

## GP73 及其相关 miRNA 在肝癌中的研究进展

郭月<sup>1,2</sup>, 刘梦媛<sup>3</sup>, 李博韬<sup>2</sup>, 吴江锋<sup>2,4</sup>, 马岚<sup>2,4</sup>, 邹飞<sup>2\*</sup>

(1. 三峡大学 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 中国湖北 宜昌 443002; 2. 三峡大学 基础医学院, 中国湖北 宜昌 443002; 3. 宜昌市夷陵医院, 中国湖北 宜昌 443000; 4. 器官纤维化与药物靶向递送研究所, 中国湖北 宜昌 443002)

**摘要:** 高尔基体蛋白 73 (Golgi protein 73, GP73) 是位于顺式高尔基体膜上的糖基化跨膜蛋白, 其在肿瘤的发展进程中具有重要作用, 是肿瘤治疗的潜在靶标。目前研究表明, GP73 可作为辅助诊断肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的血清学标志物。随着 GP73 的深入研究, 与 GP73 有关的微 RNA (microRNA, miRNA) 也逐渐被挖掘出来。GP73 相关 miRNA 与多种肿瘤的发生、发展密切相关, 其中 miR-212、miR-27a 等 miRNA 能抑制 HCC 的侵袭及转移, GP73 与 miR-27b、miR-493-5p 等能作为 HCC 患者预后的生物标志物。因此, GP73 相关 miRNA 用于肝癌的诊治是有前景的。本文总结了 GP73 及其相关 miRNA 在肝癌发展中的作用以及机制, 希望为肝癌的机制研究和诊疗提供思路。

**关键词:** 高尔基体蛋白 73 (GP73); 肝癌; 微 RNA (miRNA); 信号通路

中图分类号: Q485, Q71, R735.7

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2023)06-0498-08

## Advances in the Study of GP73 and Its Related miRNAs in Hepatocellular Carcinoma

GUO Yue<sup>1,2</sup>, LIU Mengyuan<sup>3</sup>, LI Botao<sup>2</sup>, WU Jiangfeng<sup>2,4</sup>, MA Lan<sup>2,4</sup>, ZOU Fei<sup>2\*</sup>

(1. Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei, China; 2. College of Basic Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei, China; 3. The Yiling Hospital of Yichang, Yichang 443000, Hubei, China; 4. Institute of Organ Fibrosis and Targeted Drug Delivery, Yichang 443002, Hubei, China)

**Abstract:** Golgi protein 73 (GP73) is a glycosylated transmembrane protein located in the *cis*-Golgi membrane, which plays an important role in the development of tumors and is a potential target for tumor therapy. Current studies have shown that GP73 can be used as a serological marker to assist the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC). With the further study of GP73, microRNAs (miRNAs) related to GP73 have been gradually explored and found to be closely associated with the occurrence and development of various tumors. miR-212 and miR-27a can inhibit the invasion and metastasis of HCC, and GP73, miR-27b and miR-493-5p can be used as biomarkers for prognosis of HCC patients. Therefore, GP73-related miRNAs are promising targets for the diagnosis and treatment of liver cancer. Herein, the roles and mechanisms of GP73 and its related miRNAs in the development of HCC are summarized, hoping to provide ideas for the tumor pathogenesis, diagnosis and treatment.

**Key words:** Golgi protein 73 (GP73); liver cancer; microRNA (miRNA); signaling pathway

(*Life Science Research*, 2023, 27(6): 498-505)

在全球范围内, 肝癌的死亡率位于人类恶性肿瘤的第 3 位<sup>[1]</sup>。近数十年以来, 其发病率呈上升

趋势, 严重危害着人类的生命健康<sup>[2]</sup>。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是肝癌最常见的组织

收稿日期: 2022-12-07; 修回日期: 2023-01-30; 网络首发日期: 2023-04-17

基金项目: 医学分子生物学国家重点实验室专项经费项目(2060204)

作者简介: 郭月(1998—), 女, 湖北荆门人, 硕士研究生, 主要从事 GP73 在肝脏疾病中的研究; 郭月和刘梦媛对本文的贡献相同, 为本文共同第一作者; \* 通信作者: 邹飞(1965—), 男, 湖北监利人, 副教授, 主要从事免疫调节研究, E-mail: zou\_fei2004@163.com。

类型,它具有高侵袭性、高转移率及高复发率的特点,占肝癌诊断和死亡的绝大部分<sup>[3]</sup>。HCC 的发生、发展是一个错综复杂的过程,患者在早期并无明显异常,临床症状的出现往往提示癌症的进展或者转移。因此,HCC 的早诊断、早治疗、有效防治和精准诊疗具有重大意义。

近些年,高尔基体蛋白 73 (Golgi protein 73, GP73)因在肝癌患者血清中显著升高而被广泛研究<sup>[4-6]</sup>,与 GP73 有相互作用的微 RNA (microRNA, miRNA)也逐渐被挖掘出来。因此,本文拟探讨 GP73 在肝癌发展过程中的作用机制,并总结参与调控 GP73 表达的 miRNA,期望为肝癌的发生机制及分子治疗研究提供新思路。

## 1 GP73 的结构和功能

GP73 又称为 GOLM1 (Golgi membrane protein 1)或 GOLPH2 (Golgi phosphoprotein 2),是一种位于顺式高尔基体的 II 型跨膜蛋白,于 2000 年由 Kladney 等<sup>[7]</sup>在成人巨细胞性肝炎中发现,因分子质量为 73 kD 而得名。GP73 由位于细胞质的 N 端结构域、位于高尔基体腔内的 C 端结构域以及跨膜结构域(transmembrane domain, TMD) 3 个部分构成(图 1),其中 N 端结构域和跨膜结构域决定了 GP73 在高尔基体的定位。靠近 TMD 的 C 端结构域有一段螺旋结构,它是 GP73 与其他蛋白质相互作用的位点,与 GP73 的生物学功能密切相关。在该螺旋结构中,第 55 个氨基酸位点为前蛋白转化酶(proprotein convertase, PC)位点,GP73 在该位点可被切割,使高尔基体腔内的区段分泌至

细胞外发挥作用<sup>[8]</sup>。在多种癌症患者血清中,研究人员均可检测到高浓度的分泌型 GP73,如胆管癌<sup>[9]</sup>、肝癌<sup>[4]</sup>、前列腺癌<sup>[10]</sup>、胃癌<sup>[11]</sup>、结肠癌<sup>[12]</sup>等。这些现象表明 GP73 在癌症发展过程中起着至关重要的作用。

## 2 miRNA 的合成与作用机制

miRNA 是一类非编码 RNA 分子,通过与互补靶 mRNA 结合,导致 mRNA 降解或翻译抑制,在细胞分化、增殖和生存中发挥着重要作用<sup>[13-14]</sup>。miRNA 的基因包含在细胞核的 DNA 中,转录产生 miRNA 初始转录本(primary-miRNA, pri-miRNA)和 miRNA 前体(precursor miRNA, pre-miRNA)。它们呈典型的发夹结构,经过加工后,成为具有调节功能的成熟 miRNA。成熟 miRNA 可以输出到细胞质中,将一个或多个基因的 mRNA 失活(图 2)。miRNA 在 HCC 的发生、发展中起着重要调控作用,尤其是肿瘤抑制性 miRNA 转录水平的下降会导致肿瘤细胞的异常增殖、化疗耐药和远端迁移<sup>[15]</sup>。这提示,递送外源肿瘤抑制性 miRNA 以控制肿瘤细胞内 mRNA 的表达,可能是实现 HCC 基因治疗的有效手段。因此,在肿瘤的发生机制与分子治疗研究领域,近年来 miRNA 备受关注。

## 3 GP73 及其相关 miRNA 在 HCC 诊断中的作用

作为公认的肝癌诊断标记物,甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)已广泛应用于临床。但是,有研究报道,AFP 诊断 HCC 的特异性为 76%~91%,

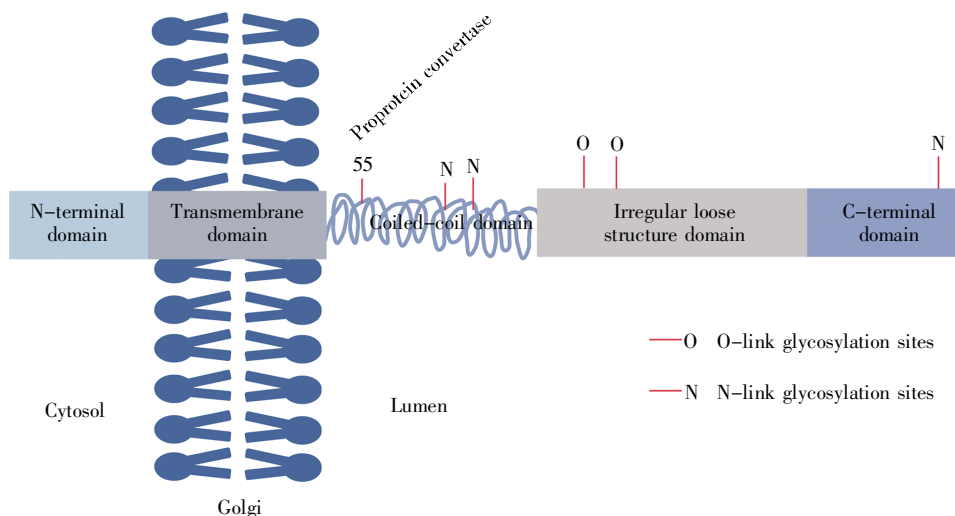


图 1 GP73 的结构

Fig.1 The structure of GP73

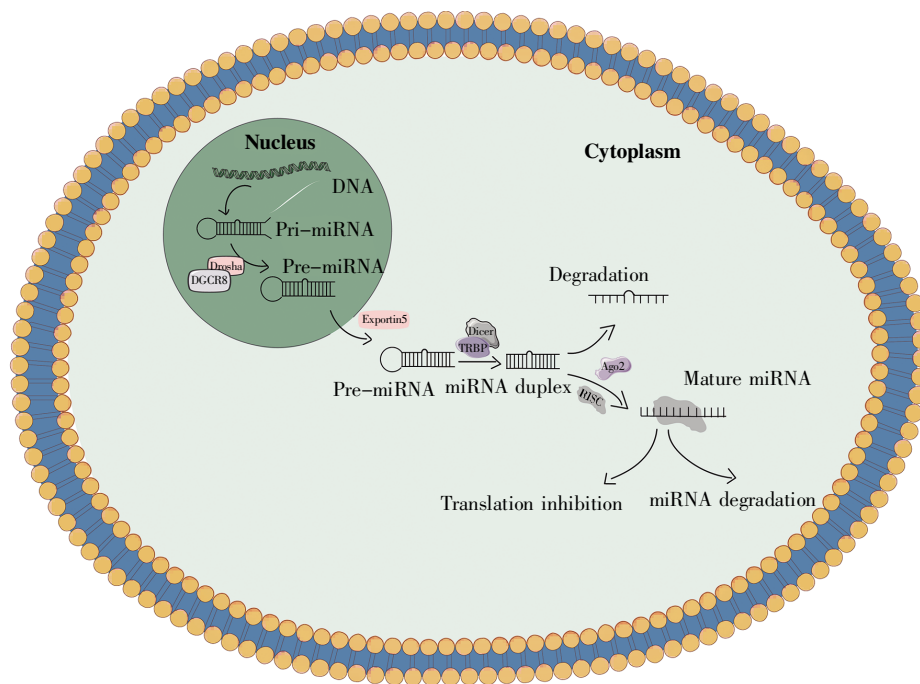


图2 miRNA的合成与作用机制

Drosha: 核糖核酸酶; DGCR8: 微处理器复合体亚单位; TRBP: TAR RNA 结合蛋白 2; Ago2: Argonaute2 蛋白; RISC: RNA 介导的沉默复合体。

Fig.2 The synthesis and action mechanism of miRNAs

Drosha: A ribonuclease enzyme; DGCR8: Microprocessor complex subunit; TRBP: Transactivation response RNA-binding protein 2; Ago2: Argonaute 2; RISC: RNA-induced silencing complex.

敏感性仅为 39%~64%<sup>[16-17]</sup>, 特别是在肝癌早期阶段, 其诊断敏感性仅为 10%~20%<sup>[18]</sup>。因此, 临床上急需一种敏感性及特异性均高的肝癌新型诊断标记物。GP73 已被报道与多种肝脏疾病相关, 包括肝炎<sup>[19]</sup>、肝纤维化<sup>[20]</sup>、肝硬化<sup>[21]</sup>、肝癌<sup>[22-23]</sup>等。Kladney 等<sup>[7]</sup>研究发现, 在正常肝组织中, GP73 表达极低甚至不表达; 然而当感染肝炎病毒时, GP73 的表达明显升高。据报道, 肝癌患者血清中的 GP73 升高更明显, 血清 GP73 对 HCC 的敏感性和特异性分别为 74.6%和 97.4%<sup>[24]</sup>, 其敏感性比 AFP 强, 在早期即可发现<sup>[25]</sup>。这提示 GP73 具有成为 HCC 早期诊断标记物的潜能。但另有学者认为, HCC 患者中血清 GP73 升高可能是由于患者合并了肝硬化或晚期纤维化; GP73 在区分肝癌合并肝硬化患者和肝硬化患者方面表现较差<sup>[26]</sup>, 不适合成为 HCC 的血清标志物, 更适合作为晚期纤维化和肝硬化的标志物<sup>[21]</sup>。

虽然 GP73 单独成为 HCC 血清标志物的可靠性受到质疑, 但有研究报道, GP73 可以作为辅助诊断, 与其他标志物联合检测 HCC。Liu 等<sup>[27]</sup>的研究表明, GP73 介导了 AFP 及其自身的分泌, 并与 AFP 直接相互作用, 介导细胞分泌 GP73, 进而

促进肝癌细胞的恶性增殖。此外, 分泌型 GP73 有助于不表达 AFP 的肝癌细胞的增殖和转移。Fang 等<sup>[28]</sup>的研究表明, 在 AFP、GP73、甲胎蛋白异质体 (alpha-fetoprotein-L3, AFP-L3)、脱  $\gamma$ -羧基凝血酶原 (des-gamma-carboxy prothrombin, DCP) 等众多 HCC 血清学检测指标中, GP73 与 AFP 联合检测的敏感性和特异性最佳, 更有利于肝癌的早期诊断。

miR-221 在肿瘤中被广泛研究<sup>[13]</sup>。现已证实 miR-221 存在 300 余个潜在靶基因, 例如 DNA 损伤应答蛋白 1 (*regulated in development and DNA damage responses 1, REDD1*) 基因<sup>[29]</sup>等。Li 等<sup>[30]</sup>发现, 血清 miR-221 含量与肝癌患者的肿瘤大小及分期呈正相关。Rong 等<sup>[31]</sup>发现, 在肝癌细胞系中加入 miR-221 的抑制剂后, 细胞的生长受到抑制, 细胞周期停留在 G1/S 期, 细胞凋亡增加, 提示 miR-221 可促进肝癌细胞的增殖。双荧光素酶报告结果显示, 沉默 miR-221 的表达明显上调 REDD1 3'非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR) 的荧光素酶活动<sup>[29]</sup>, 进而调控结节性硬化肿瘤抑制蛋白 TSC1/2 复合物抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路的激活<sup>[32]</sup>, 而 Chen 等<sup>[23]</sup>的研究证实, GP73 在肝癌组

织中表达上调,且GP73是mTOR信号通路的下游分子,推测miR-221可能间接促进GP73的表达。于艳华等<sup>[33]</sup>发现,AFP、GP73和miR-221三者联合检测,较AFP联合GP73,能进一步提高早期原发性肝癌诊断的敏感性。

陈浩宇<sup>[34]</sup>首先通过比较肝癌、肝硬化、慢性肝炎以及健康人群的AFP、GP73和miR-26b的血清含量,证实miR-26b在肝癌患者外周血中表达下降;然后,在肝癌早期的诊断效果方面,通过对比AFP、GP73和miR-26b三者单独检测及联合检测,证实单独检测miR-26b和GP73要优于单独检测AFP,且特异性更高,而AFP、GP73和miR-26b三者联合检测,能够极大地提高早期肝癌诊断的准确性。因此,GP73与miRNA联合检测在HCC早期诊断中具有应用前景。

#### 4 GP73促进肝癌细胞的生长和转移

Sai等<sup>[35]</sup>通过检测肝癌患者GP73的表达水平发现,GP73在癌组织中的表达显著高于癌旁组织,且血清GP73的含量与HCC的进展呈正相关;进一步的免疫组织化学分析显示,GP73与肿瘤淋巴结转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期呈正相关,Ⅰ期阳性率为53.3%,Ⅱ期为84.0%,Ⅲ期为84.6%,Ⅳ期为60.0%,此研究结论在肝癌的大鼠模型中也得到了验证。这些研究说明GP73可能促进肝癌的发生和发展。

有研究发现,在不同肝癌细胞系如HepG2、MHCC-97H、HCCLM3中,过表达GP73能促进肝癌细胞的增殖和转移<sup>[23]</sup>。该研究随后构建了敲除GP73和过表达GP73的基因鼠,并在异种移植肿瘤细胞后观察了各组小鼠的生长情况,发现过表达组的肿瘤明显大于敲除组,且过表达组的肺转移灶明显多于敲除组。进一步的机制分析表明,GP73可能通过促进CD44和基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)的表达,促进细胞外基质的降解,诱导新血管形成,进而增强HCC的增殖和迁移;GP73发挥作用的机制可能涉及mTOR信号通路,mTOR复合体1(mTOR complex 1, mTORC1)的过度激活能促进GP73的表达,而这种激活可以被mTOR的抑制剂雷帕霉素阻断。Ye等<sup>[36]</sup>发现,高转移细胞系(MHCC-97H和Huh-7)中GP73的表达量远高于其在转移能力低的细胞系(PLC和Hep3B)中的表达量;在感染侵袭能力强的细胞系中,慢病毒敲低GP73可显著

抑制该细胞的迁移和侵袭能力,而在稳定敲低GP73的细胞株中重新转入GP73后,细胞的迁移和侵袭能力又重新恢复;在裸鼠皮下植入敲低GP73的MHCC-97H和Huh-7细胞后,实验组肿瘤明显小于对照组,且肺转移的数量也低于对照组。研究人员进一步探索了GP73的作用机制,发现在表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)刺激下,GP73可以从高尔基体转移到细胞质,并通过表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/生长因子反应性受体酪氨酸激酶(growth-factor-responsive receptor tyrosine kinase, RTK)循环,促进HCC转移。后续相关研究发现,GP73与EGF结合后,EGFR被磷酸化,然后促进信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)磷酸化,进而上调程序性死亡受体配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)的表达,而PD-L1作为免疫抑制分子,其过表达会引起肿瘤细胞的增殖和转移<sup>[37]</sup>。综上所述,GP73可以促进HCC细胞系的增殖和迁移以及小鼠异种移植肿瘤的生长及转移。

c-Myc是一种原癌基因,在细胞生长、分化和凋亡方面具有关键功能,其编码蛋白是上述细胞过程相关信号通路的下游转录因子<sup>[38]</sup>。Liu等<sup>[39-40]</sup>研究发现,敲低GP73可抑制基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的转运,并抑制癌细胞的侵袭;在轻度缺氧微环境条件下,HepG2细胞中的c-Myc可与GP73启动子相互作用,激活GP73的转录,进而上调MMP-7的表达,促进细胞的迁移。此外,研究表明GP73的细胞质结构域与细胞内MMP-7相互作用,协助MMP-7的运输和分泌,促进癌细胞的转移<sup>[40]</sup>。由此可知,GP73参与MMP的运输并促进HCC转移。

病毒性肝炎是我国肝癌患者的主要致病因素,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染可导致促炎因子的释放,包括白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)等;IL-6可激活糖蛋白130(glycoprotein 130, gp130)同型二聚体,启动Jak/STAT通路,使转录因子STAT3磷酸化,并诱导GP73的表达<sup>[41-42]</sup>。Liu等<sup>[43]</sup>报道,GP73可以促进肝癌细胞中HBV的复制,过表达的GP73可显著抑制核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)(p50)的表达,而该蛋白质在固有免疫中起着关键作用;敲低GP73可显著提高

NF-κB (p50)蛋白的表达,从而抑制 HBV 的复制。亦有研究发现,在 HCV 感染的患者血清、原代人肝细胞和人肝癌细胞中,GP73 可与线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)和 TNF 受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)结合,从而促进 MAVS 和 TRAF6 的降解;此外,GP73 可减弱 β 干扰素(interferon-β, IFN-β)、干扰素刺激反应元件(interferon-stimulated response element, ISRE)和 NF-κB 的启动子,下调 IFN-β、IFN-λ1、IL-6 和 IFN 刺激基因 56 (IFN-stimulated gene 56, ISG56),从而抑制宿主固有免疫,促进病毒感染<sup>[44]</sup>。这些研究提示,GP73 可作为预防和治疗病毒性肝炎及相关肝癌的潜在靶标。

GP73 还被证实在多种肿瘤中高表达,比如胰腺癌、膀胱癌等,且相关研究表明 GP73 通过调节上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)来促进癌细胞的侵袭和转移<sup>[45]</sup>,此过程涉及

TGF-β/Smad 信号通路<sup>[46]</sup>。

上述研究表明,在包括肝癌在内的多种肿瘤的发生、发展过程中,GP73 发挥着重要作用,其促进肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭(图 3),但具体的机制以及作用靶点还需进一步研究。因此,探索 GP73 上调的机制,进而采取相应策略抑制其表达,可能成为癌症治疗的新方向。

### 5 部分 miRNA 通过下调 GP73 的表达抑制 HCC 的发展

我们通过生物信息学在线预测软件 TargetScanHuman ([https://www.targetscan.org/vert\\_80/](https://www.targetscan.org/vert_80/); 2022-10-20)分析了可能与 GP73 的 3'-UTR 区结合的 miRNA 序列(图 4)。其中,部分 miRNA 已被证实可以靶向下调 GP73 的表达。

研究表明,在肝癌患者中,miR-212/132 与 GP73 的表达成反比,即若 GP73 的表达升高,miR-212/132 的表达则会降低;而且,过表达

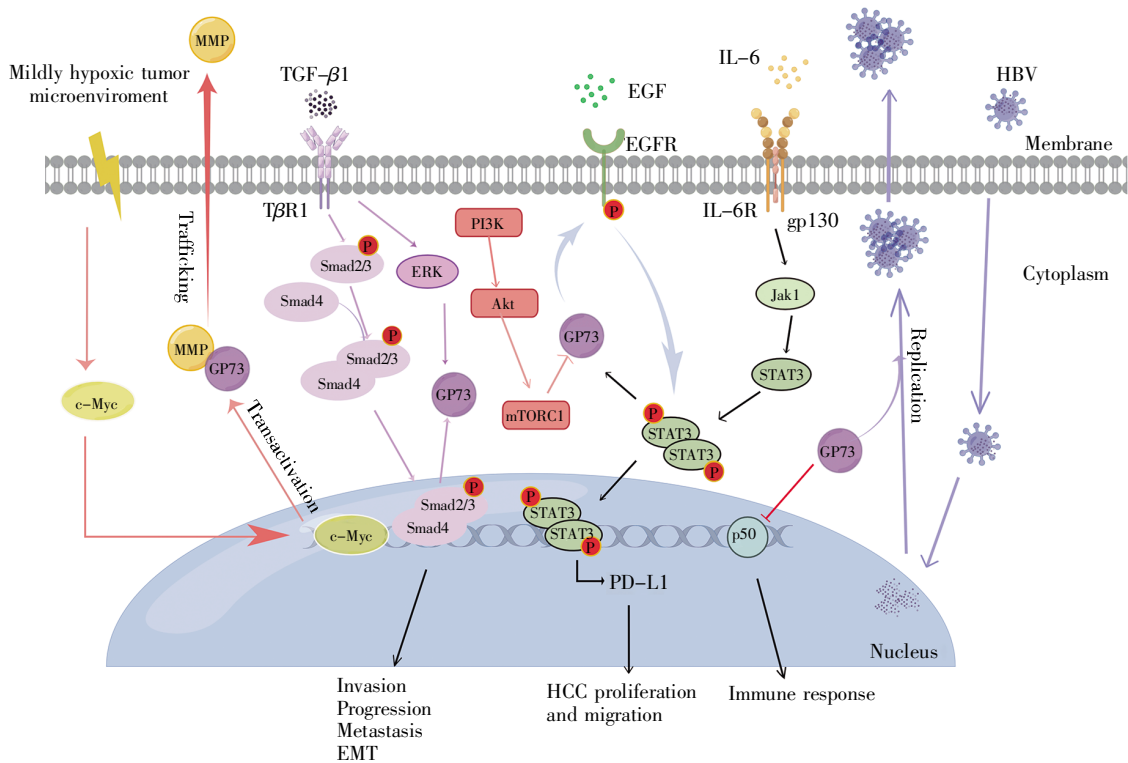


图 3 GP73 参与的信号通路

MMP: 基质金属蛋白酶; TGF-β1: 转化生长因子 β1; TβR1: 转化生长因子 β 受体 1; ERK: 胞外信号调节激酶; EGF: 表皮生长因子; EGFR: 表皮生长因子受体; IL-6: 白细胞介素-6; IL-6R: 白细胞介素-6 受体; gp130: 糖蛋白 130; PD-L1: 程序性死亡受体配体 1。本图由 Figdraw 绘制, 导出 ID: UOOSI232f2。

Fig.3 Signaling pathways involved by GP73

MMP: Matrix metalloproteinase; TGF-β1: Transforming growth factor-β1; TβR1: Transforming growth factor β receptor 1; ERK: Extracellular signal-regulated kinase; EGF: Epidermal growth factor; EGFR: Epidermal growth factor receptor; IL-6: Interleukin-6; IL-6R: Interleukin-6 receptor; gp130: Glycoprotein 130; PD-L1: Programmed death ligand 1. This figure is plotted by Figdraw, export ID: UOOSI232f2.

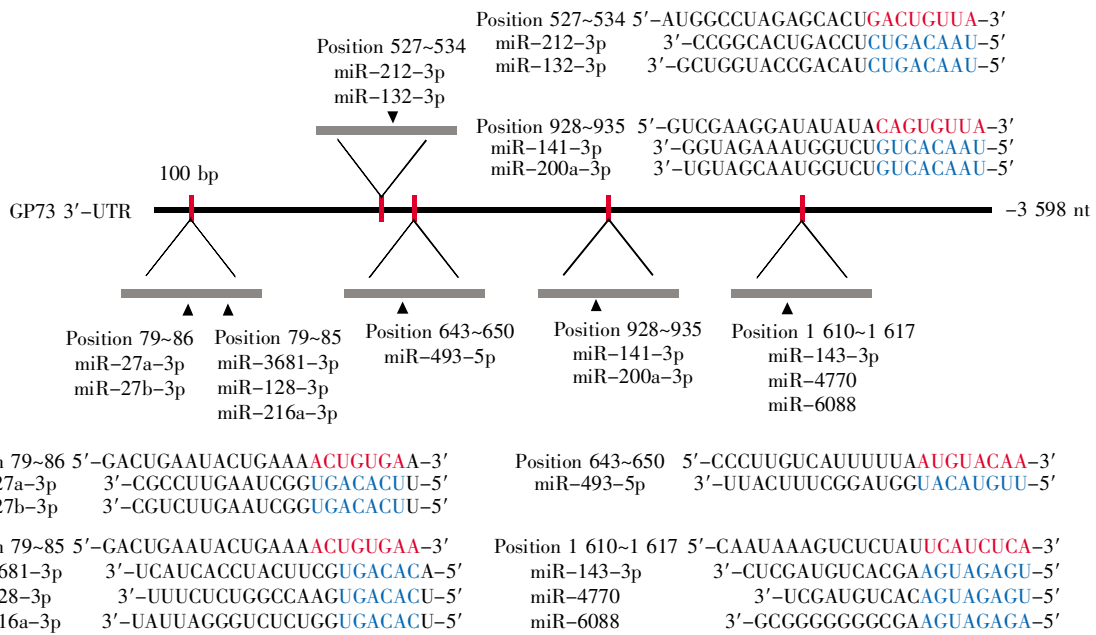


图 4 预测与 GP73 结合的 miRNA 序列  
Fig.4 Predicted sequences of GP73-binding miRNAs

miR-212 或 miR-132 能显著抑制 GP73 的 3'-UTR 活性及表达, 抑制 miR-212 或 miR-132 的表达则可以激活 GP73 的 3'-UTR 活性及表达<sup>[47]</sup>。该研究还通过体外实验证明 miR-212/132 能够靶向下调 GP73 的表达。

相关文献报道, mTOR 可以使 GP73 的表达上调<sup>[23]</sup>。荧光素酶报告基因的检测结果显示, miR-27a 可与 GP73 的 3'-UTR 位点结合, 过表达 miR-27a 可以靶向下调 GP73 的表达, 而 mTOR 可以抑制 miR-27a 的表达<sup>[48]</sup>。由此推测, miR-27a 与 GP73 是负调控关系, 但是 mTOR 在其中的调控机制尚不明确。在肝癌相关研究中, miR-27a-3p 可以通过抑制上皮间质转化来抑制癌细胞的转移<sup>[49-50]</sup>。在非小细胞肺癌的研究中, miR-27a 可能通过靶向下调 GP73 的表达, 抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭<sup>[51]</sup>。由此可见, miR-27a、mTOR 和 GP73 相互作用, 共同调节肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。

此外, 有研究报道, miR-493-5p 与 HCC 的发生、发展密切相关<sup>[52-53]</sup>。miR-493-5p 与肝癌患者的肿瘤大小、肿瘤分化等级和 TNM 分期呈负相关; 过表达 miR-493-5p 会使细胞停留在 G0/G1 期, 从而阻碍肝癌细胞的增殖, 甚至诱导细胞凋亡; 生物信息学分析联合荧光素酶报告实验证实, GP73 是 miR-493-5p 的靶点, 并且, 体外实验证明过表达 GP73 可以逆转 miR-493-5p 对肝癌细胞增殖的抑制作用<sup>[54]</sup>。

## 6 GP73 及其相关 miRNA 对肝癌预后的作用

针对 HCC 患者 5 年生存率及预后的研究发现, GP73 是 HCC 的重要预后因子<sup>[55]</sup>, 且 GP73 的表达水平升高与患者生存期缩短显著相关<sup>[56]</sup>。Hu 等<sup>[57]</sup>通过检测 miR-27b 在 HCC 和邻近正常肝组织中的差异性表达发现, 与上述 miR-493-5p 的作用相似, miR-27b 在肿瘤组织中的表达低于邻近的非肿瘤组织, 且 miR-27b 低表达组患者的 5 年总生存率显著低于 miR-27b 高表达组; 此外, 生物信息学分析显示, GP73 为 miR-27b 的特定靶标, 敲低 miR-27b 会导致血清中 GP73 的表达升高, 从而促进肿瘤的淋巴结转移, 加速肿瘤的生长。因此, miR-27b 和 miR-493-5p 可作为 HCC 的潜在预后生物标志物和治疗靶点。另有研究表明, miR-122<sup>[58]</sup>、miR-1290 和 miR-1825<sup>[59]</sup>等也可作为肝癌患者预后的生物标志物, 但是否与 GP73 相关, 尚无研究报道, 仍需进一步探索。

## 7 总结和展望

GP73 不论在肿瘤组织还是肿瘤细胞系中都表达升高, 且有证据表明这一现象与肿瘤的侵袭性成正比。考虑诊断的准确度和灵敏度, AFP、GP73 联合检测可以极大程度弥补单个指标在肝癌早期诊断的缺陷。miRNA 在肝癌中也发挥着重

要作用, 其中, miR-221 的升高、miR-26b 的降低对于早期肝癌的诊断有一定意义; miR-212/132、miR-27a、miR-493-5p 等能直接与 GP73 的 3'-UTR 作用, 从而靶向下调 GP73 的表达, 进而抑制肝癌细胞的增殖、转移和侵袭。在预后方面, miR-27b 和 miR-493-5p 与肝癌患者的 5 年生存率成正比, 其中, miR-493-5p 已被证实能靶向下调 GP73。

综上所述, GP73 在肝癌的发生和发展中扮演着重要角色, 而一些 miRNA 通过影响 GP73 的表达来调控肝癌的进程。因此, 探究 miRNA 在肝癌中调节 GP73 表达的机制不仅有助于肝癌的早期筛查, 还能够为肝癌的诊治提供新的靶标, 并促进靶向药物的研制, 推动肝癌的分子治疗。

### 参考文献(References):

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] HUANG D Q, MATHURIN P, CORTEZ-PINTO H, *et al.* Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2023, 20(1): 37-49.
- [3] MCGLYNN K A, PETRICK J L, EL-SERAG H B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2021, 73(Suppl. 1): 4-13.
- [4] RIENER M O, STENNER F, LIEWEN H, *et al.* Golgi phosphoprotein 2 (GOLPH2) expression in liver tumors and its value as a serum marker in hepatocellular carcinomas[J]. Hepatology, 2009, 49(5): 1602-1609.
- [5] MAO Y L, YANG H Y, XU H F, *et al.* Golgi protein 73 (GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2010, 59(12): 1687-1693.
- [6] MARRERO J A, ROMANO P R, NIKOLAEVA O, *et al.* GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Hepatology, 2005, 43(6): 1007-1012.
- [7] KLDNEY R D, BULLA G A, GUO L, *et al.* GP73, a novel Golgi-localized protein upregulated by viral infection[J]. Gene, 2000, 249(1/2): 53-65.
- [8] BACHERT C, FIMMEL C, LINSTEDT A D. Endosomal trafficking and proprotein convertase cleavage of *cis* Golgi protein GP73 produces marker for hepatocellular carcinoma[J]. Traffic, 2007, 8(10): 1415-1423.
- [9] LOOSEN S H, HALPAAP J, LABUHN S, *et al.* Golgi protein 73 (GP73) serum levels predict outcome after resection of biliary tract cancer[J]. Cancers, 2022, 14(18): 4428.
- [10] KRISTIANSEN G, FRITZSCHE F R, WASSERMANN K, *et al.* GOLPH2 protein expression as a novel tissue biomarker for prostate cancer: implications for tissue-based diagnostics[J]. British Journal of Cancer, 2008, 99(6): 939-948.
- [11] CHEN L G, WANG H J, YAO H B, *et al.* GP73 is down-regulated in gastric cancer and associated with tumor differentiation[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2013, 11: 132.
- [12] PU Y, SONG Y, ZHANG M D, *et al.* GOLM1 restricts colitis and colon tumorigenesis by ensuring Notch signaling equilibrium in intestinal homeostasis[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6: 148.
- [13] PARK J K, KOGURE T, NUOVO G J, *et al.* miR-221 silencing blocks hepatocellular carcinoma and promotes survival[J]. Cancer Research, 2011, 71(24): 7608-7616.
- [14] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2017, 16(3): 203-222.
- [15] KRÜTZFELDT J, RAJEWSKY N, BRAICH R, *et al.* Silencing of microRNAs *in vivo* with 'antagomirs' [J]. Nature, 2005, 438(7068): 685-689.
- [16] OKA H, TAMORI A, KUROKI T, *et al.* Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 1994, 19(1): 61-66.
- [17] HANIF H, ALI M J, SUSHEELA A T, *et al.* Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma[J]. World Journal of Gastroenterology, 2022, 28(2): 216-229.
- [18] XING M T, WANG X Z, KIKEN R A, *et al.* Immunodiagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma (HCC): the first step in detection and treatment[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(11): 6139.
- [19] XU Z J, SHEN J K, PAN X N, *et al.* Predictive value of serum Golgi protein 73 for prominent hepatic necroinflammation in chronic HBV infection[J]. Journal of Medical Virology, 2018, 90(6): 1053-1062.
- [20] GATSELIS N K, ZACHOU K, GIANNOULIS G, *et al.* Serum cartilage oligomeric matrix protein and Golgi protein-73: new diagnostic and predictive tools for liver fibrosis and hepatocellular cancer? [J]. Cancers, 2021, 13(14): 3510.
- [21] YAO M J, WANG L J, LEUNG P S C, *et al.* The clinical significance of GP73 in immunologically mediated chronic liver diseases: experimental data and literature review[J]. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2018, 54(2): 282-294.
- [22] JIN D, TAO J, LI D, *et al.* Golgi protein 73 activation of MMP-13 promotes hepatocellular carcinoma cell invasion[J]. Oncotarget, 2015, 6(32): 33523-33533.
- [23] CHEN X X, WANG Y N, TAO J, *et al.* mTORC1 up-regulates GP73 to promote proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells and growth of xenograft tumors in mice[J]. Gastroenterology, 2015, 149(3): 741-752.e14.
- [24] WANG X L, HE Y, MACKOWIAK B, *et al.* MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases[J]. Gut, 2021, 70(4): 784-795.
- [25] LI X H, WU K C, FAN D M. Serum Golgi phosphoprotein 2 level: a better marker than alpha-fetoprotein for diagnosing early hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2009, 50(1): 325.
- [26] LIU T H, YAO M J, LIU S H, *et al.* Serum Golgi protein 73 is not a suitable diagnostic marker for hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(10): 16498-16506.
- [27] LIU Y J, WANG J Y, YANG R X, *et al.* GP73-mediated secretion of AFP and GP73 promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells[J]. Oncogenesis, 2021, 10(10): 69.
- [28] FANG Y S, WU Q, ZHAO H C, *et al.* Do combined assays of serum AFP, AFP-L3, DCP, GP73, and DKK-1 efficiently improve the clinical values of biomarkers in decision-making for hepatocellular carcinoma? A meta-analysis[J]. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2021, 15(9): 1065-1076.
- [29] 邓志成. MicroRNA-221 在肝细胞癌中作用及其机制研究[D]. 苏州: 苏州大学(DENG Zhicheng. The Role and Mechanism of MicroRNA-221 in Hepatocellular Carcinoma[D]. Suzhou: Soochow University), 2019.

- [30] LI J P, WANG Y P, YU W J, *et al.* Expression of serum miR-221 in human hepatocellular carcinoma and its prognostic significance[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, 406(1): 70-73.
- [31] RONG M H, CHEN G, DANG Y W. Increased miR-221 expression in hepatocellular carcinoma tissues and its role in enhancing cell growth and inhibiting apoptosis *in vitro*[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 21.
- [32] DEYOUNG M P, HORAK P, SOFER A, *et al.* Hypoxia regulates TSC1/2-mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14-3-3 shuttling[J]. *Genes & Development*, 2008, 22(2): 239-251.
- [33] 于艳华, 王颖, 代芳芳, 等. AFP、GP73 及 miR-221 联合检测对于原发性肝细胞癌的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*(YU Yanhua, WANG Ying, DAI Fangfang, *et al.* The diagnostic value of AFP, GP73 and miR-221 in primary hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*), 2020, 24(8): 1235-1237.
- [34] 陈浩宇. miR-26b 和 GP73 联合检测在肝细胞肝癌诊断中的价值[D]. 广州: 广州医科大学(CHEN Haoyu. The Study on the Detection of miR-26b Combined with GP73 in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma[D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University), 2017.
- [35] SAI W L, YAO M, SHEN S J, *et al.* Dynamic expression of hepatic GP73 mRNA and protein and circulating GP73 during hepatocytes malignant transformation[J]. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2020, 19(5): 449-454.
- [36] YE Q H, ZHU W W, ZHANG J B, *et al.* GOLM1 modulates EGFR/RTK cell-surface recycling to drive hepatocellular carcinoma metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(3): 444-458.
- [37] YAN J L, ZHOU B H, GUO L, *et al.* GOLM1 upregulates expression of PD-L1 through EGFR/STAT3 pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2020, 10(11): 3705-3720.
- [38] SKOUDY A, HERNÁNDEZ-MUÑOZ I, NAVARRO P. Pancreatic ductal adenocarcinoma and transcription factors: role of c-Myc[J]. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 2011, 42(2): 76-84.
- [39] LIU Y M, ZHANG X D, ZHOU S N, *et al.* Knockdown of Golgi phosphoprotein 73 blocks the trafficking of matrix metalloproteinase-2 in hepatocellular carcinoma cells and inhibits cell invasion[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 23(4): 2399-2409.
- [40] LIU Y M, ZHOU S N, SHI J Y, *et al.* c-Myc transactivates GP73 and promotes metastasis of hepatocellular carcinoma cells through GP73-mediated MMP-7 trafficking in a mildly hypoxic microenvironment[J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(10): 58.
- [41] LIANG H Y, BLOCK T M, WANG M J, *et al.* Interleukin-6 and oncostatin M are elevated in liver disease in conjunction with candidate hepatocellular carcinoma biomarker GP73[J]. *Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers*, 2012, 11(4): 161-171.
- [42] GARBERS C, APARICIO-SIEGMUND S, ROSE-JOHN S. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition[J]. *Current Opinion in Immunology*, 2015, 34: 75-82.
- [43] LIU L, ZHU J Y, YANG J, *et al.* GP73 facilitates hepatitis B virus replication by repressing the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Journal of Medical Virology*, 2020, 92(12): 3327-3335.
- [44] ZHANG X W, ZHU C L, WANG T C, *et al.* GP73 represses host innate immune response to promote virus replication by facilitating MAVS and TRAF6 degradation[J]. *PLoS Pathogens*, 2017, 13(4): e1006321.
- [45] LIU Y M, HU X Y, LIU S Y, *et al.* Golgi phosphoprotein 73: the driver of epithelial-mesenchymal transition in cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 783860.
- [46] YANG H J, LIU G L, LIU B, *et al.* GP73 promotes invasion and metastasis of bladder cancer by regulating the epithelial-mesenchymal transition through the TGF- $\beta$ 1/Smad2 signalling pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22(3): 1650-1665.
- [47] 沙敏, 王变, 肖丽, 等. miR-212/132 在原发性肝癌患者血清中的表达及其对高尔基体糖蛋白 73 的靶向调控[J]. *中华肝脏病杂志*(SHA Min, WANG Bian, XIAO Li, *et al.* Expression of miR-212 and miR-132 in serum of patients with primary liver cancer and their targeted regulation of GP73[J]. *Chinese Journal of Hepatology*), 2017, 25(12): 920-926.
- [48] 盖晓晨, 汤步富, 刘芳铭, 等. mTOR 负调控 miR-27a 并通过靶向降低 GP73 抑制人肝癌细胞侵袭[J]. *基础医学与临床*(GAI Xiaochen, TANG Bufu, LIU Fangming, *et al.* miR-27a is negatively regulated by mTOR and inhibits liver cancer cell invasion via targeting GP73[J]. *Basic & Clinical Medicine*), 2017, 37(7): 1015-1020.
- [49] ZHAO N, SUN H Z, SUN B C, *et al.* miR-27a-3p suppresses tumor metastasis and VM by down-regulating VE-cadherin expression and inhibiting EMT: an essential role for twist-1 in HCC[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 23091.
- [50] GUO D, LI Y R, CHEN Y F, *et al.* DANCER promotes HCC progression and regulates EMT by sponging miR-27a-3p via ROCK1/LIMK1/COFILIN1 pathway[J]. *Cell Proliferation*, 2019, 52(4): e12628.
- [51] 郑兴, 吴兆红, 陈岗东, 等. miRNA27a 靶向 GOLM1 对非小细胞肺癌生物行为学的影响[J]. *中国免疫学杂志*(ZHENG Xing, WU Zhaohong, CHEN Gangdong, *et al.* Effect of miR-NA27a targeting GOLM1 on biobehavioral of non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Immunology*), 2020, 36(1): 52-56.
- [52] YASUKAWA K, LIEW L C, HAGIWARA K, *et al.* MicroRNA-493-5p-mediated repression of the MYCN oncogene inhibits hepatic cancer cell growth and invasion[J]. *Cancer Science*, 2020, 111(3): 869-880.
- [53] GAILHOUSE L, LIEW L C, YASUKAWA K, *et al.* MEG3-derived miR-493-5p overcomes the oncogenic feature of IGF2-miR-483 loss of imprinting in hepatic cancer cells[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(8): 553.
- [54] ZHAO J L, XU T S, WANG F, *et al.* miR-493-5p suppresses hepatocellular carcinoma cell proliferation through targeting GP73[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 90: 744-751.
- [55] GATSEELIS N K, TORNAI T, SHUMS Z, *et al.* Golgi protein-73: a biomarker for assessing cirrhosis and prognosis of liver disease patients[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2020, 26(34): 5130-5145.
- [56] SAI W L, WANG L, ZHENG W J, *et al.* Abnormal expression of Golgi protein 73 in clinical values and their role in HBV-related hepatocellular carcinoma diagnosis and prognosis[J]. *Hepatitis Monthly*, 2015, 15(12): e32918.
- [57] HU L, JI A J, ZHANG J Z, *et al.* Clinicopathological significance of miR-27b targeting Golgi protein 73 in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2019, 30(2): 186-194.
- [58] HAMAD R S, AL ABDULSALAM N K, ELREFAIY M A, *et al.* Interplay between TGF- $\beta$ 1 and miRNA-122 biomarkers in hepatocellular carcinoma progression in patients with chronic hepatitis C[J]. *Tropical Biomedicine*, 2022, 39(4): 559-568.
- [59] HASSAN M, NASR S M, AMIN N A, *et al.* Circulating liver cancer stem cells and their stemness-associated microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for viral hepatitis-induced liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Non-coding RNA Research*, 2023, 8(2): 155-163.