·肝脏肿瘤·

DOI：10.12449/JCH240918

AU富集元件结合因子1（AUF1）在肝细胞癌中的表达及预后评估价值

段　愿[1]，张　婷[2]，张　婧[3]，关贵文[2]，王竞州[1]，陈香梅[1,2]

1 石河子大学医学院新疆地方与民族高发病教育部重点实验室，新疆 石河子 832003

2 北京大学基础医学院病原生物学系，北京 100191

3 首都医科大学附属北京同仁医院检验科，北京 100730

通信作者：陈香梅，xm_chen6176@bjmu.edu.cn（ORCID：0000-0003-0302-6866）；王竞州，neil_wjz@163.com（ORCID：0000-0002-7490-8076）

摘要：目的　探究AU富集元件RNA结合蛋白1（AUF1）对肝癌细胞增殖、凋亡、迁移能力的影响及可能机制，阐明AUF1在肝细胞癌（HCC）进展中发挥的作用及分子机制。**方法**　利用UALCAN和TCGA-HCC数据库分析AUF1在泛癌中的表达以及AUF1表达水平与HCC患者临床病理学特征和预后的相关性；利用CCK-8、细胞凋亡、Transwell小室迁移等实验在细胞水平探究AUF1的功能；利用RNA-seq分析AUF1敲减后肝癌细胞转录组变化。计量资料两组间比较采用*t*检验，Kaplan-Meier法绘制生存曲线，Log-rank检验评估生存率差异。**结果**　相较于正常组织，AUF1的mRNA和蛋白水平在多种肿瘤组织中呈异常表达（*P*值均<0.05）。AUF1的mRNA水平与HCC恶性程度以及早期肝癌的不良预后呈正相关（*P*值均<0.05）。与对照组相比，过表达外源AUF1促进肝癌细胞的增殖、抑制肝癌细胞的凋亡及迁移。而AUF1敲减则抑制肝癌细胞增殖、促进肝癌细胞凋亡及迁移。RNA-seq分析发现，AUF1敲减主要影响Wnt/β-cateinin通路，并下调β-catenin蛋白水平。**结论**　AUF1的异常表达与早期肝癌的预后有关，AUF1的促癌作用可能与其激活Wnt信号通路有关。

关键词：癌，肝细胞；核不均一核糖核蛋白D；Wnt信号通路

基金项目：国家自然科学基金面上项目（81572366）；石河子大学青年创新培育人才项目（CXPY202311）

Expression of AU-rich element RNA-binding factor 1 in hepatocellular carcinoma and its value in prognostic evaluation

DUAN Yuan[1], *ZHANG Ting*[2], *ZHANG Jing*[3], *GUAN Guiwen*[2], *WANG Jingzhou*[1], *CHEN Xiangmei*[1,2]. (*1. Key Laboratory of Xinjiang Endemic and Ethnic Diseases, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832003, China; 2. Department of Medical Microbiology and Parasitology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China*)

Corresponding authors: CHEN Xiangmei, xm_chen6176@bjmu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-0302-6866); WANG Jingzhou, neil_wjz@163.com (ORCID: 0000-0002-7490-8076)

Abstract: Objective　To investigate the effect of AU-rich element RNA-binding factor 1 (AUF1) on the proliferation, apoptosis, and migration abilities of hepatocellular carcinoma (HCC) cells and possible mechanisms, and to clarify the role and molecular mechanism of AUF1 in the progression of HCC. **Methods**　The UALCAN and TCGA-HCC databases were used to analyze the expression of AUF1 in pan-cancer and investigate the association of the expression level of AUF1 with the clinicopathological features and prognosis of HCC patients. CCK-8 assay, cell apoptosis assay, and Transwell chamber assay were used to investigate the function of AUF1 at the cellular level, and RNA-seq assay was used to investigate transcriptome changes in HCC cells after AUF1 knockdown. The *t*-test was used for comparison of continuous data between two groups; the Kaplan-Meier method was used to

plot survival curves, and the log-rank test was used for comparison of survival rates. **Results** There were abnormal mRNA and protein expression levels of AUF1 in various tumor tissues compared with normal tissue ($P<0.05$). The mRNA expression level of AUF1 was positively correlated with the degree of HCC malignancy and the poor prognosis of early-stage HCC ($P<0.05$). Compared with the control group, the overexpression of exogenous AUF1 in HCC cells promoted the proliferation of HCC cells and inhibited the apoptosis and migration of HCC cells, while AUF1 knockdown inhibited HCC cell proliferation and promoted the apoptosis and migration of HCC cells. The RNA-seq analysis showed that AUF1 knockdown mainly affected the Wnt/β-catenin pathway and downregulated the protein expression level of β-catenin. **Conclusion** The abnormal expression of AUF1 is associated with the prognosis of early-stage HCC, and AUF1 may exert an oncogenic effect by activating the Wnt signaling pathway.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Heterogeneous-Nuclear Ribonucleoprotein D; Wnt Signaling Pathway

Research funding: National Natural Science Foundation of China (General Program) (81572366); Youth Innovation and Talent Cultivation Project of Shihezi University (CXPY202311)

原发性肝癌是目前全球第六大常见癌症,也是导致癌症相关死亡的第三大常见原因[1],其中肝细胞癌(HCC)占75%~85%。由于HCC发病隐匿,进展迅速,高达80%的HCC患者在首次诊断时已处于中晚期,5年生存率不足15%[2]。因此,亟需探明HCC发生发展的分子机制,为HCC早期诊断和精准治疗提供靶点。AU富集元件结合因子1(AU-rich element RNA-binding factor 1, AUF1)是真核细胞中重要的转录后调节因子[3]。AUF1通过与mRNA的AU元件富集区结合,调控多种mRNA的稳定性及翻译,其异常表达与炎症、衰老、发育异常和心血管疾病等密切相关[4-6]。AUF1也是一种潜在的致癌因子,在多种肿瘤的发生发展中发挥重要作用[7-8],但AUF1在肿瘤发生发展中的作用机制尚未完全阐明。本研究利用UALCAN和TCGA-HCC数据库分析AUF1在包括HCC在内的多种肿瘤组织中的表达以及AUF1表达与HCC患者预后的相关性,并分析AUF1对肝癌细胞增殖、凋亡、迁移能力的影响及可能机制,以期为阐明AUF1在HCC进展中发挥的作用及分子机制提供依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂 siAUF1和对照siNC购自广州锐博生物;pCDH-AUF1及对照质粒(pCDH)为本实验室构建保存;细胞DMEM培养基、胎牛血清和胰蛋白酶购自美国Gibco公司;转染试剂Lipo fectamine™ RNAiMAX Transfection Reagent、Lipo fectamine™ 2000试剂购自美国Invitrogen公司;鼠抗E-cadherin购自美国BD transduction laboratories公司;鼠抗N-cadherin购自美国Santa Cruz公司;兔抗AUF1抗体和兔抗β-cateinin购自英国Abcam公司;鼠抗人β-tubulin抗体和蛋白定量试剂购自北京普利莱公司;兔抗β-actin购自美国CST公司;CCK-8试剂盒、Annexin V-FITC试剂盒购自日本Dojindo公司。

1.2 肝癌细胞系 HepG2细胞购自美国ATCC细胞库,Huh7和Huh1细胞购自中国科学院上海细胞库。使用含有10%胎牛血清、100 U/mL青霉素、链霉素的DMEM培养基于37 ℃,5% CO_2的培养箱中培养,待细胞融合度达约80%时,用0.25%胰蛋白酶进行消化传代,取生长至对数期的细胞用于实验研究。

1.3 生物信息学分析 采用UALCAN数据库分析AUF1在泛癌中的表达[9-10];采用TCGA-HCC数据库分析AUF1表达与HCC患者临床病理特征及预后的相关性。

1.4 细胞转染实验 转染前24 h进行细胞传代并计数,按照3.5×10^5个/孔将细胞接种于6孔板中。按照Lipo fectamine™ RNAiMAX Transfection Reagent的说明书,将siAUF1或对照siNC转染至HepG2、Huh7或Huh1细胞中。pCDH-AUF1和对照质粒按照Lipo fectamine™ 2000说明书进行转染。转染4~6 h后,更换为新鲜的DMEM完全培养基继续培养,并于转染48 h后收集细胞,用于后续实验研究。

1.5 Western Blot检测 收集细胞沉淀,加入RIPA裂解液进行细胞裂解,使用BCA法测定蛋白浓度。SDS-PAGE电泳分离蛋白,转移至PVDF膜,5%脱脂牛奶室温封闭,4 ℃孵育一抗过夜。室温孵育二抗1 h。用美国LI-COR公司Odyssey双色红外激光成像系统采集图像,使用β-tubulin或β-actin作为内参。

1.6 CCK-8实验 在96孔板上以8×10^3细胞/孔的密度接种细胞。每组设置6个复孔。分别在接种后的0、1、2、3、4、5天在每孔加入含有10 μL CCK-8的100 μL培养基,37 ℃孵育1 h。在450 nm波长下测量吸光度,根据吸光度绘制生长曲线。

1.7 Transwell迁移实验 取得转染24 h后的细胞悬液,PBS清洗去除血清,再用无血清DMEM培养基重悬细胞,将其均匀加入小室中(5×10^3/200 μL)。在24孔板

中加入600 μL含10% FBS的DMEM培养基，镊子夹取小室平稳放入其中，培养36 h。PBS清洗小室及24孔板，经固定、染色后，去除小室中残留的水分及未穿过小室聚碳酸酯膜的细胞。风干，显微镜下拍照。

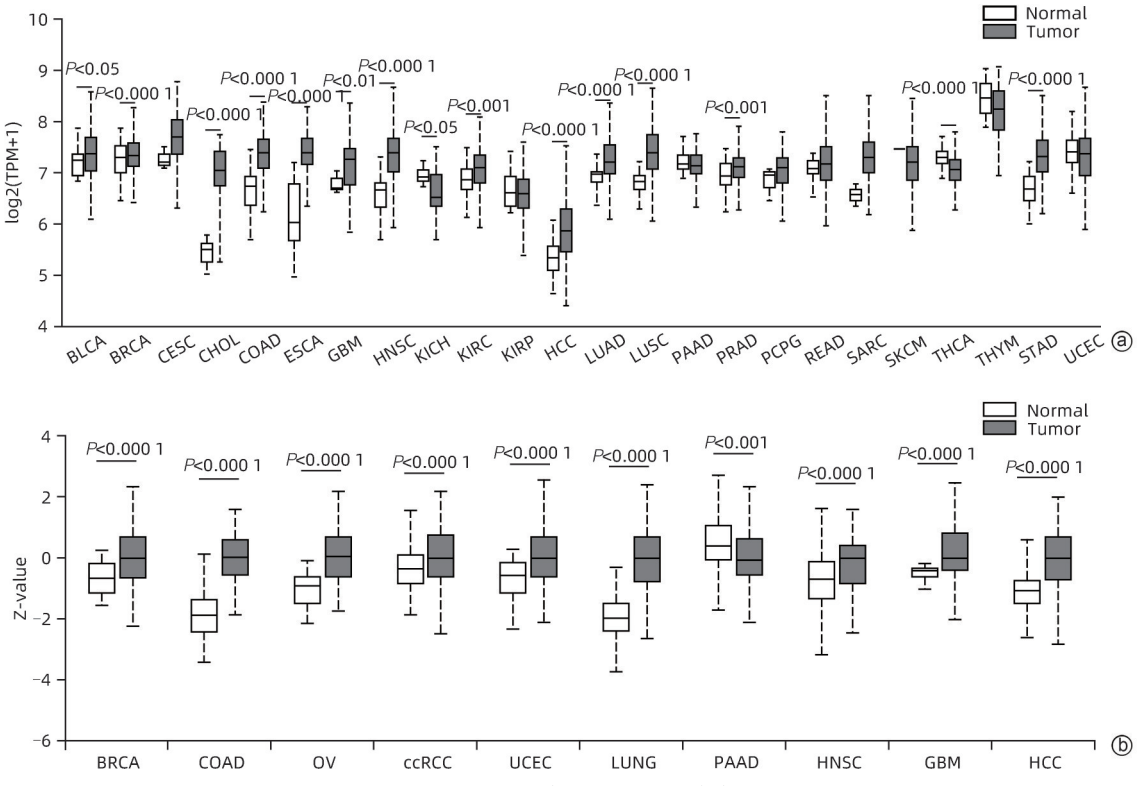
1.8 细胞凋亡实验 将4×10^{5}个细胞/孔置于6孔板中培养48 h，消化离心后弃上清，使用PBS冲洗细胞沉淀2遍，加入300 μL结合缓冲液重悬细胞。加入5 μL Annexin V-FITC和5 μL PI，室温避光孵育15 min，并使用流式细胞仪检测。

1.9 RNA测序(RNA-seq)数据分析 本文数据下载自GEO数据库GSE162706数据集[11]。Hisat2[12]和featureCounts[13]用于读图和基因计数计算。edgeR软件[14]用于基因差异表达分析。

1.10 统计学方法 采用FPKM(fragmenls per kilobasemillion)法对TCCA转录组测序数据进行标准化，最终纳入预后分析的HCC样本来自于370例不同病因的HCC患者。使用R语言进行统计学分析及绘图。计量资料两组间比较采用t检验。采用Kaplan-Meier绘图仪数据库(http://www.kmplot.com)评估肝癌患者AUF1表达与无复发生存率之间的关系，并使用Log-rank检验进行生存率比较。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AUF1在多种肿瘤组织中异常表达 利用UALCAN数据库分析AUF1在24种肿瘤和相对应正常组织中的mRNA表达情况(图1a)。与正常组织相比，AUF1 mRNA水平在膀胱尿路上皮癌(BLCA)、乳腺癌(BRCA)、胆管癌(CHOL)、结肠癌(COAD)、食管癌(ESCA)、多形性胶质母细胞细胞瘤(GBM)、头颈鳞状细胞癌(HNSC)、肾透明细胞癌(KIRC)、HCC、肺腺癌(LUAD)、肺鳞癌(LUSC)、前列腺癌(PRAD)、胃癌(STAD)中高表达(P值均<0.05)，但在肾嫌色细胞癌(KICH)和甲状腺癌(THCA)中则呈低表达(P值均<0.05)。除此之外，本研究利用UALCAN数据库分析AUF1蛋白在10种肿瘤组织中的表达情况。结果显示，AUF1蛋白在9种肿瘤组织中表达升高(图1b)，包括BRCA、COAD、卵巢癌(OV)、肾透明细胞癌(ccRCC)、子宫内膜样癌(UCEC)、肺癌(LUNG)、HNSC、GBM、HCC(P值均<0.05)，而在胰腺癌(PAAD)中AUF1蛋白水平降低(P值均<0.05)。综上结果显示，AUF1的mRNA和蛋白水平在HCC、BRCA、COAD、GBM、HNSC中均显著上调，提示AUF1可能在包括HCC在内的多种肿瘤中发挥促癌作用。



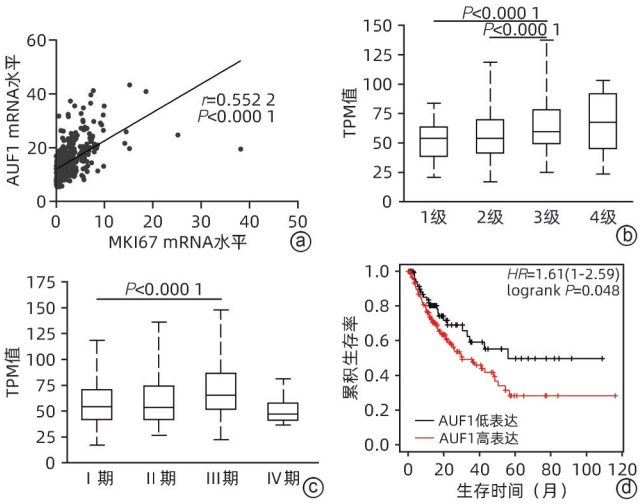
注：a，AUF1 mRNA水平；b，AUF1蛋白水平。

图1 AUF1在泛癌组织中的表达水平

Figure 1 The expression of AUF1 in pan-cancer

2.2　AUF1高表达与HCC患者的不良预后相关　为进一步探究AUF1与肝癌的关系，本研究分析TCGA-HCC数据库中AUF1表达水平与HCC患者临床病理特征的关系。结果显示，AUF1与肿瘤恶性标志物MKI67的表达水平呈正相关（r=0.552 2，P<0.000 1）（图2a）。在不同肝癌Edmondson-Steiner分级中，AUF1 mRNA水平在3级肿瘤中的表达高于1级和2级（P值均<0.000 1）（图2b）。在临床不同TNM分期患者中，AUF1在TNM-Ⅲ期肿瘤组织中的表达水平高于TNM-Ⅰ（P<0.000 1）（图2c）。但无论是Edmondson-Steiner分级还是TNM分期中，4级或TNM-Ⅳ期肝癌组织中AUF1的表达均未见升高。本研究进一步根据TNM分期分别对AUF1表达水平在HCC中的预后能力进行评估。Kaplan-Meier生存分析显示，在早期（Ⅰ～Ⅱ期）肝癌中，AUF1高表达患者的半数生存期仅为30.1个月，显著低于AUF1低表达患者的半数生存期55.87个月（P=0.048）（图2d）。AUF1表达水平与中晚期肝癌（Ⅲ～Ⅳ期）的半数生存期无相关性（P>0.05）。上述结果提示，AUF1的异常表达可能参与HCC的发生和发展，是早期肝癌诊断和预后的潜在标志物。

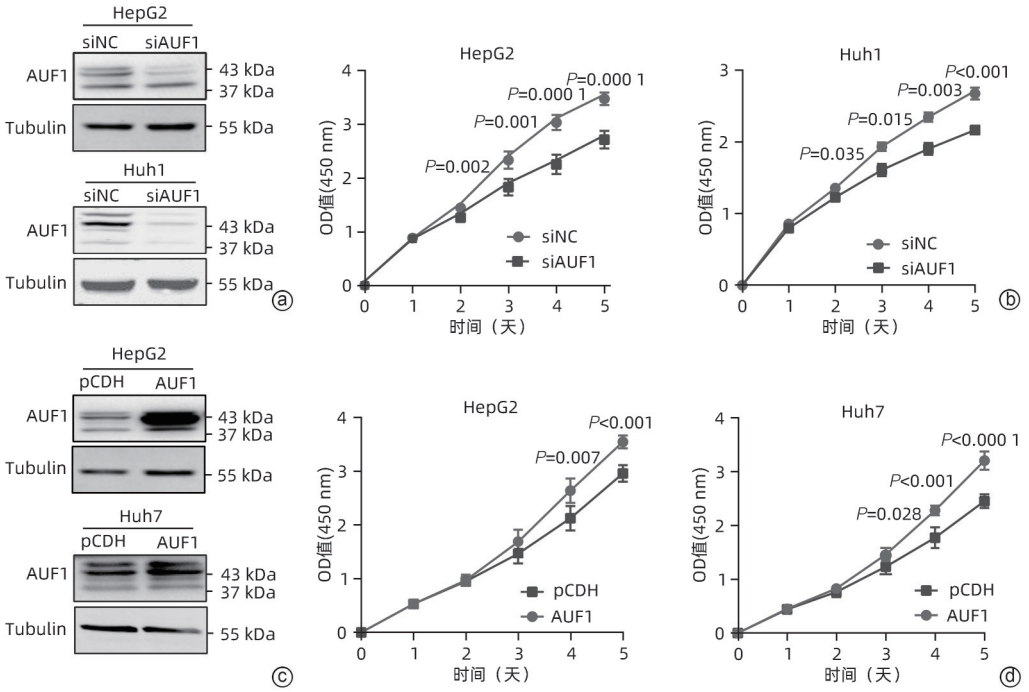
2.3　AUF1促进肝癌细胞增殖　为探究AUF1对肝癌细胞增殖能力的影响，本研究在肝癌细胞系中分别敲减或过表达AUF1，并通过CCK-8实验检测细胞的增殖能力。结果显示，与siNC对照组相比，转染AUF1 siRNA后，HepG2和Huh1细胞中AUF1蛋白水平明显降低（图3a），且敲减AUF1后HepG2和Huh1细胞增殖能力明显低于对照组（图3b）。与敲减结果一致，过表达AUF1的HepG2和Huh7（图3c）细胞增殖能力明显高于pCDH对照组（图3d）。



注：a，AUF1与MKI67 mRNA水平的相关性曲线；b，不同肝癌组织分级中AUF1 mRNA表达水平分析；c，不同TNM分期肝癌组织中AUF1表达水平分析；d，HCC Ⅰ～Ⅱ期中AUF1高表达和低表达患者的生存分析。

图2　AUF1在肝癌组织中的表达及预后分析

Figure 2　Expression and prognostic value of AUF1 in patients with HCC



注：a，Western Blot检测siAUF1的敲减效果；b，CCK-8实验检测AUF1敲减对细胞增殖能力的影响；c，Western Blot检测AUF1的过表达效果；d，CCK-8实验检测AUF1过表达对细胞增殖能力的影响。每24 h检测实验组和对照组在450 nm处吸光度并进行比较。

图3　AUF1对肝癌细胞增殖能力的影响

Figure 3　The effect of AUF1 on the proliferation ability of hepatocellular carcinoma cells

2.4 AUF1抑制肝癌细胞的凋亡 本研究进一步使用Annexin V/PI双染色法评价AUF1对肝癌细胞凋亡的影响。结果显示，与对照siNC组相比，敲减AUF1后HepG2细胞和Huh1细胞中Annexin V单阳性和Annexin V/PI双阳性细胞比例明显上调，表明细胞的早期和晚期凋亡率增加(图4a)。而在过表达AUF1的HepG2和Huh7细胞中，细胞的早期和晚期凋亡率较pCDH对照组则显著降低(图4b)。

2.5 AUF1抑制肝癌细胞的迁移能力 本研究随后检测AUF1对肝癌细胞迁移能力的影响。Transwell迁移实验结果显示，与对照siNC组相比，AUF1敲减可增强HepG2和Huh1细胞的迁移能力(图5a)。Western Blot检测结果显示，AUF1敲减后E-cadherin水平降低、N-cadherin水平升高(图5b)。与此结果一致，过表达AUF1后Huh7细胞的迁移能力较对照质粒pCDH组降低(图5c)，细胞内的E-cadherin蛋白水平升高、N-cadherin蛋白水平降低(图5d)。

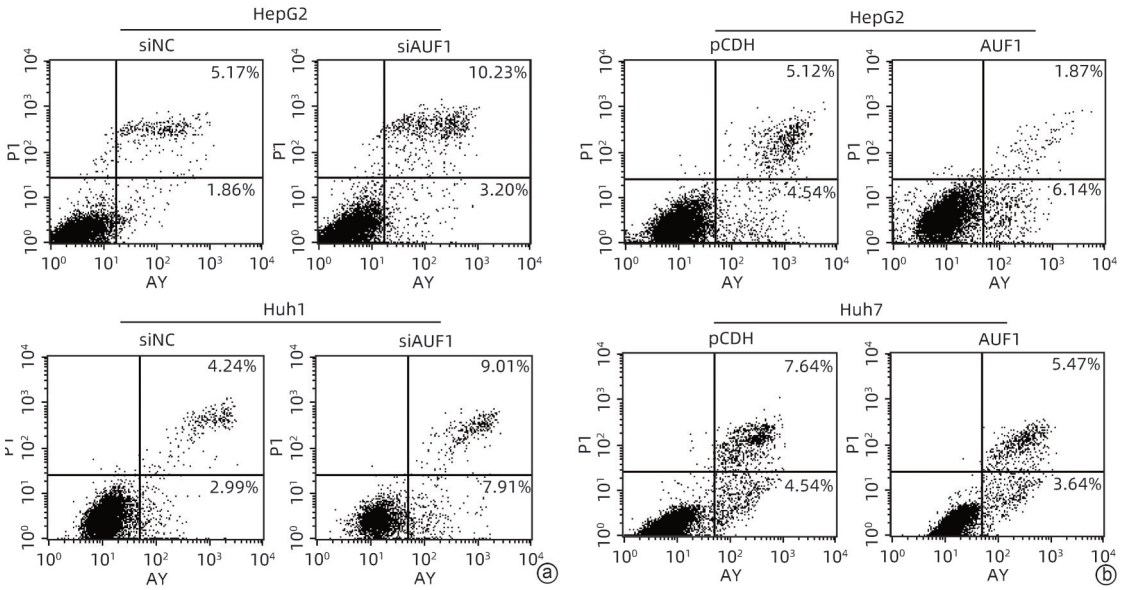
2.6 AUF1通过激活Wnt信号通路发挥促癌作用 为探究AUF1促癌的潜在机制，本研究通过转录组测序(RNA-seq)分析AUF1敲减对HepG2细胞转录组的影响。利用cuffdiff分析模块进行基因差异表达分析，并根据差异倍数和P值进行筛选，共获得467个差异基因。其中162个基因在AUF1敲减后表达上调，305个基因表达显著下调(图6a)。进一步对这些AUF1相关差异基因进行KEGG pathway分析，如结果所示，主要富集在Wnt信号通路、细胞黏附因子、5-羟色氨酸突触、花生四烯酸代谢等多种通路上，其中Wnt信号通路富集到的差异基因数排在前列(图6b)。

β-catenin蛋白上调是Wnt通路活化的重要标志。本研究进一步通过Western Blot实验检测肝癌细胞内β-catenin蛋白水平。结果显示，敲减AUF1后HepG2中的β-catenin蛋白下调。而过表达AUF1后β-catenin蛋白上调(图6c)。上述结果提示AUF1可以通过上调β-catenin激活肝癌细胞中的Wnt信号通路。

3 讨论

AUF1的异常表达与多种肿瘤的发生发展相关，但多数相关研究均基于RNA水平检测，缺少AUF1蛋白水平检测。本研究利用UALCAN数据库，系统分析了泛癌转录组学和蛋白质组学数据中AUF1 mRNA和蛋白在多种肿瘤中的表达情况。本研究发现，与AUF1 mRNA水平一致，AUF1蛋白水平在多种肿瘤组织中亦呈高表达，提示其在这些肿瘤中发挥促癌作用。但在PAAD中，AUF1的mRNA或蛋白水平均降低，提示AUF1的异常表达与不同肿瘤类型有关。

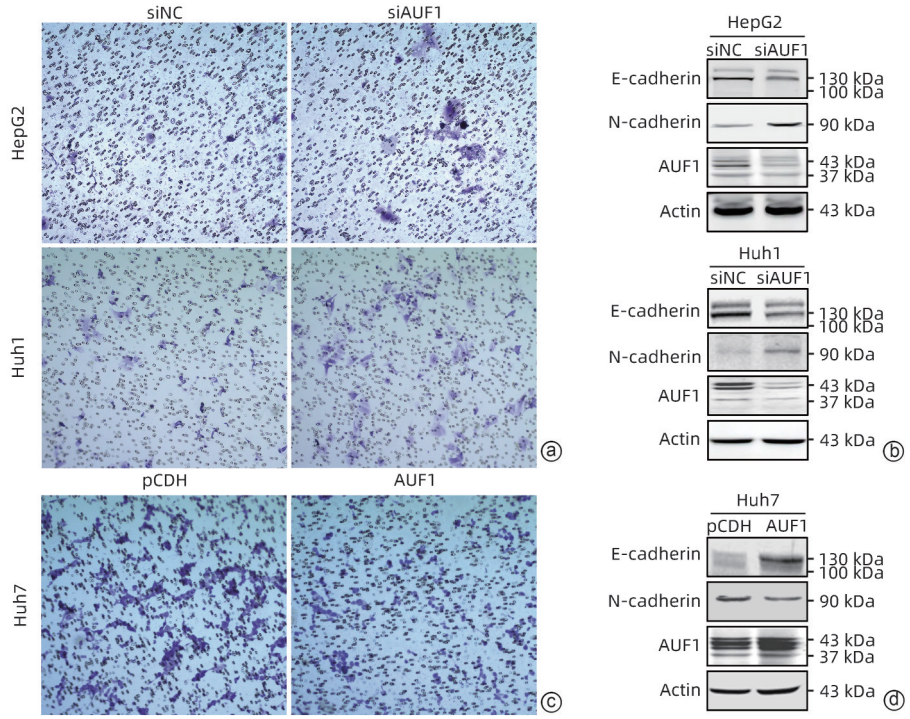
前期通过检测配对的HBV肝癌组织与癌旁组织发现，AUF1在肝癌组织中高表达，并与患者的预后不良有关[15]。本研究利用TCGA-HCC数据库，进一步证实AUF1在肝癌组织中高表达，且其表达水平与MKI67、Edmondson-Steiner分级、TNM分期等多项肿瘤恶性病理学指标正相关。更为重要的是，本研究发现AUF1表达水平随着肝癌分期逐步上调，但在晚期(Ⅳ期)不再继续升高。生存分析结果也显示AUF1对肝癌早期(Ⅰ～Ⅱ期)更有预后价值。体外实验证实AUF1能促进肝癌细胞增殖、抑制



注：a，流式细胞术检测敲减AUF1后HepG2和Huh1细胞的凋亡率；b，流式细胞术检测过表达AUF1后HepG2和Huh7细胞的凋亡率。

图4 AUF1对肝癌细胞凋亡的影响

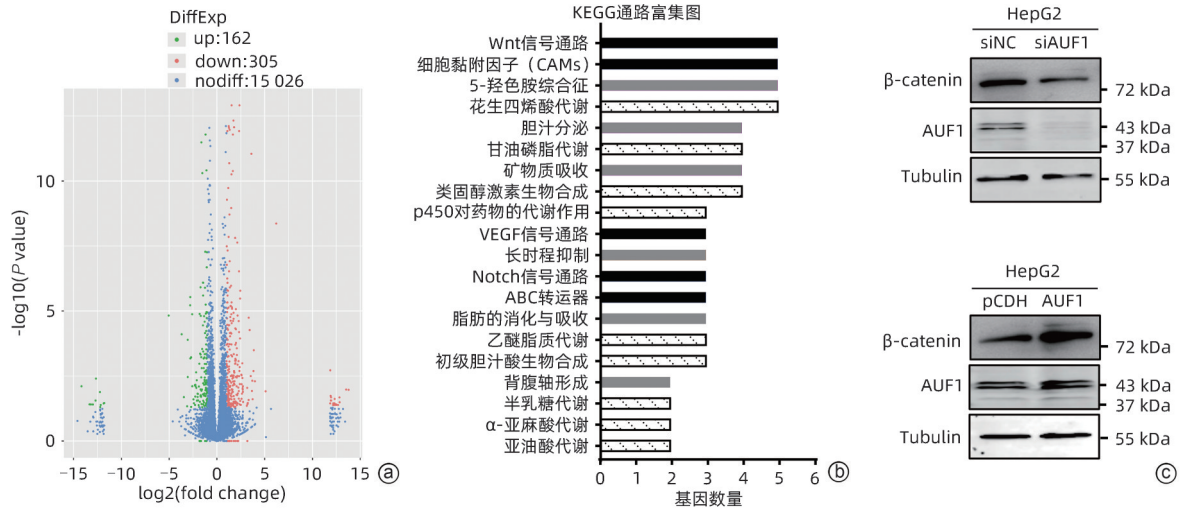
Figure 4 The effect of AUF1 on apoptosis of hepatocellular carcinoma cells



注：a，Transwell实验检测AUF1敲减对细胞迁移能力的影响（结晶紫染色，×20）；b，Western Blot检测AUF1敲减对E-cadherin和N-cadherin水平的影响；c，Transwell实验检测AUF1过表达对细胞迁移能力的影响（结晶紫染色，×20）；d，Western Blot检测AUF1过表达对E-cadherin和N-cadherin水平的影响。

图5　AUF1对肝癌细胞迁移能力的影响

Figure 5　The effect of AUF1 on the migration ability of hepatocellular carcinoma cells



注：a，AUF1差异基因分布火山图；b，KEGG pathway富集柱状图，不同颜色代表不同KEGG通路的一级分类，其中黑色代表环境信息处理相关信号通路，灰色代表有机系统相关通路，条纹代表代谢相关通路；c，Western Blot检测β-catenin蛋白水平。

图6　AUF1敲减对肝癌细胞基因功能的影响

Figure 6　The effect of AUF1 knockdown on gene function in hepatocellular carcinoma cells

肝癌细胞凋亡和迁移。有报道[16]AKR1B10、c-Myc等癌基因在肝癌早期发挥促癌作用，且具有抑制细胞迁移的能力。因此，笔者推测AUF1异常表达可能与肝癌的早期进展有关，是肝癌早期诊断和预后的一个重要指标。

Wnt/β-catenin通路是一种高度保守且严格控制的信号通路，可调节胚胎发育、细胞增殖和分化。越来越多证据表明Wnt信号通路的异常激活促进肝癌增殖[17]。据报道[18]，在约49%的HCC病例中可检测到β-catenin的活化。β-catenin已经被公认为原发性肝癌中最常见的突变基因之一。本研究在HepG2细胞系中敲减AUF1

后进行转录组测序，将差异基因进行富集分析，发现差异基因功能富集最显著的是Wnt信号通路，并进一步通过细胞实验证明AUF1激活Wnt通路。本研究发现AUF1敲减后差异基因富集在Wnt通路，Western Blot检测也证实AUF1能够上调β-catenin蛋白水平，提示AUF1通过激活Wnt/β-catenin通路发挥促癌作用。但AUF1激活Wnt通路的具体机制目前尚未明确。笔者团队前期研究发现，AUF1也可以转录后调控AKR1B10、AFP表达。有文献[19]报道AKR1B10在乳腺癌中高表达，并通过激活Wnt/β-catenin通路促进乳腺癌细胞增殖。但在肝细胞癌中，AUF1是否也可通过转录后调控AKR1B10表达进而激活Wnt/β-catenin通路，尚需更多实验验证。

综上所述，本研究证实AUF1在多种肿瘤组织中呈异常表达；AUF1在肝癌组织中的表达水平与肝癌恶性程度以及早期肝癌的不良预后呈正相关；AUF1具有促进肝癌细胞增殖、抑制肝癌细胞凋亡和转移的作用，可能与其激活Wnt信号通路有关。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：段愿、张婷、张婧、关贵文、陈香梅等负责提出研究选题，设计研究方案，实施研究过程，采集整理数据；段愿、张婷等负责调研整理文献，设计论文框架，起草论文，修订论文，终审论文；陈香梅、王竞州等负责统计分析，获取研究经费，技术或材料支持，指导性支持。

参考文献：

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] BLECHACZ B, MISHRA L. Hepatocellular carcinoma biology[J]. Recent Results Cancer Res, 2013, 190: 1-20. DOI: 10.1007/978-3-642-16037-0_1.

[3] CHEN CY, SHYU AB. AU-rich elements: Characterization and importance in mRNA degradation[J]. Trends Biochem Sci, 1995, 20(11): 465-470. DOI: 10.1016/s0968-0004(00)89102-1.

[4] LIU H, ZHENG W, SONG Z. circDlgap4 alleviates cerebral ischaemic injury by binding to AUF1 to suppress oxidative stress and neuroinflammation[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(5): 3218-3232. DOI: 10.1007/s12035-022-02796-5.

[5] CHEN LY, LINGNER J. AUF1/HnRNP D RNA binding protein functions in telomere maintenance[J]. Mol Cell, 2012, 47(1): 1-2. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.06.031.

[6] ULLMER W, SEMLER BL. Direct and indirect effects on viral translation and RNA replication are required for AUF1 restriction of enterovirus infections in human cells[J]. mBio, 2018, 9(5): e01669-e01618. DOI: 10.1128/mBio.01669-18.

[7] MOORE AE, CHENETTE DM, LARKIN LC, et al. Physiological networks and disease functions of RNA-binding protein AUF1[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2014, 5(4): 549-564. DOI: 10.1002/wrna.1230.

[8] WU QC, LI JH, WANG B, et al. Significance of the expression levels of GPC-3 and AUF1 in cancer tissue in the evaluation of pathological stage and prognosis of patients with esophageal cancer[J]. Clin Misdiagnosis Mistherapy, 2023, 9(10): 44-48.
吴其琛, 李俊海, 王博, 等. 癌组织中GPC-3、AUF1表达水平对食管癌患者病理分期及预后评估的意义[J]. 临床误诊误治, 2023, 9(10): 44-48.

[9] CHANDRASHEKAR DS, BASHEL B, BALASUBRAMANYA SAH, et al. UALCAN: A portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J]. Neoplasia, 2017, 19(8): 649-658. DOI: 10.1016/j.neo.2017.05.002.

[10] CHANDRASHEKAR DS, KARTHIKEYAN SK, KORLA PK, et al. UALCAN: An update to the integrated cancer data analysis platform[J]. Neoplasia, 2022, 25: 18-27. DOI: 10.1016/j.neo.2022.01.001.

[11] ZHANG T, GUAN GW, ZHANG J, et al. E2F1-mediated AUF1 upregulation promotes HCC development and enhances drug resistance via stabilization of AKR1B10[J]. Cancer Sci, 2022, 113(4): 1154-1167. DOI: 10.1111/cas.15272.

[12] KIM D, PERTEA G, TRAPNELL C, et al. TopHat2: Accurate alignment of transcriptomes in the presence of insertions, deletions and gene fusions[J]. Genome Biol, 2013, 14(4): R36. DOI: 10.1186/gb-2013-14-4-r36.

[13] LIAO Y, SMYTH GK, SHI W. featureCounts: An efficient general purpose program for assigning sequence reads to genomic features [J]. Bioinformatics, 2014, 30(7): 923-930. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt656.

[14] ROBINSON MD, MCCARTHY DJ, SMYTH GK. edgeR: A Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data[J]. Bioinformatics, 2010, 26(1): 139-140. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp616.

[15] YANG YZ, KANG P, GAO J, et al. AU-binding factor 1 expression was correlated with metadherin expression and progression of hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Biol, 2014, 35(3): 2747-2751. DOI: 10.1007/s13277-013-1362-2.

[16] DANG H, TAKAI A, FORGUES M, et al. Oncogenic activation of the RNA binding protein NELFE and MYC signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell, 2017, 32(1): 101-114. e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.06.002.

[17] JUNG YS, STRATTON SA, LEE SH, et al. TMEM9-v-ATPase activates Wnt/β-catenin signaling via APC lysosomal degradation for liver regeneration and tumorigenesis[J]. Hepatology, 2021, 73(2): 776-794. DOI: 10.1002/hep.31305.

[18] LACHENMAYER A, ALSINET C, SAVIC R, et al. Wnt-pathway activation in two molecular classes of hepatocellular carcinoma and experimental modulation by sorafenib[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(18): 4997-5007. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2322.

[19] QU JY, LIU XT, LI J, et al. AKR1B10 promotes proliferation of breast cancer cells by activating Wnt/β-catenin pathway[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2019, 35(12): 1094-1100.
屈佳肴, 刘香婷, 李佳, 等. 醛酮还原酶家族1成员B10(AKR1B10)通过激活Wnt/β-catenin通路促进乳腺癌细胞增殖[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(12): 1094-1100.

收稿日期：2024-01-24；**录用日期：**2024-03-25

本文编辑：邢翔宇

引证本文：DUAN Y, ZHANG T, ZHANG J, et al. Expression of AU-rich element RNA-binding factor 1 in hepatocellular carcinoma and its value in prognostic evaluation[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1833-1839.
段愿, 张婷, 张婧, 等. AU富集元件结合因子1(AUF1)在肝细胞癌中的表达及预后评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1833-1839.