

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.017

血清 miR-18a-5p、miR-21 在老年胃癌临床诊断及预后评估中的应用

郭明艳¹, 后志刚^{2△}

1. 杨凌示范区医院检验科, 陕西咸阳 712100; 2. 陕西省第四人民医院普外科, 陕西西安 710061

摘要:目的 探讨血清微小 RNA-18a-5p(miR-18a-5p)、微小 RNA-21(miR-21)在老年胃癌临床诊断及预后评估中的价值。**方法** 收集 85 例胃癌患者(胃癌组)术前和术后血清,以及 45 例非胃癌对照者(对照组)血清,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测两组受试者血清样本中 miR-18a-5p 和 miR-21 的表达水平,分析其不同临床病理特征老年胃癌患者中的表达,探讨其表达水平在临床诊断及预后评估中的价值。**结果** 胃癌组血清 miR-18a-5p、miR-21、癌胚抗原(CEA)及糖类抗原 199(CA199)水平均高于对照组($P < 0.05$);血清 miR-18a-5p、miR-21、CEA 及 CA199 诊断胃癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.750、0.807、0.656、0.690,4 项联合诊断的 AUC 为 0.879,明显高于各单一指标($P < 0.05$);不同 TNM 分期、肿瘤最大径、肿瘤浸润深度、组织分化程度及淋巴结转移情况的胃癌患者 miR-18a-5p、miR-21 表达水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与术前比较,术后患者 miR-18a-5p、miR-21、CEA 及 CA199 表达水平均下降($P < 0.05$);预后良好者术后 30 d 时血清 miR-18a-5p、miR-21、CEA 及 CA199 表达水平均低于预后不良者($P < 0.05$);术后 30 d 时血清 miR-18a-5p、miR-21、CEA 及 CA199 联合预测胃癌不良预后的 AUC 为 0.821,明显高于各单一指标($P < 0.05$)。**结论** 血清 miR-18a-5p、miR-21 表达水平在老年胃癌患者中异常升高,可辅助性用于患者临床诊断和预后评估。

关键词:微小 RNA-18a-5p; 微小 RNA-21; 胃癌

中图法分类号:R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)07-0935-06

Application of serum miR-18a-5p and miR-21 in clinical diagnosis and prognosis evaluation of elderly gastric cancerGUO Mingyan¹, HOU Zhigang^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Yangling Demonstration District Hospital, Xianyang, Shaanxi 712100, China; 2. Department of General Surgery, Shaanxi Provincial Fourth People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: Objective To explore the value of serum microRNA-18a-5p (miR-18a-5p) and miR-21 in clinical diagnosis and prognosis evaluation of elderly gastric cancer. **Methods** The preoperative and postoperative sera from 85 patients with gastric cancer (gastric cancer group) and 45 cases of non-gastric cancer (control group) were collected. The expressions of miR-18a-5p and miR-21 in the serum samples among the subjects of both groups were detected by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction. The expression of the above microRNAs in elderly gastric cancer patients with different clinicopathological features was analyzed. The value of their expression levels in clinical diagnosis and prognosis evaluation was explored. **Results** The levels of serum miR-18a-5p, miR-21, carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 199 (CA199) in the gastric cancer group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) values of serum miR-18a-5p, miR-21, CEA and CA199 in the diagnosis of gastric cancer were 0.750, 0.807, 0.656 and 0.690, respectively. AUC of combined detection of 4 indexes was 0.879, which was significantly higher than that of each single index ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the expression levels of serum miR-18a-5p and miR-21 among the gastric cancer patients with different TNM stages, tumor diameter, tumor invasion depth, tissue differentiation degree and lymph node metastasis ($P < 0.05$). Compared with before operation, the levels of serum miR-18a-5p, miR-21, CEA and CA199 after surgery were decreased ($P < 0.05$). The levels of serum miR-18a-5p, miR-21, CEA and CA199 on postoperative 30 d in the patients with good prognosis were lower than those in the patients with poor prognosis ($P < 0.05$). AUC of miR-18a-5p, miR-21, CEA and CA199 combined detection on postoperative 30 d for pre-

dicting the poor prognosis of gastric cancer was 0.821, which was significantly greater than that of each single index ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum miR-18a-5p and miR-21 levels are abnormally increased in elderly patients with gastric cancer, which could be applied in the clinical diagnosis and prognosis evaluation.

Key words: MiR-18a-5p; miR-21; gastric cancer; diagnosis

胃癌是较常见的消化道恶性肿瘤之一,世界范围内其致死率占肿瘤引起死亡的第 3 位,是全球重大公共卫生问题^[1-2]。胃癌的发病机制尚不完全明确,至今临床开展的各种治疗方法的疗效仍不能让人满意^[3]。胃镜活检、血清肿瘤标志物检测是常用的胃癌筛查和评估手段,胃镜活检属于有创检查,会增加患者痛苦,且切取组织较小可能出现假阴性,而常用的肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)等特异度较低^[4-5]。因此,仍需要探寻简易、灵敏的指标用于胃癌的临床监测。微小 RNA(miRNA)是当前基因诊断研究的热点之一,早有研究表明,微小 RNA-21(miR-21)在胃癌患者中表达升高,具有诊断胃癌和评估预后的潜力^[6]。近年来,微小 RNA-17-92(miR-17-92)基因簇相继被发现在胃癌、肺癌、卵巢癌中具有促癌作用^[7]。但微小 RNA-18a-5p(miR-18a-5p)作为 miR-17-92 基因簇成员,其联合 miR-21 用于胃癌诊断与预后评估的研究较少见。本研究通过检测老年胃癌患者血清 miR-18a-5p、miR-21 表达水平,探讨了其临床应用意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2020 年 1 月于杨凌示范区医院行胃癌根治术的老年患者 85 例作为胃癌组,同期 45 例消化科住院的非胃癌患者作为对照组。对照组患者年龄 62~78 岁,平均(69.87±5.45)岁;男 24 例,女 21 例;基础疾病:高血压 13 例,糖尿病 6 例。胃癌组患者年龄 61~76 岁,平均(68.24±4.83)岁;男 43 例,女 42 例;基础疾病:高血压 30 例,糖尿病 15 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已通过医院伦理委员会审批,所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 胃癌组纳入标准:经病理学检查诊断为胃癌;行胃癌根治术;年龄≥60 岁;依从性好;预期生存期大于 6 个月。对照组纳入标准:非胃癌患者;年龄≥60 岁。排除标准:合并其他恶性肿瘤;胃癌患者术前接受放化疗等;对照者既往恶性肿瘤史或家族史;合并血液疾病、自身免疫性疾病等;心、肝、肾等重要脏器功能障碍;精神异常、神志不清。

1.3 方法

1.3.1 血清 miR-18a-5p、miR-21 的检测^[8-9] 胃癌组于术前 1 d、术后 30 d 采集外周静脉血,对照组入院后采集静脉血,室温静置 20 min,3 000 r/min 离心 15

min,吸取上层血清。采用常规 Trizol 试剂(美国 Sigma-Aldrich)提取血清总 RNA,按 miRcute 增强型 miRNA cDNA 第 1 链合成试剂盒(北京天根生化科技)说明书操作,反转录合成 cDNA 链,经稀释后采用 miRcute miRNA 荧光定量检测试剂盒(北京天根生化科技)检测 miR-18a-5p 和 miR-21 的表达水平。其中 miR-18a-5p 和 miR-21 引物序列委托北京阅微基因技术有限公司合成。miR-18a-5p 正向引物序列 5'-GTCCGGACTCAGATCTCGAGCTTGAATCTACTGCAGTGAAGGCACTTG-3',反向引物序列 5'-TATCTAGATCCGGTGGATCCGTGCAACTATGCAA AACTAACAG-3';miR-21 正向引物序列 5'-ACGT-TGTGTAGCTTATCAGACTG-3',反向引物序列 5'-AATGGTTGTTCTCCACACTCTC-3';U6 正向引物序列 5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3',反向引物序列 5'-GGAACGCTTCACGAATTTG-3'。以 U6 为内参,使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算 miR-18a-5p 和 miR-21 的表达水平。实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)程序:94℃预变性 2 min,94℃变性 20 s,60℃退火 34 s,72℃延伸 30 s,共 42 个循环。

1.3.2 临床资料收集 通过病历、检查结果收集胃癌患者临床资料,包括年龄、性别、民族、TNM 分期、肿瘤最大径、肿瘤浸润深度、组织分化程度、淋巴结转移情况、血清肿瘤标志物(CEA 和 CA199)水平。

1.3.3 随访 随访终止时间为 2021 年 12 月 31 日,以门诊、电话形式完成随访。术后 1 年内,1 个月复查 1 次;术后 2~3 年,3~6 个月复查 1 次。根据患者远处转移、复发或死亡情况判断预后,分为预后良好组和预后不良组,其中无远处转移、无复发且无死亡评估为预后良好(54 例),其余情况为预后不良(31 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件处理和分析数据。服从正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析;计数资料以百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线描述血清 miR-18a-5p、miR-21 对胃癌的诊断效能,以曲线下面积(AUC)评价诊断价值,各指标 AUC 的比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者血清 miR-18a-5p、miR-21 及肿瘤标志物水平比较 胃癌组血清 miR-18a-5p、miR-21、CEA 及 CA199 水平均高于对照组,差异均有统计学

意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 miR-18a-5p、miR-21 及肿瘤标志物对胃癌的诊断价值 ROC 曲线分析显示,术前血清 miR-18a-5p、miR-21、CEA 及 CA199 诊断胃癌的 AUC 分别为 0.750、0.807、0.656、0.690,4 项联合诊断的 AUC 为 0.879,明显高于各单一指标(miR-18a-5p: $Z = 3.612, P < 0.001$;miR-21: $Z = 2.631, P = 0.008$;CEA: $Z = 4.077, P < 0.001$;CA199: $Z = 3.811, P < 0.001$)。见表 2。

2.3 血清 miR-18a-5p、miR-21 与胃癌患者临床特征

的关系 不同 TNM 分期、肿瘤最大径、肿瘤浸润深度、组织分化程度及淋巴结转移情况的胃癌患者血清 miR-18a-5p、miR-21 表达水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但不同性别、年龄患者 miR-18a-5p、miR-21 表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 胃癌患者手术前后血清 miR-18a-5p、miR-21 及肿瘤标志物水平比较 与术前比较,术后患者血清 miR-18a-5p、miR-21、CEA 及 CA199 水平均下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组受试者血清 miR-18a-5p、miR-21 及肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-18a-5p	miR-21	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)
胃癌组	85	6.38±1.61	52.78±8.42	8.23±1.83	124.75±18.36
对照组	45	4.29±0.95	16.41±3.26	2.18±0.46	11.43±2.51
t		7.994	27.850	21.779	41.127
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 术前血清 miR-18a-5p、miR-21 及肿瘤标志物诊断胃癌的效能比较

指标	截断值	AUC(95%CI)	P	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
miR-18a-5p	5.00	0.750(0.660~0.840)	<0.001	0.498	76.47	73.33
miR-21	38.76	0.807(0.727~0.888)	<0.001	0.586	74.12	84.44
CEA	6.89 ng/mL	0.656(0.556~0.757)	0.003	0.414	65.88	75.56
CA199	44.56 U/mL	0.690(0.597~0.784)	<0.001	0.395	70.59	68.89
4 项联合检测	—	0.879(0.815~0.944)	<0.001	0.672	89.41	77.78

注:—表示无数据。

表 3 血清 miR-18a-5p、miR-21 与胃癌患者临床特征的关系($\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	miR-18a-5p			miR-21		
		表达水平	t/F	P	表达水平	t/F	P
性别			0.790	0.432		1.716	0.090
男	43	6.52±1.72			54.35±8.15		
女	42	6.24±1.54			51.19±8.82		
年龄(岁)			0.584	0.561		0.765	0.446
<70	47	6.29±1.52			51.96±7.93		
≥70	38	6.49±1.65			53.35±8.79		
TNM 分期			4.855	<0.001		8.690	<0.001
I~II 期	32	5.23±1.39			46.53±6.79		
III~IV 期	53	7.07±1.85			60.42±9.34		
肿瘤最大径(cm)			3.939	<0.001		5.058	<0.001
<5	45	5.74±1.42			48.35±7.16		
≥5	40	7.10±1.76			57.24±9.02		
肿瘤浸润深度			3.370	<0.001		9.193	<0.001
T1~T2	25	5.52±1.84			45.26±6.52		
T3~T4	60	6.74±1.37			65.48±10.14		

续表 3 血清 miR-18a-5p、miR-21 与胃癌患者临床特征的关系($\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	miR-18a-5p			miR-21		
		表达水平	t/F	P	表达水平	t/F	P
组织分化程度			13.402	<0.001		29.278	<0.001
高分化	27	5.23±1.42			42.38±8.53		
中分化	34	6.45±1.59			51.62±7.75		
低分化	24	7.57±1.84			60.49±9.27		
淋巴结转移			2.110	0.038		6.720	<0.001
无	23	5.43±1.26			47.16±7.31		
有	62	6.26±1.72			62.34±9.86		

表 4 胃癌患者手术前后血清 miR-18a-5p、miR-21 及肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	n	miR-18a-5p	miR-21	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)
术前	85	6.38±1.61	52.78±8.42	8.23±1.83	124.75±18.36
术后	85	5.26±1.27	28.45±6.39	4.62±1.31	42.19±6.52
t		5.036	21.221	14.789	39.068
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 不同预后胃癌患者血清 miR-18a-5p、miR-21 及肿瘤标志物水平比较 预后良好组术后 30 d 时血清 miR-18a-5p、miR-21、CEA 及 CA199 水平均低于预后不良组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 血清 miR-18a-5p、miR-21 对胃癌患者预后的预测价值 ROC 曲线分析显示,术后 30 d 时血清 miR-

18a-5p、miR-21、CEA 及 CA199 预测胃癌患者不良预后的 AUC 分别为 0.711、0.685、0.627、0.646,4 项联合预测不良预后的 AUC 为 0.821,明显高于各单一指标(miR-18a-5p: $Z = 2.112, P = 0.035$; miR-21: $Z = 2.195, P = 0.028$; CEA: $Z = 2.863, P = 0.004$; CA199: $Z = 2.652, P = 0.008$)。见表 6。

表 5 不同预后胃癌患者血清 miR-18a-5p、miR-21 及肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-18a-5p	miR-21	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)
预后良好组	54	4.62±1.18	25.53±7.82	3.51±1.18	35.59±8.21
预后不良组	31	6.37±1.42	33.54±5.54	6.55±1.54	53.69±5.27
t		6.106	5.020	10.209	11.025
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 术后 30 d 血清 miR-18a-5p、miR-21 及肿瘤标志物预测胃癌患者预后的效能比较

指标	临界值	AUC(95%CI)	P	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
miR-18a-5p	5.59	0.711(0.591~0.831)	0.001	0.372	61.29	75.93
miR-21	28.41	0.685(0.569~0.802)	0.005	0.372	74.19	62.96
CEA	4.91 ng/mL	0.627(0.496~0.757)	0.053	0.275	51.61	75.93
CA199	46.04 U/mL	0.646(0.520~0.772)	0.026	0.326	54.84	77.78
4 项联合检测	—	0.821(0.731~0.912)	<0.001	0.506	70.97	79.63

注:—表示无数据。

3 讨 论

miRNA 功能异常将引起病理生理变化,甚至使正常细胞转化为癌细胞,这也是 miRNA 可作为一种新型基因水平的肿瘤标志物的原因所在^[10]。另外,miRNA 在序列、结构、丰度和表达方式等方面均具有

多样性,可用于癌症的早期诊断、进展及预后评估^[11]。尽管组织样本 miRNA 检测可为诊断肿瘤提供更为精确的数据支撑,但组织样本获取具有入侵性,尤其是老年患者接受度较差。而血清样本获取容易,且血液中 miRNA 稳定性较好,不易降解,适宜作为血液标

志物^[12]。

本研究中,相较于对照组,胃癌组血清 miR-18a-5p、miR-21 表达水平异常升高。通过 ROC 曲线分析其诊断效能,结果显示,miR-18a-5p、miR-21 对诊断胃癌有一定的临床价值,且二者与常用标志物 CEA 和 CA199 联合检测的诊断效能明显增加。这提示血清 miR-18a-5p、miR-21 在老年胃癌中发挥促癌作用,可用于临床诊断,与既往研究结果相符^[13-14]。FEI 等^[15]、ZHANG 等^[16] 研究显示,PTEN、RUNX1 均是 miR-18a-5p 的靶基因,其中 PTEN 是重要的肿瘤抑制基因,RUNX1 在胃癌中也具有抑癌作用,而 miR-18a-5p 可抑制 PTEN、RUNX1 的表达,从而促进胃癌的发生。WANG 等^[17] 沉默胃癌细胞中 miR-21 表达后细胞增殖、迁移和侵袭能力明显减弱,可能与 PTEN/PI3K/mTOR 通路有关。同时,胃癌患者术后 miR-18a-5p、miR-21 表达水平明显低于术前,可能是消除肿瘤因素后病灶处微环境发生变化,调控多种细胞因子及蛋白水平,使得 miR-18a-5p、miR-21 表达水平降低。这表明 miR-18a-5p、miR-21 检测对于胃癌患者术后的效果有较好的评估作用。还有研究报道,miR-18a-5p、miR-21 与肿瘤细胞的耐药性有关^[18-19]。后期将深入分析 miR-18a-5p、miR-21 在胃癌患者临床疗效评价中的作用。

癌症患者预后情况与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭有关,而 miRNA 在肿瘤细胞上述生理活动中的调控作用可能影响患者预后^[20]。ZHANG 等^[21] 研究发现,miR-18a-5p 可靶向 SREBP1 调节上皮间质转化,影响乳腺癌细胞的运动能力。XIAO 等^[22] 构建过表达/低表达 miR-21 的胃癌细胞株发现,细胞侵袭、迁移能力明显上调/下调。本研究中,miR-18a-5p、miR-21 表达水平与患者 TNM 分期、肿瘤最大径、肿瘤浸润深度、组织分化程度及淋巴结转移等临床病理特征关系密切,与多项研究结果一致^[23-24]。另外。跟踪随访患者预后信息发现,术后血清 miR-18a-5p、miR-21 表达水平对患者预后情况也有较高预测价值,进一步说明 miR-18a-5p、miR-21 可作为老年胃癌患者预后评估的特异性分子标志物。

综上所述,血清 miR-18a-5p、miR-21 表达水平在老年胃癌患者中异常升高,可辅助性用于患者临床诊断和预后评估。但 miR-18a-5p、miR-21 作为胃癌的常规评估工具,还需要大规模的临床数据进行验证。

参考文献

[1] 陈浩林,杜镇鸿,彭昌兵,等.腹腔镜辅助微创胃癌根治术治疗胃癌的疗效及对患者胃肠功能与癌性疼痛的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2018,15(1):25-27.

[2] SPOLVERATO G,PAWLIK T M. Clinicopathological evaluation of recurrence in early gastric cancer[J]. Am J Surg,2019,157(3):202-207.

[3] 郭梁,陈康,刘海鹏,等.术前血小板/淋巴细胞比值和淋巴细胞/单核细胞比值对胃癌患者预后的影响分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(11):1353-1358.

[4] LI S,CHUNG D C,MULLEN J T. Screening high-risk populations for esophageal and gastric cancer[J]. J Surg Oncol,2019,120(5):831-846.

[5] 盛剑秋,金鹏.早期胃癌内镜诊断进展[J].中华消化杂志,2018,38(3):149-151.

[6] 戴凌,蒋志庆,张广钰,等.胃癌患者血清 miR-21 水平变化及意义[J].山东医药,2017,57(41):80-82.

[7] FUZIWARA C S,KIMURA E T. Insights into regulation of the miR-17-92 cluster of miRNAs in cancer[J]. Front Med,2015,2(1):64-68.

[8] ZURAWEK D,GRUCA P,ANTKIEWICZ-MICHALUK L,et al. Resilient phenotype in chronic mild stress paradigm is associated with altered expression levels of miR-18a-5p and serotonin 5-HT1a receptor in dorsal part of the hippocampus[J]. Mol Neurobiol,2019,56(11):7680-7693.

[9] SHI B,WANG Y,DENG W,et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-21 protects C-kit + cardiac stem cells from oxidative injury through the PTEN/PI3K/Akt axis [J]. PLoS One, 2018, 13 (2): e191616-e191638.

[10] ASSUMPÇÃO M B,MOREIRA F C,HAMOYI G,et al. High-throughput miRNA sequencing reveals a field effect in gastric cancer and suggests an epigenetic network mechanism[J]. Bioinform Biol Insights,2015,9(5):111-117.

[11] 冯吉,李锐.胃癌相关 microRNA 的研究进展和临床价值[J].胃肠病学,2020,25(10):619-622.

[12] SCHNEIDER A,VICTORIA B,LOPEZ Y N,et al. Tissue and serum microRNA profile of oral squamous cell carcinoma patients[J]. Sci Rep,2018,8(1):675-382.

[13] LIU F,CHENG L,XU J,et al. miR-17-92 functions as an oncogene and modulates NF-κB signaling by targeting TRAF3 in MGC-803 human gastric cancer cells[J]. Int J Oncol,2018,53(5):2241-2257.

[14] LARKI P,AHADI A,ZARE A,et al. Up-regulation of miR-21,miR-25,miR-93,and miR-106b in gastric cancer [J]. Iran Biomed J,2018,22(5):367-373.

[15] FEI D,ZHANG X,LIU J,et al. Long noncoding RNA FER1L4 suppresses tumorigenesis by regulating the expression of PTEN targeting miR-18a-5p in osteosarcoma [J]. Cell Physiol Biochem,2018,51(3):1364-1375.

[16] ZHANG Y,QIAN W,FENG F,et al. Upregulated lncRNA CASC2 may inhibit malignant (下转第 944 页)

病有一定的互补性,其确切机制尚需要进一步研究。

综上所述,HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 参与了子宫腺肌病的发生、发展过程,联合检测有助于提高对子宫腺肌病的辅助诊断效能。

参考文献

- [1] UPSON K, MISSMER S A. Epidemiology of Adenomyosis[J]. *Semin Reprod Med*, 2020, 38(2/3): 89-107.
- [2] BOURDON M, SANTULLI P, MARCELLIN L, et al. Adenomyosis: an update regarding its diagnosis and clinical features[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(10): 102228.
- [3] ZHAI J, LI S, SEN S, et al. m(6)A RNA methylation regulators contribute to eutopic endometrium and myometrium dysfunction in adenomyosis[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 716.
- [4] DU C, HAN Y L, HOU C C, et al. Expression pattern of heat shock protein 90AB (HSP90AB) and stress-inducible protein 1 (Stip1) during spermatogenesis of mudskipper *Boleophthalmus pectinirostris*[J]. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2019, 231: 42-51.
- [5] MATSUZAKI S, CANIS M, POULY J L, et al. Differential expression of genes in eutopic and ectopic endometrium from patients with ovarian endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(3): 548-553.
- [6] MOBERG C, BOURLEV V, ILYASOVA N, et al. Levels of oestrogen receptor, progesterone receptor and alphaB-crystallin in eutopic endometrium in relation to pregnancy in women with endometriosis[J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2015, 18(1): 30-37.
- [7] KHAN K N, KITAJIMA M, HIRAKI K, et al. Decreased expression of human heat shock protein 70 in the endometria and pathological lesions of women with adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy[J]. *Eur J*

Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 187: 6-13.

- [8] 江焯伶. 血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 诊断子宫腺肌病的临床价值[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(8): 1097-1100.
- [9] DA F A, MATIAS D, GERALDO L, et al. The multiple functions of the co-chaperone stress inducible protein 1 [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2021, 57: 73-84.
- [10] SONG Y J, ZHONG C B, WANG X B. Heat shock protein 70: a promising therapeutic target for myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1190-1207.
- [11] TSAI C L, LEE Y S, CHAO A, et al. Associations between a single nucleotide polymorphism of stress-induced phosphoprotein 1 and endometriosis/adenomyosis [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(2): 270-275.
- [12] WANG H S, TSAI C L, CHANG P Y, et al. Positive associations between upregulated levels of stress-induced phosphoprotein 1 and matrix metalloproteinase-9 in endometriosis/adenomyosis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e190573.
- [13] JIANG Y, JIANG R, CHENG X, et al. Decreased expression of NR4A nuclear receptors in adenomyosis impairs endometrial decidualization [J]. *Mol Hum Reprod*, 2016, 22(9): 655-668.
- [14] ZHOU Y, ZENG C, LI X, et al. IGF-I stimulates ERbeta and aromatase expression via IGF1R/PI3K/AKT-mediated transcriptional activation in endometriosis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(8): 887-897.
- [15] KWASNIEWSKI W, STUPAK A, WOLUN-CHOLEWA M, et al. P1 promoter IGF-1 polymorphism and IGF-1, IGF-R, LSF, and TSG 101 expression profile in endometriosis [J]. *Ginek Pol*, 2022, 93(10): 775-786.

(收稿日期: 2022-09-08 修回日期: 2022-12-11)

(上接第 939 页)

- melanoma development through regulating miR-18a-5p/RUNX1[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(3): 371-377.
- [17] WANG P, GUAN Q, ZHOU D, et al. miR-21 inhibitors modulate biological functions of gastric cancer cells via PTEN/PI3K/mTOR pathway[J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(1): 38-45.
 - [18] CHEN X, WU L, LI D, et al. Radiosensitizing effects of miR-18a-5p on lung cancer stem-like cells via downregulating both ATM and HIF-1 α [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8): 3834-3847.
 - [19] ZHENG P, CHEN L, YUAN X, et al. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 53-65.
 - [20] 李琴, 刘朝奇. 循环 miRNA 在胃癌早期诊断及预后中的研究进展[J]. *广东医学*, 2016, 37(24): 3764-3766.

- [21] ZHANG N, ZHANG H, LIU Y, et al. SREBP1, targeted by miR-18a-5p, modulates epithelial-mesenchymal transition in breast cancer via forming a co-repressor complex with Snail and HDAC1/2 [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(5): 843-859.
- [22] XIAO T, JIE Z. MiR-21 promotes the invasion and metastasis of gastric cancer cells by activating epithelial-mesenchymal transition [J]. *Eur Surg Res*, 2019, 60(5/6): 208-218.
- [23] LI H, WU Q, LI T, et al. The miR-17-92 cluster as a potential biomarker for the early diagnosis of gastric cancer: evidence and literature review [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45060-45071.
- [24] 姜雷, 代强, 梁晓磊, 等. 胃癌患者血浆 miRNA-21 的表达水平及意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(13): 53-55.

(收稿日期: 2022-09-12 修回日期: 2022-12-24)