

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.03.015

食管癌患者血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 的作用及临床意义

吴 军, 戴 明

上海复旦大学附属中山医院吴淞医院肿瘤内科, 上海 200940

摘 要:目的 观察血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 表达水平对食管癌诊断和预后预测的临床价值。方法 选取 2015 年 1 月至 2017 年 6 月在该院行手术治疗的食管癌患者 109 例作为食管癌组, 同期在该院行手术治疗的食管良性病变患者(65 例)和体检健康者(30 例)分别作为食管良性病变组和对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平对食管癌的诊断效能和预后预测价值。结果 食管癌组患者血清 miR-3653-3p 水平低于食管良性病变组和对照组($P < 0.01$), 食管良性病变组血清 miR-3653-3p 水平低于对照组($P < 0.01$); 食管癌组患者血清 miR-330-3p 水平高于食管良性病变组和对照组($P < 0.01$), 食管良性病变组 miR-330-3p 水平高于对照组($P < 0.01$)。ROC 曲线分析显示, 血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平对食管癌有较高的诊断效能, 联合检测的曲线下面积(AUC)高于 miR-365403-13p、miR-330-3p 单独检测。3 年随访存活组血清 miR-3653-3p 水平明显高于死亡组($P < 0.01$), 而血清 miR-330-3p 水平明显低于死亡组($P < 0.01$)。血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平对食管癌患者 3 年内出现死亡具有较高的预测价值, 且联合检测的 AUC 高于 miR-3653-3p、miR-330-3p 单独检测。结论 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 在食管癌中的作用类似抑癌基因和促癌基因, 血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 联合检测在食管癌诊断和预测 3 年内死亡方面有重要价值。

关键词: miR-3653-3p; miR-330-3p; 食管癌; 诊断; 预后

中图分类号: R735.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)03-0344-06

Role and clinical significance of serum miR-3653-3p and miR-330-3p in patients with esophageal cancer

WU Jun, DAI Ming

Department of Oncology, Wusong Hospital, Zhongshan Hospital, Fudan University,
Shanghai 200940, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical value of serum miR-3653-3p and miR-330-3p expression levels in the diagnosis and prognosis of esophageal cancer. **Methods** From January 2015 to June 2017, 109 patients with esophageal cancer who underwent surgical treatment in the hospital were selected as esophageal cancer group. Meanwhile, patients with benign esophageal disease who underwent surgical treatment (65 cases) in the hospital were selected as benign esophageal disease group, and healthy subjects (30 cases) were selected as control group respectively. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect serum miR-3653-3p and miR-330-3p levels, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy and prognostic value of miR-3653-3p and miR-330-3p levels for esophageal cancer. **Results** The serum miR-3653-3p level in esophageal cancer group was lower than that in benign esophageal disease group and control group ($P < 0.01$), and it in benign esophageal disease group was lower than that in control group ($P < 0.01$). The serum miR-330-3p level in esophageal cancer group was higher than those in benign esophageal disease group and control group ($P < 0.01$), and it in benign esophageal disease group was higher than that in control group ($P < 0.01$). ROC curve analysis showed that serum miR-3653-3p and miR-330-3p levels had higher diagnostic efficacy for esophageal cancer, and the area under curve (AUC) of combined detection was higher than those of miR-365403-13p and miR-330-3p alone. After 3-year follow-up the serum miR-3653-3p level in the survival group was significantly higher than that in the death group ($P < 0.01$), while the serum miR-330-3p level was significantly lower than that in the death group ($P < 0.01$). Serum miR-3653-3p and miR-330-3p levels had higher diagnostic efficacy for esophageal cancer, and the AUC of combined detection

作者简介: 吴军, 男, 主治医师, 主要从事肿瘤的诊断和治疗方面研究。

本文引用格式: 吴军, 戴明. 食管癌患者血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 的作用及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(3): 344-349.

was higher than that of miR-3653-3p and miR-330-3p alone. Serum miR-3653-3p and miR-330-3p levels had a high predictive value for the death of esophageal cancer patients within 3 years, and the AUC of combined detection was higher than that of miR-3653-3p and miR-330-3p alone. **Conclusion** The roles of miR-3653-3p and miR-330-3p in esophageal cancer are similar to tumor suppressor genes and tumor-promoting genes. The combined detection of serum miR-3653-3p and miR-330-3p has important clinical value in the diagnosis and prediction of esophageal cancer death within 3 years.

Key words: miR-3653-3p; miR-330-3p; esophageal cancer; diagnosis; prognosis

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一,也是全球范围内发病率和病死率较高的恶性肿瘤。食管癌患者早期大多数没有症状或者仅有轻微不适,发展到一定程度才出现典型的吞咽困难的状况^[1-2],在确诊时往往已属于中晚期,而且部分发生了肿瘤转移,5 年生存率不足 10%^[3]。因此,早发现、早治疗是提高食管癌预后的关键^[4]。目前,食管癌的诊断尚缺乏敏感和特异的指标,因此寻找早期诊断和预后判断的指标成为研究的热点。微小 RNA(miRNA)由 20~22 个核苷酸组成,是一种非编码 RNA,其通过与信使 RNA(mRNA)特异性结合,调节 mRNA 的翻译,从而调节基因表达,参与疾病的病理生理过程。有研究显示,miRNA 可以调控超过 60% 的人类编码蛋白,表现出一定的血清稳定性^[5]。miR-3653 在食管癌中呈低表达^[6],miR-330-3p 在食管癌中呈高表达^[7],但二者是否具有诊断和预测预后的功能仍不清楚。本研究通过联合检测血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 表达水平,观察其在诊断食管癌和预测预后的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 6 月在本院行手术治疗的食管癌患者 109 例作为食管癌组,其中男 66 例,女 43 例;年龄 35~79 岁,平均(58.57±5.68)岁;肿瘤部位:颈部 2 例,上段 7 例,中段 64 例,下段 36 例;组织分化程度:低分化 30 例,中分化 45 例,高分化 34 例;肿瘤 TNM 分期:I 期 12 例,II 期 25 例,III 期 39 例和 IV 期 33 例。另选取同期在本院行手术治疗的食管良性病变者 65 例作为食管良性病变组,其中男 38 例,女 27 例;年龄(57.96±6.45)岁,平均(57.96±6.45)岁;疾病类型:食管平滑肌瘤 8 例,反流性食管炎 51 例和食管息肉 6 例。同时选取本院体检健康者 30 例作为对照组,其中男 19 例,女 11 例;年龄 33~79 岁,平均(58.27±6.18)岁。食管癌组和食管良性病变组患者纳入标准:均行病理确诊;临床资料完整;依从性较好。排除标准:其他部位的肿瘤;免疫性和血液性疾病;肝炎和肺炎等急、慢性感染;术前接受、放化疗或靶向治疗。所有受试者均对本研究知情并签署知情同意书。3 组年龄、性别等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有

可比性。本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 血液标本留取 于食管良性病变组入院后、食管癌组手术前后,以及对照组体检当日抽取肘静脉血 5 mL。采用离心机 3 000 r/min 离心 15 min,离心半径 15 cm,然后抽取上清液移入除酶管内,放置于一 70 ℃ 冰箱中保存。采用全自动生化仪(免疫比浊法)检测尿蛋白和尿肌酐水平。

1.2.2 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR) 总 RNA 提取:取受试者血清 400 μ L,采用 TaqMan miRNA 试剂盒提取血清总 RNA。引物由上海化生有限公司合成,miR-3653-3p 上游引物为 5'-CUAAGAAGUUGACUGAAG-3',下游引物为 5'-TGGTGTCGTG-GAGTCG-3';miR-330-3p 上游引物为 5'-GCCAACATATCCTGGTGCTG-3',下游引物为 5'-GAGGTATTTCGCACTGGATACGACTCTCTG-3';U6 上游引物为 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAT-3',下游引物为 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'。逆转录反应:选择逆转录酶 1 μ L, RNA 5 μ L 和引物 3 μ L,在 15 μ L 反应体系中,采用美国 ABI TaqMan PreAmp Master Mix 进行 cDNA 扩增。反应条件:16 ℃ 30 min,42 ℃ 30 min,85 ℃ 5 min。取逆转录产物配制 20 μ L 反应体系,于 RT-qPCR 仪中进行反应。反应条件:95 ℃ 预变性 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 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示相对表达量。

1.3 观察指标 观察比较各组血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平,手术前后、3 年随访时食管癌组患者血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平,以及不同临床特征食管癌患者血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平。

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采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用两独立样本 t 检验,多组比较采用方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各指标对食管癌的诊断效能及对食管癌患者

3 年内死亡的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平比较 食管癌组患者术前血清 miR-3653-3p 水平明显低于食管良性病变组和对照组 ($P < 0.01$), 食管良性病变组低于对照组 ($P < 0.01$); 而食管癌组患者术前血清 miR-330-3p 水平高于食管良性病变组和对照组 ($P < 0.01$), 食管良性病变组高于对照组 ($P < 0.01$), 食管癌组患者术后 1 周血清 miR-3653-3p 水平较术前明显升高 ($P < 0.01$), miR-330-3p 水平较术前明显降低 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-3653-3p	miR-330-3p
对照组	30	3.46 ± 1.30	0.96 ± 0.38
食管良性病变组	65	2.79 ± 1.00 ^a	1.68 ± 1.31 ^a
食管癌组			
术前	109	1.47 ± 0.86 ^{ab}	4.33 ± 1.85 ^{ab}
术后 1 周	109	3.15 ± 1.25 ^c	1.35 ± 0.83 ^c

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与食管良性病变组比较, ^b $P < 0.01$; 与同组术前比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.2 血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平对食管癌的诊断效能 血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平对食管癌具有较高的诊断效能, miR-3653-3p 和 miR-330-3p 联合检测的灵敏度为 79.8%, 特异度为 90.8%, 曲线下面积 (AUC) 为 0.916, AUC 明显高于 miR-3653-3p、miR-330-3p 单独检测。见图 1 和表 2。

2.3 不同临床特征食管癌患者血清 miR-3653-3p 和

miR-330-3p 水平比较 不同肿瘤最大径、组织学分级、肿瘤分期和淋巴转移食管癌患者血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 3 年随访存活组和死亡组食管癌患者血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平比较 存活组血清 miR-3653-3p 水平明显高于死亡组 ($P < 0.01$), 而血清 miR-330-3p 水平明显低于死亡组 ($P < 0.01$)。见表 4。

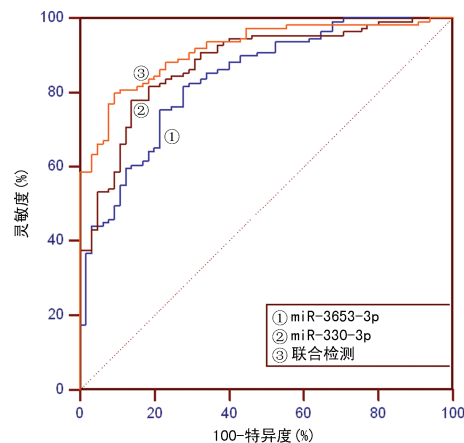


图 1 血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平诊断食管癌的 ROC 曲线

表 2 血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平对食管癌的诊断效能

指标	截断值 (Ct 值)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
miR-3653-3p	2.24	81.7	72.3	0.838	0.774~0.889
miR-330-3p	3.06	78.0	86.2	0.878	0.820~0.923
联合检测	—	79.8	90.8	0.916	0.864~0.952

注: —表示此项无数据。

表 3 不同临床特征食管癌患者血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平比较

临床指标	n	miR-3653-3p			miR-330-3p		
		相对表达量	t/F	P	相对表达量	t/F	P
性别			0.062	0.950		0.120	0.904
男	66	1.47 ± 0.84			4.32 ± 1.81		
女	43	1.46 ± 0.89			4.36 ± 1.93		
年龄 (岁)			0.240	0.810		0.113	0.910
<60	56	1.49 ± 0.88			4.31 ± 1.91		
≥60	53	1.45 ± 0.84			4.35 ± 1.81		
吸烟			0.428	0.670		0.226	0.822
是	53	1.51 ± 0.90			4.29 ± 1.95		
否	56	1.43 ± 0.82			4.37 ± 1.77		
饮酒			0.247	0.806		0.034	0.973
是	49	1.49 ± 0.91			4.33 ± 2.00		
否	60	1.45 ± 0.81			4.34 ± 1.74		

续表 3 不同临床特征食管癌患者血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平比较

临床指标	n	miR-3653-3p			miR-330-3p		
		相对表达量	t/F	P	相对表达量	t/F	P
肿瘤最大径(cm)			15.538	<0.001		12.456	<0.001
<4	45	2.31±0.54			2.64±0.94		
≥4	64	0.87±0.43			5.52±1.33		
肿瘤位置			0.087	0.917		0.085	0.918
颈部+上段	9	1.41±0.92			4.41±1.89		
中段	64	1.50±0.84			4.27±1.85		
下段	36	1.43±0.87			4.43±1.89		
病理类型			1.057	0.293		1.161	0.248
鳞癌	70	1.53±0.84			4.18±1.80		
腺癌	39	1.35±0.89			4.61±1.92		
组织学分级			272.601	<0.001		213.343	<0.001
低分化	30	0.49±0.24			6.67±0.96		
中分化	45	1.34±0.29			4.27±0.66		
高分化	34	2.51±0.48			2.36±0.91		
肿瘤分期			261.697	<0.001		210.491	<0.001
I~II期	37	2.45±0.50			2.44±0.92		
II期	39	1.33±0.25			4.25±0.59		
IV期	33	0.53±0.25			6.56±0.98		
淋巴结转移			12.803	<0.001		15.057	<0.001
有	42	0.63±0.30			6.25±1.05		
无	67	1.99±0.65			3.13±1.05		

表 4 3 年随访存活组和死亡组食管癌患者血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平比较

组别	n	miR-3653-3p	miR-330-3p
存活组	50	2.03±0.84	3.08±1.31
死亡组	59	1.00±0.53	5.40±1.56
t		7.798	8.311
P		<0.001	<0.001

2.5 血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平对食管癌患者预后的预测效能 血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平在预测食管癌患者 3 年内死亡方面具有较高的诊断效能,联合检测的灵敏度为 96.6%,特异度为 72.0%,AUC 为 0.919,AUC 明显高于 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 单独检测。见图 2、表 5。

表 5 血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平对食管癌患者 3 年内死亡的预测效能

指标	截断值 (Ct 值)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
miR-3653-3p	1.92	98.3	64.0	0.844	0.762~0.906
miR-330-3p	4.13	76.3	88.0	0.875	0.798~0.931
联合检测	—	96.6	72.0	0.919	0.851~0.962

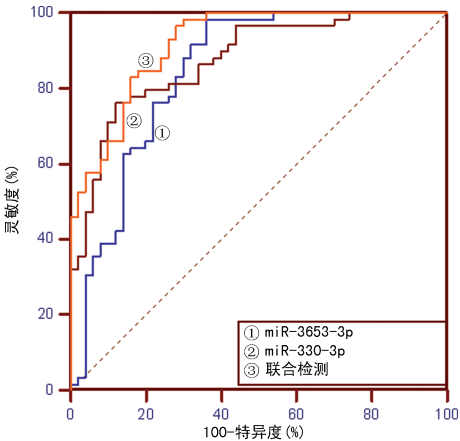


图 2 血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 水平预测 3 年内出现死亡的 ROC 曲线

3 讨论

miRNA 是一种具有组织特异性和发育时段特异性的非编码 RNA,不仅对人的生理活动有重要影响,而且在肿瘤的发生、发展中起重要作用。有研究发现,miRNA 主要通过降解 mRNA 来调控细胞的病理生理过程,这些靶基因具有促癌基因和抑癌基因的作用,miRNA 对肿瘤的作用机制主要分为 2 种^[8-9]:(1) 促癌基因 miRNA。目前研究比较多的促癌基因如

miR-21,其在乳腺癌和肝癌等出现高表达。本研究中 miR-330-3p 在食管癌组呈高表达,明显高于良性食管病变组和对照组,并且不同肿瘤最大径、组织学分级、肿瘤分期和淋巴转移食管癌患者血清 miR-330-3p 水平差异有统计学意义($P<0.05$),说明 miR-330-3p 水平为促癌基因。(2)抑癌基因 miRNA。常见的基因如 let-7 家族,其表达上调抑制癌细胞增殖。本研究中食管癌患者血清 miR-3653-3p 水平较食管良性病变组和对照组明显降低,并且发现不同肿瘤最大径、组织学分级、肿瘤分期和淋巴转移食管癌患者血清 miR-3653-3p 水平差异有统计学意义($P<0.05$),说明 miR-3653-3p 为抑癌基因。根据 miRNA 作用于促癌基因及抑癌基因的特点,miRNA 作用于肿瘤存在 2 种模式^[10]:miRNA 表达下调,对应促癌基因表达上调,促进肿瘤的发生;miRNA 表达上调,抑癌基因出现下调,同样促进肿瘤的发生。有研究表明,一个 miRNA 可以调控多个靶 mRNA,同样一个靶基因可以接受多个 miRNA 的调控^[11]。这种多种、发散的调控模式使 miRNA 对机体的调控更为精密,同样调控肿瘤,影响抑癌基因和促癌基因,更为精确地调控肿瘤的发生、发展。

miRNA 在基因转录调控方面具有重要作用,越来越多的研究证实异常表达的 miRNA 可以作用肿瘤诊断和预后预测的重要分子标志物^[12]。本研究结果显示,食管癌组患者血清 miR-3653-3p 水平较食管良性病变组和对照组明显降低,而手术后血清 miR-3653-3p 水平较术前明显升高,说明 miR-3653-3p 是肿瘤发生的保护因子,表现出抑癌基因的特性。miR-3653-3p 诊断食管癌的灵敏度为 81.7%,特异度为 72.3%,AUC 为 0.838,具有较高的诊断效能。现已知 miR-3653 定位于 22 号染色体,在本研究中食管癌患者 miR-3653 呈低表达,与文献报道其在肺癌中呈低表达一致^[13]。有研究认为,miR-3653-3p 表达可抑制肿瘤细胞的恶性表型,而敲除 miR-3653-3p 基因后出现相反的表型^[14]。本研究还发现,食管癌生存组患者血清 miR-3653-3p 水平明显高于死亡组,并且血清 miR-3653-3p 预测食管癌患者 3 年内出现死亡的灵敏度为 98.3%,特异度为 64.0%,AUC 为 0.844,说明血清 miR-3653-3p 水平对食管癌患者预后具有较高的预测效能。

本研究显示,食管癌组患者血清 miR-330-3p 表达水平明显高于食管良性病变组,食管癌组患者术后血清 miR-330-3p 表达水平出现明显降低,说明 miR-330-3p 表现为促癌基因功能,其表达与食管癌具有一定的联系。在一项基因芯片的研究中发现,食管鳞状细胞癌组织 miR-330-3p 表达明显上调,并认为其表

达具有一定的组织特异性^[15]。miR-330-3p 在其他肿瘤的表达式中存在一定的争议,在胶质瘤和脑转移瘤中 miR-330-3p 呈高表达^[16],而在前列腺癌中呈低表达^[17],故 miR-330-3p 在不同组织中可能有不同的作用。本研究显示,血清 miR-330-3p 诊断食管癌的灵敏度为 78.0%,特异度为 86.2%,其 AUC 为 0.878,说明血清 miR-330-3p 表达水平对食管癌具有一定的诊断价值。在对非小细胞肺癌的研究中发现,肿瘤组织中 miR-330-3p 呈高表达,在转染 miR-330-3p 后能够促进肿瘤细胞的增殖和迁移,在对有无脑组织转移非小细胞肺癌的研究中发现,脑组织转移非小细胞肺癌患者 miR-330-3p 表达是无脑转移患者的 53 倍,说明 miR-330-3p 在非小细胞肺癌恶性表型和脑转移方面具有重要作用^[18]。血清 miR-330-3p 表达水平在诊断食管癌方面的研究 miR-330-3p 仍较少^[19],在诊断食管癌和预测其预后方面是否有价值仍需要进一步确认。本研究显示,在 3 年内死亡的食管癌患者血清 miR-330-3p 表达水平明显低于生存者,并且血清 miR-330-3p 预测食管癌患者 3 年内出现死亡的灵敏度为 76.3%,特异度为 88.0%,AUC 为 0.875。

本研究结果还显示,miR-3653-3p 和 miR-330-3p 联合检测诊断食管癌的效能明显高于 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 单独检测,其灵敏度为 79.8%,特异度为 90.8%,AUC 为 0.916 说明联合诊断能够明显提高诊断效能。另外,miR-3653-3p 和 miR-330-3p 联合检测对食管癌患者 3 年内出现死亡的预测效能同样比单个指标 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 明显增高,其灵敏度为 96.6%,特异度为 72.0%,AUC 为 0.919,说明联合检测能提高预测食管癌患者 3 年内出现死亡的效能。说明 2 个指标存在某种互补,但具体机制需要进一步研究。

综上所述,miR-3653-3p 和 miR-330-3p 在食管癌中的作用类似抑癌基因和促癌基因,联合检测血清 miR-3653-3p 和 miR-330-3p 表达水平在诊断食管癌和预测 3 年内死亡具有重要临床价值。

参考文献

- [1] TALUKDAR F R, DI PIETRO M, SECRIER M, et al. Molecular landscape of esophageal cancer: implications for early detection and personalized therapy[J]. Ann N Y Acad Sci, 2018, 1434(1): 342-359.
- [2] FITZMAURICE C, ALLEN C, BARBER R M, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(4): 524-548.

- [3] BOLLSCHWEILER E, PLUM P, MONIG S P, et al. Current and future treatment options for esophageal cancer in the elderly[J]. Expert Opin Pharmacother, 2017, 18(10): 1001-1010.
- [4] ALSINA M, MOEHLER M, LORENZEN S. Immunotherapy of esophageal cancer; current status, many trials and innovative strategies[J]. Oncol Res Treat, 2018, 41(5): 266-271.
- [5] PENNATHUR A, GODFREY T E, LUKETICH J D. The molecular biologic basis of esophageal and gastric cancers[J]. Surg Clin North Am, 2019, 99(3): 403-418.
- [6] SLOTTA-HUSPENINA J, DRECOLL E, FEITH M, et al. MicroRNA expression profiling for the prediction of resistance to neoadjuvant radiochemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 109.
- [7] LIU G M, JI X, LU T C, et al. Comprehensive multi-omics analysis identified core molecular processes in esophageal cancer and revealed GNGT2 as a potential prognostic marker[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(48): 6890-6901.
- [8] FANG Y, FANG D, HU J. MicroRNA and its roles in esophageal cancer[J]. Med Sci Monit, 2012, 18(3): A22-A30.
- [9] LIU H, ZHANG Q, LOU Q, et al. Differential analysis of lncRNA, miRNA and mRNA expression profiles and the prognostic value of lncRNA in esophageal cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(2): 1029-1039.
- [10] JAMALI L, TOFIGH R, TUTUNCHI S, et al. Circulating microRNAs as diagnostic and therapeutic biomarkers in gastric and esophageal cancers[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(11): 8538-8550.
- [11] BILLETER A T, BARNETT R E, DRUEN D, et al. MicroRNA as a new factor in lung and esophageal cancer[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 24(3): 155-165.
- [12] PAN B, HE B, XU X, et al. MicroRNA-371-3 cluster as biomarkers for the diagnosis and prognosis of cancers[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 5437-5457.
- [13] GAO D, ZHANG Y, ZHU M, et al. miRNA expression profiles of HPV-infected patients with cervical cancer in the uygur population in China[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e164701.
- [14] ZHU W, LUO X, FU H, et al. MiR-3653 inhibits the metastasis and epithelial-mesenchymal transition of colon cancer by targeting Zeb2[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(10): 152577.
- [15] WANG J, XIE X, SUN Y. Time series expression pattern of key genes reveals the molecular process of esophageal cancer[J]. Biosci Rep, 2020, 40(2): BSR20191985.
- [16] WANG H, LIU G, LI T, et al. MiR-330-3p functions as a tumor suppressor that regulates glioma cell proliferation and migration by targeting CELF1[J]. Arch Med Sci, 2020, 16(5): 1166-1175.
- [17] TINAY I, TAN M, GUI B, et al. Functional roles and potential clinical application of miRNA-345-5p in prostate cancer[J]. Prostate, 2018, 78(12): 927-937.
- [18] WEI C, ZHANG R, CAI Q, et al. MicroRNA-330-3p promotes brain metastasis and epithelial-mesenchymal transition via GRIA3 in non-small cell lung cancer[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(17): 6734-6761.
- [19] MENG H, WANG K, CHEN X, et al. MicroRNA-330-3p functions as an oncogene in human esophageal cancer by targeting programmed cell death[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(3): 1062-1075.

(收稿日期: 2021-06-21 修回日期: 2021-11-20)

(上接第 343 页)

- 后延续性护理模式的探索研究[J]. 中国实用护理杂志, 2017, 33(17): 1317-1321.
- [3] 肖丽珍. 同伴支持教育对直肠癌永久性肠造口患者病耻感及心理调适的影响[J]. 国际护理学杂志, 2021, 40(6): 1041-1044.
- [4] 闫霞, 王美婷. 863 例不孕症患者心理因素及 GSES 评分分析[J]. 中国性科学, 2019, 28(4): 149-152.
- [5] 张蒙, 陈洁. 女性不孕症患者疾病不确定感及相关影响因素分析[J]. 现代临床护理, 2018, 17(11): 13-18.
- [6] 胡勤波, 谢浩芬, 戴义波, 等. 延续护理对日间病房不孕症患者不良情绪及家庭功能的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2018, 24(12): 1387-1390.
- [7] GAO R, GUO B, BAI J, et al. Acupuncture and clomiphene citrate for anovulatory infertility: a systematic review and meta-analysis[J]. Acupunct Med, 2020, 38(1): 25-36.
- [8] 查盈冰. 电话随访联合医护一体化护理干预在排卵障碍性不孕患者中的应用[J]. 河南医学研究, 2020, 29(21): 4006-4008.
- [9] 张秀玲, 徐淳, 翟法美, 等. 基于同伴教育的延续性护理在老年 T2DM 患者中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2021, 27(3): 73-75.
- [10] 姚静, 徐明国, 王威, 等. 基于互联网的延续护理对川崎病冠状动脉损伤患儿家庭照顾负担的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2021, 27(1): 110-113.
- [11] 李霞, 杨蕊, 田亚丽, 等. 基于微信的延续性护理在慢性心力衰竭患者中的应用[J]. 中华现代护理杂志, 2021, 27(10): 1350-1354.
- [12] 陈东宜. 网络互动平台的延伸护理对排卵障碍不孕患者院外遵医行为及妊娠成功率的影响[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(2): 121-122.

(收稿日期: 2021-06-25 修回日期: 2021-11-26)