

血清 miR-4463 和 miR-1293 表达水平预测结肠癌术后预后不良的临床价值

张 啸¹, 李 涛¹, 郑 植¹, 陈鑫源¹, 陆 江^{2△}

1. 上海市第一人民医院嘉定分院普外科, 上海 201803; 2. 江苏省人民医院溧阳分院普外科, 江苏常州 213300

摘要:目的 分析血清 miR-4463 和 miR-1293 表达水平预测结肠癌术后预后不良的价值。方法 选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月结肠癌手术患者 115 例纳入结肠癌组。选择同期进行结肠良性疾病手术治疗患者 65 例和健康体检者 30 例, 分别纳入良性疾病组和健康对照组。观察各组血清 miR-4463、miR-1293 和癌胚抗原(CEA)表达水平的变化, 对结肠癌术后预后不良的影响因素进行单因素和多因素分析, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-4463、miR-1293 和 CEA 预测结肠癌预后不良的效能。结果 结肠癌组入院时 miR-4463 和 CEA 表达水平明显高于良性疾病组和健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 良性疾病组的 miR-4463 表达水平高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结肠癌组术后 7 d 血清 miR-4463 和 CEA 表达水平均较入院时明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结肠癌组入院时 miR-1293 表达水平明显低于良性疾病组和健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 良性疾病组 miR-1293 表达水平明显低于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结肠癌组术后 7 d 血清 miR-1293 表达水平较入院时明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。肿瘤分期为Ⅲ期, miR-4463 和 CEA 表达水平升高, 以及 miR-1293 表达水平降低均是结肠癌术后预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。结肠癌患者血清 miR-4463 表达水平与 miR-1293 表达水平呈负相关($r = -0.728, P < 0.05$)。血清 miR-4463 和 miR-1293 联合检测预测结肠癌术后预后不良的灵敏度为 96.0%, 特异度为 78.9%, 曲线下面积(AUC)为 0.930, AUC 明显大于 miR-4463($Z = 2.221, P < 0.05$)和 miR-1293($Z = 2.680, P < 0.05$)单独检测。结论 miR-4463 和 miR-1293 参与了结肠癌的发生、发展, 血清 miR-4463 表达水平升高和 miR-1293 表达水平降低是结肠癌术后预后不良的危险因素, 二者联合检测预测结肠癌术后预后不良具有较高的效能。

关键词:结肠癌; 癌胚抗原; miR-4463; miR-1293; 不良预后

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)04-0442-05

Clinical value of serum miR-4463 and miR-1293 expression levels in poor prognosis after colon cancer surgery

ZHANG Xiao¹, LI Tao¹, ZHENG Zhi¹, CHEN Xinyuan¹, LU Jiang^{2△}

1. Department of General Surgery, Jiading Branch of Shanghai First People's Hospital, Shanghai 201803, China; 2. Department of General Surgery, Liyang Branch of Jiangsu Provincial People's Hospital, Changzhou, Jiangsu 213300, China

Abstract: Objective To observe the diagnostic value of serum miR-4463 and miR-1293 expression levels in predicting poor prognosis after colon cancer surgery. **Methods** A total of 115 patients with colon cancer after surgery from January 2019 to December 2021 were selected as the colon cancer group, 65 patients with benign colonic diseases who underwent surgery for benign colonic diseases and 30 healthy people during the same period were selected as the benign colonic disease group and the healthy control group respectively. The serum levels of miR-4463, miR-1293 and carcinoembryonic antigen (CEA) expression levels were observed in each group, the univariate and multivariate analysis were used to analyze the factors effecting the poor prognosis of colon cancer after surgery, the value of serum miR-4463, miR-1293 and CEA in predicting poor prognosis in colon cancer were also analyzed by receiver operation characteristic (ROC) curve. **Results** The expression levels of miR-4463 and CEA in colon cancer group at admission were significantly higher than those in benign disease group and healthy control group ($P < 0.05$). The expression level of miR-4463 in benign disease group was higher than that in healthy control group ($P < 0.05$). The expression levels of miR-4463 and CEA in colon cancer group after surgery 7 days were significantly lower than those at admission ($P < 0.05$). The expression level of miR-1293 in colon cancer group at admission was significant lower than that in benign disease group and healthy control group ($P < 0.05$). The expression level of miR-1293 in benign disease group was

significant lower than that in healthy control group ($P < 0.05$). The expression level of serum miR-1293 in colon cancer group after surgery 7 days was significant higher than that at admission ($P < 0.05$). Tumor stage III, the increased expression levels of miR-4463 and CEA, the decreased expression level of miR-1293 were independent risk factors for poor prognosis of colon cancer patients ($P < 0.05$). The expression level of miR-4463 in serum of colon cancer patients correlated negatively with miR-1293 ($r = -0.728, P < 0.05$). The sensitivity, specificity and area under the ROC curve (AUC) of the combined detection of miR-4463 and miR-1293 to predict the poor prognosis after colon cancer surgery were 96.0%, 78.9% and 0.930 respectively, the AUC was significantly greater than that of miR-4463 ($Z = 2.221, P < 0.05$) and miR-1293 ($Z = 2.680, P < 0.05$) separately detected. **Conclusion** miR-4463 and miR-1293 are involved in the occurrence and development of colon cancer. The increased expression level of serum miR-4463 and decreased expression level of serum miR-1293 are risk factors for poor prognosis after colon cancer surgery, and the combined detection of miR-4463 and miR-1293 has high efficacy in predicting the occurrence of poor prognosis after colon cancer surgery.

Key words: colon cancer; carcinoembryonic antigen; miR-4463; miR-1293; poor prognosis

结肠癌是外科的常见恶性肿瘤,位居城市居民肿瘤发病率的第 2 位,病死率的第 4 位。结肠癌的早期常常无特异性症状,多数患者在确诊时均已经处于中晚期,术后 5 年生存率仍较低^[1]。全球每年新发结肠癌患者在 120 万例以上,而约有 60 万例患者死于结肠癌^[2]。我国结肠癌的发病率逐年升高,目前临床上仍缺乏对结肠癌诊断和预后判断的敏感指标^[3],因此,探索灵敏度较高的结肠癌诊断和预后判断指标具有重要的临床意义。微小 RNA(miRNA)是单链非编码 RNA,与靶基因具有结合位点,对靶基因具有调控作用,参与肿瘤细胞的增殖和迁移等生物学功能^[4]。本研究通过检测结肠癌患者血清 miR-4463 和 miR-1293 表达水平,分析二者在结肠癌预后判断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月上海市第一人民医院嘉定分院(25 例)和江苏省人民医院溧阳分院(90 例)收治的 115 例结肠癌手术患者纳入结肠癌组,其中男 65 例,女 50 例;年龄 35~79 岁,平均(53.85±15.12)岁;有饮酒史 21 例,无饮酒史 94 例;有吸烟史 27 例,无吸烟史 88 例;体质量指数(BMI)为(23.79±3.28)kg/m²。选择同期 65 例在上海市第一人民医院嘉定分院(5 例)和江苏省人民医院溧阳分院(60 例)进行结肠良性疾病手术治疗患者纳入良性疾病组,其中男 34 例,女 31 例;年龄 31~77 岁,平均(52.94±11.00)岁;有饮酒史 3 例,无饮酒史 34 例;有吸烟史 26 例,无吸烟史 39 例;BMI 为(22.48±4.10)kg/m²。纳入标准:所有患者均进行病理学检查确诊,结肠良性疾病均为结肠腺瘤;结肠癌患者均为首次发病,术前没有接受过放化疗。排除标准:合并其他部位恶性肿瘤;患者有手术禁忌证或者不愿意接受手术;合并血液性和免疫性疾病;结肠有急慢性感染;存在心、肝、肾等重要脏器功能不全;合并高血压、糖尿病、冠心病等慢性疾病;存在智力障碍或者精神疾病。选择同期 30 例在上海市第一人民医院嘉定分院进行健康体检的健康者纳入健康对照

组,其中男 17 例,女 13 例;年龄 36~80 岁,平均(53.07±11.92)岁;有饮酒史 14 例,无饮酒史 16 例;有吸烟史 17 例,无吸烟史 13 例;BMI 为(23.63±3.38)kg/m²。3 组研究对象年龄、性别、BMI 等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,并经两家医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 癌胚抗原(CEA)检测 结肠癌和结肠良性疾病患者入院时,结肠癌患者术后 7 d,健康对照组在门诊体检时均抽取清晨空腹静脉血约 5 mL,在室温下静置 30 min 后,用离心机分离上层血清放置在一 80 °C 的冰箱中待测。采用全自动化学发光仪(Cobas e601 型,罗氏公司,化学发光微粒子免疫检测法)对 CEA 进行检测,试剂盒为博奥生物有限公司产品。

1.2.2 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR) 结肠癌和结肠良性疾病患者入院时,结肠癌患者术后 7 d,健康对照组在门诊体检时均采用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采集外周静脉血 3 mL,放置在一 80 °C 的冰箱中待检。采用 Trizol 试剂(碧云天生物技术有限公司)提取血清总 RNA,使用反转录试剂盒(美国 Sigma 公司)将总 RNA 反转录为 cDNA,并放置在一 20 °C 的冰箱中保存。然后采用荧光染料法以 cDNA 为模板在 IQ5 RT-PCR 上进行扩增。采用 Primer express 3.0 软件设计合成引物探针,由上海英骏生物技术有限公司合成。miR-4463 的正向引物为 5'-GGCCCAC-CCCAGTCTC-3';反向引物为 5'-GCAGGAGACT-GGGGTG-3'。miR-1293 的正向引物为 5'-CCTGC-CGGGGCTAAAGTGCTG-3';反向引物为 5'-ATC-CAGTGCAGGGTCCGAGG-3'。U6 的正向引物为 5'-GTGCTCGCTTCGGCAGCACATATACTAAA-TTGAA-3';反向引物为 5'-ATCCAGTG-CAGGGTCCGAGG-3'。采用 PCR 仪[美谷分子仪器(上海)有限公司,ABI 7900 型]进行检测,采用 20 μL PCR 扩增反应体系,其组成为引物 1 μL,cDNA 1 μL,

TaqMan GEx MASTER Mix 10 μ L,加入双蒸馏水补充至 20 μ L。通过如下循环:预变性 5 min,预变性温度调节为 95 $^{\circ}$ C,之后在 95 $^{\circ}$ C 条件下变性 15 s,然后在 60 $^{\circ}$ C 的条件下进行退火,时间为 30 s,之后在 72 $^{\circ}$ C 条件下延长 1 min,总共 40 个循环,最终采用循环阈值法定量分析 miR-4463 和 miR-1293 的表达水平,以 U6 为内参,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-4463、miR-1293 相对表达量。

1.3 观察指标 观察各组血清 miR-4463、miR-1293 和 CEA 表达水平的变化,对结肠癌患者发生预后不良的相关影响因素进行单因素和多因素分析,分析血清 miR-4463、miR-1293 和 CEA 表达水平在预测结肠癌术后预后不良中的效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,多组间的两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关;多因素分析采用 Logistic 回归分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标预测结肠癌术后预后不良的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 3 项指标表达水平比较 结肠癌组入院时 miR-4463 和 CEA 表达水平明显高于良性疾病组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);良性疾病组的 miR-4463 表达水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。良性疾病组的 CEA 水平与健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结肠癌组术后 7 d 血清 miR-4463 和 CEA 表达水平分别为 1.75 ± 0.56 、 (1.76 ± 0.54) ng/mL,二者均较入院时明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结肠癌组入院时 miR-1293 表达水平明显低于良性疾病组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);良性疾病组 miR-1293 表达水平明显低于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结肠癌组术后 7 d 血清 miR-1293 表达水平为 4.52 ± 1.18 ,较入院时明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 结肠癌术后预后不良的单因素分析 所有结肠癌患者均随访 3~36 个月,平均 (22.24 ± 4.06) 月,其中 25 例出现死亡,纳入预后不良组,90 例至随访结束时仍生存纳入预后良好组。预后不良组与预后良好组性别、年龄和肿瘤部位构成比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);而两组肿瘤最大径、肿瘤分化程度、肿瘤分期构成比及 miR-4463、miR-1293、CEA 表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 结肠癌术后预后不良的多因素分析 将 2.2 中单因素分析差异有统计学意义的指标(肿瘤最大径、肿瘤分化程度、肿瘤分期及 miR-4463、miR-1293、CEA 表达水平)作为自变量,将是否发生预后不良作为因变量,进行二元 Logistic 回归分析,发现肿瘤分期为 III 期,miR-4463 和 CEA 表达水平升高,以及 miR-1293 表达水平降低均是结肠癌术后预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 各组 3 项指标表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-4463	miR-1293	CEA(ng/mL)
结肠癌组(入院时)	115	3.44 ± 1.01	2.03 ± 0.57	7.03 ± 2.31
良性疾病组	65	$2.16 \pm 0.46^*$	3.53 ± 1.08	1.83 ± 0.54
健康对照组	30	1.65 ± 0.25	4.95 ± 1.15	1.68 ± 0.37
F		112.787	210.380	278.530
P		< 0.05	< 0.05	< 0.05

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 3 项指标检测预测结肠癌术后预后不良的效能 血清 miR-4463 和 miR-1293 表达水平预测结肠癌术后预后不良的曲线下面积(AUC)明显大于 CEA ($P < 0.05$)。根据是否发生预后不良拟合二元 Logistic 回归方程 $Y = 1.35X_{miR-4463} - 2.45X_{miR-1293} - 1.92$,得到联合检测指标,联合检测预测结肠癌术后预后不良的灵敏度为 96.0%,特异度为 78.9%,AUC 为 0.930,AUC 明显大于 miR-4463 ($Z = 2.221, P < 0.05$)和 miR-1293 ($Z = 2.680, P < 0.05$)单独检测,而两项指标单独检测的 AUC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4 和图 1。

2.5 结肠癌患者血清 miR-4463 和 miR-1293 表达水平的相关性分析 结肠癌患者血清 miR-4463 表达水平与 miR-1293 表达水平呈负相关($r = -0.728, P < 0.05$)。

表 2 结肠癌术后预后不良的单因素分析(n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		年龄(岁)		肿瘤部位		肿瘤最大径(cm)		肿瘤分化程度		肿瘤分期		miR-4463	miR-1293	CEA(ng/mL)
		男	女	< 50	≥ 50	左半结肠	右半结肠	> 5	≤ 5	中、高分化	低分化	I~II期	III期			
预后良好组	90	50	40	43	47	42	48	35	55	75	15	69	21	3.05 ± 0.98	2.16 ± 0.54	6.81 ± 2.44
预后不良组	25	15	10	17	8	14	11	22	3	7	18	10	15	4.83 ± 1.40	1.54 ± 0.40	7.84 ± 1.53
χ^2/t		0.028		2.447		0.360		16.964		26.635		9.146		5.984	5.365	2.580
P		0.866		0.118		0.549		< 0.001		0.002		< 0.001		< 0.001	< 0.001	0.012

表 3 结肠癌术后预后不良的多因素分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
肿瘤最大径	1.497	1.046	2.048	0.152	4.467	0.575~34.694
肿瘤分化程度	-0.861	1.194	0.520	0.471	0.423	0.041~4.391
肿瘤分期	2.973	1.213	6.004	0.014	19.546	1.813~210.733
miR-4463	1.910	0.579	10.879	0.001	6.755	2.171~21.016
miR-1293	-3.485	1.171	8.857	0.003	0.031	0.003~0.304
CEA	0.576	0.244	5.593	0.018	1.779	1.104~2.867

表 4 血清 miR-4463、miR-1293 和 CEA 检测预测结肠癌术后预后不良的效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
CEA	6.87 ng/mL	80.0	51.1	0.646	0.551~0.733
miR-4463	4.17	72.0	87.8	0.856	0.778~0.914
miR-1293	1.86	84.0	73.3	0.826	0.744~0.890
miR-4463+miR-1293	—	96.0	78.9	0.930	0.867~0.969

注：—表示无数据。

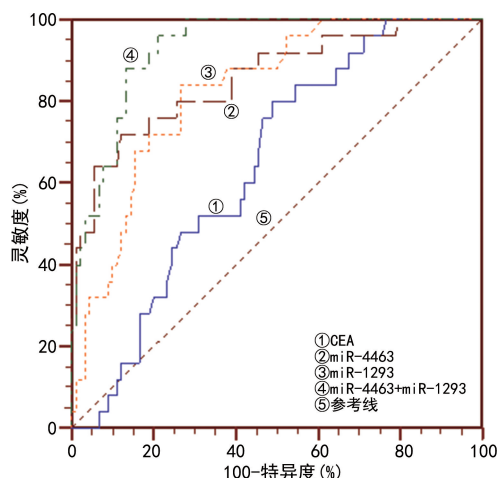


图 1 不同指标预测结肠癌术后预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

虽然结肠癌的治疗方法不断改进,但术后仍有不少患者出现转移和复发,严重影响结肠癌患者的预后^[5]。随着对结肠癌分子机制研究的深入,研究者发现靶向药物能够在一定程度上改善患者的预后^[6]。肿瘤分期高、分化程度低和有淋巴结转移是结肠癌患者预后不良的危险因素,但结肠癌具有明显的异质性,即使相同肿瘤分期的患者对同样治疗方案的敏感性也不一样,部分患者甚至存在治疗抵抗^[7-8]。因此,寻找预测结肠癌预后的指标对于进一步优化结肠癌治疗方案具有重要的临床价值。本研究结果显示,预后不良组与预后良好组性别、年龄和肿瘤部位构成比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而两组肿瘤最大径、肿瘤分化程度、肿瘤分期构成比及 miR-4463、miR-1293 和 CEA 表达水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步进行多因素分析,结果显示肿瘤分期为 III 期,miR-4463 和 CEA 表达水平升高,以及 miR-1293 表达水平降低均是结肠癌术后预后不良的

独立危险因素($P<0.05$)。同时进行 ROC 曲线分析发现,血清 miR-4463 和 miR-1293 在预测结肠癌术后预后不良中的效能明显优于 CEA。

本研究结果显示,结肠癌组入院时血清 miR-4463 表达水平明显高于良性疾病组和健康对照组,并且结肠癌组术后 7 d 血清 miR-4463 表达水平较入院时明显降低,说明 miR-4463 参与了结肠癌疾病的发生、发展。miR-4463 是新发现的 miRNA,现已知其与细胞增殖和侵袭关系密切,最早发现其主要在血管闭塞性疾病中能够抑制低密度脂蛋白诱导平滑肌的迁移,机制可能为通过靶向调控下游人血管肌的基因,从而达到对血管平滑肌的调控^[9-10]。而 miR-4463 在癌症中的研究仍比较少,一项关于肝癌的研究发现,在甲胎蛋白水平没有升高前,肝癌患者血清中 miR-4463 表达水平已出现明显升高,并且高表达 miR-4463 患者术后生存期明显缩短,认为 miR-4463 是肝癌预后不良的潜在指标^[11]。有淋巴结转移的结肠癌组织中 miR-4463 表达水平明显高于无淋巴结转移的结肠癌组织,在结肠癌细胞体外研究中发现 miR-4463 具有促进结肠癌细胞增殖、迁移和抑制细胞凋亡的作用,并认为 miR-4463 可能成为预测结肠癌预后的潜在指标^[12]。本研究结果显示,血清 miR-4463 表达水平升高是结肠癌术后预后不良的独立危险因素,对于 miR-4463 表达水平升高的患者是否需要采取进一步治疗措施仍需深入研究明确。本研究结果显示,当血清 miR-4463 为 4.17 时,其预测预后不良的灵敏度为 72.0%,特异度为 87.8%,AUC 为 0.856,说明血清 miR-4463 检测预测结肠癌术后预后不良具有较高的效能。

本研究结果显示,结肠癌组入院时血清 miR-1293 表达水平明显低于良性疾病组和健康对照组,并

且发现结肠癌组术后 7 d 血清 miR-1293 表达水平较入院时明显升高,说明 miR-1293 参与了结肠癌的发生、发展,miR-1293 基因是结肠癌的抑癌基因。miR-1293 基因位于 12q1312 染色体上,目前,对 miR-1293 基因在癌症中的生物学行为研究结论存在争议。在肺癌的研究中发现,肺癌组血清 miR-1293 表达水平明显高于对照组,并且与淋巴结转移、肿瘤分期和肿瘤浸润程度关系密切,血清 miR-1293 表达水平与肺癌患者的生存期明显相关,在肺癌中 miR-1293 基因表现为促癌基因^[13-14];而在三阴乳腺癌中,miR-1293 则起到抑癌基因的作用,可抑制乳腺癌的增殖和迁移^[15],说明 miR-1293 基因的功能具有一定的组织依赖性。本研究结果还显示,血清 miR-1293 表达水平升高是结肠癌术后预后不良的独立保护因素,并且发现当血清 miR-1293 为 1.86 时,其预测预后不良的灵敏度为 84.0%,特异度为 73.3%,AUC 为 0.826,说明血清 miR-1293 检测在预测结肠癌术后预后不良中具有较高的效能。本研究发现,血清 miR-1293 和 miR-4463 检测联合预测结肠癌术后预后不良的灵敏度为 96.0%,特异度为 78.9%,AUC 为 0.930,其 AUC 明显大于 miR-1293 和 miR-4463 单独检测,说明二者在预测结肠癌术后预后不良中具有一定互补性,确切的机制需要进一步研究。本研究还发现血清 miR-1293 表达水平与 miR-4463 表达水平呈负相关,说明 miR-1293 基因在结肠癌中表现为抑癌基因,而 miR-4463 基因在结肠癌中表现为促癌基因,在人体中二者存在某种平衡,若该平衡出现紊乱会导致肿瘤的发生,其具体机制需要进一步研究。

综上所述,miR-4463 和 miR-1293 参与了结肠癌的发生、发展,血清 miR-4463 和 miR-1293 是结肠癌术后预后的独立影响因素,在预测不良预后中具有较高的效能。

参考文献

- [1] WU R, WANG L, YIN R, et al. Epigenetics/epigenomics and prevention by curcumin of early stages of inflammatory-driven colon cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(2): 227-236.
- [2] MALLA R R. Microbiome conundrum in colon cancer: development, progression, and therapeutics[J]. *Crit Rev Oncol*, 2020, 25(2): 129-139.
- [3] 张玲, 屈亚威, 谈涛, 等. 分子影像学技术诊断结肠癌的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2016, 25(8): 952-955.
- [4] SAMPATH S S, VENKATABALASUBRAMANIAN S, RAMALINGAM S. Role of microRNAs in the progression and metastasis of colon cancer[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(1): 35-46.
- [5] WANG L, FAN L, XU H, et al. Prognostic significance of the expression of metastasis-associated in colon cancer-1 in gynecologic cancers and breast cancer: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(8): e24255.
- [6] YOO R N, CHO H M, KYE B H. Management of obstructive colon cancer: current status, obstacles, and future directions[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(12): 1850-1862.
- [7] IRRAZABAL T, THAKUR B K, CROITORU K, et al. Preventing colitis-associated colon cancer with antioxidants: a systematic review[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(4): 1177-1197.
- [8] JUNG F, GUIDOLIN K, LEE M H, et al. Interventions and outcomes for neoadjuvant treatment of T4 colon cancer: a scoping review[J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(3): 2065-2078.
- [9] WANG X, DU C, HE X, et al. miR-4463 inhibits the migration of human aortic smooth muscle cells by AMOT[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5): BSR20180150.
- [10] 何雪梅, 王雪琴, 杜超, 等. miR-4463 在下肢动脉硬化闭塞症中的表达及意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(8): 812-817.
- [11] HU T, LI J, ZHANG C, et al. The potential value of microRNA-4463 in the prognosis evaluation in hepatocellular carcinoma[J]. *Genes Dis*, 2017, 4(2): 116-122.
- [12] TAN J, LU T, XU J, et al. microRNA-4463 facilitates the development of colon cancer by suppression of the expression of PPP1R12B[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(6): 1115-1123.
- [13] WANG W, LIU B, DUAN X, et al. Identification of three differentially expressed mirnas as potential biomarkers for lung adenocarcinoma prognosis[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2020, 23(2): 148-156.
- [14] 刘炜, 尤青海, 方浩徽, 等. miR-1293 促进非小细胞肺癌耐药分子机制探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(4): 256-261.
- [15] ALBAKR L, ALQAHTANI F Y, ALEANIZY F S, et al. Improved delivery of miR-1296 loaded cationic nanoliposomes for effective suppression of triple negative breast cancer[J]. *Saudi Pharm J*, 2021, 29(5): 446-455.

(收稿日期: 2022-05-26 修回日期: 2022-10-16)