

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.01.017

血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平 预测卵巢癌患者预后的临床价值

裴培, 郭春莲, 高丹凤

上海市同仁医院妇产科, 上海 200050

摘要:目的 探讨血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平在预测卵巢癌患者 3 年内出现死亡的诊断效能。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在该院就诊、病理诊断为卵巢癌的患者 110 例(卵巢癌组)作为研究对象。选择同期在该院经病理证实的良性卵巢肿瘤患者 75 例和女性体检健康者 45 例分别作为卵巢良性组和健康对照组。采用 qRT-PCR 法检测各组血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平。观察各组血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平变化,卵巢癌患者血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平在术前、术后的变化,以及其与临床指标和预后的关系。**结果** 卵巢癌组血清 miR-221-3p 相对表达水平明显高于卵巢良性组和健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);卵巢癌组术后血清 miR-221-3p 相对表达水平较术前明显降低,差异有统计学意义($t = 11.785, P < 0.05$)。卵巢癌组血清 miR-451a 相对表达水平较卵巢良性组和健康对照组明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);卵巢癌组术后血清 miR-451a 相对表达水平较术前明显升高,差异有统计学意义($t = 10.833, P < 0.05$)。卵巢癌患者血清 miR-221-3p 相对表达水平与血清 miR-451a 相对表达水平呈负相关($r = -0.648, P < 0.01$)。血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平在预测卵巢癌患者 3 年内出现死亡具有较高的效能,联合检测其灵敏度为 87.1%,特异度为 91.1%,AUC 为 0.929,AUC 均明显高于 miR-221-3p($Z = 2.016, P < 0.05$)和 miR-451a($Z = 2.543, P < 0.05$)单项检测。**结论** 血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平在预测卵巢癌患者 3 年内发生死亡具有较高的效能,联合检测能够明显提高预测效能,为是否对卵巢癌患者采取进一步干预措施提供理论依据。

关键词:微小 RNA; 卵巢癌; 预后; miR-221-3p; miR-451a

中图法分类号:R737.31

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)01-0063-05

Clinical value of relative expression levels of serum miR-221-3p and miR-451a in predicting prognosis of patients with ovarian cancer

PEI Pei, GUO Chunlian, GAO Danfeng

Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai Tongren Hospital, Shanghai 200050, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic efficacy of serum miR-221-3p and miR-451a relative expression level in predicting death within 3 years in patients with ovarian cancer. **Methods** From January 2016 to December 2017, 110 patients who were pathologically diagnosed as ovarian cancer in a hospital were selected as the ovarian cancer group. 75 cases of benign ovarian tumors and 45 cases of healthy physical examinations were selected in a hospital during the same period, which were respectively benign ovarian group and healthy control group. qRT-PCR was used to detect the relative expression level of serum miR-221-3p and miR-451a in each group. The relative expression levels of serum miR-221-3p and miR-451a were observed in each group, the serum miR-221-3p and miR-451a relative expression levels were also observed in patients with ovarian cancer before and after surgery, and their correlation with clinical indicators and prognosis were analyzed. **Results** The relative expression level of serum miR-221-3p in ovarian cancer group was significantly higher than that in benign ovarian group and healthy control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The relative expression level of miR-221-3p in the ovarian cancer group after operation was significantly lower than that before operation, and the difference was statistically significant ($t = 11.785, P < 0.05$). The relative expression level of miR-451a in serum of ovarian cancer group was significantly lower than that of benign ovarian group and healthy control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The relative expression level of miR-451a in the ovarian cancer group was significantly increased after surgery com-

作者简介:裴培,女,主管护师,主要从事卵巢癌的诊断和预后研究。**本文引用格式:**裴培,郭春莲,高丹凤.血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平预测卵巢癌患者预后的临床价值[J].检验医学与临床,2022,19(1):63-67.

pared with that before surgery, and the difference was statistically significant ($t=10.833, P<0.05$). The relative expression level of serum miR-221-3p in patients with ovarian cancer was negatively correlated with the relative expression level of serum miR-451a ($r=-0.648, P<0.01$). The relative expression level of serum miR-221-3p and miR-451a had a high efficiency in predicting death within 3 years in patients with ovarian cancer. The combined detection had a sensitivity of 87.1%, a specificity of 91.1%, and an AUC of 0.929, which was significantly higher than miR-221-3p ($Z=2.016, P<0.05$) and miR-451a ($Z=2.543, P<0.05$).

Conclusion The serum relative expression levels of miR-221-3p and miR-451a have a high efficiency in predicting death within 3 years in patients with ovarian cancer, the combined detection can significantly improve the prediction efficiency, and provide a theoretical basis for whether to take further intervention measures for ovarian cancer patients.

Key words: microRNA; ovarian cancer; prognosis; miR-221-3p; miR-451a

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤,由于位置较深,没有特异性的检测手段,确诊时 70% 以上的患者已经发展为晚期,其 5 年生存率为 30%~40%,因此要改善患者的预后,早发现、早诊断和早治疗显得尤其重要^[1-2]。微小 RNA(miRNA)是一种转录后的调控因子,在肿瘤的发生、发展和预后均有很重要功能,现有研究证实肿瘤的发生、发展与 miRNA 的失衡具有重要联系^[3-4]。现有研究证实,miR-221-3p 参与了多种肿瘤的发生、发展,在卵巢癌患者的血清中出现异常增高^[5],而在肿瘤的临床病理和预后方面的研究甚少。miR-451a 在多种肿瘤中出现异常表达,对肿瘤细胞增殖、凋亡和迁移具有明显的抑制作用,同样发现在卵巢中出现低表达^[5],与 miR-221-3p 相对表达水平是否具有内在联系仍不清楚。本研究通过检测卵巢癌患者血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平,观察其在卵巢癌预后中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在本院就诊且病理诊断为卵巢癌的患者 110 例(卵巢癌组)作为研究对象。卵巢癌患者年龄为 45~79 岁,平均(61.54±8.65)岁;按照病理类型分为浆液性腺癌 57 例,非浆液性腺癌 53 例;按照分化程度分为低分化 18 例、中分化 68 例和高分化 24 例;按照国际妇产科协会(FIGO)分期分为 I 期 13 例、II 期 35 例、III 期 45 例和 IV 期 17 例。选取同期在本院经病理证实的良性卵巢肿瘤患者 75 例作为卵巢良性组,年龄为 45~79 岁,平均(61.38±6.75)岁。选取同期在本院行体检的女性健康者 45 例作为健康对照组,年龄为 45~79 岁,平均(60.96±5.81)岁。纳入标准:(1)卵巢癌组和卵巢良性组均经病理证实;(2)均为初次就诊;(3)所有的患者均未接受放化疗;(4)均知情同意,签署知情同意书;(5)经医院伦理委员会审核通过。排除标准:(1)患其他恶性肿瘤;(2)患血液性和免疫性疾病;(3)患肝炎、结核和急慢性肺炎等感染性疾病;(4)患严重的内科疾病。各组年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 随访 所有卵巢癌患者均接受随访 3 年,根据患者是否死亡分为生存组(79 例)和死亡组(31 例)。

1.2.2 血液标本保存和检测 卵巢癌组入院后和手术后 1 周抽取肘静脉血 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,放置在 -70 °C 冰箱中保存。

1.2.3 实时荧光定量反转录聚合酶链反应(qRT-PCR) (1)总 RNA 抽取:采集受试者血清 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-221-3p 上游引物序列为 5'-CCT GAG ATG CAG GGT CCG AGG TAG GTC TA-3',下游引物序列为 5'-TTG CGG ACA TTG CTT GCT A-3'。miR-451a 上游引物序列为 5'-ATT GCT TGT CTC GGT CTG-3',下游引物序列为 5'-CTC AAC TGG TGT CGT GGA GTC GGC AAT TCA GTT GAG CTT ACA G-3'。U6 的上游引物为 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3',下游引物为 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。(2)miRNA 检测:选择反转录酶 1 μ L, RNA5 μ L 和 3 μ L 引物,在 15 μ L 的反应体系中,采用美国 ABI TaqMan PreAmp Master Mix 进行扩增,扩增条件:16 °C 30 min, 42 °C 反应 30 min 和 85 °C 反应 5 min。取反转录配制 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 °C 预变性 15 min, 94 °C 变性 15 s, 55 °C 退火 30 s, 70 °C 延伸 30 s, 连续 40 个循环。每个样品检测 3 次,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示。

1.3 观察指标 观察各组血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平的变化,卵巢癌组血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平在术前和术后的变化,以及其与临床指标[年龄、肿瘤最大径、组织分型、分化程度、FIGO 分期、淋巴结转移、糖类抗原 125(CA125)]和预后的关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件进行数据分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组独立因素的计量资料比较采用方差分析,两组独立因素

的计量资料比较行 t 检验。采用 Logistic 二元回归分析得出血清 miR-221-3p 和 miR-451a 联合变量, 绘制出受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 miR-221-3p 和 miR-451a 预测卵巢癌患者 3 年内出现死亡的效能。计数资料采用率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。检验水准, $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平比较 卵巢癌组血清 miR-221-3p 相对表达水平明显高于卵巢良性组和健康对照组, 而卵巢良性组血清 miR-221-3p 相对表达水平高于健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 卵巢癌组术后血清 miR-221-3p 相对表达水平较术前明显降低, 差异有统计学意义($t = 11.785, P < 0.05$)。卵巢癌组血清 miR-451a 相对表达水平较卵巢良性组和健康对照组明显降低, 而卵巢良性组血清 miR-451a 相对表达水平明显低于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 卵巢癌组术后血清 miR-451a 相对表达水平较术前明显升高, 差

异有统计学意义($t = 10.833, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-221-3p	miR-451a
健康对照组	45	0.82 ± 0.28	3.92 ± 1.15
卵巢良性组	75	1.09 ± 0.43	3.16 ± 0.92
卵巢癌组			
术前	110	2.41 ± 0.75	1.68 ± 0.84
术后	110	1.28 ± 0.67	2.85 ± 0.76

2.2 卵巢癌组血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平与临床指标的关系 卵巢癌组血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平在不同肿瘤最大径、分化程度、FIGO 分期、淋巴结转移和 CA125 水平患者间比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 而在不同年龄和组织分型患者间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 卵巢癌组血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平与临床指标的关系

临床指标	n	miR-221-3p($\bar{x} \pm s$)	t	P	miR-451a($\bar{x} \pm s$)	t	P
年龄(岁)			0.390	0.697		0.419	0.676
<60	49	2.44 ± 0.81			1.64 ± 0.87		
≥60	61	2.39 ± 0.71			1.71 ± 0.82		
肿瘤最大径(cm)			14.460	<0.001		15.811	<0.001
<3	53	3.04 ± 0.48			0.96 ± 0.33		
≥3	57	1.82 ± 0.41			2.35 ± 0.57		
组织分型			0.721	<0.001		0.832	0.407
浆液性腺癌	57	2.36 ± 0.80			1.75 ± 0.88		
非浆液性腺癌	53	2.47 ± 0.71			1.61 ± 0.81		
分化程度			14.221	<0.001		14.221	<0.001
低、中分化	86	2.13 ± 0.55			1.96 ± 0.72		
高分化	24	3.43 ± 0.43			0.67 ± 0.23		
FIGO 分期			14.260	<0.001		14.554	<0.001
I ~ II	48	3.10 ± 0.46			0.91 ± 0.30		
III ~ IV	62	1.88 ± 0.43			2.28 ± 0.60		
淋巴结转移			13.704	<0.001		15.931	<0.001
有	62	1.71 ± 0.36			2.51 ± 0.52		
无	48	2.92 ± 0.51			1.09 ± 0.41		
CA125(U/mL)			13.956	<0.001		12.989	<0.001
<200	68	1.94 ± 0.46			2.19 ± 0.64		
≥200	42	3.18 ± 0.45			0.85 ± 0.27		

2.3 卵巢癌患者血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平之间的相关性 卵巢癌患者血清 miR-221-3p 相对表达水平与血清 miR-451a 相对表达水平呈负

相关($r = -0.648, P < 0.01$)。

2.4 卵巢癌患者随访 3 年血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平与预后的关系 卵巢癌组术后随

访 3 年,生存组血清 miR-221-3p 相对表达水平明显低于死亡组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而生存组血清 miR-451a 相对表达水平明显高于死亡组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 生存组和死亡组血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-221-3p	miR-451a
生存组	79	2.15 ± 0.60	1.93 ± 0.87
死亡组	31	3.06 ± 0.70	1.04 ± 0.25
t		6.822	8.265
P		<0.001	<0.001

2.5 联合检测在预测患者 3 年内出现死亡的效能分析 血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平在预测卵巢癌患者 3 年内出现死亡具有较高的效能,根据患者 3 年内是否出现死亡进行 Logistics 回归得方程 $Y = 2.46 \times X_{miR-221-3p-2} \times X_{miR-451a} - 4.49$ 得联合检测指标,联合检测其灵敏度为 87.1%,特异度为 91.1%,两者联合检测的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.929,明显高于 miR-221-3p($Z = 2.016, P < 0.05$)和 miR-451a($Z = 2.543, P < 0.05$)单项检测的 AUC,而血清 miR-221-3p 和 miR-451a 的 AUC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1、表 4。

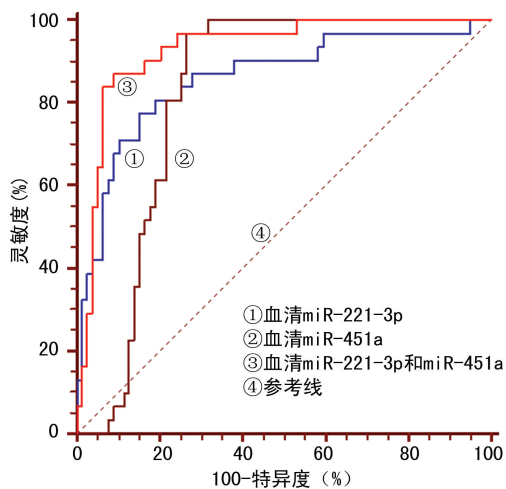


图 1 联合检测在预测卵巢癌患者 3 年内出现死亡的 AUC 比较

表 4 联合检测在预测患者 3 年内出现死亡的效能分析

指标	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
miR-221-3p	>2.73	77.4	84.8	0.859	0.780~0.918
miR-451a	≤1.43	96.8	73.4	0.820	0.735~0.887
miR-221-3p+miR-451a	—	87.1	91.1	0.929	0.864~0.969

注:—表示无数据。

3 讨论

卵巢癌由于位置在盆腔的深部,早期没有明显的症状,多数患者在确诊时已经是晚期,5 年存活率较

低。卵巢癌患者预后差的重要因素是早期诊断较为困难,并且化疗容易耐药和容易出现复发。目前诊断卵巢癌的常规方法主要有经阴道超声、盆腔 CT 和 CA125,但由于这些检查方法的灵敏度和特异度较低,对于早期发现卵巢癌的临床价值受限^[6]。现越来越多的研究表明循环中的 miRNA 在临床多种肿瘤的诊断和预后判断中具有重要的临床价值,与肿瘤的发生、发展和转移同样具有密切相关性,在卵巢癌诊断和预后判断方面同样具有极高的临床价值。

miR-221-3p 是一个重要的促癌基因,在多种肿瘤如宫颈癌、前列腺癌、胃癌和胰腺癌等呈高表达,且其相对表达水平与肿瘤的恶性程度呈正相关。miR-221-3p 通过靶向 THBS2 的表达,促进宫颈鳞状细胞癌的血管生成,促进宫颈癌的迁移和浸润^[7];在前列腺癌的研究中发现 miR-221-3p 促进 SOX4 的表达,促进肿瘤的增殖和转移^[8]。在胃癌中的研究中表明血清 miR-221-3p 相对表达水平与肿瘤分期和淋巴转移密切相关,在胃癌的预后预测中具有重要临床价值^[9];在胰腺癌的研究中发现 miR-221-3p 相对表达水平明显升高,是胰腺癌潜在的生物学指标^[9]。本研究发现卵巢癌组血清 miR-221-3p 相对表达水平明显高于卵巢良性肿瘤组和健康对照组,卵巢癌术后血清 miR-221-3p 相对表达水平较术前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明血清 miR-221-3p 来自肿瘤部位,与肿瘤具有密切相关。有研究显示 miR-221-3p 能够通过调节 ARF4 靶基因的表达,从而促进内皮卵巢癌的增殖和迁移^[10]。本研究结果显示,血清 miR-221-3p 相对表达水平在不同肿瘤最大径、分化程度、FIGO 分期、淋巴结转移和 CA125 水平卵巢癌患者间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),说明血清 miR-221-3p 相对表达水平反映卵巢癌的恶性程度和肿瘤的分期,与文献^[11]报道结果类似。本研究显示,当血清 miR-221-3p 相对表达水平 >2.73 时,其预测 3 年内发生死亡的灵敏度为 77.4%,特异度为 84.8%,而 AUC 为 0.859,说明血清 miR-221-3p 相对表达水平在预测卵巢癌预后具有较高的价值。

miR-451a 近年来研究较多的 miRNA 之一,与多种肿瘤的生物学行为具有密切关系。在肝癌的研究中发现 miR-451a 能够通过干扰 YWHAZ 基因的表达,对 FOXO3 蛋白细胞核内的聚集进行调节,从而抑制肿瘤的生长^[12];在胰腺癌的研究发现 miR-451a 能够作用于 CDKN2D 和 MAP3K1 靶基因,从而抑制肿瘤细胞的增殖^[13];miR-451a 可以通过干扰 CCND2 基因的表达,抑制细胞增殖和迁移,促进乳腺癌的细胞凋亡,改善对肿瘤细胞的耐药性,并发现 miR-451a 可以作为乳腺癌预后的预测因子,对乳腺癌的预后具有预测作用^[14];在另一项研究证实转染 miR-451a 后,对胃癌和结直肠癌细胞株的增殖、分化和转移具有明显抑制作用,对细胞凋亡具有促进作用,从而抑制肿瘤

的发生、发展^[15-16]。本研究表明卵巢癌患者血清 miR-451a 相对表达水平明显低于卵巢良性组和健康对照组,卵巢癌组术后血清 miR-451a 相对表达水平较术前明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 miR-451a 对卵巢癌具有保护作用,是一种抑制基因,与文献[17]报道结果类似。本研究结果显示,血清 miR-451a 相对表达水平在不同肿瘤最大径、分化程度、FIGO 分期、淋巴结转移和 CA125 水平卵巢癌患者间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),说明血清 miR-451a 相对表达水平是卵巢癌的预后指标。随访 3 年发现,卵巢癌生存组血清 miR-451a 相对表达水平明显高于死亡组,说明血清 miR-451a 相对表达水平与预后明显相关,当血清 miR-451a 相对表达水平 ≤ 1.43 时,其预测 3 年内发生死亡的灵敏度为 96.8%,特异度为 73.4%,AUC 为 0.820,说明血清 miR-451a 相对表达水平在预测卵巢癌患者 3 年内发生死亡具有较高的效能。

本研究结果显示,卵巢癌患者血清 miR-221-3p 相对表达水平与 miR-451a 相对表达水平呈负相关,两者存在某种内在联系,miR-221-3p 作为癌基因对癌细胞的生长具有促进作用,而 miR-451a 基因作为一种抑癌基因抑制肿瘤的生长,其具体机制需要进一步研究。本研究发现,联合检测 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平能够提高对卵巢癌患者 3 年内出现死亡的预测效能,其灵敏度高达 87.1%,特异度为 91.1%,其 AUC 明显高于 miR-221-3p 和 miR-451a 单项检测,说明两个指标之间存在某种互补性,能够提高预测卵巢癌患者 3 年内发生死亡的效能,为卵巢癌患者是否采取进一步干预措施提供理论依据,对卵巢癌患者术后适度治疗具有重要的临床指导意义。

总之,血清 miR-221-3p 和 miR-451a 相对表达水平在预测卵巢癌患者预后中具有重要的临床价值,联合检测能够明显提高预测效能。

参考文献

- [1] ORR B, EDWARDS R P. Diagnosis and treatment of ovarian cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(6):943-964.
- [2] WEBB P M, JORDAN S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, 41(1):3-14.
- [3] CHEN S N, CHANG R, LIN L T, et al. MicroRNA in ovarian cancer: biology, pathogenesis, and therapeutic opportunities[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(9):1510.
- [4] DEB B, UDDIN A, CHAKRABORTY S. MiRNAs and ovarian cancer: an overview[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(5):3846-3854.

- [5] OLIVEIRA D, CARLSEN A L, HEEGAARD N, et al. Diagnostic plasma miRNA-profiles for ovarian cancer in patients with pelvic mass[J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e225249.
- [6] AZIZ N B, MAHMUDUNNABI R G, UMER M, et al. MicroRNAs in ovarian cancer and recent advances in the development of microRNA-based biosensors[J]. *Analyst*, 2020, 145(6):2038-2057.
- [7] WU X G, ZHOU C F, ZHANG Y M, et al. Cancer-derived exosomal miR-221-3p promotes angiogenesis by targeting THBS2 in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Angiogenesis*, 2019, 22(3):397-410.
- [8] LI F, XU J W, WANG L, et al. MicroRNA-221-3p is up-regulated and serves as a potential biomarker in pancreatic cancer[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(3):482-487.
- [9] ZHANG Y, HUANG H, ZHANG Y, et al. Combined detection of serum mir-221-3p and mir-122-5p expression in diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. *J Gastric Cancer*, 2019, 19(3):315-328.
- [10] WU Q, REN X, ZHANG Y, et al. MiR-221-3p targets ARF4 and inhibits the proliferation and migration of epithelial ovarian cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(4):1162-1170.
- [11] FANG R, ZHU Y, HU L, et al. Plasma microRNA pair panels as novel biomarkers for detection of early stage breast cancer[J]. *Front Physiol*, 2018, 9(1):1879.
- [12] WEI G Y, HU M, ZHAO L, et al. MiR-451a suppresses cell proliferation, metastasis and EMT via targeting YWHAZ in hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(12):5158-5167.
- [13] ZHU H Y, GAO Y J, WANG Y, et al. LncRNA CRNDE promotes the progression and angiogenesis of pancreatic cancer via miR-451a/CDKN2D axis[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(7):101088.
- [14] ZHANG H, CHEN P, YANG J. miR-451a suppresses the development of breast cancer via targeted inhibition of CCND2[J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 54(1):101651.
- [15] STRELECKIENE G, INCIURAITI R, JUZENAS S, et al. miR-20b and miR-451a are involved in gastric carcinogenesis through the pi3k/akt/mTOR signaling pathway: data from gastric cancer patients, cell lines and ins-gas mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):877.
- [16] RUHL R, RANA S, KELLEY K, et al. microRNA-451a regulates colorectal cancer proliferation in response to radiation[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):517.
- [17] KIYOSAWA N, WATANABE K, TOYAMA K, et al. Circulating miRNA signature as a potential biomarker for the prediction of analgesic efficacy of hydromorphone[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7):1665.