

# RNAi在原发性肝癌治疗中的研究进展

黄秋林, 于永政

**背景资料**  
有关肝癌的各方面的研究一直是医学的热点和难点。近年来, 随着分子生物学、基因组学及蛋白质组学的发展, 使得肝癌的研究达到了一个新的高度。RNAi作为一种新的工具, 因其特有的高效性、特异性、低毒性, 在肝癌的基因治疗研究中发挥了重要的作用。

黄秋林, 于永政, 南华大学附属第一医院普腹外科 湖南省衡阳市 421001  
湖南省医药卫生科研计划课题资助项目, No. B2005101  
通讯作者: 黄秋林, 421001, 湖南省衡阳市, 南华大学附属第一医院普腹外科. hql107@sina.com  
电话: 0734-8179062  
收稿日期: 2007-08-18 修回日期: 2007-11-05

## Progress in treatment of hepatocarcinoma with RNA interference

Qiu-Lin Huang, Yong-Zheng Yu

Qiu-Lin Huang, Yong-Zheng Yu, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan Province, China  
Supported by: Medical and Healthy Research Project of Hunan Province, No. B2005101  
Correspondence to: Qiu-Lin Huang, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan Province, China. hql107@sina.com  
Received: 2007-08-18 Revised: 2007-11-05

## Abstract

RNA interference (RNAi) is a process that exists widely in eukaryotes. Silencing of a target gene is induced by a double-stranded RNA (dsRNA) at the post-transcription level, partially or fully. This paper is to review the main mechanisms of RNAi and the progress in hepatocarcinoma treatment with RNAi.

**Key Words:** Primary hepatic carcinoma; RNA interference

Huang QL, Yu YZ. Progress in treatment of hepatocarcinoma with RNA interference. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(34): 3592-3597

## 摘要

RNA干扰(RNA interference), 即RNAi, 是一种在真核生物体中广泛存在的通过双链RNA分子在mRNA水平上诱导特异性序列基因表达部分或完全抑制的过程。本文主要对RNAi的机制及其在肝癌研究治疗中的应用作一综述。

**关键词:** 原发性肝癌; RNA干扰

黄秋林, 于永政. RNAi在原发性肝癌治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15(34): 3592-3597  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3592.asp>

## 0 引言

RNA干扰(RNA interference), 是一种在真核生物体中广泛存在的通过双链RNA分子在mRNA水平上诱导特异性序列基因表达部分或完全抑制的过程<sup>[1-2]</sup>, 已经成为研究基因功能、新基因筛选、基因治疗和寻找药物靶点的重要工具。原发性肝癌是全世界最高发的恶性肿瘤之一, 是多因素、多阶段、多基因相互作用的结果, 包括病毒感染、致癌物的作用、癌基因的激活和抑癌基因的失活、细胞的凋亡和增殖调节失控等<sup>[3]</sup>。在其癌变增殖转移等一系列过程中伴随着不同阶段的癌基因或抑癌基因变异, 引起相关因子表达的紊乱。针对这些生物学特性, 已经有许多新型技术应用于肝癌的基因治疗。RNAi因其特有的高效性、特异性、低毒性, 为肝癌基因治疗的研究开辟了一条新的途径。

## 1 RNAi概述

**1.1 RNAi现象的发现** 1995年美国康奈尔大学Guo *et al*在阻断秀丽新小杆线虫(*C.elegans*)中par-1基因表达时发现, 给对照实验组线虫注射正义RNA不但不增加该基因的表达, 反而产生与反义RNA同样的结果即特异性阻断该基因的表达<sup>[4]</sup>。该现象与传统的关于反义RNA的认知出现矛盾。Fire *et al*<sup>[5]</sup>证实, 正义RNA抑制基因表达的现象是由于体外转录的RNA中污染了少量dsRNA而引起, 并发现纯化后的dsRNA具有比正义链或反义链更强的基因沉默效应, 故将这一现象首次称为RNAi。随后陆续在植物如拟南芥、烟草和低等无脊椎动物中发现RNAi效应存在<sup>[6]</sup>, 但在哺乳动物细胞中发现特异性RNAi的过程颇为曲折。早期研究者采用较长序列的dsRNA总是导致基因的非特异性抑制, 以致认为在哺乳动物细胞中不能以RNAi技术诱导特

异性基因抑制<sup>[7-8]</sup>。2001年, Elbashir *et al*<sup>[9]</sup>将人工合成的19-21 nt的siRNA通过阳离子脂质体转入人胚肾293细胞和HeLa细胞, 成功地在哺乳动物细胞产生了特异性的基因沉默, 解决了长片段dsRNA在哺乳动物细胞内引起非特异性干扰的问题。从此RNAi技术得以广泛应用于哺乳动物和人类细胞研究。

**1.2 RNAi的机制** 在RNAi过程中, 内源性或外源性dsRNA被dsRNA特异性核酸内切酶(dsRNA specific endonuclease, Dicer)切割成约21-23 nt的由正义序列和反义序列组成的小干扰RNA, 即siRNA。siRNA中的反义序列指导形成一种核蛋白体, 被称为RNA诱导的沉默复合物(RNA induced silencing complex, RISC)。以此作为模板识别靶mRNA, 然后通过碱基互补配对的原则, mRNA与siRNA进行结合; 同时RISC切割靶mRNA分子中与siRNA反义序列互补的区域, 导致其降解, 阻断相应基因的表达<sup>[10-11]</sup>。siRNA还可作为一种特殊引物, 在RNA依赖RNA聚合酶(RNA dependent RNA polymerase, RdRp)作用下, 以靶mRNA为模板合成dsRNA。后者再次被Dicer切割成siRNA, 新生成的siRNA又可进入上述循环。这一过程称为RNAi的放大效应。新生成的dsRNA被反复合成与降解, 不断产生大量新的siRNA, 从而使靶mRNA渐进性减少, 有效抑制靶向基因蛋白质或多肽合成, 呈现基因沉默现象<sup>[12]</sup>。与其他基因敲除技术相比, RNAi技术因其高度的序列特异性、基因沉默的高效性以及对细胞的低干扰性等优点而成为基因功能研究, 肿瘤预防和治疗的重要工具<sup>[13-16]</sup>。

## 2 RNAi在肝癌研究中的进展

肝癌与肝炎病毒感染密切相关。因此采用RNAi技术不仅可以干扰肝炎病毒复制, 也使清除肝炎病毒成为可能, 从而为慢性肝炎向肝癌的演变提供了新的防治手段。

乙型肝炎病毒感染是肝癌病因学的主要因素。Weinberg *et al*<sup>[17]</sup>为了进一步研究RNAi对HBV病毒的抑制, 设计了靶向HBV病毒保守开放读码框, 他的能转录长发夹RNA的含有两个U6启动子的载体, 结果显示在转染的细胞中以及体外应用大鼠模型中表达长发夹RNA的载体的减低了70%-90%病毒的复制, 而没有发现干扰素途径。近年来, 人们发现了HBV基因编码17 kDa的多功能蛋白, 命名为x蛋白, 也称为HBx-Ag, 是病毒基因组转录所必需, 经常在人的肝癌

细胞中检测到其表达, 能影响肝癌形成和发展的多个环节, 与慢性HBV感染者发展为肝癌密切相关。Chan *et al*<sup>[18]</sup>构建了靶向HBx的小发夹载体并研究了他对PLC/PRF/5肝癌细胞增殖和凋亡的影响。结果显示RNAi可以抑制HBx mRNA及HBx蛋白的表达, 抑制率为50%-95%, 并可以明显的抑制细胞的增殖以及大鼠体内肿瘤的生长。因此认为HBx在肿瘤形成和抗凋亡方面具有重要的作用。

除了乙型病毒性肝炎之外, 还有一些对丙肝的研究<sup>[19-21]</sup>。这些研究为我们从病因上预防肝癌的发生有很重要的参考意义。

## 3 RNA干扰在肝癌治疗中的应用

肝癌的发生、发展是多因素、多阶段、多基因相互作用的结果, 包括病毒感染、致癌物的作用、癌基因的激活和抑癌基因的失活、细胞的凋亡和增殖调节失控等。通过RNAi技术作用于肝癌的发生、发展的各个相关因素, 多个阶段中其重要作用的物质, 调节各个基因间的相互作用是目前RNAi治疗肝癌的主要方向。根据RNAi作用, 主要有以下几个方面的应用。

**3.1 增殖相关基因的RNA** 肝癌发生与肝细胞的增殖调节失控有关。肝细胞增殖活性的持续升高是导致肝脏损害并最终发生肝癌的重要危险因素之一。细胞增殖导致的DNA突变得以保留, 并迅速克隆性扩张, 最后导致肝癌的发生<sup>[22]</sup>。通过RNAi敲除与肝癌增殖相关的因子, 可在一定程度抑制肝癌细胞的增殖。

Salvi *et al*<sup>[23]</sup>通过RNAi方式敲除了尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase type plasminogen activator, uPA)在肝癌细胞中的表达后, 能明显抑制荷瘤裸鼠体内肿瘤的生长。因此发现u-PA与细胞的增殖有很重要的关系, 并认为u-PA有可能作为肝癌治疗的分子靶点。sFRP1(secreted frizzled-related proteins)是一种分泌型糖蛋白, 他可能与受体竞争结合Wnt蛋白, 或直接与Wnt蛋白结合, 由此阻断了Wnt信号传导通路, Shih *et al*<sup>[24]</sup>在β细胞骨架蛋白缺乏的细胞系中使用RNAi的手段阻断sFRP1的表达从而刺激Wnt信号传导通路, 并促进细胞的增殖, 干扰SFRP1的表达, 来研究其对肝癌细胞增殖的影响。Huang *et al*<sup>[25]</sup>使用RNAi抑制HepG2, Hep3B和HuH-7细胞中DLK1(delta-like 1 homolog)的表达, 进而观察到这些肿瘤细胞的生长, 克隆形成和致瘤性也被明显抑制, 并指出DLK1具有促进肿瘤形成

**研发前沿**  
RNAi目前主要处于细胞水平的研究, 也有少数体内研究以及临床研究, 并取得了一定的进展。但是受肿瘤发病机制、基因导入细胞的策略、体外给药, 以及RNAi机制等研究的限制, RNAi目前主要作为一种研究基因的功能及信号传导通路

**相关报道**  
VEGF是肿瘤治疗一个重要靶点。国内外研究人员已经使用RNAi方法降低了宫颈癌、卵巢癌、胃癌、结肠癌、视网膜母细胞瘤以及乳腺癌等恶性肿瘤中VEGF的表达,并一定程度的抑制了肿瘤的生长。

的作用。因此通过RNAi可以发现促肝癌细胞增殖的基因并抑制其表达,加速肝癌治疗的进程。

**3.2 凋亡相关基因的RNAi** 细胞凋亡(apoptosis),是在细胞内和细胞外因子的严格控制下,经过多种途径的信号传递,导致体细胞产生一系列形态和生物化学方面的改变而引起的细胞程序性死亡,是细胞衰老和死亡过程的主要形式。凋亡机制失活导致的癌细胞无限制增殖是HCC发生的重要发病机制之一。细胞凋亡的相关调控基因包括促进细胞凋亡的基因和抑制细胞凋亡的基因两大类。凋亡促进基因包括野生型*P53*、*ICE*、*TGF $\beta$* 、*Fas*、*C-myc*、*Ced-3*、*Ced-4*、*Bax*等,凋亡抑制基因包括*Bcl-2*、*Rb*、*ced-9*、突变型*P53*等<sup>[26]</sup>。而这些基因通过不同的途径控制肝癌细胞的凋亡。通过RNAi技术控制这些基因的功能是重要的研究方向。国内外研究人员通过RNAi手段抑制了在凋亡的信号转导中起重要作用的细胞内外因子,为RNAi调控肝癌细胞的凋亡提供了实验依据。*Bcl-xL*是*Bcl-2*家族成员之一。*Li et al*<sup>[27]</sup>在研究IFN- $\gamma$ /LIGHT介导细胞凋亡信号通路机制的同时,通过RNAi手段阻断Hep3B细胞中*Bcl-XL*的过表达,发现在Hep3B细胞中*Bcl-XL*的过表达能增强对IFN- $\gamma$ /LIGHT介导凋亡的抵抗,*Bcl-XL*的下调则减弱这种抵抗。基于上述发现,他认为高表达*Bcl-XL*的肝癌可选择更好的治疗策略。*Sirach et al*<sup>[28]</sup>使用RNAi的方法在体外明显抑制了*KLF6* (Kruppel-like factor)的表达,并使细胞处于G<sub>1</sub>期,并发现*KLF6*的沉默可导致*P53*的上调和*Bcl-xL*的抑制,表明*KLF6*是肝癌细胞逃避凋亡的重要因子。

**3.3 侵袭及转移相关基因的RNAi** 侵袭及转移是恶性肿瘤的重要生物学特性。遏制恶性肿瘤的侵袭和转移,就可以大大降低肿瘤的恶性程度。一些细胞内外因子与恶性肿瘤细胞的侵袭和转移有着重要的联系。通过RNAi技术来抑制这些因子的表达是肝癌治疗的一个理想方向。

*CCR1* (C-C Chemokine receptor 1)在白细胞向炎症处聚集中起重要作用。肿瘤细胞的转移同白细胞的转运有许多相同的地方,而*CCR1*在肝癌细胞和组织内高表达,其具体功能还不明确。*Wu et al*<sup>[29]</sup>在研究中发现microRNA介导的RNAi能沉默人肝癌细胞系HCCLM3中*CCR1*的表达,并且检测了沉默掉*CCR1*的HCCLM3细胞的侵袭和增殖能力,发现*CCR1*表达的明显下调能抑制HCCLM3细胞的侵袭力,但是对细胞的

增殖影响不大。这些发现表明*CCR1*在HCCLM3的侵袭中有重要的作用,可能*CCR1*将成为肝癌治疗新的靶点。*MEK/ERK*引起的级联反应是肝癌转移和侵袭的重要机制之一。而事实证明*MAPK*是控制肝癌细胞转移和侵袭的主要信号传导通路。*Bessard et al*<sup>[30]</sup>通过使用丝裂霉素c和RNAi介导的*ERK2*的抑制,控制了细胞的转移,并使用RNAi特异地抑制了*uPAR*的表达,完全抑制了肝癌的转移。因此,*Bessard et al*认为*uPAR*和/或*MEK/ERK/S6K*的RNAi是将来治疗肝癌侵袭的重要方法。*Zhu et al*<sup>[31]</sup>通过化学合成的siRNA敲除了肝癌细胞内骨桥蛋白的表达,并发现mRNA和蛋白在HCC-LM3细胞的表达分别抑制了79%和81%,且转染了siRNA的HCC-LM3细胞的体外克隆及转移的数目均明显减低。

**3.4 癌基因的RNAi** 目前,尽管一些肝癌的抑癌基因已经被鉴定,如*P53*和*PI6*(*INK4A*),并明确了他们在肝癌中的特异性失活,但是在肝癌发生中特异性激活的癌基因却少见报道。*Higashitsuji et al*<sup>[32]</sup>应用消减杂交法在人肝细胞癌组织高表达的基因中筛选出一条编码重复gankyrin序列的新基因,命名为gankyrin。*杨绍旭 et al*<sup>[33]</sup>通过RNAi抑制了肝癌细胞株HepG2中gankyrin的表达,表明在HepG2细胞中抑制gankyrin的表达可有效抑制细胞生长并导致细胞周期的阻滞,认为利用RNAi抑制gankyrin的表达可能会成为一种有效的肝癌基因治疗手段。

**3.5 肿瘤相关抗原的RNAi** 肿瘤抗原可分为肿瘤特异性抗原和肿瘤相关抗原,但肝癌的肿瘤特异性抗原至今仍未发现和分离成功。目前的肿瘤抗原都是肿瘤相关抗原,主要有甲胎蛋白、乙肝病毒表面抗原、黑素瘤抗原等。抑制这些抗原的产生可在一定程度上抑制肿瘤的发生和生长<sup>[34]</sup>。

*AFP*是哺乳动物胚胎期由肝及卵黄囊合成的胚胎期血清蛋白。在成年期,主要来源于内胚层恶性肿瘤,如肝癌、胃癌和性腺肿瘤等。*AFP*在HCC组织中的阳性率为44%-70%。*Wang et al*<sup>[35]</sup>成功构建了pSilencer3.0-H1-AFP载体并将其转染SMMC-7721细胞。通过实时RT-PCR、免疫检测、MTT以及细胞流式等方法进行了相关检测,发现pSilencer3.0-H1-AFP载体下调了*AFP*的表达,约为34%,并抑制了SMMC-7721细胞的增殖,但是并未引起明显的凋亡。乙肝病毒表面抗原(HBsAg)是乙型肝炎病毒包膜蛋白中的主要蛋白。血液HBsAg阳性者比HBsAg阴性者其肝癌发病率高100

倍,在某种意义上可称之为肝癌的“肿瘤相关抗原”<sup>[36]</sup>。HBx的特异敲除能明显抑制细胞的生长和肿瘤模型中肿瘤的发生<sup>[18]</sup>。

**3.6 生长因子及其受体相关基因的RNAi** 细胞生长因子及其受体与肝癌发生、发展有一定的关系。这些生长因子主要有:肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)及其受体C-met, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体VEGF-R, 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF), 转化生长因子(transforming growth factor, TGF), 胰岛素生长因子(insulin-like growth factor, IG)<sup>[37]</sup>。肝细胞生长因子HGF最早是从肝部分切除的大鼠血清中分离得到,并被证实是一种很强的刺激肝细胞增殖的分裂原。其受体c-Met主要在各种上皮细胞中表达, HGF/c-Met信号传导系统在肝细胞癌的侵袭和转移中发挥着重要作用<sup>[38]</sup>。Salvi *et al*<sup>[39]</sup>通过RNAi抑制了c-Met的表达,进而抑制了SKHep1C3细胞的转移。VEGF是具有强大的刺激血管生成能力的一种生长因子,可增加微血管的通透性,刺激内皮细胞分裂以及增加组织因子和一些蛋白酶的产生,在肝癌的发生、发展、转移中起促进作用<sup>[40]</sup>。研究者已经使用RNAi方法降低了宫颈癌<sup>[41]</sup>、卵巢癌<sup>[42]</sup>、胃癌<sup>[43]</sup>、结肠癌<sup>[44]</sup>、视网膜母细胞瘤<sup>[45]</sup>以及乳腺癌<sup>[46]</sup>等恶性肿瘤中VEGF的表达,并在一定程度上抑制了肿瘤的生长。但目前尚无通过RNAi手段抑制肝癌细胞中VEGF及其受体表达的报道。

**3.7 MDR相关基因的RNAi** 化疗仍是肝癌综合治疗的重要手段之一。但是肿瘤的多药耐药性成为化疗的障碍<sup>[47]</sup>,其中MDR1基因及其产物的过度表达是多耐药的重要机制之一<sup>[48]</sup>。胡礼仪 *et al*<sup>[49]</sup>构建了针对多药耐药基因MDR1的pshRNA-MDR1重组质粒,转染肝癌耐药细胞株Bel-7402/R,结果明显地抑制了MDR1 mRNA的表达。

## 4 结论

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤之一,居我国癌症发病率的第二位<sup>[50]</sup>,每年约有13万人死于肝癌,并且近些年来其发病率和死亡率有逐年升高的趋势。由于其具有侵袭性强、易复发、转移等生物学特性,目前手术、放疗、化疗等治疗办法虽然不断提高,但效果仍不佳。因此有关

肝癌的各方面的研究一直是医学的热点和难点。近年来,随着分子生物学、基因组学及蛋白质组学的发展,使得肝癌的研究治疗达到了一个新的高度。RNAi作为一种新的工具,因其特有的高效性、特异性、低毒性,在肝癌的基因治疗的研究中发挥了重要的作用。

RNAi目前主要处于细胞水平的研究。也有少数体内研究以及临床研究,并取得了一定的进展。但是受肿瘤发病机制,基因导入细胞的策略,体外给药,以及RNAi机制等研究的限制, RNAi目前主要作为一种研究基因的功能及信号传导通路的工具。相信随着肿瘤发病及RNAi机制的深入研究,基因导入及体外给药策略的完善, RNAi一定会在肿瘤的治疗研究中发挥其重要作用。

## 5 参考文献

- 1 Matzke M, Matzke AJ, Kooter JM. RNA: guiding gene silencing. *Science* 2001; 293: 1080-1083
- 2 Verma NK, Dey CS. RNA-mediated gene silencing: mechanisms and its therapeutic applications. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 395-404
- 3 Feitelson MA, Sun B, Satioglu Tufan NL, Liu J, Pan J, Lian Z. Genetic mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 2002; 21: 2593-2604
- 4 Guo S, Kemphues KJ. par-1, a gene required for establishing polarity in *C. elegans* embryos, encodes a putative Ser/Thr kinase that is asymmetrically distributed. *Cell* 1995; 81: 611-620
- 5 Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391: 806-811
- 6 Aravin AA, Klenov MS, Vagin VV, Rozovskii IaM, Gvozdev VA. Role of double-stranded RNA in eukaryotic gene silencing. *Mol Biol (Mosk)* 2002; 36: 240-251
- 7 Sui G, Soohoo C, Affar el B, Gay F, Shi Y, Forrester WC, Shi Y. A DNA vector-based RNAi technology to suppress gene expression in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 5515-5520
- 8 Myslinski E, Amé JC, Krol A, Carbon P. An unusually compact external promoter for RNA polymerase III transcription of the human H1RNA gene. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: 2502-2509
- 9 Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature* 2001; 411: 494-498
- 10 McManus MT, Sharp PA. Gene silencing in mammals by small interfering RNAs. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 737-747
- 11 Ketting RF, Fischer SE, Bernstein E, Sijen T, Hannon GJ, Plasterk RH. Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in developmental timing in *C. elegans*. *Genes Dev* 2001; 15: 2654-2659
- 12 Hannon GJ. RNA interference. *Nature* 2002; 418:

## 应用要点

本文对RNAi在肝癌研究中的应用进行了简练、全面、细致的叙述,并对其在肝癌研究中最新应用进行了较系统的分类,为进行此方面研究的人员提供了较全面的信息。

同行评价  
本文具有较好的  
科学性、创新性和  
可读性。

- 244-251
- 13 Tan FL, Yin JQ. RNAi, a new therapeutic strategy against viral infection. *Cell Res* 2004; 14: 460-466
- 14 Pomerantz RJ. RNA interference: a potential novel therapeutic combating HIV-1 in the central nervous system. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2004; 52: 401-409
- 15 Yano J, Hirabayashi K, Nakagawa S, Yamaguchi T, Nogawa M, Kashimori I, Naito H, Kitagawa H, Ishiyama K, Ohgi T, Irimura T. Antitumor activity of small interfering RNA/cationic liposome complex in mouse models of cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7721-7726
- 16 Lee NS, Dohjima T, Bauer G, Li H, Li MJ, Ehsani A, Salvaterra P, Rossi J. Expression of small interfering RNAs targeted against HIV-1 rev transcripts in human cells. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 500-505
- 17 Weinberg MS, Ely A, Barichievy S, Crowther C, Mufamadi S, Carmona S, Arbuthnot P. Specific inhibition of HBV replication in vitro and in vivo with expressed long hairpin RNA. *Mol Ther* 2007; 15: 534-541
- 18 Chan DW, Ng IO. Knock-down of hepatitis B virus X protein reduces the tumorigenicity of hepatocellular carcinoma cells. *J Pathol* 2006; 208: 372-380
- 19 Arbuthnot P, Longshaw V, Naidoo T, Weinberg MS. Opportunities for treating chronic hepatitis B and C virus infection using RNA interference. *J Viral Hepat* 2007; 14: 447-459
- 20 Chevalier C, Saulnier A, Benureau Y, Fléchet D, Delgrange D, Colbère-Garapin F, Wychowski C, Martin A. Inhibition of hepatitis C virus infection in cell culture by small interfering RNAs. *Mol Ther* 2007; 15: 1452-1462
- 21 Smith RM, Smolic R, Volarevic M, Wu GY. Positional effects and strand preference of RNA interference against hepatitis C virus target sequences. *J Viral Hepat* 2007; 14: 194-212
- 22 Park YN, Chae KJ, Kim YB, Park C, Theise N. Apoptosis and proliferation in hepatocarcinogenesis related to cirrhosis. *Cancer* 2001; 92: 2733-2738
- 23 Salvi A, Arici B, Alghisi A, Barlati S, De Petro G. RNA interference against urokinase in hepatocellular carcinoma xenografts in nude mice. *Tumour Biol* 2007; 28: 16-26
- 24 Shih YL, Hsieh CB, Lai HC, Yan MD, Hsieh TY, Chao YC, Lin YW. SFRP1 suppressed hepatoma cells growth through Wnt canonical signaling pathway. *Int J Cancer* 2007; 121: 1028-1035
- 25 Huang J, Zhang X, Zhang M, Zhu JD, Zhang YL, Lin Y, Wang KS, Qi XF, Zhang Q, Liu GZ, Yu J, Cui Y, Yang PY, Wang ZQ, Han ZG. Up-regulation of DLK1 as an imprinted gene could contribute to human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1094-1103
- 26 Geijsen N, Horoschak M, Kim K, Gribnau J, Eggan K, Daley GQ. Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature* 2004; 427: 148-154
- 27 Li J, Shen F, Wu D, Wei LX, Wang YZ, Shi LH, Zou Y, Wu MC. Expression level of Bcl-XL critically affects sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to LIGHT-enhanced and interferon-gamma-induced apoptosis. *Oncol Rep* 2007; 17: 1067-1075
- 28 Sirach E, Bureau C, Péron JM, Pradayrol L, Vinel JP, Buscail L, Cordelier P. KLF6 transcription factor protects hepatocellular carcinoma-derived cells from apoptosis. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1202-1210
- 29 Wu X, Fan J, Wang X, Zhou J, Qiu S, Yu Y, Liu Y, Tang Z. Downregulation of CCR1 inhibits human hepatocellular carcinoma cell invasion. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355: 866-871
- 30 Bessard A, Fremin C, Ezan F, Coutant A, Baffet G. MEK/ERK-dependent uPAR expression is required for motility via phosphorylation of P70S6K in human hepatocarcinoma cells. *J Cell Physiol* 2007; 212: 526-536
- 31 Zhu XQ, Ye QH, Lei KF, Chen J, Qin LX. Knocking down osteopontin expression by specific siRNA reduces the in vitro invasiveness of human hepatocellular carcinoma cells. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2006; 28: 404-407
- 32 Higashitsuji H, Itoh K, Nagao T, Dawson S, Nonoguchi K, Kido T, Mayer RJ, Arii S, Fujita J. Reduced stability of retinoblastoma protein by gankyrin, an oncogenic ankyrin-repeat protein overexpressed in hepatomas. *Nat Med* 2000; 6: 96-99
- 33 杨绍旭, 窦科峰, 路凡, 卢兹凡. ShRNA抑制gankyrin基因在肝癌细胞中表达的研究. *中国医师杂志* 2005; 7: 1297-1299
- 34 Butterfield LH. Immunotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S232-S241
- 35 Wang YS, Ma XL, Qi TG, Liu XD, Meng YS, Guan GJ. Downregulation of alpha-fetoprotein siRNA inhibits proliferation of SMMC-7721 cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6053-6055
- 36 Gotsman I, Israeli D, Alper R, Rabbani E, Engelhardt D, Ilan Y. Induction of immune tolerance toward tumor-associated-antigens enables growth of human hepatoma in mice. *Int J Cancer* 2002; 97: 52-57
- 37 Mohr L. Hepatocellular carcinoma: novel therapeutic approaches. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2007; 96: 553-562
- 38 Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, Chan AM, Kmiecik TE, Vande Woude GF, Aaronson SA. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science* 1991; 251: 802-804
- 39 Salvi A, Arici B, Portolani N, Giulini SM, De Petro G, Barlati S. In vitro c-met inhibition by antisense RNA and plasmid-based RNAi down-modulates migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 2007; 31: 451-460
- 40 Pang R, Poon RT. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2006; 242: 151-167
- 41 Ng G, Winder D, Muralidhar B, Gooding E, Roberts I, Pett M, Mukherjee G, Huang J, Coleman N. Gain and overexpression of the oncostatin M receptor occur frequently in cervical squamous cell carcinoma and are associated with adverse clinical outcome. *J Pathol* 2007; 212: 325-334
- 42 Zhang L, Yang N, Mohamed-Hadley A, Rubin SC, Coukos G. Vector-based RNAi, a novel tool for isoform-specific knock-down of VEGF and anti-angiogenesis gene therapy of cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303: 1169-1178
- 43 周慧聪, 亢春彦, 张艳, 李继昌. VEGF-C基因靶向RNA干扰重组表达载体的构建和表达. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1549-1553
- 44 Kim WJ, Christensen LV, Jo S, Yockman JW, Jeong JH, Kim YH, Kim SW. Cholesteryl oligoarginine

- delivering vascular endothelial growth factor siRNA effectively inhibits tumor growth in colon adenocarcinoma. *Mol Ther* 2006; 14: 343-350
- 45 Jia RB, Zhang P, Zhou YX, Song X, Liu HY, Wang LZ, Luo M, Lu J, Ge SF, Fan XQ. VEGF-targeted RNA interference suppresses angiogenesis and tumor growth of retinoblastoma. *Ophthalmic Res* 2007; 39: 108-115
- 46 Sun P, Gao J, Liu YL, Wei LW, Wu LP, Liu ZY. RNA interference (RNAi)-mediated vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) reduction interferes with lymphangiogenesis and enhances Epirubicin sensitivity of breast cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2007
- 47 Ford JM, Hait WN. Pharmacology of drugs that alter multidrug resistance in cancer. *Pharmacol Rev* 1990; 42: 155-199
- 48 Grudé P, Conti F, Mennezier D, Louvel A, Houssin D, Weill B, Calmus Y. MDR1 gene expression in hepatocellular carcinoma and the peritumoral liver of patients with and without cirrhosis. *Cancer Lett* 2002; 186: 107-113
- 49 胡礼仪, 周新, 张有顺, 戴宗晴, 黄玲, 王菊. 载体介导的RNA干扰技术抑制肝癌耐药细胞MDR1表达的研究. *肿瘤防治杂志* 2004; 11: 1158-1162
- 50 吴孟超. 肝癌外科治疗的近期进展. *中国普外基础与临床杂志* 2006; 13: 125-128

编辑 程剑侠 电编 李军亮

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 欢迎订阅 2008 年《世界华人消化杂志》

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003年百种中国杰出学术期刊、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊,《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》, 俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录.

《世界华人消化杂志》报道消化疾病的评论及临床和基础研究, 包括消化肿瘤学、消化感染病学、消化内科学、消化外科学、消化内镜学、消化影像学、消化介入治疗学、消化中医药、中西医结合学、消化基础研究、消化病理学、消化循证医学等内容.

《世界华人消化杂志》2008年由北京报刊发行局发行, 国际标准刊号 ISSN 1009-3079, 国内统一刊号 CN 14-1260/R, 邮发代号82-262, 出版日期每月8, 18, 28日, 月价72.00, 年价864元. 欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅. 联系地址: 100023, 北京市2345信箱. 联系电话: 010-85381901-638; 传真: 010-85381893; E-mail: wcjd@wjgnet.com; <http://www.wjgnet.com>.