

lncRNA-ATB/miR-141-3p/GP73轴介导EMT促进TACE抵抗的研究进展

耿 棋, 朱帝文, 任伟新*

新疆医科大学第一附属医院介入放射科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月19日; 录用日期: 2024年1月12日; 发布日期: 2024年1月19日

摘 要

经导管动脉化疗栓塞(TACE)广泛应用于中晚期肝癌的治疗。然而, 反复的TACE治疗并非总能对预后产生积极影响, 部分学者将此现象称为TACE抵抗。由于定义的模糊和关键性证据不足, TACE抵抗的概念尚存争议。前有研究表明, 上皮-间充质转化(EMT)是肝癌复发转移的重要原因, 而肝癌的转移或许是TACE抵抗发生的潜在机制之一, 故本文主要讨论TACE抵抗的相关研究, 特别关注了GP73、miR-141-3p、lncRNA-ATB等介导EMT潜在促使TACE抵抗发生的研究进展, 期望为中晚期肝癌治疗提供新靶点和理论基础。

关键词

肝癌, 经导管动脉化疗栓塞抵抗, GP73, lncRNA-ATB, miR-141-3p

Research Progress of lncRNA-ATB/miR-141-3p/GP73 Axis-Mediated EMT Promoting TACE Refractoriness

Qi Geng, Diwen Zhu, Weixin Ren*

Interventional Radiology Department, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi
Xinjiang

Received: Dec. 19th, 2023; accepted: Jan. 12th, 2024; published: Jan. 19th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 耿棋, 朱帝文, 任伟新. lncRNA-ATB/miR-141-3p/GP73 轴介导 EMT 促进 TACE 抵抗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 903-910. DOI: 10.12677/acm.2024.141128

Abstract

Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is widely used in the treatment of advanced liver cancer. However, repeated TACE treatment does not always have a positive effect on prognosis, some scholars refer to this phenomenon as TACE refractoriness. The concept of TACE refractoriness remains controversial due to vague definitions and lack of critical evidence. Previous studies have shown that epithelial-mesenchymal transformation (EMT) is an important cause of liver cancer recurrence and metastasis, and liver cancer metastasis may be one of the potential mechanisms of TACE refractoriness. Therefore, this paper mainly discusses relevant studies on TACE refractoriness. Special attention was paid to the research progress of GP73, miR-141-3p, lncRNA-ATB, etc. mediating EMT and potentially promoting TACE refractoriness, hoping to provide new targets and theoretical basis for the treatment of middle and advanced liver cancer.

Keywords

Liver Cancer, TACE Refractoriness, GP73, lncRNA-ATB, miR-141-3p

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中国是肝癌高发国家,约占全球总人数的50%,其中约75%~85%为肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC) [1]。多数患者因HBV感染和肝硬化而肿瘤负荷较大,往往在晚期才被确诊,失去根治性切除机会 [2]。经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是肝癌主要治疗手段之一,欧洲肝脏研究学会(EASL)推荐TACE治疗应用于BCLC-B期患者 [3]。《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》中肝癌临床分期诊治路线图将TACE推荐应用于CNLC中Ib~IIIb期肝癌治疗中 [4]。然而,一些患者在接受TACE治疗后,肿瘤仍会继续发展,表现出对TACE的抵抗。这种抵抗现象是肝癌治疗中的一个重大挑战,目前其具体机制尚不明确。本文深入探讨了TACE抵抗的潜在机制,特别是高尔基糖蛋白73 (GP73)在这一过程中的作用。研究表明,GP73可能通过激活TGF- β /Smad信号通路,诱导肝癌细胞发生上皮-间充质转化(EMT),从而增强肿瘤细胞的侵袭和迁移能力,导致TACE治疗失败。除了GP73,本文还提到其他一些可能与TACE抵抗相关的分子,如miR-141-3p和lncRNA-ATB。通过对这些潜在因素的综述,旨在为中晚期肝癌的TACE治疗提供新的参考和思路,希望能够促进对TACE抵抗机制的深入理解,并为临床治疗提供指导,同时为理解肝癌TACE抵抗的复杂性和挑战性提供了重要的信息,并指出了未来研究的方向。

2. TACE 抵抗定义及相关进展

2010年日本肝脏病学会(Japan Society of Hepatology, JSH)首次提出TACE失败(TACE Failure)现象 [5]。随后,韩国学者通过评估2006年1月~2009年9月264例接受过TACE治疗的中期肝细胞癌患者,将随访期间血管浸润或肝外扩散的发展指定为“阶段进展”(SP),并假设SP可能是TACE抵抗的替代终点,经相关计算得出无SP存活可视为TACE抵抗的终点及在前6个月内进展或需要三次TACE治疗可

预测 TACE 抵抗的结论[6]。欧洲学者认为 TACE 抵抗/失败的定义需取决于患者：若 TACE 作为姑息性治疗，病灶稳定则可视治疗有效；若在某些情况下 TACE 作为根治性治疗时，病灶稳定则可视治疗无效[7]。2014 年 JSH-肝癌研究组(LCSGJ)对其原 TACE 失败/抵抗定义的修订较受广大学者认可，主要涵盖四个方面[8]：1) 如果在两次或以上的超选择性 TACE 治疗(包括重新分析定位血管及更改术后所用化疗药物)后，CT 或核磁再检查在 1 到 3 个月之内显示肝内仍有超过 50%的病灶未得到良好反应，或者出现新的病灶；2) 术后可能出现肿瘤标志物持续上升，也可能出现的是短暂下降；3) 出现了血管的浸润侵袭；4) 发现了肝外器官的转移。事实上，虽然 JSH-LCSGJ 修正的 TACE 抵抗内容受到众多学者赞同，甚至作为一些临床实验设计中 TACE 抵抗/失败的依据[9] [10]，但关于 TACE 抵抗/失败相关概念尚未达到全球共识，对其质疑也是存在的[11]，对于使用 TACE 治疗 HCC 的临床医师，学者们研究生调查发现，他们对“抵抗”一词的理解也存在差异[12] [13]。值得注意的是，2022 年中国医师协会介入分会(Chinese College of Interventionalists, CCI)提出了一项符合我国实际临床实践的 TACE 抵抗相关专家共识[14]，相较于 2014 版 JSH-LCSGJ 提出的有较大改变。共识总共九条，其中较 JSH-LCSGJ14 版变动较大的有共识不认为 TACE 术后出现肝内新发病灶为 TACE 抵抗的评价标准，应及时联合其他治疗(证据质量 Ib, 推荐强度 A)；也不认为术后出现血管侵犯及肝外转移为评价标准，TACE 抵抗概念应针对术中靶病灶(证据质量 IIb, 推荐强度 B)；同时，与亚太原发性肝癌专家(APPLE)一样提出了需要注意“TACE 不适合”[15]。此外，共识还指出目前 TACE 抵抗与肿瘤指标相关性的证据不足，但值得开展相关临床研究证明其应用价值。由此可见，TACE 抵抗概念在不同国家和地区的发展过程，以及在定义和评价标准上各有见解。这反映出医学领域对于 TACE 抵抗机制的不断探索 and 理解的演进，同时也显示了随着技术和研究的发展，对于这一现象的认识正逐步深化。

3. 相关分子机制介导 EMT 促进 TACE 抵抗机制研究

3.1. GP73 与 EMT 在肝癌侵袭和转移中的作用

高尔基糖蛋白 73 (Golgi glycoprotein 73, GP73)，是一种 II 型跨膜糖蛋白，存在于高尔基体膜中[16]。正常肝脏中 GP73 水平较低，但由 HBV HCV 感染引起的肝病或非病毒引起的肝病(酒精引起的肝病，自身免疫性肝炎)其水平显著增加，且有学者在体外感染腺病毒后在高度分化的 HepG2 肝癌细胞中发现 GP73 mRNA 和蛋白质[17]，正因为 GP73 在 HCC 患者中出现表达上调，故被认作是一种潜在的有前途的分子标志物[18]。自 1982 年首次提出上皮-间充质转化(EMT)以来[19]，越来越多的证据表明，上皮-间充质转化是推动肿瘤侵袭和转移的关键机制[20] [21] [22] [23]。E-钙黏蛋白(E-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)的表达被视为上皮-间充质转化发生的标志[24]。Bao 等人利用免疫组织化学法来检测 73 例肝细胞肝癌组织标本及相应的癌旁肝组织中 GP73 和上皮-间充质转化分子的表达，通过斯皮尔曼相关性检验分析其 GP73 与上皮-间充质转化分子的相关性，同时分析肝癌患者的临床病理特点与关系。结果提示，在肝癌及癌旁组织标本内 GP73 与波形蛋白呈现正相关，与 E-钙黏蛋白的表达水平呈负相关，肝细胞肝癌的侵袭转移极有可能与 GP73 相关，并对患者总生存率(OS)有影响[25]。相关研究表明 GP73 的过表达可能与肿瘤的侵袭性有关，Sun 报道 GP73 的水平与肿瘤大小、静脉浸润和肿瘤分化密切相关，这表明 GP73 增加了肿瘤的侵袭和转移[26]。Yang 等人前期研究发现 GP73 与 Edmondso 分级、血管浸润和 TNM 分期显著相关(均 $P < 0.05$)。这些临床病理特征是肿瘤侵袭性和转移潜能的特征。结合 GP73 与上皮-间充质转化之间的关系，可认为 GP73 与肝癌的侵袭行为有关[27]。该实验采用特异性 siRNA 沉默 GP73 以降低其表达水平，并以 Transwell 实验及划痕试验比较肝癌细胞的迁移和侵袭能力。同时，使用蛋白质印迹和 qRT-PCR 技术检查上皮-间充质转化相关分子的变化，并观察上皮-间充质表型的转变。结果表

明, 转移性较强的肝癌细胞系中 GP73 的表达有所增加。下调 GP73 基因后, 高转移性细胞系 MHCC97H 和低转移性 Bel-7404 细胞的迁移和侵袭能力均明显下降。重要的是, 随着 GP73 的抑制, 上皮-间充质转化相关标记和形态学表型发生了显著变化。沉默 GP73 可通过抑制肝细胞癌中的上皮-间充质转化而减少肿瘤的侵袭和转移。综上所述, GP73 与 HCC 的侵袭行为有关, 其作为一个分子标志物, 不仅有助于了解 HCC 的侵袭机制, 也可能成为未来治疗策略的重要目标。

3.2. GP73 促进肝癌细胞上皮-间充质转化的发生

在肿瘤进展和上皮-间充质转化过程中, 转化生长因子 β (TGF- β) 信号传导通路起着关键作用[28]。它可以刺激肿瘤细胞发生表型改变, 导致流动性增加。Sun 研究发现[26], 在 TGF- β 的介导下, 肝癌细胞具有纺锤形和成纤维细胞样的形态, 并表现出间质表型的改变。此外, 在 TGF- β 存在的情况下, 上皮-间充质转化过程以及细胞侵袭确实得到了增强。值得注意的是, 当 GP73 过表达时, 肝癌细胞的形态学变化进一步增强, 间充质分子标记波形蛋白的表达和细胞侵袭能力增强。反之, 当 GP73 被沉默时, 肝癌细胞的形态学变化被减弱, 波形蛋白的表达和细胞侵袭能力减弱。上述结果表明, TGF- β 可被 GP73 增强从而促进上皮-间充质转化的发生, 此外, GP73 还参与了这个过程。

在 TGF- β 驱动的信号转导途径中, Yang 等人发现 GP73 通过 TGF- β /Smad 信号促进上皮-间充质转化的发生[29]。观察到 TGF- β 能激活 p-Smad2/3 信号通路, 促进内皮细胞转化。相反, 使用 SB431542 (SB) 抑制 Smad2/3 通路可以逆转上皮-间充质转化过程。这暗示着 TGF- β /Smad1 依赖信号传导调节肝癌发生上皮-间充质转化现象。另外, GP73 的过表达增加了细胞中 p-Smad2/3 的表达水平和上皮-间充质转化发生概率, 而 GP73 的沉默则削弱了 p-Smad2/3 的表达水平, 削弱了细胞的上皮-间充质转化可能。这些结果表明, GP73 通过调节 TGF- β /Smad 信号促进肝癌的侵袭和转移。还发现上皮-间充质转化受 GP73 的上调而增强, 当 Smad2/3 通路被阻断时, 上皮-间充质转化又受 GP73 的下调而逆转。所以, 我们最终得到了 GP73 可部分增强 TGF- β /Smad 信号通路促进肝癌细胞发生上皮-间充质转化的结论。

3.3. TACE 治疗前后 GP73 表达水平的变化

Pan J [30]等的研究通过收集 72 个 HCC 患者 TACE 术前一天和术后三十天的血液样本。采用免疫印迹法测量 GP73 水平, 对 GP73 的动态变化进行了分析, 最后得出术后第一天、术后第三十天与术前相比, GP73 水平明显升高($P < 0.05$)。TACE 显著增加了 HCC 患者的 GP73 表达。Ai N [31]等的研究采用 ELISA 法检测 68 例采用 TACE 治疗的原发性肝癌患者和 29 例健康人血清 GP73 水平。术前两天、术后一周、术后一月, 分别进行血清 GP73 水平检测, 最终发现 68 例原发性肝癌患者血清 GP73 水平高于 29 例正常对照组。血清 GP73 水平升高与肿瘤分化有关, 巴塞罗那临床肝癌 A、B、C 期分别为 92.12 (38.9~135.2)、122.9 (55.2~178.5) 和 162.55 (110.8~232.9) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$)。TACE 术后七天血清 GP73 水平 (99.2 (66.7~150.8)) 明显低于 TACE 术前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综合以上两项研究, 认为 TACE 术后 GP73 的表达量在 TACE 术后短期内会有小幅度升高, 随后开始下降, 术后七天较术前明显降低, 因为不完全栓塞导致肿瘤没有达到完全坏死, 具有活性的肝癌细胞内相关信号通路激活导致术后 1 月左右 GP73 表达量再次升高。总体呈现升高、降低、再升高的趋势。临床上两次 TACE 治疗的间隔在保证肝功能恢复的前提下通常为三十天左右, 在这一点上, 根据 GP73 在 TACE 术后的变化趋势, 三十天的治疗间隔也有助于更好的抑制 GP73 的表达。故在 TACE 治疗中, 应考虑 GP73 水平的变化, 尝试从该点入手, 以优化治疗间隔和策略。

3.4. miR-141-3p 的表达可抑制肝癌细胞的增殖及转移

九成以上的人类基因组是被转录成不能转化蛋白质的非编码 RNA。在非编码 RNA 中, MicroRNAs

(miRNAs)是一类高度保守的非编码小分子 RNA, 长度约为 18~24 个核苷酸, 它们通过与靶基因启动子结合参与转录水平的基因表达调控, 通过降解靶 mRNA 和/或通过靶 mRNA 的 3'-非翻译区(3'UTR)结合来抑制其翻译来参与转录后水平的基因表达[32]。单个 miR 可以调节具有相同短识别区域的数百个靶 mRNA; 同时, 大多数 mRNA 的 3'-UTR 具有多个针对不同 miR 的结合位点。自从 1993 年第一个 miR lin-4 在线虫中被发现以来, 迄今为止, 已在人类中发现了 2000 多个 miR, 它们调节基因组中三分之一的基因, 因在各种病理事件的异常表达以及参与致癌作用逐渐引起人们的广泛关注[33]。miR 在所有癌症中都有不同的表达, 因为致癌 miR 通常是丰富的, 而肿瘤抑制 miR 是下调的[34]。肝癌进展和转移中的 miR 调节增殖、凋亡、侵袭、上皮-间充质转化(EMT)、血管生成、耐药性和自噬等现象[35]。近几十年来, 一些 miR 与 HCC 进展和转移有关, 例如 miR-148a、miR-124、miR-138 等。相关文献报道 miR-141-3p 具有最高的调控 GP73 的潜力, miR-141-3p 能在 GP73 的 3'UTR 端结合, 下调 GP73 的表达从而抑制上皮-间充质转化, 阻止肝癌的发展。它诱导 E-钙黏蛋白(上皮细胞标志物)、闭塞素(紧密连接的标志物)和细胞角蛋白 18 (CK 18) (一种非侵入性细胞标志物)的表达, 但降低两种间充质标志物 N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达[36]。体外和体内实验证明 miR-141-3p 和 GP73 在肝癌进展和转移中的作用, miR-141-3p 可以抑制肝癌的进展和转移。此外, 也有部分学者研究发现, Tiam1 基因、STAT4 基因等亦可作为 miR-141 靶标, 抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭。Liu 等人[37]提出了假设: MiR-141 可能参与 HCC 的发展, 可能靶向 Tiam1 起作用。通过对肝癌组织和细胞系中的 miR-141 表达进行了检测, 并进行了一系列实验, 包括蛋白提取和免疫印迹、CCK-8 分析、创口愈合实验、Transwell 侵袭实验以及双荧光素酶报告实验, 以研究 miR-141 对 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭的调控作用。结果显示, miR-141 显著抑制 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭, 且能显著下调 Tiam1 的 mRNA 和蛋白水平; miR-141 表达低的 HCC 患者总生存时间明显缩短。这些结果充分支持了 miR-141 可能对 HCC 的发展产生重要影响, 并以 Tiam1 为靶点的研究设想。Ma 等人[38]在采集肝癌组织样本及细胞系进行 miR-141 和 STAT4 的表达水平检测后, 进一步在肝癌细胞系中进行干扰实验, 利用 MTT 和 Transwell 试验检测 miR-141 对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响。最终研究表明, miR-141 通过靶向 STAT4 基因, 抑制肝癌细胞的增殖和转移。其在肝癌细胞中的表达水平与肝癌患者的临床病理特征, 尤其是转移和侵袭, 密切相关。

更进一步的研究 miR-141 和它的靶基因可能有助于理解肝癌的病理过程, 并可能为肝癌患者提供新的治疗方法。同时, 考虑到 miR-141 在肝癌的增殖转移中的作用, 探讨其与 TACE 抵抗现象间的关系也十分必要。

3.5. lncRNA-ATB 显著增强肝癌侵袭 - 转移连锁反应

长链非编码 RNA (Long Non-Coding RNAs, lncRNAs), 是长度超过 200 个且在生物体内广泛表达的非编码 RNA, 其在多种生物过程中, 如细胞的增殖、凋亡及侵袭迁移等作为关键角色[39]。lncRNA-ATB (lncRNA activated by TGF- β , lncRNA-ATB)是由 TGF- β 激活的长非编码 RNA。

相关研究表明, 肝癌组织中 lncRNA-ATB 的上调与肝癌的侵袭特征成正比, 暗示着此类肝癌病人更差的结局。Yuan 等人[40]研究发现, 通过对肝癌细胞连续使用 TGF- β 处理 21 天, 发现 TGF- β 诱导 lncRNA-ATB 大量增加。并且, lncRNA-ATB 通过与 miR-200 家族竞争性结合, 上调了 ZEB1 和 ZEB2, 进一步诱导了上皮-间充质转化和肿瘤侵袭。这表明研究 lncRNA-ATB 可能治疗 HCC 有重要作用。lncRNA-ATB 的高表达与 E-钙黏蛋白 mRNA 水平呈负相关, 这一结果表明 lncRNA-ATB 在上皮-间充质转化过程中发挥作用。同时, 通过实验, 验证了 lncRNA-ATB 能够通过与 miR-200s 竞争性结合来诱导上皮-间充质转化并促进更侵略性的表型。在 86 个肝癌组织样本中, 发现 lncRNA-ATB 的表达水平较其配对的非癌组织高, 与肝硬化, 微血管侵袭和大血管侵袭以及包膜等临床病理特征有关。此外, 86 例肝癌

患者的 Kaplan-Meier 分析显示, 肝癌组织中 lncRNA-ATB 的高表达水平显著与复发自由生存期的减少($P < 0.001$)和总生存期($P = 0.004$)的降低有关, 说明 lncRNA-ATB 在肝癌的发病机制和预后中起着重要作用。其次, 通过将任意克隆带有荧光素酶标签的细胞接种到裸鼠体内的脾脏, 探索 lncRNA-ATB 对肝脏定植的影响。lncRNA-ATB 的过表达增加了转移可能。此外, Sun 等人[41]通过构建一个将 lncRNA, miRNA 和 mRNA 连接在一起的调控网络, 以研究长链非编码 RNA 在肝癌转移中的作用, 再次印证了这一说法。在原位肿瘤模型中证明了 lncRNA-ATB 能够促进肝癌的内源性和外源性转移, 并证明 lncRNA-ATB 能够与 miR-200s 和 IL-11 mRNA 交合, 分别促进细胞侵入和定植。

因此, lncRNA-ATB 可以通过两种机制促进肝癌侵袭转移: 1) 通过 lncRNA-miRNA 干扰, lncRNA-ATB 竞争性地与 miR-200 家族结合, 阻断 miR-200 对 ZEB1/2 的抑制作用, 导致上皮-间充质转化、细胞侵袭和浸润。2) 通过 lncRNA-mRNA 干扰, lncRNA-ATB 稳定并增加 IL-11 的 mRNA, 激活 STAT3 信号通路, 促进肝癌细胞在继发性肿瘤部位的定植。综上所述, lncRNA-ATB 明显加强了肝癌的侵袭-转移连锁反应, 作为 TGF- β 信号通路的癌促介质, 可能导致肝癌病人易发生转移, 因此它可作为抗转移治疗的潜在靶点。

4. 结论与展望

综合以上国内外相关研究现状、水平及动态, GP73 高表达部分增强 TGF- β /Smad 信号通路引起 EMT 促进肿瘤的侵袭和转移表现出 GP73 潜在的临床应用价值, 其中的调控机制更是耐人寻味。miR-141-3p 作为 miR-200 家族的一员, 具有最高的调控 GP73 的潜力, 过表达 miR-141-3p 可以下调 GP73 的表达, 从而抑制 EMT, 阻止肝癌的发展。lncRNA-ATB 作为首个被发现受 TGF- β 激活的长链非编码 RNA, 在绝大部分恶性肿瘤中表现为异常上调表达, 并通过竞争性结合 microRNA 来促进肿瘤的多种恶性生物学行为。因此, lncRNA-ATB 激活 miR-141-3p/GP73 轴可能成为促进肝癌 TACE 抵抗发生的一个新的分子机制。并且相关研究在肝癌介入治疗领域仍为空白, 具有光明前景。随着科研技术的不断发展和临床实践经验的积累, 对 TACE 抵抗的理解和定义可能会更加精细化和个体化。未来可能会有更多针对性的研究出现, 以便更准确地预测和评估 TACE 抵抗, 从而为临床医生在治疗肝癌时提供更有有效的决策支持。总的来说, 在抵抗机制、分子标志物和治疗策略等多个方面, 都有许多值得深入研究的问题和挑战, 这将为肝癌的预防和治疗开辟新的可能性。

基金项目

国家自然科学基金(82060334); 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01D22)。

参考文献

- [1] Philips, C.A., Rajesh, S., Nair, D.C., et al. (2021) Hepatocellular Carcinoma in 2021: An Exhaustive Update. *Cureus*, 13, e19274. <https://doi.org/10.7759/cureus.19274>
- [2] Zhong, B.Y., Jiang, J.Q., Sun, J.H., et al. (2023) Prognostic Performance of the China Liver Cancer Staging System in Hepatocellular Carcinoma Following Transarterial Chemoembolization. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 11, 1321-1328.
- [3] Adwan, H., Adwan, M. and Vogl, T.J. (2023) Combination Therapy of Bland Transarterial Embolization and Microwave Ablation for Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria Leads to Significantly Higher Overall Survival. *Cancers*, 15, Article 5076. <https://doi.org/10.3390/cancers15205076>
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(2): 143-168.
- [5] Kudo, M. (2022) New Treatment Paradigm with Systemic Therapy in Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Clinical Oncology*, 27, 1110-1119. <https://doi.org/10.1007/s10147-022-02166-0>
- [6] Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC) Korea (2023) 2022 KLCA-NCC Korea

- Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Liver Cancer*, **23**, 1-120. <https://doi.org/10.17998/jlc.2022.11.07>
- [7] Zhong, B.Y., Jin, Z.C., Chen, J.J., *et al.* (2023) Role of Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **11**, 480-489.
 - [8] Zhang, S., Wang, W.S., Zhong, B.Y., *et al.* (2022) Subsequent Treatment after Transarterial Chemoembolization Failure/Refractoriness: A Review Based on Published Evidence. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **10**, 740-747. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00336>
 - [9] Qiu, Z., Shen, L., Chen, S., *et al.* (2019) Efficacy of Apatinib in Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory Intermediate and Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *Cancer Management and Research*, **11**, 9321-9330. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S223271>
 - [10] Kaibori, M., Matsushima, H., Ishizaki, M., *et al.* (2021) The Impact of Sorafenib in Combination with Transarterial Chemoembolization on the Outcomes of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **22**, 1217-1224. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.4.1217>
 - [11] 张申, 张磊, 仲斌演, 等. “TACE 抵抗/失败”——需要全面认识[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(8): 743-747.
 - [12] Lee, J.S., Kim, B.K., Kim, S.U., *et al.* (2020) A Survey on Transarterial Chemoembolization Refractoriness and a Real-World Treatment Pattern for Hepatocellular Carcinoma in Korea. *Clinical and Molecular Hepatology*, **26**, 24-32. <https://doi.org/10.3350/cmh.2018.0065>
 - [13] Zhong, B.Y., Wang, W.S., Zhang, S., Zhu, H.D., *et al.* (2021) Re-Evaluating Transarterial Chemoembolization Failure/Refractoriness: A Survey by Chinese College of Interventionalists. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **9**, 521-527.
 - [14] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 肝细胞癌经动脉化疗栓塞抵抗及后续治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(8): 860-866.
 - [15] Kudo, M., Han, K.H., Ye, S.L., *et al.* (2020) A Changing Paradigm for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Consensus Statements. *Liver Cancer*, **9**, 245-260. <https://doi.org/10.1159/000507370>
 - [16] Liu, Y., Wang, J., Yang, R., *et al.* (2021) GP73-Mediated Secretion of AFP and GP73 Promotes Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Oncogenesis*, **10**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1038/s41389-021-00358-3>
 - [17] Liu, L., Huang, Y., Fu, Y., *et al.* (2022) Hepatitis B Virus Promotes Hepatocellular Carcinoma Development by Activating GP73 to Repress the Innate Immune Response. *Infectious Agents and Cancer*, **17**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s13027-022-00462-y>
 - [18] Ali, O.M., El Amin, H.A., Sharkawy, Y.L., *et al.* (2020) Golgi Protein 73 versus α -Fetoprotein as a New Biomarker in Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of General Medicine*, **13**, 193-200. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S253622>
 - [19] 李丹丹, 谭艳, 唐俊明, 等. 细胞上皮间充质转化转化态异质性及可塑性的最新研究进展[J]. 湖北医药学院学报, 2023, 42(2): 216-223.
 - [20] Manfioletti, G. and Fedele, M. (2022) Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 5848. <https://doi.org/10.3390/ijms23105848>
 - [21] 马艳丽, 杨靖, 吕梦丽. KAI1, Snail, Slug, E-cadherin 在鼻咽癌组织中的表达及其与患者预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(4): 562-564, 568.
 - [22] 黄兴武, 罗锋, 阳国彬. miR-142-5p 通过靶向作用 WWP1 对前列腺癌细胞 PC-3 生物学行为的影响[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(7): 1060-1067.
 - [23] Orrapin, S., Udomruk, S., Lapisatepun, W., *et al.* (2022) Clinical Implication of Circulating Tumor Cells Expressing Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) and Cancer Stem Cell (CSC) Markers and Their Perspective in HCC: A Systematic Review. *Cancers*, **14**, Article 3373. <https://doi.org/10.3390/cancers14143373>
 - [24] 覃熙媛, 朱莹, 李伟滔, 等. 上皮性卵巢癌组织中 FoxM1 的表达及其临床意义[J]. 癌变·畸变·突变, 2023, 35(4): 273-278.
 - [25] Bao, Y.X., Cao, Q., Yang, Y., *et al.* (2013) Expression and Prognostic Significance of Golgiglycoprotein73 (GP73) with Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Related Molecules in Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Diagnostic Pathology*, **8**, Article No. 197. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-197>
 - [26] Sun, Y., Yang, H., Mao, Y., *et al.* (2011) Increased Golgi Protein 73 Expression in Hepatocellular Carcinoma Tissue Correlates with Tumor Aggression But Not Survival. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **26**, 1207-1212. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06733.x>

-
- [27] Yang, Y., Liu, Q., Zhang, H., *et al.* (2017) Silencing of GP73 Inhibits Invasion and Metastasis via Suppression of Epithelial-Mesenchymal Transition in Hepatocellular Carcinoma. *Oncology Reports*, **37**, 1182-1188. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5351>
- [28] Chen, J., Ding, Z.Y., Li, S., *et al.* (2021) Targeting Transforming Growth Factor- β Signaling for Enhanced Cancer Chemotherapy. *Theranostics*, **11**, 1345-1363. <https://doi.org/10.7150/thno.51383>
- [29] Yang, Y., Liu, Q., Li, Z., *et al.* (2018) GP73 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Invasion Partly by Activating TGF- β 1/Smad2 Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Carcinogenesis*, **39**, 900-910. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy010>
- [30] Pan, J., Zhang, Y.F., Yang, H.Y., *et al.* (2015) The Response of Golgi Protein 73 to Transcatheter Arterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma May Relate to the Influence of Certain Chemotherapeutics. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **14**, 406-412. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(15\)60403-9](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(15)60403-9)
- [31] Ai, N., Liu, W., Li, Z.G., *et al.* (2017) High Expression of GP73 in Primary Hepatocellular Carcinoma and Its Function in the Assessment of Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Oncology Letters*, **14**, 3953-3958. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6697>
- [32] Khare, S., Khare, T., Ramanathan, R. and Ibdah, J.A. (2022) Hepatocellular Carcinoma: The Role of MicroRNAs. *Biomolecules*, **12**, Article 645. <https://doi.org/10.3390/biom12050645>
- [33] Menon, A., Abd-Aziz, N., Khalid, K., *et al.* (2022) miRNA: A Promising Therapeutic Target in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 11502. <https://doi.org/10.3390/ijms231911502>
- [34] Rzeszutek, I. and Singh, A. (2020) Small RNAs, Big Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5699. <https://doi.org/10.3390/ijms21165699>
- [35] Xu, X., Tao, Y., Shan, L., *et al.* (2018) The Role of MicroRNAs in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer*, **9**, 3557-3569. <https://doi.org/10.7150/jca.26350>
- [36] Hou, X., Yang, L., Jiang, X., *et al.* (2019) Role of microRNA-141-3p in the Progression and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma Cell. *International Journal of Biological Macromolecules*, **128**, 331-339. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.144>
- [37] Liu, Y., Ding, Y., Huang, J., *et al.* (2014) MiR-141 Suppresses the Migration and Invasion of HCC Cells by Targeting Tiam1. *PLOS ONE*, **9**, e88393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088393>
- [38] Ma, L., Shao, H., Chen, H., *et al.* (2021) The Mechanism of miR-141 Regulating the Proliferation and Metastasis of Liver Cancer Cells by Targeting STAT4. *Journal of Oncology*, **2021**, Article ID: 5425491. <https://doi.org/10.1155/2021/5425491>
- [39] Tao, S., Hou, Y., Diao, L., *et al.* (2022) Long Noncoding RNA Study: Genome-Wide Approaches. *Genes & Diseases*, **10**, 2491-2510. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.10.024>
- [40] Yuan, J.H., Yang, F., Wang, F., Ma, J.Z., *et al.* (2014) A Long Noncoding RNA Activated by TGF- β Promotes the Invasion-Metastasis Cascade in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell*, **25**, 666-681. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.03.010>
- [41] Sun, T. and Wong, N. (2015) Transforming Growth Factor- β -Induced Long Noncoding RNA Promotes Liver Cancer Metastasis via RNA-RNA Crosstalk. *Hepatology*, **61**, 722-724. <https://doi.org/10.1002/hep.27599>