

血清 miR-32-5p、miR-409-3p 表达在 宫颈癌诊断和预后中的临床价值

付芳华

上海中医药大学附属第七人民医院妇产科,上海 200137

摘要:目的 研究血清微小 RNA miR-32-5p、miR-409-3p 在宫颈癌诊断和预后中的临床价值。方法 选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在该院行宫颈癌手术切除的患者 112 例为宫颈癌组,选择同期在该院就诊确诊为子宫颈上皮内瘤变(CIN)患者 72 例为 CIN 组,选择体检健康者 45 例为健康对照组。观察各组血清 miR-32-5p、miR-409-3p、人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、血清糖类抗原(CA)125 水平的变化,并分析血清 miR-32-5p、miR-409-3p 表达与临床指标、诊断和预后的关系。**结果** 宫颈癌组术前血清 miR-32-5p、 β -HCG 水平明显高于 CIN 组和健康对照组($P < 0.05$),CIN 组明显高于健康对照组($P < 0.05$),宫颈癌组术后血清 miR-32-5p、 β -HCG 水平较术前明显降低($P < 0.05$)。宫颈癌组的术前血清 miR-409-3p 水平明显低于 CIN 组和健康对照组($P < 0.05$),CIN 组明显低于健康对照组($P < 0.05$),宫颈癌组术后血清 miR-409-3p 水平较术前明显升高($P < 0.05$)。生存组血清 miR-32-5p 水平明显低于死亡组($P < 0.05$),而血清 miR-409-3p 水平明显高于死亡组($P < 0.05$)。血清 miR-32-5p、miR-409-3p 水平诊断宫颈癌的效能明显优于 β -HCG,miR-32-5p 和 miR-409-3p 联合检测诊断和预测 3 年内出现死亡的效能明显优于单项指标。**结论** miR-32-5p、miR-409-3p 参与宫颈癌的发生、发展,在宫颈癌的诊断和预后判断中具有重要的临床意义。

关键词:微小 RNA; 子宫颈上皮内瘤变; 宫颈癌; 诊断

中图分类号:R737.33

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)21-3085-04

Clinical value of serum miR-32-5p,miR-409-3p expression in the diagnosis and prognosis of cervical cancer

FU Fanghua

Department of Obstetrics and Gynecology, the Seventh People's Hospital,
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China

Abstract: **Objective** To study the clinical value of serum microRNA miR-32-5p and miR-409-3p in the diagnosis and prognosis of cervical cancer. **Methods** From January 2015 to December 2016, 112 patients who underwent cervical cancer resection in the hospital were selected as cervical cancer group, 72 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) diagnosed in the hospital during the same period were selected as CIN group, and 45 healthy people were selected as healthy control group. The levels of serum miR-32-5p, miR-409-3p, human chorionic gonadotropin (β -HCG) and serum carbohydrate antigen (CA) 125 were observed, and the relationship between serum miR-32-5p, miR-409-3p and clinical indicators, diagnosis and prognosis was observed. **Results** The preoperative serum levels of miR-32-5p and β -HCG in cervical cancer group were significantly higher than those in CIN group and healthy control group ($P < 0.05$), and those in CIN group were significantly higher than those in healthy control group ($P < 0.05$), and serum levels after operation were significantly lower than those before operation ($P < 0.05$). The preoperative serum level of miR-409-3p in cervical cancer group was significantly lower than that in CIN group and healthy control group ($P < 0.05$), and that in CIN group was significantly lower than that in healthy control group ($P < 0.05$), and the serum level after operation was significantly higher than that before operation ($P < 0.05$). The serum level of miR-32-5p in the survival group was significantly lower than that in the death group ($P < 0.05$), while the serum miR-409-3p level was significantly higher than that in the death group ($P < 0.05$). The serum levels of miR-32-5p and miR-409-3p were significantly better than β -HCG in the diagnosis of cervical cancer. The combined detection of miR-32-5p and miR-409-3p was superior to single index in the diagnosis and prediction of death within 3 years. **Conclusion** miR-32-5p and miR-409-3p are involved in the occurrence and development of cervical cancer, and have important clinical significance in the diagnosis and prognosis of cervical cancer.

Key words: microRNA; cervical intraepithelial neoplasia; cervical cancer; diagnosis

宫颈癌是常见的女性肿瘤,在我国每年确诊病例达 13 万,占全球总数的 28.8%,其发病率占女性肿瘤的第 2 位,且其发病率逐年升高,呈年轻化趋势^[1]。部分宫颈癌的发生由于宫颈上皮内瘤变(CIN)转变而来,CIN 疾病的监测、早期鉴别 CIN 和宫颈癌对提高宫颈癌的预后具有重要临床意义^[2]。微小 RNA(miRNA)是一种小分子非编码 RNA,约有 1/3 的人类基因被 miRNA 调控,与 mRNA 结合后调控机体靶基因功能,是肿瘤辅助诊断、疾病监测和疗效评估的潜在肿瘤标志物。同时,由于血液中的 miRNA 十分稳定,经反复冻融和酸碱处理均能够稳定存在,故血清 miRNA 可用于监测肿瘤发生、发展和预后^[3]。有研究证实,多种肿瘤患者血清中 miR-32-5p、miR-409-3p 等 miRNA 存在异常^[4-5],本研究通过检测宫颈癌患者血清 miR-32-5p、miR-409-3p 水平,观察其在宫颈癌诊断和预后中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在本院行宫颈癌手术切除的患者 112 例为宫颈癌组,均行病理确诊,年龄 35~79 岁,平均(53.61±14.64)岁;肿瘤单发 41 例,多发 71 例;按照国际妇产科协会(FIGO)分期:I 期 25 例,II 期 33 例,III 期 32 例和 IV 期 22 例。选择同期在本院就诊确诊为 CIN 的患者 72 例为 CIN 组,年龄 32~79 岁,平均(54.17±12.37)岁,其中 CIN I 期 31 例,CIN II 期 25 例和 CIN III 期 16 例。另选择同期在本院体检健康者 45 例为健康对照组,年龄 34~79 岁,平均(53.72±12.75)岁。研究对象均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。排除标准:其他恶性肿瘤;炎症性、血液性和免疫性疾病;孕妇和哺乳期妇女;智力低下或精神障碍。3 组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血液标本保存与检测 在入组健康体检者体检时,以及患者入院后和手术后 1 周分别抽取肘静脉血 2 mL。采用离心机将血液离心,离心半径 15 cm,离心速度 3 000 r/min,离心 15 min,抽取上清液放置在除酶管内,置于-70℃冰箱中保存。血清人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、血清糖类抗原(CA)125 标本采用酶联免疫吸附试验法检测。

1.2.2 血清总 RNA 的提取和 miRNA 的检测 受试者血清 400 μ L,采用 TaqMan miRNA 试剂盒提取血清总 RNA,反转录引物由上海化生有限公司合成。miR-409-3p 上游引物序列:5'-GCG AAT GTT GCT CGG TGA-3';下游引物序列:5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'。miR-32-5p 上游引物序列:5'-GGA GAU AUU GCA CAU UAC UA-3';下游引物序列:

5'-UUA GUG UGU GUG AUA UUU UC-3'。U6 上游引物序列:5'-GTG CTC CCT GCT TCG GCA GCA-3';下游引物序列:5'-AAA AAT ATG GAA CGC TTC ACG AAT TTG-3'。

选择反转录酶 1 μ L、RNA 5 μ L 和 3 μ L 引物,在 15 μ L 的反应体系中,采用美国 ABI TaqMan Pre-Amp Master Mix 进行扩增,扩增条件为:在 16℃ 30 min,42℃ 反应 30 min 和 85℃ 反应 5 min。反转录配制 20 μ L 反应体系,放置在荧光定量仪中进行反应,反应条件为:95℃ 预变性为 15 min,94℃ 变性 15 s,55℃ 退火 30 s,70℃ 延伸 30 s,连续 40 个循环。每个样品检测 3 次,以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示。

1.2.3 观察指标 观察各组血清 miR-32-5p、miR-409-3p、 β -HCG 和 CA125 水平的变化,以及血清 miR-32-5p、miR-409-3p 水平与临床指标、诊断和预后的关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计分析软件对数据进行分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组计量资料采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验,2 组计量资料采用两独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。采用 Logistic 二元回归分析得出血清 miR-32-5p 和 miR-409-3p 联合变量,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价发生宫颈癌和预测 3 年内出现死亡的诊断效能。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 miR-32-5p、miR-409-3p、 β -HCG 和 CA125 水平变化 宫颈癌组术前血清 miR-32-5p、 β -HCG 水平明显高于 CIN 组和健康对照组($P<0.05$),CIN 组明显高于健康对照组($P<0.05$),宫颈癌组术后血清 miR-32-5p、 β -HCG 水平较术前明显降低($P<0.05$)。宫颈癌组术前血清 miR-409-3p 水平明显低于 CIN 组和健康对照组($P<0.05$),CIN 组明显低于健康对照组($P<0.05$),宫颈癌组术后血清 miR-409-3p 水平较术前明显升高($P<0.05$)。宫颈癌组术前、CIN 组、健康对照组血清 CA125 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 血清 miR-32-5p、miR-409-3p、 β -HCG 诊断宫颈癌的效能 血清 miR-32-5p($P<0.05$)和 miR-409-3p($P<0.05$)诊断宫颈癌的效能明显优于 β -HCG($P<0.05$)。将血清 miR-32-5p 和 miR-409-3p 水平进行二元 Logistic 回归,方程式为 $Y=1.480X_{\text{miR-32-5p}}-1.972X_{\text{miR-409-3p}}+0.187$,miR-32-5p 和 miR-409-3p 联合检测的灵敏度为 84.8%,特异度为 83.3%,曲线下面积(AUC)为 0.916,明显高于 miR-32-5p($P<0.05$)和 miR-409-3p($P<0.05$)单项检测。见表 2。

表 1 3 组血清 miR-32-5p、miR-409-3p、β-HCG 和 CA125 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-32-5p	miR-409-3p	β-HCG(KU/L)	CA125(KU/L)
健康对照组	45	0.98±0.21	3.86±1.15	2.34±0.72	16.91±7.03
CIN 组	72	1.93±0.86	2.36±0.99	4.08±0.80	17.76±7.16
宫颈癌组					
术前	112	3.44±1.21	1.41±0.40	4.56±0.94	18.64±6.49
术后	112	1.45±0.93	2.56±1.08	3.27±0.76	17.25±8.25

表 2 血清 miR-32-5p、miR-409-3p、β-HCG 诊断宫颈癌的效能

指标	临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
miR-32-5p	>2.52	81.2	79.2	0.854	0.794~0.901
miR-409-3p	≤1.91	92.0	75.0	0.817	0.753~0.870
β-HCG(KU/L)	>4.76	44.6	83.3	0.653	0.580~0.722
miR-32-5p+miR-409-3p	—	84.8	83.3	0.916	0.867~0.952

注:—表示此项无数据。

2.3 血清 miR-32-5p、miR-409-3p 与临床指标的关系 宫颈癌患者血清 miR-32-5p、miR-409-3p 与病理分级、淋巴结转移、淋巴血管浸润和 FIGO 分期具有相关性($P<0.05$),而与年龄、肿瘤直径和肿瘤数目无相关性($P>0.05$)。见表 3。

2.4 血清 miR-32-5p、miR-409-3p 与 3 年内出现死亡的关系 112 例宫颈癌患者 3 年内死亡 33 例(死亡组),存活 79 例(生存组)。生存组血清 miR-32-5p 水平明显低于死亡组($P<0.05$),而血清 miR-409-3p 水平明显高于死亡组($P<0.05$)。见表 4。

表 3 血清 miR-32-5p、miR-409-3p 与临床指标的关系($\bar{x} \pm s$)

临床指标	<i>n</i>	miR-32-5p			miR-409-3p		
		表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>	表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			0.582	0.562		0.656	0.513
<50	36	3.34±1.45			1.45±0.48		
≥50	76	3.48±1.09			1.40±0.36		
肿瘤直径(cm)			0.611	0.543		0.713	0.478
<5	45	3.35±1.32			1.45±0.44		
≥5	67	3.49±1.14			1.39±0.38		
肿瘤数目			0.580	0.563		0.682	0.497
单发	41	3.35±1.37			1.45±0.45		
多发	71	3.49±1.12			1.37±0.37		
病理分级			13.526	<0.001		14.490	<0.001
G ₁ ~G ₂	69	2.68±0.69			1.67±0.23		
G ₃	43	4.64±0.89			1.00±0.25		
淋巴结转移			13.528	<0.001		14.444	<0.001
有	40	4.72±0.82			0.98±0.24		
无	72	2.72±0.70			1.65±0.23		
淋巴血管浸润			11.773	<0.001		12.562	<0.001
无	45	2.33±0.60			1.79±0.19		
有	67	4.17±0.92			1.16±0.29		
FIGO 分期			13.043	<0.001		14.127	<0.001
I~Ⅱ期	58	2.53±0.64			1.72±0.21		
Ⅲ~Ⅳ期	54	4.41±0.88			1.08±0.27		

2.5 血清 miR-32-5p、miR-409-3p 预测宫颈癌 3 年内出现死亡的效能 血清 miR-32-5p、miR-409-3p 对

预测宫颈癌 3 年内出现死亡具有较高的效能,2 个指标经二元 Logistic 回归,方程式为 $Y=1.027X_{\text{miR-32-5p}}$

$-3.691X_{\text{miR-409-3p}} + 0.258$, miR-32-5p 和 miR-409-3p 联合检测的灵敏度为 75.8%, 特异度为 93.7%; AUC 为 0.881, 明显高于 miR-32-5p ($P < 0.05$) 和 miR-409-3p ($P < 0.05$) 单项检测。见表 5。

表 4 血清 miR-32-5p、miR-409-3p 与 3 年内出现死亡的关系($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-32-5p	miR-409-3p
生存组	79	3.25 ± 1.05	1.56 ± 0.35
死亡组	33	3.94 ± 1.13	0.78 ± 0.13
t		3.099	12.422
P		0.003	<0.001

表 5 血清 miR-32-5p、miR-409-3p 表达预测宫颈癌 3 年内出现死亡的效能

指标	临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
miR-32-5p($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	>4.17	60.6	89.9	0.786	0.699~0.858
miR-409-3p($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	≤1.24	69.7	86.1	0.816	0.731~0.883
miR-32-5p + miR-409-3p	—	75.8	93.7	0.881	0.806~0.935

注:—表示此项无数据。

3 讨 论

miRNA 是一类非编码小分子 RNA, 由于在血液中高度稳定, 在反复冻融和酸碱等恶劣环境中仍然保持稳定, 故已逐渐被运用到临床诊断和预后判断^[6]。有研究证实, miRNA 在宫颈癌的增殖、分化和凋亡等病理生理过程中具有重要作用, 并且在判断预后方面具有重要临床意义^[7]。本研究结果显示, 宫颈癌组术前血清 miR-32-5p 水平明显高于 CIN 组和健康对照组, 术后宫颈癌患者血清 miR-32-5p 水平明显降低, 说明血清 miR-32-5p 与肿瘤组织具有相关性。本研究结果显示, 当血清 miR-32-5p > 2.52 时, 其诊断宫颈癌的灵敏度为 81.2%, 特异度为 79.2%, AUC 为 0.854, 明显高于传统指标 β -HCG 的诊断效能, 说明血清 miR-32-5p 对宫颈癌具有较高的诊断效能。本研究结果显示, 血清 miR-32-5p 与病理分级、淋巴结转移、淋巴血管浸润和 FIGO 分期具有相关性, 说明 miR-32-5p 参与了宫颈癌疾病的发生、发展过程, 与文献报道一致^[8]。已知 miR-32-5p 在多种肿瘤的发生、发展中具有重要作用, 并且具有双重调节作用, 在不同的肿瘤中可以是抑癌基因也可以是促癌基因^[9-10]。在前列腺癌^[4]和结肠癌^[11]细胞的研究中证实其表达出现上调, 并且与肿瘤的耐药性具有密切相关性, 但其关于宫颈癌的研究鲜见报道。本研究随访发现, 3 年内出现死亡的患者血清 miR-32-5p 水平明显高于存活组患者, 说明 miR-32-5p 与宫颈癌的预后具有密切相关性。本研究进一步发现, 血清 miR-32-5p 预测 3 年内发生宫颈癌具有较高的预测效能, 当血清 miR-32-5p > 4.17, 其诊断宫颈癌的灵敏度为 60.6%, 特异

度为 89.9%, AUC 为 0.786, 说明血清 miR-32-5p 对宫颈癌 3 年内出现死亡具有较高的预测价值, 是宫颈癌预后的重要指标。

本研究结果显示, 宫颈癌组术前血清 miR-409-3p 水平明显低于 CIN 组和健康对照组, 术后宫颈癌患者血清 miR-409-3p 水平较术前明显升高, 说明 miR-409-3p 是宫颈癌患者的保护基因, 对癌症的发生、发展具有保护作用, 与文献报道一致^[12]。在诊断宫颈癌方面, 血清 miR-409-3p 诊断宫颈癌的效能明显高于 β -HCG, 其灵敏度为 92.0%, 特异度为 75.0%, AUC 为 0.817, 并且其水平与病理分级、淋巴结转移、淋巴血管浸润和 FIGO 分期具有相关性, 说明 miR-409-3p 具有抑制肿瘤发生、发展的作用, 与肿瘤的生物特性具有明显相关性。现已知 miR-409-3p 能够通过调节纤维蛋白原 B 水平和调节血管内皮或血管内皮生长因子来影响血管的生长和肿瘤的生长及转移^[13-14], 此外, miR-409-3p 还可以通过抑制血管素的表达从而抑制肿瘤血管的生成和新陈代谢^[15]。在一项乳腺癌的研究中发现, miR-409-3p 呈低表达, 并且通过降低 AKT1 的基因表达, 达到抑制肿瘤增殖和侵袭的效果^[16]。本研究结果显示, 宫颈癌患者随访 3 年, 死亡组血清 miR-409-3p 水平明显低于存活组, 说明血清 miR-409-3p 与宫颈癌预后具有重要联系。进一步分析与预后的关系发现, 血清 miR-409-3p ≤ 1.24 时, 与 3 年内出现死亡具有相关性, 其诊断宫颈癌的灵敏度为 69.7%, 特异度为 86.1%, 说明 miR-409-3p 是判断宫颈癌预后的重要指标。

本研究结果显示, miR-32-5p 和 miR-409-3p 联合检测对宫颈癌具有更高的诊断效能, 明显高于单项检测, 其灵敏度为 84.8%, 特异度 83.3%, 其效能的提高可能与 miR-32-5p 和 miR-409-3p 之间具有互补性有关, miR-32-5p 类似癌基因促进肿瘤的进展, 而 miR-409-3p 类似抑癌基因抑制肿瘤的进展, 当两者某种平衡打破后就可能出现肿瘤的增殖或者退缩, 但其具体机制需要进一步研究。本研究结果还显示, 在预测 3 年内出现死亡方面, miR-32-5p 和 miR-409-3p 联合检测明显优于单项检测, 其诊断宫颈癌的灵敏度为 75.8%, 特异度为 93.7%, AUC 为 0.881, 明显提高了诊断效能。故 miR-32-5p 和 miR-409-3p 联合检测不仅是诊断宫颈癌的重要指标, 而且是预测预后的重要指标。

参考文献

[1] THULASEEDHARAN J V, FRIE K G, SANKARANA-RAYANAN R. Challenges of health promotion and education strategies to prevent cervical cancer in India: a systematic review[J]. J Educ Health Promot, 2019, 8: 216.

[2] HERBERT A, GIUSEPPE C, MCLEAN E, et al. Invasive cervical cancer after treatment of CIN[J]. J Am Soc Cyto-

- pathol, 2019, 8(6):324-332.
- [3] WEI J, PAN J J, DENG Y H, et al. Down-regulated serum microRNA-101 is associated with aggressive progression and poor prognosis of cervical cancer[J]. J Gynecol Oncol, 2017, 28(6):e75.
 - [4] LU Z, LI X J, CHAO Y L, et al. KLF4, a miR-32-5p targeted gene, promotes cisplatin-induced apoptosis by up-regulating BIK expression in prostate cancer[J]. Cell Communicat Signal, 2018, 16(1):53.
 - [5] JOSSON S, GURURAJAN M, HU P, et al. miR-409-3p/-5p promotes tumorigenesis, epithelial-to-mesenchymal transition, and bone metastasis of human prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(17):4636-4646.
 - [6] DEL M D S, RODRIGUEZ-AGUILAR E D, MENESES-ACOSTA A, et al. Transregulation of microRNA miR-21 promoter by AP-1 transcription factor in cervical cancer cells[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19:214.
 - [7] GE M, SONG G X, XUAN Z, et al. Circulating plasma microRNA signature for the diagnosis of cervical cancer[J]. Cancer Biomark, 2019, 26(4):491-500.
 - [8] LIU Y J, ZHOU H G, CHEN L H, et al. MiR-32-5p regulates the proliferation and metastasis of cervical cancer cells by targeting HOXB8[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(1):87-95.
 - [9] GAO Z Q, WANG J F, CHEN D H, et al. Long non-coding RNA GAS5 suppresses pancreatic cancer metastasis through modulating miR-32-5p/PTEN axis[J]. Cell Biosci, 2017, 7(1):66.
 - [10] HONG L, TANG Y M, HUI Z, et al. miR-32-5p regulates radiosensitization, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting TOB1 gene[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:9651-9661.
 - [11] TAO Y, NING Z, WU W Y, et al. SNHG14 promotes the tumorigenesis and metastasis of colorectal cancer through miR-32-5p/SKIL axis[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2019, 55(10):812-820.
 - [12] TAN S F, SHI H J, BA M C, et al. miR-409-3p sensitizes colon cancer cells to oxaliplatin by inhibiting beclin-1-mediated autophagy[J]. Int J Mol Med, 2016, 37(4):1030-1038.
 - [13] WENG C H, DONG H J, CHEN G D, et al. miR-409-3p inhibits HT1080 cell proliferation, vascularization and metastasis by targeting angiogenin[J]. Cancer Lett, 2012, 323(2):171-179.
 - [14] 计钰亮, 朱建华, 杨君寅. miR-409-3b 通过下调表皮生长因子蛋白 7 抑制胃癌侵袭和转移的分子机制[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(6):866-872.
 - [15] CAO G H, SUN X L, WU F, et al. Low expression of miR-409-3p is a prognostic marker for breast cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(18):3825-3829.
 - [16] ZHANG G, LIU Z, XU H, et al. miR-409-3p suppresses breast cancer cell growth and invasion by targeting Akt1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 469(2):189-195.
- (收稿日期:2020-02-20 修回日期:2020-07-10)
-
- (上接第 3083 页)
- [9] LI H C, CHEN Y F, FENG W, et al. Loss of the Opa interacting protein 5 inhibits breast cancer proliferation through miR-139-5p/NOTCH1 pathway[J]. Gene, 2017, 603(1):1-8.
 - [10] CRISTINA M, OSVALDO G, GUILLERMO M, et al. Hsa-miR-139-5p is a prognostic thyroid cancer marker involved in HNRNP-mediated alternative splicing[J]. Int J Cancer, 2020, 146(2):521-530.
 - [11] ZHAO Y, XU J J, LE V M, et al. EpCAM Aptamer-Functionalized cationic liposome-based nanoparticles loaded with miR-139-5p for targeted therapy in colorectal cancer[J]. Mol Pharm, 2019, 16(11):4696-4710.
 - [12] XIA J, GUO H R, YIN S Y, et al. miR-139-5p functions as a tumor suppressor in cervical cancer by targeting TCF4 and inhibiting Wnt/ β -catenin signaling[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:7739-7748.
 - [13] BIN Y, ZHANG W Y, SUN D J, et al. Downregulation of miR-139-5p promotes prostate cancer progression through regulation of SOX5[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109:2128-2135.
 - [14] 郑奋薇, 蔡桂程, 梁美莲, 等. 重症患者导管相关性尿路感染危险因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(6):494-497.
 - [15] ZHOU J K, MEI L, CHEN Y A, et al. Cucurbitacin B suppresses proliferation of pancreatic cancer cells by ceRNA: effect of miR-146b-5p and lncRNA-AFAP1-AS1[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4):4655-4667.
 - [16] LI Y W, ZHANG H B, DONG Y L, et al. MiR-146b-5p functions as a suppressor miRNA and prognosis predictor in non-small cell lung cancer[J]. J Cancer, 2017, 8(9):1704-1716.
 - [17] ZHU Y, WU G, YAN W, et al. miR-146b-5p regulates cell growth, invasion, and metabolism by targeting PDHB in colorectal cancer[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(5):1136-1150.
 - [18] SHI C M, ZHU L J, CHEN X H, et al. IL-6 and TNF- α induced obesity-related inflammatory response through transcriptional regulation of miR-146b[J]. J Interferon Cytokine Res, 2014, 34(5):342-348.
 - [19] LIN F, WANG X, JIE Z, et al. Inhibitory effects of miR-146b-5p on cell migration and invasion of pancreatic cancer by targeting MMP16[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2011, 31(4):509-514.
- (收稿日期:2020-03-03 修回日期:2020-07-17)