

- 747-758. DOI: 10.1159/000490027.
- [15] Zhang J, Luo N, Tian Y, et al. *USP22* knockdown enhanced chemosensitivity of hepatocellular carcinoma cells to 5-Fu by up-regulation of Smad4 and suppression of Akt [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24728-24740. DOI: 10.18632/oncotarget.15798.
- [16] Hou L, Liu T, Wang J. Isoflurane suppresses the self-renewal of normal mouse neural stem cells in a p53-dependent manner by activating the Lkb1-p53-p21 signalling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7412-7418. DOI: 10.3892/mmr.2015.4387.
- [17] Zhou D, Liu P, Sun DW, et al. *USP22* down-regulation facilitates human retinoblastoma cell aging and apoptosis via inhibiting TERT/P53 pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(12): 2785-2792.
- [18] Marampon F, Gravina G, Ju X, et al. Cyclin D1 silencing suppresses tumorigenicity, impairs DNA double strand break repair and thus radiosensitizes androgen-independent prostate cancer cells to DNA damage [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5): 5383-5400. DOI: 10.18632/oncotarget.6579.
- [19] Bremmer F, Schallenberg S, Jarry H, et al. Role of N-cadherin in proliferation, migration, and invasion of germ cell tumours [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33426-33437. DOI: 10.18632/oncotarget.5288.
- (收稿日期:2018-12-19)

## CRIM1 在肝细胞癌中的表达及其与上皮-间质转化关系的初步研究

范宝珍<sup>1</sup> 杨逸生<sup>1</sup> 柏斗胜<sup>2</sup>

<sup>1</sup>扬州大学临床医学院江苏省靖江市人民医院普外科 214500; <sup>2</sup>扬州大学附属苏北人民医院肝胆外科 225001

通信作者:柏斗胜, Email: drbaidousheng@126.com

**【摘要】** 目的 探讨半胱氨酸丰富跨膜成骨蛋白调控因子 1(CRIM1)在肝细胞癌(简称肝癌)中的表达及临床意义,初步探讨 CRIM1 表达水平与上皮细胞-间质转化(EMT)之间的关联性。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月—2017 年 12 月扬州大学附属苏北人民医院收治的 114 例肝癌手术患者的临床病理资料,收集患者的术后肝癌组织和对应癌旁组织病理学标本,石蜡切片包埋,并行免疫印迹试验(Western blotting)及免疫组织化学染色检测,观察指标:(1)肝癌组织和癌旁组织中 CRIM1 蛋白及 EMT 相关蛋白(E-钙黏蛋白、波形蛋白)表达情况;(2)肝癌组织中 CRIM1 蛋白表达与患者临床病理因素的关系。运用 Western blotting 检测肝癌患者癌组织、癌旁组织中 CRIM1 及 EMT 相关蛋白(E-钙黏蛋白、波形蛋白)表达水平情况,采用 *t* 检验方法进行灰度值分析;采用免疫组化检测肝癌组织和癌旁组织中 CRIM1 蛋白表达情况,根据组化评分将其分为高表达组、低表达组,并用  $\chi^2$  检验和 Spearman 相关性分析方法分析 CRIM1 蛋白的不同表达与患者临床病理因素的关系。最后通过 Kaplan Meier Plotter 数据库分析 CRIM1 与肝癌患者生存率之间的关联性。**结果** Western blotting 显示肝癌组织和癌旁组织中 CRIM1 蛋白表达灰度值分别为  $0.15 \pm 0.03$ 、 $0.80 \pm 0.04$ ,E-钙黏蛋白表达水平分别为  $0.20 \pm 0.05$ 、 $0.56 \pm 0.06$ ,两者在癌旁组织中表达水平显著高于癌组织( $t = 14.21$ 、 $4.69$ ,  $P < 0.05$ ),而波形蛋白在肝癌组织和癌旁组织中表达水平分别为  $0.74 \pm 0.08$ 、 $0.45 \pm 0.06$ ,在癌组织中表达水平显著高于癌旁组织( $t = 2.87$ ,  $P < 0.05$ )。免疫组化进一步验证肝癌组织及癌旁组织中 CRIM1 表达水平,114 例患者中肝癌组织中,46 例 CRIM1 蛋白高表达,68 例 CRIM1 蛋白低表达,CRIM1 的表达与患者甲胎蛋白水平、肿瘤大小、有无症状具有关联( $r = -0.43$ 、 $-0.34$ 、 $-0.24$ ,  $\chi^2 = 9.38$ 、 $5.25$ 、 $8.12$ ,  $P < 0.05$ )。Kaplan Meier Plotter 数据库分析表明,CRIM1 高表达与低表达两者生存情况差异有统计学意义( $P = 0.04$ )。**结论** 在肝癌中 CRIM1 的表达与肿瘤 EMT 过程呈负关联,CRIM1 有望成为判断肝癌预后的潜在分子标志物。

**【关键词】** 癌,肝细胞; 免疫组织化学; 半胱氨酸丰富跨膜成骨蛋白调控因子 1; 上皮细胞-间质转化

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.02.012

## Relationship of CRIM1 and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma

Fan Baozhen<sup>1</sup>, Yang Kuisheng<sup>1</sup>, Bai Dousheng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery, Jingjiang People's Hospital, Clinical Medicine College of Yangzhou University, Jingjiang 214500, China; <sup>2</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, Subei People's Hospital, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Bai Dousheng, Email: drbaidousheng@126.com

**【Abstract】 Objective** To study the expression and the clinical significance of cysteine rich transmembrane BMP regulator 1 (CRIM1) in hepatocellular carcinoma (HCC) and discuss the association between CRIM1 and epithelial-mesenchymal transition (EMT). **Methods** The cases were came from the Subei People's Hospital Affiliated Hospital of Yangzhou University from January 2013 to December 2017. CRIM1 and EMT related proteins (E-cadherin, Vimentin) in parts of HCC tissues and their paired peritumoural tissues were tested by Western blotting. The gray value was test by *t* test. The observation indicators: (1) expression of CRIM1 protein and EMT-related protein (E-cadherin, Vimentin) in liver cancer tissues and paracancerous tissues. (2) The relationship between CRIM1 protein expression and clinicopathological factors in patients with liver cancer. The expression of CRIM1 in HCC tissues and adjacent tissues was detected by immunohistochemistry (IHC), which was divided into high expression group and low expression group according to the histochemical score, and the relation between the expression of CRIM1 and the clinicopathological factors of the patients was analyzed by chi-square test and Spearman correlation analysis. Finally, the relation between CRIM1 and overall survival of HCC patients was analyzed by Kaplan Meier Plotter database. **Results** The expression of CRIM1 in tumor and matched paratumor specimens were  $0.15 \pm 0.03$ ,  $0.8 \pm 0.04$ , and E-cadherinin tumor and matched paratumor specimens were  $0.20 \pm 0.05$ ,  $0.56 \pm 0.06$ , their expression in paracancerous tissues was higher than HCC tissues ( $t = 14.21$ ,  $4.69$ ,  $P < 0.05$ ), while the expression of Vimentin in tumor and matched paratumor specimens were  $0.74 \pm 0.08$ ,  $0.45 \pm 0.06$ , the expression in tumor tissues were significantly higher than adjacent tissues ( $t = 2.87$ ,  $P < 0.05$ ). The expression of CRIM1 in HCC tissues was further verified by immunohistochemistry, which shows that CRIM1 was overexpressed in paracancerous tissues. In 114 patients, 46 cases of CRIM1 protein were highly expressed in liver cancer tissues, and 68 cases of CRIM1 protein were low expressed. The expression of CRIM1 obviously related with the level of  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), tumor size and symptom ( $r = -0.43$ ,  $-0.34$ ,  $-0.24$ ,  $\chi^2 = 9.381$ ,  $5.248$ ,  $8.117$ ,  $P < 0.05$ ). However, other clinicopathological features were not correlated with CRIM1 expression, including age, tumour differentiation, tumor number. Finally, the overall survival was different between CRIM1 high expression and low expression according to the Kaplan Meier Plotter database. **Conclusions** The expression of CRIM1 is negatively correlated with the EMT process in HCC. CRIM1 might be a potential molecular marker for prognosis.

**【Key words】** Carcinoma, hepatocellular; Immunohistochemistry; Cysteine rich transmembrane BMP regulator 1; Epithelial-mesenchymal transition

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.02.012

肝细胞癌(以下简称肝癌)是我国常见恶性肿瘤之一,最新统计表明,肝癌位居全球所有肿瘤发病率的第5位、病死率的第3位<sup>[1]</sup>。根治性手术切除是目前治疗肝癌的主要方式,但因肝癌的高复发转移潜能,往往很多患者预后不佳,因此研究影响肝癌复发和转移的关键分子具有重要的临床意义。半胱氨酸丰富跨膜成骨蛋白调控因子1(Cysteine rich transmembrane BMP regulator 1, CRIM1)是一类富含半胱氨酸的跨膜蛋白,该蛋白是拮抗骨形成发生蛋白(Bone morphogenetic protein, BMP)家族的成员之一<sup>[2]</sup>。近期研究发现,在神经细胞及心肌细胞中CRIM1表达缺失可促进细胞的上皮-间质转化

(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程并提升细胞的迁移能力<sup>[3-4]</sup>。由此可见,CRIM1在抑制细胞的EMT过程中发挥重要作用。然而,CRIM1在肝癌中是否也有类似作用目前研究较少,本研究检测CRIM1及EMT相关蛋白在肝癌组织和癌旁组织中的表达水平,并初步探讨CRIM1的表达与肝癌患者相关临床病理特征之间的关系及其临床意义。

### 1 材料与方法

#### 1.1 一般材料

回顾性分析2013年1月—2017年12月扬州大学附属医院附属苏北人民医院收治的114例肝癌手术患者的临床病理资料,其中男性93例,女性21例,收集

患者的术后肝癌组织和对应癌旁组织病理学标本,并行免疫印迹试验(Western blotting)及免疫组织化学染色检测,观察指标:(1)肝癌组织和癌旁组织中 CRIM1 蛋白及 EMT 相关蛋白(E-钙黏蛋白、波形蛋白)表达情况;(2)肝癌组织中 CRIM1 蛋白表达与患者临床病理因素的关系。患者均行肝癌根治性切除术,并取新鲜冷冻癌和癌旁组织存于生物样本库并制备成石蜡切片。患者及家属术前均签署知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)患者行根治性肝癌切除术;(2)肿瘤病理学类型为肝细胞癌;(3)病史及随访资料完整;(4)术前未行介入栓塞或其他治疗。

排除标准:(1)肝癌患者行非根治性手术;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)临床资料不全。

### 1.3 免疫印迹试验

Western blotting 具体步骤参照既往研究方法<sup>[5]</sup>,抗体 CRIM1(浓度比为 1:400,购自中国 Bioss 公司),E-钙黏蛋白、波形蛋白(浓度比为 1:1 000,购自美国 Cell Signaling Technology 公司),甘油醛-3-磷酸脱氢酶(Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)(浓度比为 1:1 000,购自中国 Beyotime 公司)作为内参照。

### 1.4 免疫组织化学染色

石蜡切片置入 60℃烤箱,烤片 4 h 后将石蜡切片置于二甲苯中脱掉石蜡,时间为 10 min,3 次;使用乙醇进行梯度水化处理,并用磷酸缓冲盐溶液(Phosphate buffered saline, PBS)冲洗 5 min;使用 3% 过氧化氢孵育 15 min,从而将其内部的内源性过氧化物酶活性消除,PBS 漂洗;乙二胺四乙酸修复液进行修复 5 min,微波加热 15 min 充分暴露其抗原位点,自然冷却之后用 PBS 漂洗;使用小牛血清封闭 30 min 后滴加兔抗人 CRIM1 单克隆抗体(浓度比为 1:50,购自美国 Novus 公司),孵育过夜,使用 PBS 漂洗;二抗 37℃ 孵育 30 min,PBS 漂洗,使用二氨基联苯胺法进行显色,1 min 之后终止显色,使用苏木素复染,然后使用盐酸乙醇分化,乙醇梯度脱水,二甲苯透明处理后,中性树脂胶封片,最后进行观察。以上 PBS 漂洗步骤均为 5 min × 3 次。结果判定标准每组均设立阳性对照组和阴性对照组,每例标本均有 2 位有经验的技术人员采用双盲法判断。显微镜下细胞质和(或)核内有着棕黄色的颗粒者为阳性。当出现(-)时,则表明样本中肝癌细胞未染色或小于 10% 细胞质染色;当出现(+)时,则表明样本中有大于 10% 的细胞具备不完整的细胞质染色;当出现(++)时,则表明样本中有大于 10% 细胞具备完整但是较弱的细胞质染色;当出现(+

++)时,则表明样本中有大于 30% 细胞具备完整而且较强的细胞质染色。CRIM1 阳性为(++)或(+++)。阳性率的计算:判定为(++)和(+++)数量的总和除以总样本数所得的百分数。

### 1.5 Kaplan Meier Plotter 数据提取

Kaplan Meier Plotter 中数据提取,设定搜索条件为:(1) mRNA RNA-seq: liver cancer;(2) Gene symbol: CRIM1,提取相关生存数据。

### 1.6 统计学方法

使用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析。采用 *t* 检验进行灰度值分析。临床病理数据通过非参数统计 Spearman 相关性分析,组间比较采用  $\chi^2$  检验,当  $P < 0.05$  时,则表明差异有统计学意义。

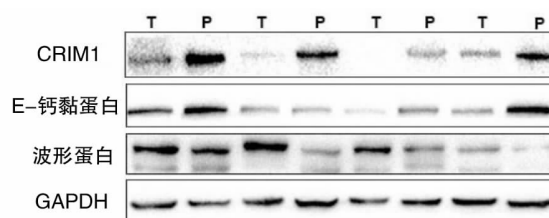
## 2 结果

### 2.1 CRIM1 及 EMT 相关蛋白在肝癌中的表达

在 114 例肝癌中,采用随机数字表法选取 4 例患者,使用 Western blotting 方法检测癌和癌旁组织中 CRIM1、E-钙黏蛋白及波形蛋白表达水平。结果显示,肝癌组织和癌旁组织中 CRIM1 蛋白表达灰度值分别为  $0.15 \pm 0.03$ ,  $0.80 \pm 0.04$ , E-钙黏蛋白表达水平分别为  $0.20 \pm 0.05$ ,  $0.56 \pm 0.06$ ,两者在癌旁组织中表达水平显著高于癌组织( $t = 14.21$ ,  $4.69$ ,  $P < 0.05$ ),而波形蛋白在肝癌组织和癌旁组织中表达水平分别为  $0.74 \pm 0.08$ ,  $0.45 \pm 0.06$ ,在癌组织中表达水平显著高于癌旁组织( $t = 2.87$ ,  $P < 0.05$ )。发现 CRIM1 和 E-钙黏蛋白肝癌组织中表达水平显著低于对应癌旁组织,而波形蛋白在癌组织表达显著高于癌旁组织(图 1)。结果表明在肝癌中 CRIM1、E-钙黏蛋白和波形蛋白表达具有显著相关性。

### 2.2 免疫组织化学染色检测 CRIM1 蛋白表达情况

CRIM1 蛋白的表达位于细胞质为主,在肝癌组织中高表达为 40.4% (46/114),低表达为 59.6% (68/114)。肝癌组织 CRIM1 蛋白表达弱,CRIM1 蛋白癌旁组织中表达为主(见封四,图 2)。两者比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。



注:T:癌组织;P:相应的癌旁组织。CRIM1:半胱氨酸丰富跨膜成骨蛋白调控因子;GAPDH:甘油醛-3-磷酸脱氢酶。

图 1 CRIM1、E-钙黏蛋白及波形蛋白在癌组织与癌旁组织中的半定量表达

### 2.3 CRIM1 阳性与肝癌临床病理特征关系

通过实验研究,并进行分析可以了解到 CRIM1 蛋白表达阳性与肝癌患者的年龄、肿瘤分化程度以及肿瘤数量等不相关( $P > 0.05$ ),但与患者甲胎蛋白水平、肿瘤大小、有无症状相关( $r = -0.43, -0.34, -0.24, P < 0.05$ )(表 1)。

表 1 CRIM1 的表达与患者临床病理特征之间的关系(例)

临床病理特征	CRIM1		$\chi^2$ 值	P 值
	高表达 (n = 46)	低表达 (n = 68)		
性别			0.565	0.452
男性	36	57		
女性	10	11		
年龄(岁)			3.827	0.05
≤45	11	7		
>45	35	61		
症状			8.117	0.004
有	12	36		
无	34	32		
肝硬化			2.486	0.115
有	44	59		
无	2	9		
HBsAg			0.161	0.688
阳性	36	51		
阴性	10	17		
癌栓			0.143	0.706
有	5	9		
无	41	59		
包膜			0.205	0.651
有	19	31		
无	27	37		
肿瘤数目(个)			1.484	0.223
1	40	53		
≥2	6	15		
分化			2.441	0.118
中-高分化	33	39		
低分化	13	29		
甲胎蛋白(ng/ml)			9.381	0.002
≤20	26	19		
>20	20	49		
肿瘤大小(cm)			5.248	0.022
<5	29	28		
≥5	17	40		

注:CRIM1:半胱氨酸丰富跨膜成骨蛋白调控因子 1; HBsAg:表面抗原。

### 2.4 CRIM1 表达与肝癌患者预后的关系

研究利用 Kaplan Meier Plotter 数据库分析 CRIM1 与肝癌患者生存率的关系,有数据库中检索显示 CRIM1 高表达 213 例,低表达 151 例。结果显示,CRIM1 表达水平与预后具有显著相关性( $r = 0.69, P = 0.039$ ),表达越高,预后越好(见封四,图 3)。

### 3 讨论

CRIM1 是拮抗 BMP 蛋白家族的成员之一,根据研究表明 BMP 可促进上皮细胞源的肿瘤细胞发生 EMT,从而促进其侵袭转移,其中包括肝癌、乳腺癌及胰腺癌等<sup>[6-8]</sup>。因此,在恶性肿瘤中 CRIM1 可能通过拮抗 BMP 蛋白从而抑制肿瘤的 EMT 过程。本研究中发现肝癌组织中 CRIM1 和 E-钙黏蛋白的表达水平显著低于对应癌旁组织,而波形蛋白在癌组织表达显著高于癌旁组织,该结果表明在肝癌中 CRIM1 与肿瘤 EMT 过程呈负相关。EMT 在肿瘤免疫耐受、化疗耐药以及侵袭转移过程中发挥重要作用<sup>[9]</sup>,可能 CRIM1 在抑制肝癌恶性进程中发挥重要作用。

进一步结合患者术后病例特点及相关临床数据进行分析,结果发现 CRIM1 的表达强度与患者的年龄、肿瘤分化程度相关和肿瘤数量等不相关( $r = 0.16, -0.37, 0.19, P > 0.05$ ),但与患者甲胎蛋白水平、肿瘤大小及有无临床症状呈负相关( $r = -0.43, -0.34, -0.24, P < 0.05$ )。

通过检索 Kaplan Meier Plotter 数据库分析 CRIM1 与肝癌患者生存率的关系结果表明 CRIM1 的表达下调与肝癌患者的不良预后有关。但关于 CRIM1 具体是如何影响了肝癌 EMT 过程目前研究甚少,有研究发现,在肺癌细胞中 CRIM1 可通过调控及 Hippo 信号通路,参与肿瘤细胞 EMT 过程<sup>[10]</sup>。然而,在肝癌中 CRIM1 是否也具有类似作用,目前研究甚少,但这也为后续的研究提供了新的思路。

综上所述,肝癌组织 CRIM1 的表达与肿瘤 EMT 相关分子表达呈负相关,CRIM1 的表达强度与患者的年龄、肿瘤分化程度相关和肿瘤数量差异无统计学意义,但与患者甲胎蛋白水平、肿瘤大小及有无临床症状相关并有统计学意义。CRIM1 可作为肝癌初步判断预后的有效分子标志物,但其中的分子机制有待进一步研究探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Cancer Control, 2017, 24 (3): 1073274817729245. DOI: 10.1177/1073274817729245.
- [2] Iyer S, Chhabra Y, Harvey TJ, et al. CRIM1 is necessary for coronary vascular endothelial cell development and homeostasis[J]. J Mol Histol, 2017, 48(1): 53-61. DOI: 10.1016/j.ydbio.2007.08.016.
- [3] Ponferrada VG, Fan J, Vallance JE, et al. CRIM1 complexes with ss-catenin and cadherins, stabilizes cell-cell junctions and is critical for neural morphogenesis [J]. PLoS One, 2012, 7(3):

- e32635. DOI: 10.1371/journal.pone.0032635.
- [4] Iyer S, Chou FY, Wang R, et al. Crim1 has cell-autonomous and paracrine roles during embryonic heart development[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19832. DOI: 10.1038/srep19832.
- [5] Peng R, Huang X, Zhang C, et al. Overexpression of UHRF2 in intrahepatic cholangiocarcinoma and its clinical significance[J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 5863-5872. DOI: 10.2147/OTT.S149361.
- [6] Garulli C, Kalogris C, Pietrella L, et al. Dorsomorphin reverses the mesenchymal phenotype of breast cancer initiating cells by inhibition of bone morphogenetic protein signaling [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(2): 352-362. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.11.022.
- [7] 李霄, 孙保存, 邵兵, 等. BMP4 通过诱导 EMT 促进肝癌迁移侵袭[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(4): 207-211. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20142038.
- [8] Gordon KJ, Kirkbride KC, How T, et al. Bone morphogenetic proteins induce pancreatic cancer cell invasiveness through a Smad1-dependent mechanism that involves matrix metalloproteinase-2 [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(2): 238-248. DOI: 10.1093/carcin/bgn274.
- [9] Terry S, Savagner P, Ortiz-Cuaran S, et al. New insights into the role of EMT in tumor immune escape [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(7): 824-846. DOI: 10.1002/1878-0261.12093.
- [10] Zeng H, Zhang Y, Yi Q, et al. CRIM1, a newfound cancer-related player, regulates the adhesion and migration of lung cancer cells [J]. *Growth Factors*, 2015, 33(5/6): 384-392. DOI: 10.3109/08977194.2015.1119132.
- (收稿日期:2018-12-28)

## • 综述 •

# 锌指蛋白 GLI 在肝细胞癌的发生、发展及治疗中的研究进展

赵慧琪<sup>1</sup> 董保龙<sup>2</sup> 董晓骅<sup>2</sup> 杨晓军<sup>2</sup>

<sup>1</sup>甘肃中医药大学,兰州 730000; <sup>2</sup>甘肃省人民医院普外一科,兰州 730000

通信作者:杨晓军,Email: yangxjmd@aliyun.com

**【摘要】** 肝细胞癌是常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率一直居高不下。目前肝细胞癌的首选治疗方法为手术治疗及肝移植,但 5 年生存率仍较低,且由于肝细胞癌起病隐匿,大多数患者初期均无特殊表现,确诊时已经处于终末期,失去手术机会。Hh 通路在肿瘤的发生、发展中发挥关键作用,锌指蛋白 GLI 作为 Hh 通路中的关键转录因子在肿瘤的发生中起着重要作用。同时锌指蛋白 GLI 可通过诱导上皮-间质转化的发生,从而在肝细胞癌的侵袭转移过程中发挥关键作用。此外锌指蛋白 GLI 还与多种肿瘤相关因子相互作用从而影响肝细胞癌的发生、发展。本文就锌指蛋白 GLI 在肝细胞癌发生、发展及治疗中的作用作一综述。

**【关键词】** 癌,肝细胞; 生物学; 信号传导; 锌指蛋白 GLI

**基金项目:**国家自然科学基金(81260326,81660398);甘肃省自然科学基金(17JR5RA034)

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4203.2019.02.013

## Research progress on zinc finger protein GLI in development and treatment of hepatocellular carcinoma

Zhao Huiqi<sup>1</sup>, Dong Baolong<sup>2</sup>, Dong Xiaohua<sup>2</sup>, Yang Xiaojun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; <sup>2</sup>First Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Yang Xiaojun, Email: yangxjmd@aliyun.com

**【Abstract】** Hepatocellular carcinoma is one of the most common malignant tumors in the world, and its morbidity and mortality have been high. The current preferred treatment for hepatocellular carcinoma is surgical treatment and liver transplantation, but the 5-year survival rate is still low. Due to the insidious onset of hepatocellular carcinoma, most patients have no special manifestations at the initial stage. At the time of diagnosis, they are already in the terminal stage and lose the opportunity of surgery. The Hh pathway