝癌增强子调控差异表达 miRNA 与患者生存显著相关

对 TCGA 数据库中的 367 个肝癌和 50 个正常肝样本的 miRNA 表达水平分析结果显示, 1 215 个 miRNA 在肝癌中有 472 个显著上调、115 个显著下调 (差异倍数 $> 2, FDR < 0.05$)。在肝癌细胞中形成增强子-miRNA

作用对中有 8 个 miRNA (hsa-miR-4664、hsa-miR-937、hsa-miR-5003、hsa-miR-1915、hsa-miR-3619、hsa-miR-4802、hsa-miR-4745 和 hsa-miR-6728) 比正常肝细胞显著上调。为了进一步确定这些 miRNA 与患者临床的相关性, 对这些 miRNA 进行了生存分析, 去除样本差异较大的 has-miR-937 外, 其余 7 个 miRNA 中有 6 个

(hsa-miR-4664, hsa-miR-5003, hsa-miR-1915, hsa-miR-3619, hsa-miR-4745, hsa-miR-6728) 显著与肝癌患者

生存相关, 并且一致的表现出 miRNA 高表达的患者具有较差的生存率(图3)。

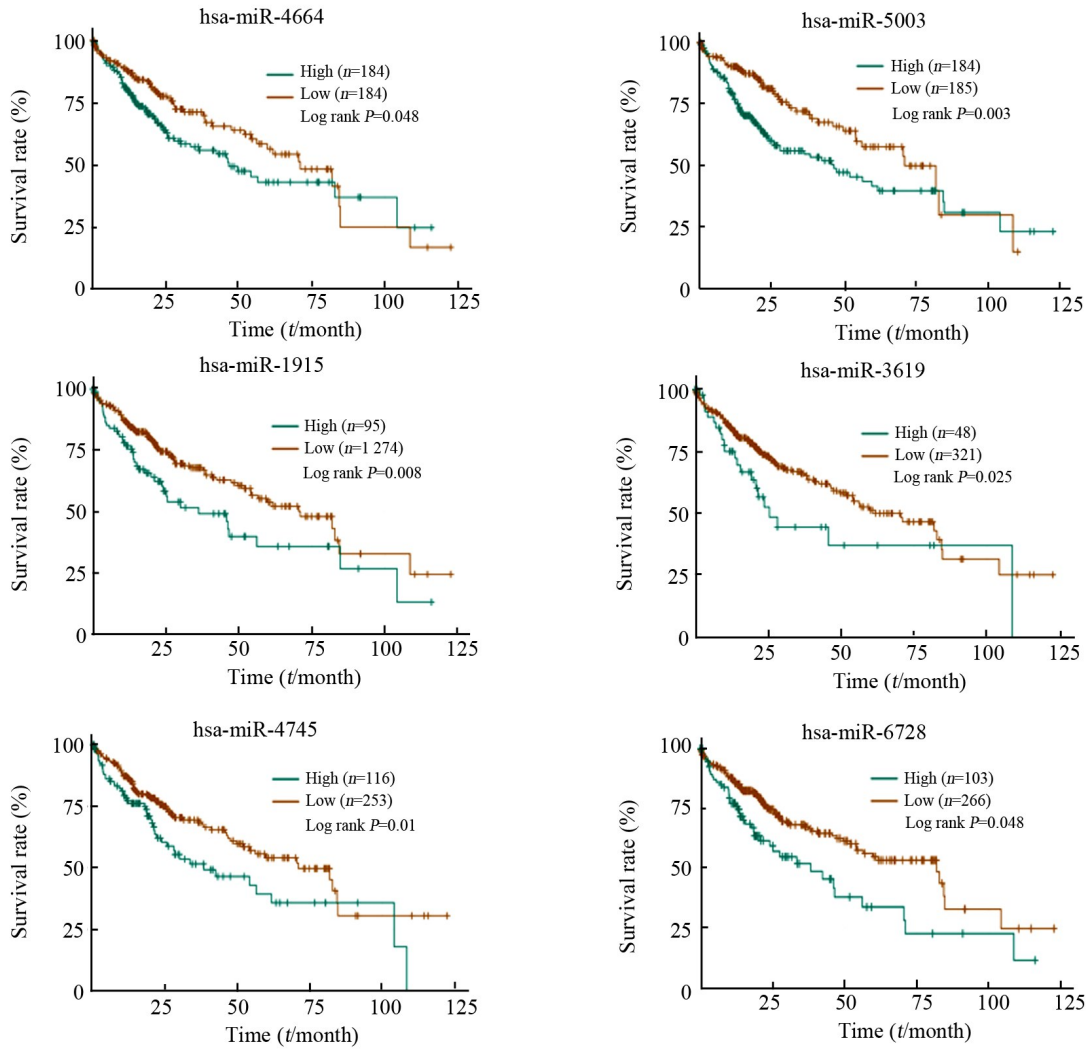


图3 肝癌中增强子调控差异表达的 miRNA 患者的生存曲线

Fig.3 Survival curves of hepatic carcinoma patients with differentially expressed miRNA regulated by enhancers

2.4 肝癌患者中增强子调控差异表达的 miRNA 与临床治疗靶点显著相关

通过先前的研究^[10]收集到的 135 个用于靶向治疗的基因(美国 FDA 批准的药物靶标或其相关标志物)与肝癌患者中增强子调控的差异表达的 miRNA 作 Spearman 相关性分析后, 发现有 87 个基因与 6 个 miRNA 中至少一种具有相关性($|\rho| > 0.1, FDR < 0.05$)。进一步研究发现, 在肝癌中有 8 个免疫检查点蛋白与这 6 个 miRNA 同时相关($|\rho| > 0.1, FDR < 0.05$; 图4)。

3 讨论

已往的研究^[11]表明, 增强子参与 miRNA 的合成和调控。为进一步研究肝癌中增强子与 miRNA 的调控机制, 本研究应用共表达和 3D 基因组识别法识别了 93 对在肝癌组织和 40 对在正常肝组织中的增强

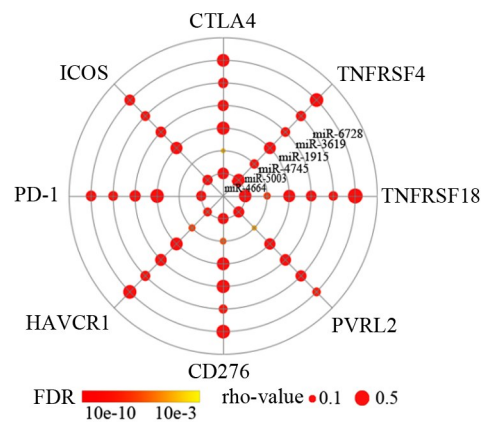


图4 肝癌中增强子调控差异表达的 miRNA 与 8 个免疫靶点的相关性

Fig.4 The correlation among the differentially expressed miRNAs regulated by enhancers and 8 immune targets in hepatic carcinoma

子-miRNA 调控作用对。已经明确了其中一些 miRNA 在肝癌中发挥重要的作用, 如 hsa-miR-570 (chr3: 195430866-195431240-hsa-miR-570 作用对) 已被证明其通过直接靶向肝癌 B7-H1 抑制细胞增殖与侵袭^[12]。另外, 增强子-miRNA 作用对主要通过 miRNA 发挥生物学功能。为此, 本研究对肝癌作用对中的 miRNA 的靶基因做了 GO 和 KEGG 功能富集分析。结果显示, 这些 miRNA 的靶基因与肿瘤进程或信号通路显著相关。

有研究^[13]指出, H3K27ac、H3K4me1 和 H3K4me3 信号具有识别预测增强子及其活性的关键组蛋白修饰特征。为了确定调控与不调控 miRNA 的增强子之间是否存在差异, 本研究从 ENCODE 数据库下载了肝癌细胞和正常肝细胞的 H3K27ac、H3K4me1 和 H3K4me3 的 ChIP-seq 数据, 发现 H3K27ac、H3K4me1 和 H3K4me3 的信号在调控 miRNA 的增强子区域显著高于不调控 miRNA 的增强子区域。值得注意的是在正常肝样本中并未出现明显的差异, 并且信号值整体远低于肝癌样本。此结果提示, 增强子很可能通过改变这些组蛋白修饰从而导致正常与肿瘤中增强子活性失调进而影响下游靶基因的功能。

活性增强子主要通过结合转录因子来参与调控下游靶基因, 因此本研究进一步探讨了在肝癌中可见的 15 种转录因子信号在正常肝与肝癌组织之间的差异, 结果显示差异的 8 种转录因子中除了 FOXA2 外, 其余转录因子信号均表现为正常肝组织高于肝癌组织。其中包括与染色质结构开放相关的转录因子 HNF4A^[14] 和明确与增强子调控相关的转录因子 YY1^[15] (图 2)。结果表明, 转录因子的富集对增强子在肝癌中的失调起重要的作用。

增强子在肝癌中的失调必然导致调控的 miRNA 表达水平发生变化。为了识别哪些 miRNA 的表达在增强子失调后发生显著变化, 本研究识别了增强子调控的差异表达的 miRNA。结果发现, 由增强子调控差异表达的 miRNA 中绝大多数 (6/7) 与肝癌患者的生存相关, 最后的分析还表明这 6 个 miRNA 显著与 87 个用于靶向治疗的基因以及 8 个免疫检查点显著相关。值得注意的是其中基因 EZH2 同时与这 6 个 miRNA 具有相关性, 而在先前的研究^[16-17] 中已报道该基因的转录和转录后失调在多种肿瘤类型中被观察到。另外程序性死亡受体 1 (programmed death receptor 1, PD-1) 显著与 miR-1915 和 miR-3619 相关, 其中 PD-1/PD-L1 信号通路与免疫逃逸机制密切相关^[18], miR-1915 的失调会对肝癌的氧化应激反应产生一定的影响, 而 miR-3619 与肝癌细胞脂肪的形成密不可分^[19-20]。以上结果显示, 本研究识别的这 6 个

miRNA 为患者生存显著相关的增强子调控的 miRNA, 在肝癌治疗中具有潜在的临床应用价值。

综上所述, 本研究利用生物信息学手段在肝癌与正常肝中识别出了一系列增强子-miRNA 调控作用对, 并观察到在肝癌中调控 miRNA 的增强子具有某些组蛋白修饰和转录因子富集的特征。最后筛选得到由增强子调控的在肝癌中差异表达的基因, 通过对患者的生存分析和治疗靶点相关基因的相关性分析进一步确定增强子-miRNA 调控机制的潜在临床应用价值, 有望为探索增强子-miRNA 在肿瘤中的调控机制提供理论依据与方法基础。本研究也存在一定的不足之处, 所用的数据来自 TCGA、FANTOM5 和 ENCODE 等公共数据库, 只是初步预测增强子-miRNA 调控关系及调控 miRNA 的增强子的特征, 至于这样的调控关系是直接调控还是间接调控、增强子的特征是否具有普遍性等问题, 结论仍需要基础实验进一步验证。

[参 考 文 献]

- [1] BARABÁSI A L, GULBAHCE N, LOSCALZO J. Network medicine: a network-based approach to human disease[J/OL]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(1): 56-68[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140052/>. DOI:10.1038/nrg2918.
- [2] SANDIFORD O A, MOORE C A, DU J, et al. Human aging and cancer: role of miRNA in tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1056: 137-152. DOI:10.1007/978-3-319-74470-4_9.
- [3] SUZUKI H I, YOUNG R A, SHARP P A. Super-enhancer-mediated RNA processing revealed by integrative microRNA network analysis[J/OL]. *Cell*, 2017, 168(6): 1000-1014. e15[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5350633/>. DOI:10.1016/j.cell.2017.02.015.
- [4] CHEN H, LI C Y, PENG X X, et al. A Pan-cancer analysis of enhancer expression in nearly 9000 patient samples[J/OL]. *Cell*, 2018, 173(2): 386-399. e12[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890960/>. DOI:10.1016/j.cell.2018.03.027.
- [5] ABUGESSAISAI, NOGUCHI S, CARNINCI P, et al. The FANTOM5 computation ecosystem: genomic information hub for promoters and active enhancers[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1611: 199-217. DOI:10.1007/978-1-4939-7015-5_15.
- [6] TENG L, HE B, WANG J H, et al. 4DGenome: a comprehensive database of chromatin interactions[J/OL]. *Bioinformatics*, 2016, 32(17): 2727[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6272809/>. DOI:10.1093/bioinformatics/btw375.
- [7] HSU S D, LIN F M, WU W Y, et al. MiRTarBase: a database curates experimentally validated microRNA-target interactions[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(Database issue): D163-D169[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3013699/>. DOI:10.1093/nar/gkq1107.
- [8] YU G C, WANG L G, HAN Y Y, et al. ClusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J/OL]. *OMICS*, 2012, 16(5): 284-287[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3013699/>.

- nih.gov/pmc/articles/PMC3339379/. DOI:10.1089/omi.2011.0118.
- [9] LI J H, LIU S, ZHOU H, et al. StarBase v2.0: decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42 (Database issue): D92-D97[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964941/>. DOI:10.1093/nar/gkt1248.
- [10] YE Y Q, XIANG Y, OZGUC F M, et al. The genomic landscape and pharmacogenomic interactions of clock genes in cancer chronotherapy[J/OL]. *Cell Syst*, 2018, 6(3): 314-328. e2[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056007/>. DOI:10.1016/j.cels.2018.01.013.
- [11] XIAO M, LI J, LI W, et al. MicroRNAs activate gene transcription epigenetically as an enhancer trigger[J/OL]. *RNA Biol*, 2017, 14 (10): 1326-1334[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711461/>. DOI:10.1080/15476286.2015.1112487.
- [12] GUO W, TAN W, LIU S, et al. MiR-570 inhibited the cell proliferation and invasion through directly targeting B7-H1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(11): 9049-9057. DOI:10.1007/s13277-015-3644-3.
- [13] RADA-IGLESIAS A, BAJPAI R, PRESCOTT S, et al. Epigenomic annotation of enhancers predicts transcriptional regulators of human neural crest[J/OL]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(5): 633-648[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3751405/>. DOI:10.1016/j.stem.2012.07.006.
- [14] ROGERSON C, BRITTON E, WITHEY S, et al. Identification of a primitive intestinal transcription factor network shared between esophageal adenocarcinoma and its precancerous precursor state[J/OL]. *Genome Res*, 2019, 29(5): 723-736[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6499311/>. DOI: 10.1101/gr.243345.118.
- [15] WEINTRAUB A S, LI C H, ZAMUDIO A V, et al. YY1 is a structural regulator of enhancer-promoter loops[J/OL]. *Cell*, 2017, 171 (7): 1573-1588. e28[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785279/>. DOI:10.1016/j.cell.2017.11.008.
- [16] YAMAGISHI M, UCHIMARU K. Targeting EZH2 in cancer therapy[J]. *Curr Opin Oncol*, 2017, 29(5): 375-381. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000390.
- [17] GAN L, YANG Y N, LI Q, et al. Epigenetic regulation of cancer progression by EZH2: from biological insights to therapeutic potential[J/OL]. *Biomark Res*, 2018, 6: 10[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5845366/>. DOI: 10.1186/s40364-018-0122-2.
- [18] 郭寒菲, 於宇, 崔久嵬. 以PD-1/PD-L1为靶点的肺癌免疫治疗临床研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 25(3): 213-220. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.03.001.
- [19] WAN Y, CUI R X, GU J X, et al. Identification of four oxidative stress-responsive microRNAs, miR-34a-5p, miR-1915-3p, miR-638, and miR-150-3p, in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 5189138[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546075/>. DOI: 10.1155/2017/5189138.
- [20] ZUO X L, CHEN Z Q, GAO W, et al. M6A-mediated upregulation of LINC00958 increases lipogenesis and acts as a nanotherapeutic target in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 5[2020-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6951025/>. DOI:10.1186/s13045-019-0839-x.

[收稿日期] 2020-02-14

[修回日期] 2020-05-30

[本文编辑] 党瑞山