

## • 实验研究 Experimental research •

# miR-23b 直接靶向 IL-11 抑制 SMMC-7721 细胞增殖研究

杨登科, 黄智, 张帅, 向雷, 周石, 李兴, 蒋天鹏

**【摘要】目的** 探讨肝细胞肝癌(HCC)组织微小 RNA(miR)-23b 表达与癌症进展的关系,miR-23b 是否通过靶向白细胞介素(IL)-11 影响肝癌细胞增殖。**方法** 采用免疫组化分析和逆转录-定量聚合链反应(RT-qPCR)检测 HCC 和相邻正常肝组织中 IL-11 和 IL-11 受体(R) $\alpha$  表达水平,RT-qPCR 和蛋白印迹法检测不同 HCC 细胞株 SMMC-7721、LM3、Hep3B 中 miR-23b 表达水平,随后检测转染 miR-23b 激动剂、拮抗剂和对照组 SMMC-7721 细胞中 miR-23b、IL-11、IL-11R $\alpha$  表达水平。采用集落形成和细胞凋亡分析检测转染 miR-23b 激动剂和拮抗剂的 SMMC-7721 细胞增殖和凋亡。采用荧光素酶测定系统了解 IL-11 是否为 miR-23b 直接作用靶标。采用集落形成和流式细胞仪检测 pcDNA-IL-11 转染 miR-23b 激动剂及小干扰 RNA(siRNA)转染 miR-23b 拮抗剂对 SMMC-7721 细胞增殖和凋亡的影响。**结果** HCC 组织 miR-23b 表达与癌症进展呈负相关。与邻近正常肝组织相比,HCC 组织 miR-23b 表达显著下调,IL-11、IL-11R $\alpha$  表达显著上调,miR-23b 表达与 IL-11、IL-11R $\alpha$  表达呈负相关。IL-11 是 miR-23b 调节 HCC 进展直接靶标,miR-23b 可通过靶向 IL-11 抑制 SMMC-7721 细胞增殖并促进其凋亡。**结论** miR-23b 可通过调节 IL-11、IL-11R $\alpha$  表达抑制肝癌进展,可能直接下调 IL-11 表达而在 HCC 进展中起抑癌作用。miR-23b 可能是未来肝癌治疗的潜在靶点。

**【关键词】** 肝细胞肝癌;微小 RNA-23b;白细胞介素-11;白细胞介素-11 受体  $\alpha$ ;增殖

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-04-0358-09

**The inhibition effect of microRNA - 23b on proliferation of SMMC - 7721 cells through directly targeting IL-11: a clinical study** YANG Dengke, HUANG Zhi, ZHANG Shuai, XIANG Lei, ZHOU Shi, LI Xing, JIANG Tianpeng. School of Medical Imaging, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou Province 550004, China

Corresponding author: JIANG Tianpeng, E-mail: 26900988@qq.com

**【Abstract】Objective** To investigate the relationship between the expression of microRNA - 23b (miR-23b) of hepatocellular carcinoma (HCC) and the progression of HCC, and to clarify whether miR-23b could affect the proliferation of HCC cells by targeting interleukin - 11 (IL - 11). **Methods** By using immunohistochemical analysis and reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), the expression levels of IL - 11 and IL-11 receptor alpha (R $\alpha$ ) in both HCC and its adjacent normal liver tissues were checked. RT-qPCR and Western blot were used to detect the expression levels of miR - 23b in HCC cell lines SMMC-7721, LM3 and Hep3B. Then the transfected miR-23b agonists, antagonists and the expression levels of miR-23b, IL-11, IL-11R $\alpha$  in SMMC-7721 cells of the control group were determined. Using colony formation and apoptosis analysis method, the proliferation and apoptosis of SMMC-7721 cells transfected with miR - 23b agonists and antagonists were checked. Luciferase assay system was used to determine whether IL-11 was a direct target of miR-23b. Finally, the colony formation and flow cytometry was used to evaluate the effect of miR - 23b agonists transfected on pcDNA - IL - 11 and miR - 23b antagonists transfected with siDNA on the proliferation and apoptosis of SMMC-7721 cells. **Results** The expression of

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.04.013

基金项目:国家自然科学基金(81560297)

作者单位:550004 贵阳 贵州医科大学影像学院

通信作者:蒋天鹏 E-mail: 26900988@qq.com

miR-23b in HCC tissues was negatively correlated with the progression of cancer. Compared with the adjacent normal liver tissues, the expression of miR-23b in HCC tissues was obviously down-regulated, while the expressions of IL-11 and IL-11R $\alpha$  were remarkably up-regulated. A negative correlation existed between miR-23b expression and IL-11, IL-11R $\alpha$  expression. IL-11 was a direct target for miR-23b to regulate HCC progression. Through targeting IL-11, miR-23b could inhibit SMMC-7721 cell proliferation and promote its apoptosis. **Conclusion** Through regulating the expressions of IL-11 and IL-11R $\alpha$ , miR-23b can inhibit the progression of HCC, and miR-23b may directly down-regulate the expression of IL-11 and play a carcinostasis role in HCC progression. The miR-23b may be a potential target for the treatment of HCC in the future. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 358-366)

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; microRNA-23b; interleukin-11; Interleukin-11 receptor  $\alpha$ ; proliferation

现阶段肝细胞肝癌(HCC)诊断和治疗均取得了巨大进步,但5年生存率仍不尽如人意,即使是手术切除的早期患者也仅为47%~53%<sup>[1-2]</sup>。血清甲胎蛋白水平早期检测诊断HCC灵敏度仅为39%~65%,特异度也不高<sup>[3]</sup>,患者确诊时大多已晚期,无法根治性治疗<sup>[4]</sup>,传统手术切除、放化疗及介入治疗效果有限<sup>[5-6]</sup>,有必要探索新的有效治疗靶点。非编码RNA(ncRNA)在基因表达、发育和分化中发挥重要作用<sup>[7-9]</sup>。微小RNA(microRNA, miRNA/miR)是ncRNA重要亚型,一般通过直接结合靶mRNA参与基因表达调节<sup>[10]</sup>,还参与调节脂质代谢、细胞凋亡、免疫反应和DNA修复<sup>[3,11]</sup>。近期研究发现miR-23b对HCC进展有一定调节作用<sup>[12]</sup>,但其潜在调控机制仍不明确。早期有研究报道白细胞介素(IL)-11通过IL-11受体(IL-11R)信号转导通路参与调节几种恶性肿瘤如HCC等进展<sup>[13-14]</sup>。本研究探讨HCC组织中miR-23b表达与癌症进展关系,其是否通过靶向IL-11对癌细胞增殖产生影响,从而为HCC防治提供新的候选靶标。

## 1 材料与方法

收集病理检查结果提示为HCC的20例患者肝癌组织及其邻近正常肝组织。其中男11例,女9例;年龄<50岁9例, $\geq 50$ 岁11例。所有患者均签署书面知情同意书,本研究获医院伦理委员会批准。所有组织学样品均由贵州医科大学附属医院提供并储存在-80℃低温冰箱。

### 1.1 细胞培养和转染

人HCC细胞株为SMMC-7721、LM3和Hep3B(美国菌种保藏中心,ATCC),均在含10%胎牛血清(FBS,美国Gibco公司)并加入100 U/mL青霉素或链霉素(德国Sigma-Aldrich公司)的Dulbecco改良Eagle培养基(DMEM,美国Gibco公司、Thermo Fisher

科技公司)及37℃、5%CO<sub>2</sub>、95%空气加湿孵化器中培养。

将SMMC-7721细胞以 $1 \times 10^5$ 细胞/孔的浓度接种至6孔板,并在不含抗生素培养基中培养24 h,采用Lipofectamine™ 2000试剂(美国Thermo Fisher科技公司)以miR-23b激动剂、拮抗剂或相应阴性对照(NC)转染细胞。根据制造商说明书,将pcDNA-白细胞介素(IL)-11质粒或小干扰RNA(siRNA)转染至SMMC-7721细胞。

### 1.2 免疫组化分析

采用Histostain-Plus试剂盒(美国MRBiotech公司)制备HCC和正常组织;将组织切成4  $\mu$ m厚切片,脱石蜡切片与普通牛血清室温下孵育2 h,4℃下与IL-11或IL-11R $\alpha$ 一抗(美国Santa Cruz生物技术公司)孵育过夜;将切片与生物素化结合二抗在室温下再孵育2 h以上,用二氨基联苯胺(DAB,丹麦Dako公司,美国Agilent公司)显色切片,并用苏木精-伊红(HE)复染。

### 1.3 逆转录-定量聚合酶链反应检测

采用TRIzol试剂(美国Thermo Fisher科技公司)提取HCC组织、相邻正常肝组织和HCC细胞株总RNA,用RevertAid First Strand cDNA Synthesis试剂盒(美国Thermo Fisher科技公司)通过逆转录(RT)自提取RNA合成cDNA;采用SYBRGreen定量聚合酶链反应(qPCR)Master Mix试剂盒(日本TaKaRa中国大连公司)检测mRNA表达水平。qPCR步骤:先在95℃反应30 s,再在95℃行40次循环5 s,最后在60℃反应34 s。miR-23b、IL-11、IL-11R $\alpha$ 、3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)和U6(作为内部上样对照的miRNA)引物序列由生工生物工程(上海)公司提供,GAPDH:5'-CCTCGTCTCATAGACAAGATGGT-3'和5'-GGGTAGAGTCATACTGGAACA-TG-3';U6:5'-CTCGCTTCGGCACA-3'和5'-AACGCTTCA-

CGAATTTGCGT-3'; miR-23b: 5'-GCC-GCTGTAA-ACATCCTACACT-3' 和 5'-GTGCAGGGT-CCGAG-GT-3'; IL-11: 5'-GTTGAGGAACTGATGGA-GGACA-3' 和 5'-TTGCACACATACACCAGGCTGT-3'; IL-11R $\alpha$ : 5'-ACTTCCTGCTCAAGTTCCGT-3' 和 5'-GGCACTGACTCGTACAGCAT-3'。将 IL-11、IL-11R $\alpha$  mRNA 与 GAPDH mRNA 表达水平, miR-23b mRNA 与 U6 mRNA 表达水平作对照, qPCR 和  $2^{-\Delta\Delta C_q}$  方法计算基因相对表达量<sup>[15]</sup>。

#### 1.4 集落形成检测与细胞凋亡分析

将转染的 SMMC-7721 细胞接种至 6 孔板, 在含 10% FBS DMEM 中培养 2 周; 这些细胞用甲醇固定并用 0.1% 结晶紫染色, 计数和测量; 膜联蛋白 (annexin, ANX)-V/碘化丙啶 (PI) 双染色 (美国 BD 医疗公司) 和流式细胞术检测转染 SMMC-7721 细胞凋亡率; 收集转染 SMMC-7721 细胞并重悬于 500 mL 含 5 mL ANX-V-异硫氰酸荧光素 (FITC) 和 PI 缓冲液, 密度为  $1 \times 10^5$  细胞/mL; 光保护下室温孵育约 20 min, 作流式细胞分析。

#### 1.5 蛋白印迹检测

采用 miR-23b 激动剂和激动剂 NC 对照, 拮抗剂和拮抗剂 NC 对照转染的 SMMC-7721 细胞, 放射免疫沉淀测定 (RIPA) 缓冲液 [0.1% 十二烷基硫酸钠 (SDS)、1% Triton X-100、1 mmol/L MgCl<sub>2</sub>、10 mmol/L Tris-HCl, pH 7.4] 裂解, 然后在冰上用超声波细胞破碎剂破碎; 高速离心后除去碎片, 收集上清液; 根据蛋白质测定试剂 (美国 Bio-Rad Laboratories 公司) 说明书定量总蛋白质浓度, 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶上分离蛋白质 50  $\mu$ g 并转移至硝酸纤维素膜 (美国 EMD Millipore 公司) 上; 将膜浸入 5% 脱脂奶粉 (w/v) 中室温浸泡 2 h 阻断非特异性位点; 4℃ 下将膜与 IL-11 (1:500) 或 IL-11R $\alpha$  一抗 (1:500, 美国 Santa Cruz 公司) 孵育过夜; Tris 缓冲 0.9% NaCl 溶液洗涤后, 将膜与相应辣根过氧化物酶 (HRP) 结合的二抗室温下再孵育 2 h, 以 GAPDH 作为对照。

#### 1.6 荧光素酶测定

将 HEK293 细胞接种至 12 孔板 ( $3 \times 10^5$  细胞/孔), 通过 Lipofectamine™ 2000 试剂用 100 ng/mL 非翻译区 (UTR)/突变 UTR 荧光素酶基因构建体转染; miR-23b 激动剂或拮抗剂, 或 NC 共转染后收集细胞并检测荧光素酶活性, 并与海肾荧光素酶活性作对照。

为研究人 HCC 组织中 miR-23b 与 IL-11 表达关系, 参考所有 HCC 样本癌症和肿瘤基因图谱 (TCGA) 数据 (<https://tcgadata.nci.nih.gov/tcga>), 并与具有 miR-23b 和 IL-11 表达的正常肝组织作对照, 排除 miR-23b 和 IL-11 均有表达样本; 先扩增 IL-11 mRNA 完整 3'UTR 并克隆至报道载体 UTR 荧光素酶基因 3'UTR 中, 再用 UTR 载体作为模板, 构建含点突变 IL-11 的 3'UTR 突变体 UTR 载体。

#### 1.7 数据分析

采用 GraphPad Prism 和 SPSS 19.0 软件进行统计学分析及图形显示, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较用 *t* 检验, 或单因素方差分析和 Student-Newman-Keuls 检验。Pearson 相关算法用于分析 miR-23b 和 IL-11 表达间相关系数。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 miR-23b 和 IL-11、IL-11R $\alpha$ 表达

免疫组化分析显示 HCC 组织 IL-11、IL-11R $\alpha$  表达水平高于相邻正常肝组织 (图 1), RT-qPCR 检测显示 HCC 组织 miR-23b 表达低于相邻正常肝组织, IL-11、IL-11R $\alpha$  表达高于相邻正常组织 (图 2), TCGA 数据对照分析显示 HCC 组织 miR-23b 表达显著增加, IL-11 表达与相邻正常组织相比显著降低 (图 3), IL-11 表达随 miR-23b 水平增加而降低 (图 4); 结果提示 miR-23b 与 IL-11 表达呈负相关。miR-23b 表达与 HCC 患者年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤分期和血管侵犯间关系分析发现, miR-23b 表达与 HCC 血管侵犯存在相关性 ( $P = 0.016$ ) (表 1)。

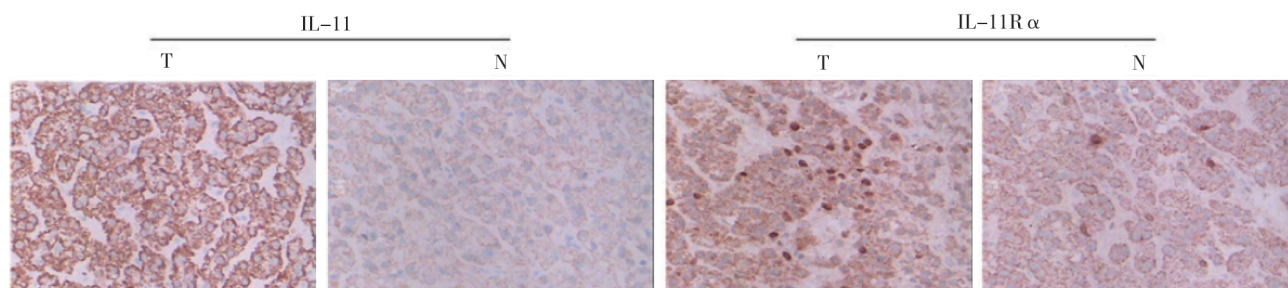


图 1 免疫组化分析 HCC 和相邻正常肝组织 IL-11、IL-11R $\alpha$  表达 ( $\times 200$ )

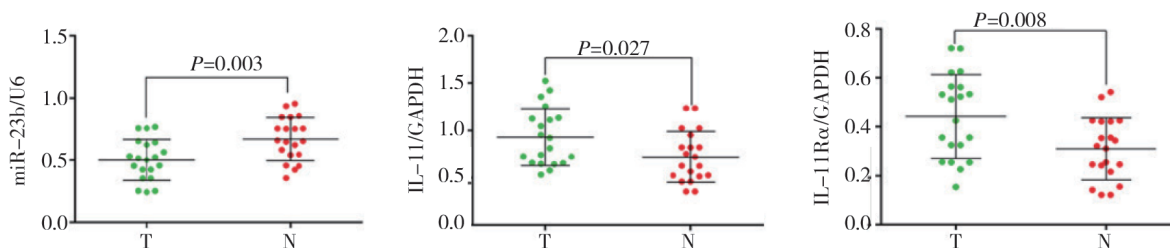


图 2 RT-qPCR 检测 HCC 和相邻正常肝组织 miR-23b、IL-11、IL-11Rα 相对表达 (n=20)

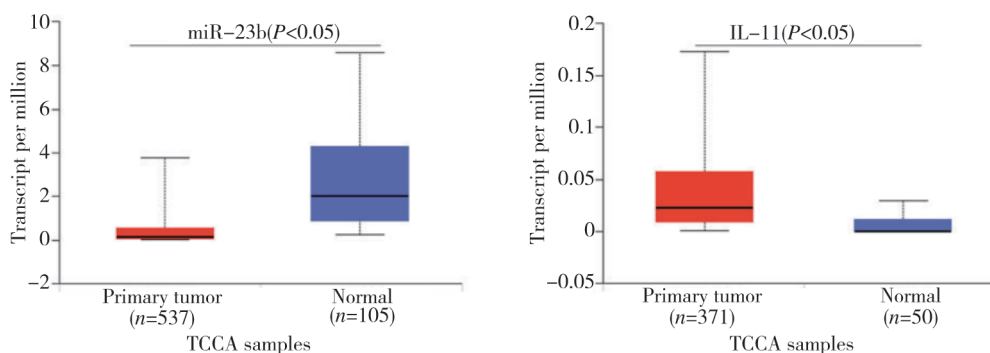


图 3 样本数据与 TCGA 数据对照分析显示 miR-23b、IL-11 相对表达

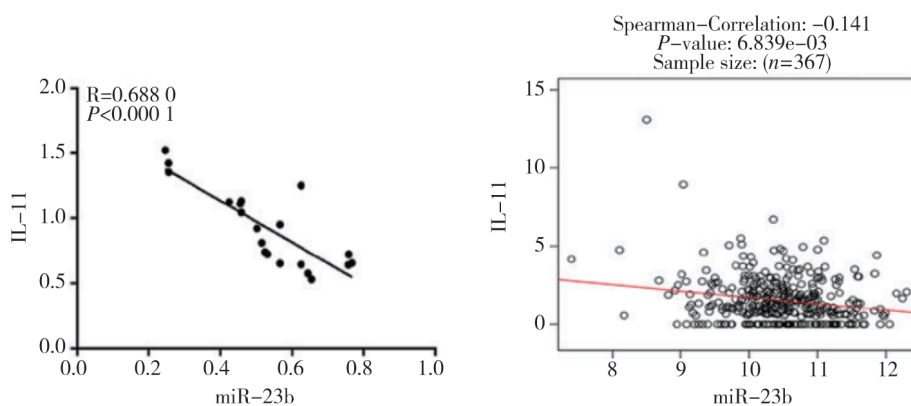


图 4 RT-qPCR 和样本数据与 TCGA 数据对照分析显示 miR-23b、IL-11 表达相关性

表 1 患者 miR-23b 表达与临床数据关系

临床参数	miR-23b 表达		P 值
	高	低	
性别			
男性	5	6	0.779
女性	4	5	
年龄/岁			
<50	4	5	0.768
≥50	6	5	
肿瘤大小			
<5 cm	7	8	0.772
≥5 cm	3	2	
血管侵犯			
有	3	9	0.016
无	6	2	
BCLC 分期			
A 期	5	4	0.802
B 期	4	6	
C 期	0	1	

BCLC 分期: 巴塞罗那临床肝癌分期

## 2.2 miR-23b 对 SMMC-7721 细胞 IL-11、IL-11Rα 表达影响

RT-qPCR 检测显示, 与 SMMC-7721 细胞株相比, miR-23b 在 Hep3B 细胞株中表达较高, 在 LM3 细胞株中表达较低 (图 5); 与转染空白激动剂的 SMMC-7721 细胞和 NC 相比, 转染 miR-23b 激动剂的 SMMC-7721 细胞 miR-23b 表达显著增加, IL-11、IL-11Rα 表达显著降低, 转染 miR-23b 拮抗剂的 SMMC-7721 细胞 miR-23b 表达显著降低, IL-11 和 IL-11Rα 表达显著升高 (图 6)。蛋白质印迹检测也观察到类似结果, 与空白转染和 NC 组 SMMC-7721 细胞相比, 转染 miR-23b 激动剂能下调 IL-11、IL-11Rα 表达, 转染 miR-23b 拮抗剂能上调 IL-11、IL-11Rα 表达 (图 7)。

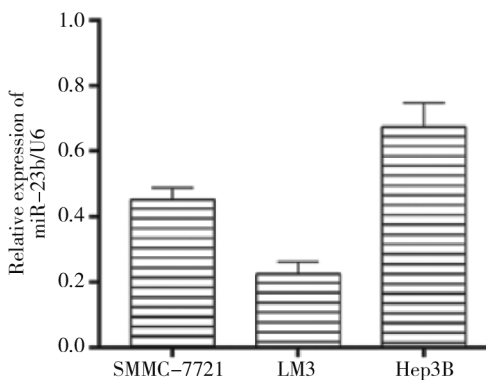
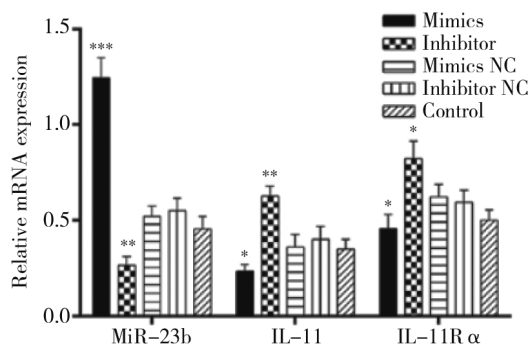
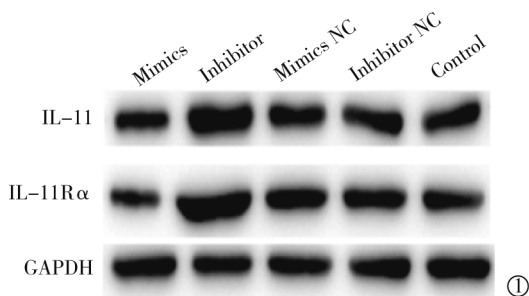


图 5 RT-qPCR 检测不同 HCC 细胞株 miR-23b 表达



与 NC 组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

图 6 转染 miR-23b 激动剂、拮抗剂和 NC 组 SMMC-7721 细胞 miR-23b、IL-11、IL-11Rα 表达



与 NC 组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$

① IL-11、IL-11Rα 表达; ② 半定量 IL-11、IL-11Rα 免疫活性条带

图 7 蛋白质印迹检测 SMMC-7721 细胞 IL-11、IL-11Rα 表达

### 2.3 miR-23b 对 SMMC-7721 细胞增殖和凋亡的影响

集落形成检测显示转染 miR-23b 激动剂细胞数量低于空白转染组和 NC 组, 转染 miR-23b 拮抗剂细胞数量显著高于空白转染组和 NC 组(图 8①); 细胞凋亡分析发现转染 miR-23b 激动剂 SMMC-7721 细胞凋亡率显著高于空白转染组和 NC 组, 转染 miR-23b 拮抗剂 SMMC-7721 细胞显著低于空白转染组和 NC 组(图 8②)。这表明 miR-23b 可能对 HCC 发挥抗癌作用, 并能抑制其进展。

### 2.4 miR-23b 与 IL-11 关系

荧光素酶测定系统检测显示, 与空白转染组相比, 分别用 miR-23b 激动剂和拮抗剂转染的 UTR 荧光素酶活性显著降低和增加, miR-23b 识别位点突变拯救了荧光素酶活性(图 9); 结果表明 IL-11 是 miR-23b 直接作用靶标。

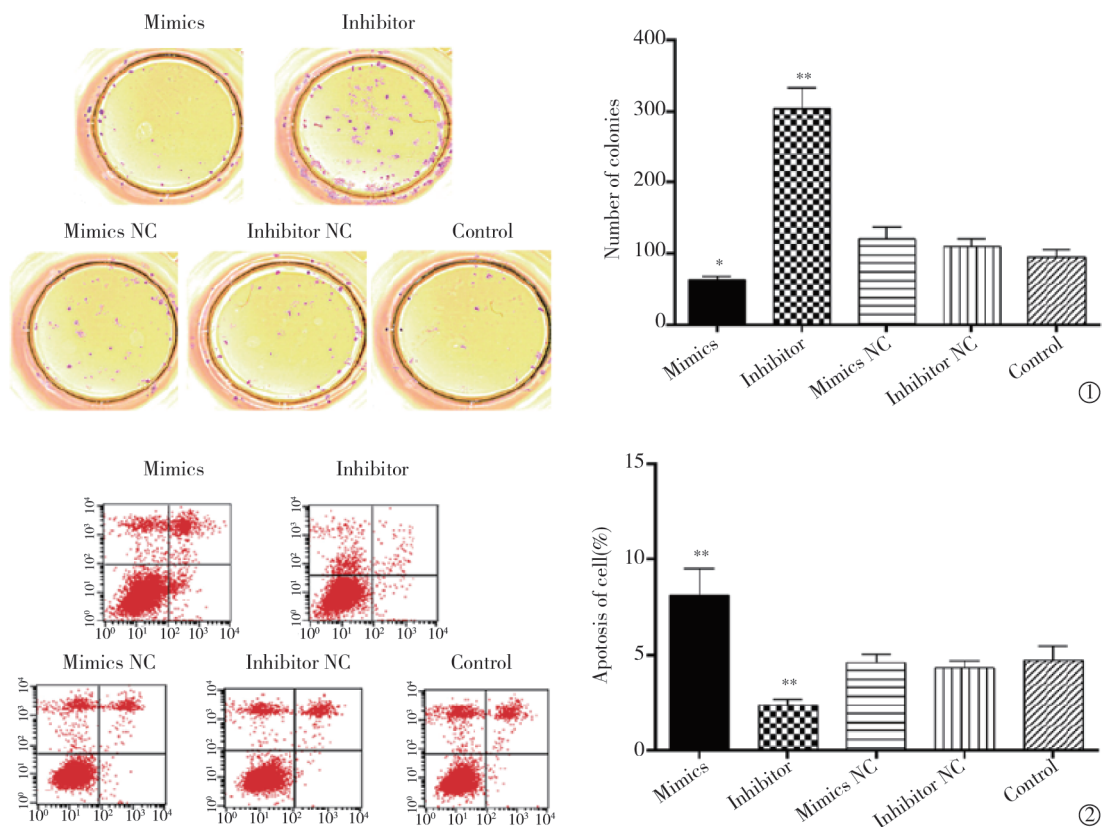
### 2.5 miR-23b 对 HCC 细胞增殖和凋亡的影响

集落形成检测发现 pcDNA-IL-11 转染 miR-23b 激动剂 SMMC-7721 细胞数量显著降低, siDNA 转染 miR-23b 拮抗剂 SMMC-7721 细胞数量显著增加(图 10①), 流式细胞术观察显示 pcDNA-IL-11 转染 miR-23b 激动剂 SMMC-7721 细胞凋亡增加, siDNA 转染 miR-23b 拮抗剂 SMMC-7721 细胞凋亡

抑制(图 10②); 结果表明 miR-23b 可通过靶向 IL-11 抑制 SMMC-7721 细胞增殖并促进其凋亡。

## 3 讨论

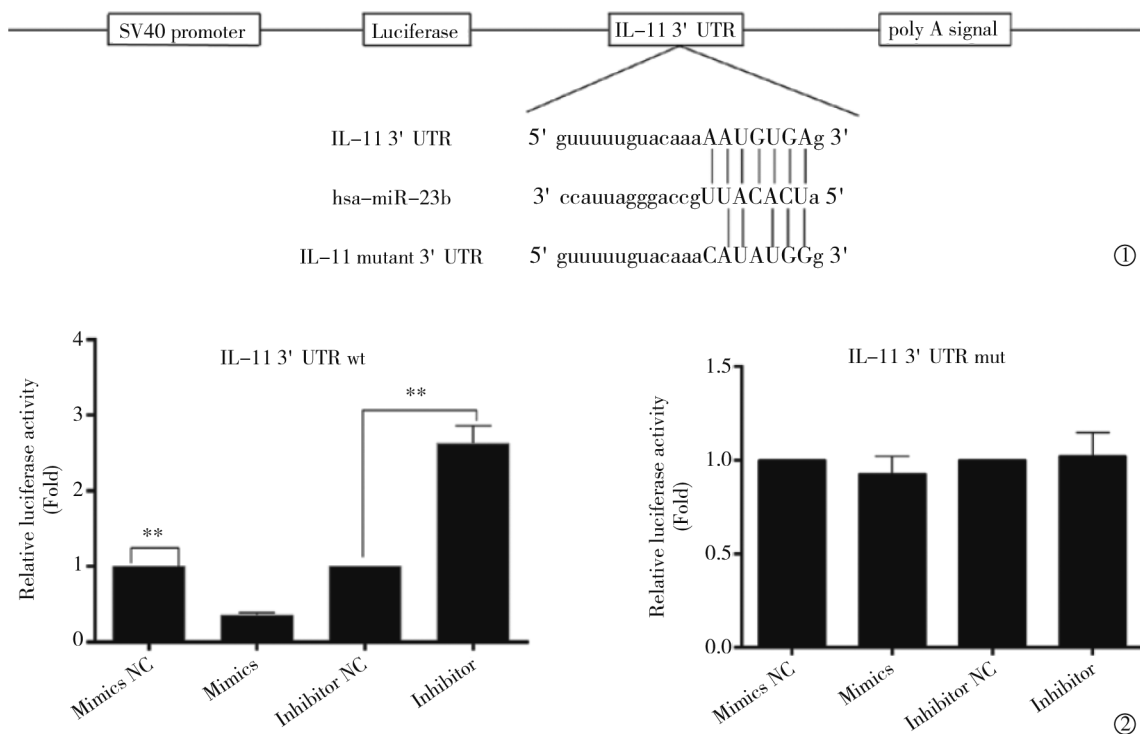
以往研究发现病毒感染是 HCC 发展的主要原因之一。乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染分别占大多数发展中国家 HCC 总数的 60% 和 33%<sup>[16-18]</sup>。许多研究显示 miRNA 可能参与了病毒复制基因表达的重要调控<sup>[19-20]</sup>。干扰素(IFN)- $\beta$  能上调许多细胞 miRNA 表达, 其中 8 种 miRNA 可能与其特定序列 HCV 基因组 RNA 相结合<sup>[21]</sup>。与正常肝组织相比, HCC 组织 miRNA 表达发生了改变, 可能成为将来 HCC 诊治的关键生物标志物和潜在靶点<sup>[22-23]</sup>。有研究显示 HCC 组织中 miR-184 表达明显上调, 被认为能对 HCC 细胞发挥抗凋亡和促进增殖作用, 也表明 miR-184 在 HCC 进展中可充当致癌剂作用<sup>[24]</sup>。有研究在 HCC 组织和细胞株观察到 miR-335 表达下调, 提示 miRNA 可能通过直接靶向 Rho 激酶 1 抑制 HCC 细胞增殖和迁移<sup>[25]</sup>。大量研究表明 miR-23b 表达与乳腺癌和前列腺癌等多种恶性肿瘤有关<sup>[26-27]</sup>。然而 miR-23b 是否参与 HCV 感染和 HCC 进展仍然未知, 因此有必要研究 miR-23b 在



与 NC 组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

①集落形成测定各组 SMMC-7721 细胞转染增殖情况;②流式细胞仪分析各组 SMMC-7721 细胞凋亡情况

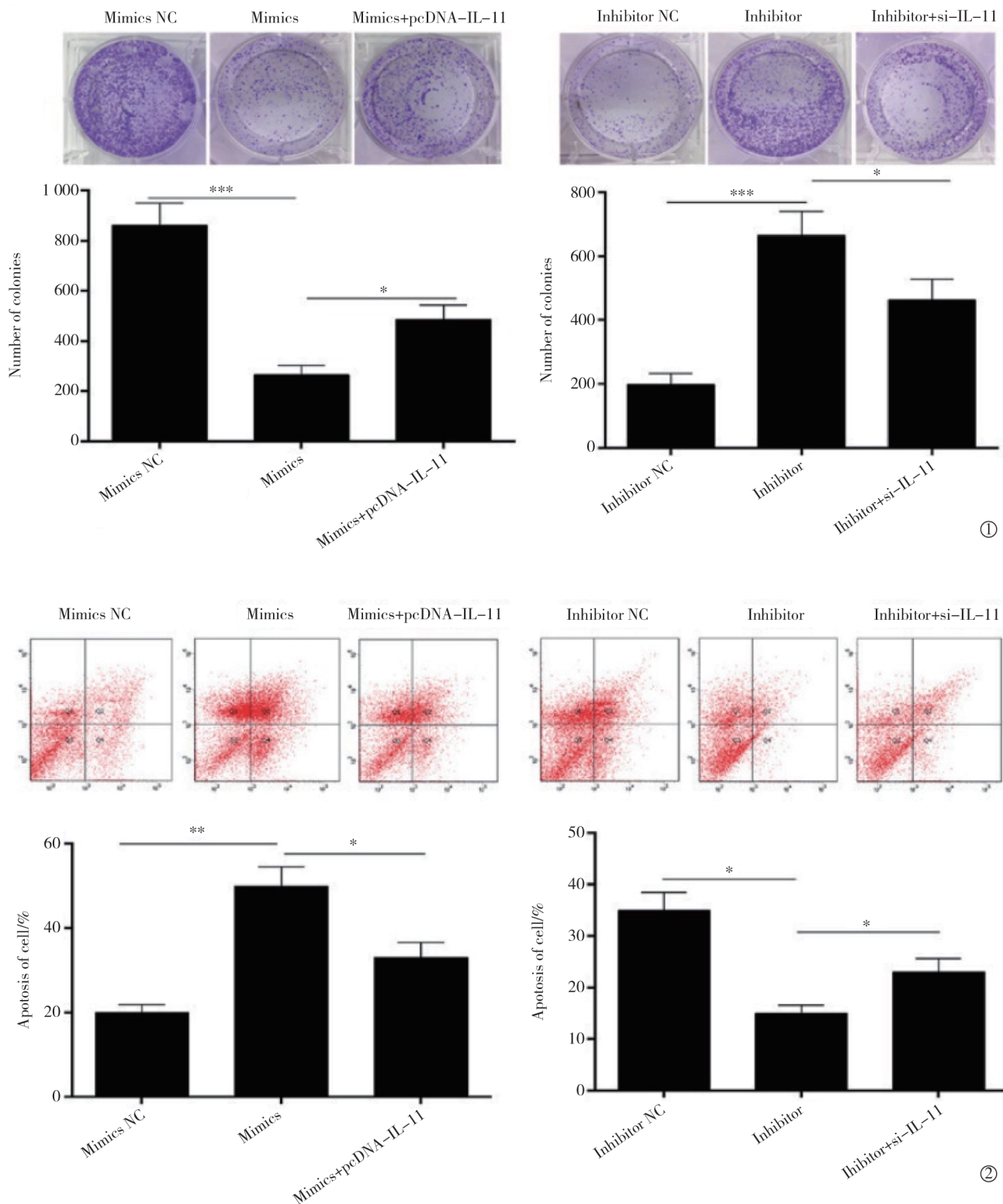
图 8 miR-23b 对 SMMC-7721 细胞增殖和凋亡的影响



与 NC 组相比, \*\* $P < 0.01$

①荧光素酶基因下游克隆含野生型(WT)或突变体(MUT)miR-23 $\alpha$  结合序列人 IL-11'UTR 片段;②含 WT 或 MUT IL-11 3' UTR 的双荧光素酶测定系统检测和计算与海肾荧光素酶活性对照的相对荧光素酶活性

图 9 荧光素酶测定系统检测结果



与 NC 组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$

①集落形成检测 IL-11 介导 miR-23b 对 SMMC-7721 细胞增殖的影响;②流式细胞术检测 IL-11 介导 miR-23b 对 SMMC-7721 细胞凋亡的影响

图 10 miR-23b 通过靶向 IL-11 对 HCC 细胞增殖和凋亡的影响

肝癌中的作用,为肝癌新的潜在治疗靶点开发提供证据。本研究结果提示 miR-23b 表达与 HCC 血管侵犯存在相关性,证实其对肝癌临床进展有一定相

关性。

IL-11 作为一种多功能蛋白,由 IL-11 $\alpha$  介导参与许多病理条件下多种细胞信号转导通路<sup>[28-29]</sup>。

IL-11 可被一些癌细胞如乳腺癌、结肠癌和肺癌细胞直接释放<sup>[30-32]</sup>。IL-11R $\alpha$  在某些癌症如前列腺癌<sup>[33]</sup>、骨肉瘤<sup>[34]</sup>和胃癌<sup>[13]</sup>中过度表达。此外,IL-11 和 IL-11R $\alpha$  表达可通过相同调节剂如 IL-13 调控,具协同作用<sup>[35]</sup>。IL-11 能作用于 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和巨噬细胞,并通过减少促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  产生发挥抗炎作用<sup>[36]</sup>,可能导致炎症反应减弱,促进肿瘤进展<sup>[37]</sup>。因此,需要进一步研究评估 IL-11 促进 HCC 发展的确切机制。本研究荧光素酶检测显示 IL-11 是 miR-23b 直接作用靶标。

本研究提示 miR-23b 在 HCC 组织表达低于相邻正常肝组织,IL-11、IL-11R $\alpha$  与正常肝组织相比在 HCC 组织表达上调;miR-23b 激动剂显著抑制 SMMC-7721 细胞 IL-11、IL-11R $\alpha$  表达,miR-23b 拮抗剂却能显著增加其表达;TCGA 数据综合分析证实 miR-23b 与 IL-11 负相关;体外集落形成检测和细胞凋亡分析也表明 miR-23b 可显著抑制 SMMC-7721 细胞增殖并加速其凋亡。本研究仅针对 miR-23b 对 SMMC-7721 细胞增殖和凋亡的影响,今后将应用更多不同 HCC 细胞株进一步探讨 miR-23b 的抗癌作用。

总之,本研究显示 miR-23b 可通过调节 IL-11、IL-11R $\alpha$  表达抑制肝癌进展,可能直接下调 IL-11 表达而在 HCC 进展中起抑癌作用。miR-23b 可能是未来肝癌治疗的潜在靶点。

#### [参考文献]

- [1] Altekruse SF, McGlynn KA, Dickie LA, et al. Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment and survival in surveillance, epidemiology and end results registries, 1992-2008[J]. *Hepatology*, 2012, 55: 476-482.
- [2] Fong ZV, Tanabe KK. The clinical management of hepatocellular carcinoma in the United States, Europe, and Asia: a comprehensive and evidence-based comparison and review[J]. *Cancer*, 2014, 120: 2824-2838.
- [3] Shen J, Wang A, Wang Q, et al. Exploration of genome-wide circulating microRNA in hepatocellular carcinoma: MiR-483-5p as a potential biomarker[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22: 2364-2373.
- [4] Harding JJ, Abou-Alfa GK. Treating advanced hepatocellular carcinoma: how to get out of first gear[J]. *Cancer*, 2014, 120: 3122-3130.
- [5] 江 旭, 李 慧, 刘 航, 等. 影响肝细胞癌切除术后早期复发及生存的危险因素分析[J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27: 215-222.
- [6] 陈德连, 胡坚超, 江会红, 等. TACE 联合调强放疗治疗晚期肝癌的疗效观察[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26: 799-802.
- [7] Yang JX, Rastetter RH, Wilhelm D. Non-coding RNAs: an introduction[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 886: 13-32.
- [8] Beermann J, Piccoli MT, Viereck J, et al. Non-coding RNAs in development and disease: background, mechanisms, and therapeutic approaches[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96: 1297-1325.
- [9] Peschansky VJ, Wahlestedt C. Non-coding RNAs as direct and indirect modulators of epigenetic regulation[J]. *Epigenetics*, 2014, 9: 3-12.
- [10] Kovarikova A, Hezova R, Srovnal J, et al. The role of microRNAs in molecular pathology of esophageal cancer and their potential usage in clinical oncology[J]. *Klin Onkol*, 2014, 27: 87-96.
- [11] Ono K. Regulation of lipid metabolism by miRNAs and transcription factors[J]. *Seikagaku*, 2015, 87: 733-735.
- [12] Grossi I, Arici B, Portolani N, et al. Clinical and biological significance of miR23b and miR193a in human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 6955-6969.
- [13] Nakayama T, Yoshizaki A, Izumida S, et al. Expression of interleukin-11(IL-11)and IL-11 receptor alpha in human gastric carcinoma and IL-11 upregulates the invasive activity of human gastric carcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2007, 30: 825-833.
- [14] Lay V, Yap J, Sonderegger S, et al. Interleukin 11 regulates endometrial cancer cell adhesion and migration via STAT3 [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41: 759-764.
- [15] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2<sup>- $\Delta\Delta CT$</sup>  Method[J]. *Methods*, 2001, 25: 402-408.
- [16] Ayub A, Ashfaq UA, Haque A. HBV induced HCC: major risk factors from genetic to molecular level[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 810461.
- [17] Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118: 3030-3044.
- [18] Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E, et al. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26: 2183-2191.
- [19] Banaudha K, Kaliszewski M, Korolnek T, et al. MicroRNA silencing of tumor suppressor DLC1 promotes efficient hepatitis C virus replication in primary human hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2011, 53: 53-61.
- [20] Houzet L, Yeung ML, de Lame V, et al. MicroRNA profile changes in human immunodeficiency virus type 1 (HIV - 1) seropositive individuals[J]. *Retrovirology*, 2008, 5: 118.
- [21] Pedersen IM, Cheng G, Wieland S, et al. Interferon modulation of cellular microRNAs as an antiviral mechanism [J]. *Nature*, 2007, 449: 919-922.
- [22] Xie KL, Zhang YG, Liu J, et al. MicroRNAs associated with HBV infection and HBV-related HCC[J]. *Theranostics*, 2014, 4: 1176-1192.
- [23] Ge Y, Yan X, Jin Y, et al. MiRNA-192 and miRNA-204 directly suppress lncRNA HOTTIP and interrupt GLS1-mediated glutaminolysis in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS Genet*, 2015,

- 11: e1005726.
- [24] Gao B, Gao K, Li L, et al. MiR-184 functions as an oncogenic regulator in hepatocellular carcinoma(HCC)[J]. Biomed Pharmacother, 2014, 68: 143-148.
- [25] Liu H, Li W, Chen C, et al. MiR-335 acts as a potential tumor suppressor miRNA via downregulating ROCK1 expression in hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Biol, 2015, 36: 6313-6319.
- [26] Jin L, Wessely O, Marcusson EG, et al. Prooncogenic factors miR-23b and miR-27b are regulated by Her2/Neu, EGF, and TNF- $\alpha$  in breast cancer[J]. Cancer Res, 2013, 73: 2884-2896.
- [27] Rice MA, Ishteiwy RA, Magani F, et al. The microRNA-23b/-27b cluster suppresses prostate cancer metastasis via Huntingtin-interacting protein 1-related[J]. Oncogene, 2016, 35: 4752-4761.
- [28] Permyakov EA, Uversky VN, Permyakov SE. Interleukin-11: a multifunctional cytokine with intrinsically disordered regions[J]. Cell Biochem Biophys, 2016, 74: 285-296.
- [29] Teicher BA, Ara G, Northey D. Interaction of interleukin-11 (rhIL-11) with cytotoxic therapies in the human HT-29 colon carcinoma[J]. Int J Oncol, 1997, 10: 1081-1085.
- [30] Furugaki K, Moriya Y, Iwai T, et al. Erlotinib inhibits osteolytic bone invasion of human non-small-cell lung cancer cell line NCI-H292[J]. Clin Exp Metastasis, 2011, 28: 649-659.
- [31] Morinaga Y, Fujita N, Ohishi K, et al. Suppression of interleukin-11-mediated bone resorption by cyclooxygenases inhibitors[J]. J Cell Physiol, 1998, 175: 247-254.
- [32] Buchert M, Burns CJ, Ernst M. Targeting JAK kinase in solid tumors: emerging opportunities and challenges[J]. Oncogene, 2016, 35: 939-951.
- [33] Zurita AJ, Troncoso P, Cardo-Vila M, et al. Combinatorial screenings in patients: the interleukin-11 receptor alpha as a candidate target in the progression of human prostate cancer[J]. Cancer Res, 2004, 64: 435-439.
- [34] Lewis VO, Ozawa MG, Deavers MT, et al. The interleukin-11 receptor  $\alpha$  as a candidate ligand-directed target in osteosarcoma: consistent data from cell lines, orthotopic models, and human tumor samples[J]. Cancer Res, 2009, 69: 1995-1999.
- [35] Chen Q, Rabach L, Noble P, et al. IL-11 receptor alpha in the pathogenesis of IL-13-induced inflammation and remodeling[J]. J Immunol, 2005, 174: 2305-2313.
- [36] Nicoletti F, Zacccone P, Conget I, et al. Early prophylaxis with recombinant human interleukin-11 prevents spontaneous diabetes in NOD mice[J]. Diabetes, 1999, 48: 2333-2339.
- [37] Lgssiar A, Hassan M, Schott-Ohly P, et al. Interleukin-11 inhibits NF- $\kappa$ B and AP-1 activation in islets and prevents diabetes induced with streptozotocin in mice[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2004, 229: 425-436.

(收稿日期:2018-07-19)

(本文编辑:边 皓)

## •病例报告 Case report•

### 脾动脉栓塞术在胰源性门静脉高压中的应用 1 例

艾 敏, 卢光明, 许 健

【关键词】胰源性门静脉高压; 脾动脉栓塞

中图分类号:R576 文献标志码:D 文章编号:1008-794X(2019)-04-0366-03

**Application of splenic artery embolization in pancreatic sinistral portal hypertension: preliminary experience in one case** AI Min, LU Guangming, XU Jian. Department of Medical Imaging, Nanjing General Hospital, Clinical School of Medical College, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu Province 210002, China

Corresponding author: XU Jian, E-mail: 13851656307@163.com (J Intervent Radiol, 2019, 28: 366-368)

【Key words】pancreatic sinistral portal hypertension; splenic artery embolization

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.04.014

作者单位: 210002 南京大学医学院临床学院、东部战区总医院医学影像科

通信作者: 许 健 E-mail: 13851656307@163.com