

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.06.021

miR-21 对小细胞肺癌进展的调控作用及机制研究*

于璐¹, 陈亚豪¹, 李辉¹, 王洋^{2△}

1. 新疆医科大学第一附属医院医学检验中心, 新疆乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学第二附属医院检验科, 新疆乌鲁木齐 830011

摘要:目的 探讨 miR-21 在小细胞肺癌(SCLC)进程中的作用及可能的分子机制。方法 以 SCLC 细胞株 H69AR 为实验细胞株, 构建对照组、miR-21 过表达组和 miR-21 低表达组模型, 分别采用 CCK-8 实验、Transwell 实验和流式细胞术观测 miR-21 对 SCLC 细胞增殖活性、迁移侵袭能力和细胞凋亡的影响; 采用 Taqman 实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测 miR-21 对 SCLC 细胞长散在核元件 1((LINE-1)基因甲基化的影响。结果 对照组、miR-21 低表达组及 miR-21 过表达组不同时间点 H69AR 细胞的增殖率为 24 h < 48 h < 72 h, 且两两比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。48 h 后与对照组[(18.6 ± 3.2)%]比较, miR-21 过表达组 H69AR 细胞凋亡率[(5.7 ± 0.6)%]明显降低($P < 0.05$), 而 miR-21 低表达组 H69AR 细胞凋亡率[(34.9 ± 4.6)%]明显升高($P < 0.05$)。与对照组比较, miR-21 过表达组 H69AR 细胞的迁移和侵袭细胞数目显著增多($P < 0.05$), miR-21 低表达组 H69AR 细胞的迁移和侵袭细胞数目显著减少($P < 0.05$); 与 miR-21 过表达组比较, miR-21 低表达组迁移和侵袭细胞数目显著降低($P < 0.05$)。与对照组[(1.86 ± 0.23)%]比较, miR-21 低表达组 H69AR 细胞 LINE-1 基因的甲基化率[(2.32 ± 0.64)%]明显升高($P < 0.05$), miR-21 过表达组 H69AR 细胞 LINE-1 基因的甲基化率[(1.09 ± 0.09)%]明显降低($P < 0.05$)。结论 miR-21 具有癌基因的生物属性, 其可能通过抑制 LINE-1 基因甲基化修饰促进 SCLC 的恶性进程。

关键词: 小细胞肺癌; 微小 RNA-21; 长散在核元件 1; 甲基化; 凋亡; 侵袭; 迁移

中图法分类号: R73-37; R734.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)06-0830-05

Regulatory effect and mechanism of miR-21 on the progression of small cell lung cancer*

YU Lu¹, CHENG Yahao¹, LI Hui¹, WANG Yang^{2△}

1. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2. Department of Laboratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China

Abstract: Objective To investigate the role of miR-21 in the progression of small cell lung cancer (SCLC) and its possible molecular mechanism. **Methods** Small cell lung cancer H69AR was selected as the experimental cell line, and the control group, miR-21 overexpression group and miR-21 low expression group were constructed as models. The effects of miR-21 on the proliferative activity, migratory and invasive ability, and apoptosis of SCLC cells were observed by CCK-8 assay, Transwell assay and flow cytometry, respectively; the effect of miR-21 on the methylation of long isolated nuclear element 1 ((LINE-1) gene in SCLC cells was detected by TaqMan real-time PCR. **Results** The cell proliferation rate of control group, miR-21 low expression group and miR-21 overexpression group was 24 h < 48 h < 72 h, and the comparison between any two points in time showed statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with the control group [(18.6 ± 3.2)%] after 48 h, the apoptosis rate of H69AR cells in the miR-21 overexpression group [(5.7 ± 0.6)%] was significantly decreased ($P < 0.05$), while the apoptosis rate of H69AR cells in the miR-21 low expression group [(34.9 ± 4.6)%] was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the number of migration and number of invasion of H69AR cells in the miR-21 overexpression group were significantly increased ($P < 0.05$), and the number of migration and number of invasion of H69AR cells in the miR-21 low expression group were significantly decreased ($P < 0.05$); compared with the miR-21 overexpression group, the number of migration and number of invasion in the miR-21 low expression group significantly decreased

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区重点实验室新疆神经系统疾病研究重点实验室开放课题(XJDX1711-2233)。

作者简介: 于璐, 女, 技师, 主要从事临床检验与诊断方向的研究。△ 通信作者, E-mail: wangyang_418173024@qq.com。

($P < 0.05$). Compared with the control group [(1.86 ± 0.23)%], the methylation rate of LINE-1 gene in H69AR cells in the miR-21 low expression group [(2.32 ± 0.64)%] was significantly increased ($P < 0.05$), while the methylation rate of LINE-1 gene in H69AR cells in the miR-21 overexpression group [(1.09 ± 0.09)%] was significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** miR-21 has the biological attribute of oncogene, which may promote the malignant process of SCLC by inhibiting the methylation modification of LINE-1 gene.

Key words: small cell lung cancer; microRNA-21; long interspersed nuclear element 1; methylation; apoptosis; invasion; migration

小细胞肺癌(SCLC)约占肺癌的 15%,由于生物学恶性程度较高,是肺癌预后较差的亚型^[1]。miR-21 是研究较为深入的一类非编码 RNA,在多种恶性肿瘤中呈高表达,如乳腺癌、胃癌、肝癌、结肠癌等,与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移、化疗耐药等恶性生物学行为密切相关^[2-3]。研究显示,miR-21 可通过调控 PTEN、PDCD4、RECK 等多个关键靶基因表达,促进肺癌的恶性进程,但具体的分子机制目前尚不清楚^[4]。DNA 甲基化是较重要的一种表观遗传学修饰方式,其在细胞周期调控和细胞分化调控等诸多生命活动中发挥重要作用,成为遗传学、肿瘤学研究的热点^[5]。长散在核元件 1(LINE-1)是人类基因组中最丰富的一类非编码重复序列,近年来,LINE-1 在肿瘤发生、发展过程中的效应作用逐渐被揭示。研究发现,包括肺癌在内的多种恶性肿瘤细胞中 LINE-1 序列普遍表现出异常甲基化的状态^[6-7]。这种异常甲基化能够调控 LINE-1 的转录和转座子活性,进而影响下游靶基因的表达,最终导致肿瘤的发生和发展^[8]。本研究课题组前期预实验结果显示,miR-21 可影响 SCLC 细胞 LINE-1 基因的甲基化修饰。基于 miR-21 在肺癌恶性进程中的研究现状和课题组前期工作基础,本研究以 miR-21 在 SCLC 中的效应作用为研究切入点,对其参与 SCLC 恶性进程可能的分子生物学机制进行初步研究,旨在为靶向抗 SCLC 治疗探寻药物作用新靶点。

1 材料与方法

1.1 细胞培养 人源性 SCLC 细胞株 H69AR 购自美国模式培养物集存库,将其置于含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养基(含 1%青-链霉素)中,在 37 °C、5% CO₂ 恒温细胞培养箱中进行培养,隔天换液,待细胞融合度达 80%时,采用 0.25%胰蛋白酶消化传代,磷酸盐缓冲液洗涤后重悬细胞,调整浓度为 1 × 10⁶/mL 进行下一步分组实验。

1.2 主要试剂 RPMI 1640 培养基购自美国 Gibco 公司,miR-21 过表达和低表达序列(分别为 ATTGTGCGCATGTG 和 CGCGTGCGACAAA)由上海生工细胞实验中心设计并合成,脂质体 Lipofectamine 2000 转染试剂购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司,TRIzol RNA 提取试剂购自美国 Invitrogen 公司,反

转录和聚合酶链反应(PCR)扩增试剂购自日本 TaKaRa 公司,miR-21 和 β-actin 引物购自上海芯超生物科技有限公司,CCK8 试剂盒和凋亡试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司,Transwell 小室购自美国 Corning 公司,核酸抽提试剂盒购自北京天根生化科技有限公司,探针引物购自上海闪晶生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 miR-21 过表达和低表达 H69AR 细胞模型构建及分组 本实验设野生 H69AR 细胞组(对照组)、miR-21 过表达组和 miR-21 低表达组,每组设置 6 个复孔,结果取平均值。对照组不做干预,正常培养;miR-21 过表达组和 miR-21 低表达组分别根据转染试剂盒提示说明书步骤完成转染,并采用实时荧光定量 PCR 检测 miR-21 转染效率。引物序列见表 1。反应程序为 94 °C 预变性 5 min,94 °C 45 s,60 °C 45 s,72 °C 45 s,共循环 40 次;72 °C 延伸 10 min,最后采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-21 相对表达水平。

表 1 引物序列

基因名称	方向	引物序列 (5'—3')	大小 (bp)
β-actin	正向	TTGTGCGCACGCTGTCTGCG	123
	反向	ATGTGCGTGACGCTGAT	
miR-21	正向	AATGTGCGCGTGTGACAC	89
	反向	CGCTGTGCACACGCGTGCGTA	

1.3.2 CCK-8 实验检测细胞增殖率 3 组细胞连续培养 24、48、72h 后,根据 CCK8 试剂盒说明书于 96 孔板中接种细胞悬液,细胞呈贴壁生长后每孔加入 CCK8 溶液,反应 4 h 后于酶标仪上检测 450 nm 波长处的吸光度,并计算细胞增殖率。

1.3.3 流式细胞技术检测细胞凋亡情况 3 组细胞培养 48 h 后,根据 Annexin V/7ADD 凋亡试剂盒提示说明书依次加入反应液,快速置于流式细胞分析仪中检测细胞凋亡情况。

1.3.4 Transwell 实验检测细胞侵袭和迁移能力 在 Transwell 小室上层内接种对应处理后的细胞(侵袭实验需提前使用基质胶对 Transwell 小室内膜进行包被),Transwell 上室中加入无血清培养基,下室中加

入 20% 血清浓度的培养基, 随后置于培养箱中, 48 h 后进行染色、观察。实验以 3 个随机视野中小室外层膜上黏附的细胞作为统计量, 计算迁移和侵袭的细胞数。

1.3.5 Taqman 实时荧光定量 PCR 检测 LINE-1 基因甲基化 按 DNA 提取、亚硫酸盐处理、DNA 甲基化修饰和 MethyLight 法检测步骤进行操作。探针 5' 端标记荧光报告分子 R(6FAM), 3' 端标记荧光淬灭分子 Q(BHQ1), 并磷酸化防止延伸。在 96 孔板上进行 Taqman PCR 反应, 反应体系为 Master Mix 8.00 μ L、LINE-1 基因正向引物、反向引物各 2.75 μ L、6FAM 标记探针(125 nmol/L)5.50 μ L、重亚硫酸盐处理 DNA 1.00 μ L, 调节总体积为 25.00 μ L。反应程序为预变性 95 $^{\circ}$ C 10 min, 95 $^{\circ}$ C 15 s 进行 50 个循环, 最后 60 $^{\circ}$ C 1 min 退火和延伸。LINE-1 基因的甲基化程度 = 样品 (LINE-1/Alu-C4)/甲基化标准 (LINE-1/Alu-C4) \times 100%。LINE-1 基因引物序列见表 2。详细方案参考张小丹等^[9]的相关研究方法。

表 2 LINE-1 基因引物和探针序列

名称	方向	引物序列 (5'—3')	大小 (bp)
Alu-C4	正向	GGTTAGGTATAGTGGTTTATATTTG TAAATTTAGTA	256
	反向	5ATTAACATAAATAATCTTAAACTCCT AACCTCA	
探针		CCTACCTTAACCTCCC	78
LINE-1	正向	AATTGTGCGGTGTGACAC	102
	反向	CGCTGTGCACACGCGTGCCTA	
探针		TCGAATATGCGTTTTTCGGATCGGTTT	114

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理和分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验; 2 组单指标多时点数据采用重复

测量方差分析, 若存在交互效应, 则进一步行单独效应分析, 通过单因素重复测量方差分析组内效应, 通过多变量方差分析组间效应。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组细胞不同时间点 H69AR 细胞增殖率比较 重复测量方差分析结果显示, 3 组 H69AR 细胞增殖率存在时间、组间和交互效应 ($F_{\text{时间}} = 134.022$ 、 $P_{\text{时间}} < 0.001$, $F_{\text{组间}} = 47.200$ 、 $P_{\text{组间}} < 0.001$, $F_{\text{交互}} = 6.470$ 、 $P_{\text{交互}} < 0.05$)。单因素重复测量方差分析结果显示, 对照组、miR-21 低表达组及 miR-21 过表达组不同时间点 H69AR 细胞增殖率为 24 h $<$ 48 h $<$ 72 h, 且两两比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 多变量方差分析结果显示, miR-21 过表达组和 miR-21 低表达组 48 h 及 72 h H69AR 细胞增殖率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.2 48 h 后 3 组 H69AR 细胞凋亡率比较 48 h 后, 对照组 H69AR 细胞凋亡率为 (18.6 \pm 3.2)%, miR-21 过表达组为 (5.7 \pm 0.6)%, miR-21 低表达组为 (34.9 \pm 4.6)%, 48 h 后 3 组 H69AR 细胞凋亡率比较, 差异有统计学意义 ($F = 16.639$, $P < 0.001$)。与对照组比较, 48 h 后 miR-21 过表达组 H69AR 细胞凋亡率明显降低 ($P < 0.05$), 而 miR-21 低表达组 H69AR 细胞凋亡率明显升高 ($P < 0.05$); 与 miR-21 过表达组比较, 48 h 后 miR-21 低表达组 H69AR 细胞凋亡率明显升高 ($P < 0.05$)。

2.3 48 h 后 3 组侵袭和迁移细胞数目比较 与对照组比较, 48 h 后 miR-21 过表达组 H69AR 细胞的迁移和侵袭细胞数目显著增多 ($P < 0.05$), miR-21 低表达组 H69AR 细胞的迁移和侵袭细胞数目显著减少 ($P < 0.05$); 48 h 后与 miR-21 过表达组比较, miR-21 低表达组 H69AR 细胞迁移和侵袭细胞数目显著减少 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 3 组细胞不同时间点 H69AR 细胞增殖率比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	<i>n</i>	24 h	48 h	72 h	<i>F</i>	<i>P</i>
对照组	6	50.2 \pm 4.5	76.9 \pm 6.9 ^a	84.9 \pm 7.2 ^{ab}	10.343	< 0.001
miR-21 过表达组	6	53.2 \pm 4.7	97.8 \pm 10.2 ^a	108.9 \pm 12.3 ^{ab}	12.004	< 0.001
miR-21 低表达组	6	41.3 \pm 3.3 ^c	54.3 \pm 4.6 ^{bc}	56.9 \pm 4.7 ^{abc}	6.934	< 0.001
<i>F</i>		1.834	6.035	11.242		
<i>P</i>		0.065	< 0.001	< 0.001		

注: 与同组 24 h 比较, ^a $P < 0.05$; 与同组 48 h 比较, ^b $P < 0.05$; 与 miR-21 过表达组同一时间点比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.4 3 组 H69AR 细胞 LINE-1 基因的甲基化率比较 对照组 H69AR 细胞 LINE-1 基因的甲基化率为 (1.86 \pm 0.23)%, miR-21 过表达组为 (1.09 \pm 0.09)%, miR-21 低表达组为 (2.32 \pm 0.64)%, 3 组

H69AR 细胞 LINE-1 基因的甲基化率比较, 差异有统计学意义 ($F = 9.635$, $P < 0.001$)。与对照组比较, miR-21 低表达组 H69AR 细胞 LINE-1 基因的甲基化率明显升高 ($P < 0.05$), miR-21 过表达组 H69AR

细胞 LINE-1 基因的甲基化率明显降低 ($P < 0.05$)；与 miR-21 过表达组比较, miR-21 低表达组 H69AR 细胞 LINE-1 基因甲基化率明显升高 ($P < 0.05$)。见图 1。

表 4 48 h 后 3 组侵袭和迁移细胞数目比较 ($\bar{x} \pm s$, 个)

组别	n	侵袭细胞	迁移细胞
对照组	6	23.5 ± 3.7	86.5 ± 9.8
miR-21 过表达组	6	42.6 ± 6.5 [#]	109.8 ± 13.4 [#]
miR-21 低表达组	6	15.4 ± 4.6 ^{#*}	48.9 ± 5.6 ^{#*}
F		13.425	19.987
P		<0.001	<0.001

注:与对照组比较, [#] $P < 0.05$; 与 miR-21 过表达组比较, ^{*} $P < 0.05$ 。

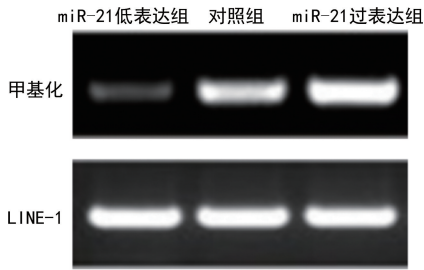


图 1 3 组 H69AR 细胞 LINE-1 基因甲基化情况

3 讨 论

SCLC 主要起源于神经内分泌细胞, 具有高度侵袭性和较强的转移能力, 确诊时往往处于中晚期, 失去手术机会^[10]。即使接受化疗和放疗等综合治疗, 5 年总生存率也仅 5% ~ 10%, 远低于其他类型肺癌^[11]。因此, 深入探讨 SCLC 的发病机制, 寻找新的治疗靶点对改善患者生存预后具有重要意义。

本研究结果显示, miR-21 过表达处理后肿瘤细胞的增殖率、侵袭和迁移数目明显增多, 而凋亡率降低; 相反 miR-21 低表达处理后细胞增殖率、侵袭和迁移数目明显减少, 而凋亡率升高, 提示 miR-21 在 SCLC 的发生中具有促癌作用, 具有癌基因的生物学属性。程万里等^[12]的研究指出, miR-21 可作为新型标志物辅助非 SCLC (NSCLC) 的临床诊断, 与肿瘤的临床病理特征密切相关。王应霞等^[13]的研究同样证明 miR-21 高表达与 NSCLC 的恶性程度及表皮生长因子受体的表达密切相关。miR-21 通过调控多个下游靶基因, 如 PTEN、PDCD4、RECK 等参与调控肺癌细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移等关键生物学过程。因此, miR-21 在肺癌发生、发展中发挥重要作用, 是一个潜在的新型肺癌治疗靶点。但是, 关于 SCLC 中 miR-21 表达的研究报道较少, 因此, 本研究结果有一定的创新性和临床价值。

本研究结果还发现, miR-21 过表达后, H69AR 细胞 LINE-1 基因的甲基化修饰显著减弱; 而敲低 miR-21 后, H69AR 细胞 LINE-1 基因的甲基化修

则显著增强, 提示 miR-21 可能通过影响 SCLC 细胞 LINE-1 基因的甲基化修饰, 进而影响 SCLC 细胞增殖、侵袭和迁移情况等恶性生物学行为。基因的甲基化修饰通常发生在 CpG 富集区, 即 CpG 岛。大多数 CpG 岛保持低甲基化状态, 有利于基因的正常转录。但在部分肿瘤细胞中往往出现 CpG 岛的异常甲基化修饰, 进而诱导肿瘤相关阻遏基因的转录沉默, 从而促进肿瘤的发生和发展^[14]。研究发现, 肺癌组织中 LINE-1 基因甲基化率通常较低, 这种异常低甲基化不仅影响了 LINE-1 自身的生物学功能, 也可能通过级联效应调控其他相关癌基因的表达, 从而促进 SCLC 的发生和发展^[15-16]。刘玉玲等^[17]研究显示, miRNA-103/MTHFR 轴通过抑制肝细胞癌中 LINE-1 基因的甲基化率, 进而影响肝癌的发生。异常的 DNA 甲基化(某些基因的高甲基化和反转录转座子的低甲基化)被认为是恶性细胞转化的驱动力之一^[18]。在癌症患者血液循环 DNA 中检测到表观遗传变化可作为癌症的诊断标志物。PONOMARYOVA 等^[19]研究比较了肺癌患者治疗前与健康受试者、支气管炎和慢性阻塞性肺疾病患者血液循环 DNA 中 LINE-1 基因甲基化率, 结果显示肺癌患者 LINE-1 基因甲基化率显著降低, 提示 LINE-1 基因甲基化程度的定量分析对于区分肺癌和慢性炎症性肺部疾病有一定的参考价值。

LINE-1 基因甲基化率的分子诊断方法具有较高的灵敏度和特异度, 可作为诊断肺癌的潜在生物标志物。这种无创性的分子诊断方法有望为早期肺癌的筛查和诊断提供新方案。不同肺癌亚型及不同分期的 LINE-1 基因甲基化率也存在一定差异。这为临床上鉴别诊断 SCLC、评估预后提供了新的分子标志物。此外, LINE-1 基因甲基化率的动态变化也可能反映肺癌治疗反应和复发风险^[20]。因此, 将 LINE-1 基因甲基化状态纳入肺癌的分子分期和预后评估体系, 有助于为患者提供更加精准的个体化治疗方案。

本研究明确了 miR-21 与 LINE-1 基因的甲基化修饰的关系, 但由于实验条件所限, 本研究仅对 miR-21 参与 SCLC 恶性演变进程相关分子机制的初步探究, 未对 LINE-1 基因甲基化相关促癌信号通路作进一步的拓展研究。因此, 后续研究尚需在研究的深度和层次方面作进一步拓展。

综上所述, miR-21 具有癌基因的生物学属性, 其可能通过抑制 LINE-1 基因甲基化修饰促进 SCLC 的恶性进程, 可为靶向抗 SCLC 治疗探索药物作用新靶点提供借鉴和参考。

参考文献

[1] 赵文, 王璐, 谢照亮, 等. 广泛期小细胞肺癌一线免疫联合化疗后胸部巩固放疗研究进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2024,

46(6):526-535.

- [2] 吴丹丹,陈金亮,姚苏梅,等. 孤立性肺结节患者血清和呼气冷凝液中微小 RNA-21、微小 RNA-486 检测的临床意义研究[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(12): 817-821.
- [3] 阿衣娜扎尔·艾合买提,李雨婧,邹沛辰,等. 基于液相色谱串联高分辨质谱技术的小细胞肺癌血浆代谢组学研究[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(11): 2001-2008.
- [4] 王亚飞,黄玮,宋凌燕. 微小 RNA-21 与血清肿瘤标志物癌胚抗原、神经特异性烯醇化酶及 CYFRA21-1 对非小细胞肺癌预后预测的临床价值分析[J]. 中华生物医学工程杂志, 2021, 27(1): 74-76.
- [5] 叶瑞芳,黄彩玲,林淮轩,等. S100A16 启动子区 DNA 甲基化在小细胞肺癌细胞增殖及化疗耐药中的调控作用[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(5): 528-533.
- [6] 张傲,岑山,李晓宇. N6-腺苷甲基化修饰及其对 LINE-1 的调控机制[J]. 遗传, 2024, 46(3): 209-218.
- [7] 方海同,罗卓娟,林承棋. ELL3 结合的 LINE-1 作为增强子调控小鼠胚胎干细胞原始多能性[J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(11): 1598-1605.
- [8] 肖梅仙,赵金波,王波,等. LINE-1 甲基化水平与食管鳞状细胞癌免疫状态的关系[J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(8): 664-668.
- [9] 张小丹,王喻焯,严雪冰,等. 肺腺癌组织中 piR-30636 的表达、临床意义及对迁移的影响[J]. 医学理论与实践, 2024, 37(2): 192-195.
- [10] 陈薪如,周彩存. 肺癌内科治疗临床研究十年回顾和现状[J]. 实用肿瘤杂志, 2024, 39(3): 209-218.
- [11] 鹿敏,潘春香,胡祥坤,等. 局限期小细胞肺癌化疗疗效及临床预后因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(5): 823-826.
- [12] 程万里,汪俊其,刘鑫,等. 微小 RNA-21 在非小细胞肺癌中诊疗作用的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(8): 22-24.
- [13] 王应霞,何琴,王国芳,等. 非小细胞肺癌中 microRNA-21 和 EGFR 的表达及意义[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(8): 101-105.
- [14] MISAWA K, YAMADA S, MIMA M, et al. Long interspersed nuclear element 1 hypomethylation has novel prognostic value and potential utility in liquid biopsy for oral cavity cancer[J]. Biomark Res, 2020, 8(10): 53-57.
- [15] LEE Y R, KIM G, LEE H W, et al. Long interspersed nuclear element-1 hypomethylation is associated with poor outcomes via the activation of ST18 in human hepatocellular carcinoma[J]. Medicine(Baltimore), 2021, 100(16): 25552-25556.
- [16] KO E J, OH Y L, KIM H Y, et al. Correlation of long interspersed element-1 open reading frame 1 and c-Met proto-oncogene protein expression in ovarian cancer[J]. Genes Genomics, 2019, 41(11): 1293-1299.
- [17] 刘玉玲,梁顺顺,徐慧莉,等. miR-103/MTHFR 轴抑制肝细胞癌中 LINE-1 基因的甲基化水平[J]. 肿瘤, 2022, 42(2): 93-107.
- [18] 寇艳妮,岑山,李晓宇. LINE-1 在肿瘤早期诊断和治疗中的研究与应用[J]. 遗传, 2021, 43(6): 571-579.
- [19] PONOMARYOVA A A, RYKOVA E Y, AZHIKINA T L, et al. Long interspersed nuclear element-1 methylation status in the circulating DNA from blood of patients with malignant and chronic inflammatory lung diseases[J]. Eur J Cancer Prev, 2021, 30(2): 127-131.
- [20] PHAM D, LE S D, DIAN T M, et al. Standardization of DNA amount for bisulfite conversion for analyzing the methylation status of LINE-1 in lung cancer[J]. PLoS One, 2021, 16(8): e0256254.

(收稿日期:2024-08-09 修回日期:2024-12-18)

(上接第 829 页)

- [10] 梁莉,王凤英,李卫彬,等. 羟苯磺酸钙对 7 种基于 Trinder 反应原理的生化检验项目的干扰性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(12): 1473-1478.
- [11] 马娟. 酚磺乙胺注射液与白眉蛇毒血凝酶、维生素 K1 联合在新生儿便血治疗中的价值[J]. 中外医学研究, 2024, 22(22): 51-54.
- [12] 刘晓玲,邢亚兵,裴保方,等. 某儿童医院围手术期止血药物预防性用药情况分析[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(3): 73-77.
- [13] 胡海锦,李美娟,邢彤,等. 基于加权 TOPSIS 法的酚磺乙胺药物利用评价[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(12): 1347-1353.
- [14] 沈文婷,王欣铭,宁璐琳. 酚磺乙胺联合氨甲苯酸治疗胃溃疡合并上消化道出血的效果分析[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(18): 3116-3118.
- [15] 薛慧敏,魏洪伟. 维生素 K1 联合酚磺乙胺治疗新生儿凝血功能障碍的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(12): 124-127.
- [16] GUO X Z, HOU L, YIN Y C, et al. Negative interferences by Calcium dobesilate in the detection of five serum analytes involving Trinder reaction-based assays[J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0192440.
- [17] 井沆,牛志杰,刘子砚,等. 酚磺乙胺对酶法检测血清尿酸的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(18): 2641-2644.
- [18] 程涌江,李丽,卢卫国,等. 酚磺乙胺对部分生化检验项目干扰的相关研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(11): 1244-1245.
- [19] 栗艳芳,茹利强,孔路科,等. 改良肌酐酶法试剂抗酚磺乙胺干扰能力的验证与评价[J]. 实用医技杂志, 2020, 27(4): 457-459.
- [20] 丁志功,胡成进,王延群. 羟苯磺酸钙影响肌酐检测 1 例[J]. 医学检验与临床, 2022, 33(4): 75-77.

(收稿日期:2024-09-16 修回日期:2024-12-16)