

血清 miR-139-5p、miR-146b-5p 水平在乳腺癌诊断中的临床价值

唐志金,于海文,沈 华[△]

上海嘉定区南翔医院普外科,上海 201802

摘要:目的 观察血清微小 RNA miR-139-5p、miR-146b-5p 水平在乳腺癌诊断中的临床价值。方法 选择 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在该院诊治的乳腺癌患者 117 例为乳腺癌组,另选择同期在该院就诊的乳腺纤维腺瘤患者 75 例为乳腺纤维腺瘤组,体检健康者 45 例为健康对照组。观察各组血清 miR-139-5p、miR-146b-5p、血清糖类抗原(CA)153 水平的变化。结果 乳腺癌组术前血清 miR-139-5p、CA153 水平高于乳腺纤维腺瘤组和健康对照组($P<0.05$),乳腺纤维腺瘤组明显高于健康对照组($P<0.05$),乳腺癌组术后血清 miR-139-5p、CA153 水平较术前明显降低($P<0.05$)。乳腺癌组术前血清 miR-146b-5p 水平明显低于乳腺纤维腺瘤组和健康对照组($P<0.05$),乳腺纤维腺瘤组明显低于健康对照组($P<0.05$),乳腺癌组术后血清 miR-146b-5p 水平较术前明显增高($P<0.05$)。miR-139-5p 和 miR-146b-5p 联合检测的灵敏度为 86.6%,特异度为 89.3%,曲线下面积为 0.930,明显高于 miR-139-5p、miR-146b-5p 单项检测的曲线下面积(均 $P<0.05$)。血清 miR-139-5p、miR-146b-5p 水平与淋巴转移、TNM 分期和分化程度具有明显相关性($P<0.05$)。结论 miR-139-5p、miR-146b-5p 参与了乳腺癌的发生、发展过程,对诊断乳腺癌具有较高的灵敏度和特异度。

关键词:miR-139-5p; miR-146b-5p; 乳腺癌; 诊断

中图法分类号:R737.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)21-3080-05

Clinical value of serum miR-139-5p and miR-146b-5p levels in the diagnosis of breast cancer

TANG Zhijin, YU Haiwen, SHEN Hua[△]

Department of General Surgery, Nanxiang Hospital of Jiading District, Shanghai 201802, China

Abstract: Objective To observe the clinical value of serum microRNA miR-139-5p and miR-146b-5p levels in the diagnosis of breast cancer. **Methods** From January 2017 to December 2018, 117 cases of breast cancer patients in the hospital were selected as the breast cancer group, 75 cases of breast fibroadenoma were selected as breast fibroadenoma group, and 45 cases of healthy people were selected as healthy control group. The serum levels of miR-139-5p, miR-146b-5p and CA153 were observed. **Results** The preoperative serum levels of miR-139-5p and CA153 in breast cancer group were significantly higher than those in breast fibroadenoma group and healthy control group ($P<0.05$), and in breast fibroadenoma group were significantly higher than those in healthy control group ($P<0.05$), after operation, the serum levels of miR-139-5p and CA153 in breast cancer group were significantly lower than those before operation ($P<0.05$). The preoperative serum level of miR-146b-5p in breast cancer group was significantly lower than that in breast fibroadenoma group and healthy control group ($P<0.05$), and that in breast fibroadenoma group was significantly lower than that in healthy control group ($P<0.05$), after operation, the expression of miR-146b-5p in breast cancer group was significantly higher than that before operation ($P<0.05$). The sensitivity, specificity and area under the curve of miR-139-5p combined with miR-146b-5p were 86.6%, 89.3% and 0.930 respectively, which were significantly higher than those of miR-139-5p and miR-146b-5p alone (all $P<0.05$). The expression levels of miR-139-5p and miR-146b-5p were significantly correlated with lymph node metastasis, TNM stage and differentiation degree ($P<0.05$). **Conclusion** miR-139-5p and miR-146b-5p are involved in the occurrence and development of breast cancer, and have high sensitivity and specificity in the diagnosis of breast cancer.

Key words: miR-139-5p; miR-146b-5p; breast cancer; diagnosis

乳腺癌是普外科常见肿瘤,其发病率逐年升高,严重威胁着女性的健康。其治疗方法主要有手术、化疗和放疗等,虽然治疗的疗效得到极大改善,但复发和转移仍然得不到有效控制,是导致死亡的重要原

因。乳腺癌早诊断和早治疗是提高预后的关键,临床上对乳腺癌的诊断主要依靠 B 超、钼靶和 CT 等传统检查方式,仍然缺乏特异性的检测指标^[1]。微小 RNA(miRNA)是近年来发现的一类调控基因表达的

小分子 RNA,与肿瘤的发生、发展具有密切关系,是潜在的诊断和药物治疗的靶点,同时,血液中的 miRNA 具有稳定性好、可长期保存和耐降解等特点,是筛查和诊断肿瘤的潜在生物标志物^[2]。有研究证实,血清 miR-139-5p、miR-146b-5p 在乳腺癌筛查中出现异常表达^[3]。本研究通过对乳腺癌患者血清 miR-139-5p、miR-146b-5p 进行检测,观察其在乳腺癌早期诊断中的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在本院诊治的乳腺癌患者 117 例为乳腺癌组,患者年龄 39~79 岁,平均(53.64±6.17)岁;病理类型:浸润型导管癌 61 例,浸润型小叶癌 56 例;TNM 分期:I 期 32 例,II 期 43 例,III 期 42 例;分化程度:低分化 49 例,中高分化 68 例。选择同期在本院就诊的乳腺纤维腺瘤患者 75 例为乳腺纤维腺瘤组,患者年龄 42~79 岁,平均(54.13±7.16)岁。选择同期在本院体检健康者 45 例为健康对照组,年龄 40~79 岁,平均(53.49±8.16)岁。纳入标准:乳腺癌、乳腺纤维腺瘤患者均经病理确诊。排除标准:(1)其他部位的恶性肿瘤;(2)术前经放疗或者化疗;(3)临床资料不全;(4)血液性和免疫性疾病;(5)智力障碍或者精神性疾病。3 组研究者的年龄等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究者均知情同意并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 血清标本留取和指标的检测 患者入院时和手术后 1 周分别抽取肘静脉血 2 mL,放置于乙二胺四乙酸抗凝管中。采用离心机将血液离心,离心半径为 15 cm,3 000 r/min 离心 15 min,抽取上清液放置于除酶管内,置-70℃冰箱中保存。血清糖类抗原(CA)153 水平采用酶联免疫吸附试验法,使用瑞士罗氏公司生产的全自动电化学发光免疫分析仪 E-170 检测,测定试剂盒及质控品为仪器配套产品。

1.2.2 实时荧光定量 PCR(qPCR) 总 RNA 的提取:采用 mirVana PARIS Kit(Ambion 公司,美国)试剂盒提取和纯化 miRNA,在血清 200 μL 中加入 1 000 μL 的溶解试剂,静置于室温下 15 min,根据试剂盒说明书提取血清中的 RNA,并用 DEPC 溶解总 RNA。通过试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA,根据试剂盒 One Step PrimeScript miRNA cDNA Synthesis Kit,将 PCR 参数设定为:37℃ 60 min,85℃ 5 s。qPCR:采用 TaqMan® miRNA 反转录试剂盒将提取的 miRNA 反转录成 cDNA,根据使用说明书配制 20 μL 的 qPCR 反应体系,并进行 PCR 的扩增。根据设计软件 primer express 3.0 合成 qPCR 检测引物探针。miR-139-5p 上游引物序列:5'-CTC TGC TCT ACA GTG CAC GTG TC-3';下游引物序列:5'-TAT GGT TGT TCT CGA CTC CTT CAC-3'。miR-

146b-5p 上游引物序列:5'-CAA CCT TGA GAA CTG AAT TCC ATA-3';下游引物序列:5'-AAA GGT TGA TCT CGT CTC TCT GTC-3'。U6 的上游引物序列:5'-ATT GGA ACG ATA CAG AGA AGA TT-3';下游引物序列:5'-GGA ACG CTT CAC GAA TTT G-3'。采用 Maxima SYBR Green qPCR Kit (Thermo scientific 公司,美国),根据试剂盒说明书,设计反应条件:95℃进行 15 min 的预变性,循环参数设置为 94℃变性 15 min,在 55℃退火 30 s,并在 72℃延伸 30 s,总共反应 40 个循环,根据溶解曲线设置荧光信号。以 U6 为内参^[4],结果以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示相对表达值,其中 $\Delta\Delta Ct = (Ct_{\text{实验组 目的基因}} - Ct_{\text{实验组 U6}}) - (Ct_{\text{对照组 目的基因}} - Ct_{\text{对照组 U6}})$ 。

1.2.3 观察指标 观察各组血清 miR-139-5p、miR-146b-5p、CA153 水平的变化及诊断效能。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计分析软件对数据进行分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验,2 组比较采用两独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。采用 Logistic 回归分析得到 miR-139-5p、miR-146b-5p 联合检测的回归方程,血清 miR-139-5p、miR-146b-5p 和 CA153 水平采用受试者工作特征曲线分析诊断乳腺癌的灵敏度和特异度。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 miR-139-5p、miR-146b-5p 和 CA153 水平的变化 乳腺癌组术前血清 miR-139-5p、CA153 水平高于乳腺纤维腺瘤组($t=11.997, 6.534$,均 $P<0.001$)和健康对照组($t=14.848, 18.362$,均 $P<0.001$),乳腺纤维腺瘤组明显高于健康对照组($t=3.406, 32.505$,均 $P<0.001$),乳腺癌组术后血清 miR-139-5p、CA153 水平较术前明显降低($t=15.667, 17.540$,均 $P<0.001$)。乳腺癌组的术前血清 miR-146b-5p 水平明显低于乳腺纤维腺瘤组($t=10.937, P<0.001$)和健康对照组($t=7.637, P<0.001$),乳腺纤维腺瘤组明显低于健康对照组($t=3.285, P=0.002$),乳腺癌组术后血清 miR-146b-5p 水平明显高于术前($t=17.540, P<0.001$)。见表 1。

表 1 3 组血清 miR-139-5p、miR-146b-5p 和 CA153 水平的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-139-5p	miR-146b-5p	CA153 (U/mL)
健康对照组	45	0.98±0.52	4.61±2.16	4.65±1.09
乳腺纤维腺瘤组	75	1.37±0.73	3.47±1.12	28.11±6.09
乳腺癌组				
术前	117	3.22±1.40	2.09±0.78	42.20±20.05
术后	117	1.09±0.45	4.47±2.08	6.34±1.68

2.2 血清 miR-139-5p、miR-146b-5p 和 CA153 水平在乳腺癌中的诊断效能 与 CA153 比较,血清 miR-139-5p($P=0.001$)和 miR-146b-5p($P=0.007$)对乳腺癌具有更高的诊断效能。通过对 miR-139-5p 和 miR-146b-5p 指标的 Logistic 回归分析得到方程 $Y=1.325X_{\text{miR-139-5p}}-1.334X_{\text{miR-146b-5p}}+1.281$,miR-139-5p 和 miR-146b-5p 联合检测的灵敏度为 86.6%,特异度为 89.3%,曲线下面积(AUC)为 0.930,明显高于 miR-139-5p($P=0.006$)和 miR-146b-5p($P=0.001$)单项检测,而 miR-139-5p 与 miR-146b-5p 比较差异无统计学意义($P=0.415$)。见表 2。

2.3 乳腺癌血清 miR-139-5p 和 miR-146b-5p 水平的相互关系 乳腺癌血清 miR-139-5p 水平与 miR-146b-5p 水平呈负相关($r=-0.765, P<0.05$)。

2.4 血清 miR-139-5p 和 miR-146b-5p 水平与临床

指标的相关性 血清 miR-139-5p 和 miR-146b-5p 水平与淋巴转移、TNM 分期和分化程度具有明显相关性($P<0.05$),与年龄、肿瘤直径、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体 2(HER-2)和病理类型无明显相关性($P>0.05$)。见表 3。

表 2 血清 miR-139-5p、miR-146b-5p 和 CA153 水平对乳腺癌的诊断效能

指标	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
miR-139-5p	>2.22	89.3	76.1	0.873	0.818~0.917
miR-146b-5p	≤3.19	92.3	65.3	0.842	0.783~0.891
CA153(U/mL)	>37.41	55.6	97.3	0.717	0.648~0.780
miR-139-5p+ miR-146b-5p	—	86.6	89.3	0.930	0.884~0.962

注:—表示此项无数据。

表 3 血清 miR-139-5p、miR-146b-5p 水平与临床指标的相关性

临床指标	<i>n</i>	miR-139-5p			miR-146b-5p		
		表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>	表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			1.469	0.145		1.452	0.149
<50	62	3.40±1.42			1.99±0.79		
≥50	55	3.02±1.37			2.20±0.77		
肿瘤直径(cm)			1.225	0.223		1.236	0.219
<5	67	3.36±1.44			2.01±0.80		
≥5	50	3.04±1.34			2.19±0.75		
淋巴结转移			11.424	<0.001		12.710	<0.001
有	36	4.75±0.80			1.19±0.39		
无	81	2.54±1.03			2.48±0.55		
ER			1.260	0.210		1.304	0.195
阳性	68	3.36±1.43			2.01±0.79		
阴性	49	3.03±1.35			2.20±0.76		
PR			1.026	0.307		1.023	0.308
阳性	69	3.33±1.44			2.02±0.80		
阴性	48	3.06±1.34			2.17±0.75		
HER-2			0.238	0.812		0.122	0.903
阳性	31	3.27±1.47			2.07±0.82		
阴性	86	3.20±1.38			2.09±0.77		
病理类型			1.586	0.116		1.532	0.128
浸润型导管癌	61	3.42±1.43			1.98±0.79		
浸润型小叶癌	56	3.01±1.36			2.20±0.76		
TNM 分期			12.165	<0.001		13.432	<0.001
I~Ⅱ期	75	2.44±0.99			2.54±0.53		
Ⅲ期	42	4.62±0.81			1.27±0.41		
分化程度			13.220	<0.001		13.839	<0.001
低分化	49	4.50±0.81			1.36±0.44		
中高分化	68	2.30±0.94			2.61±0.51		

3 讨 论

随着对乳腺癌研究的深入,越来越多学者认为 miRNA 的表达在细胞生命活动信号转导调控中具有重要调控作用,可参与细胞增殖、分化和血管生成等生命活动过程。miRNA 在血清等多种体液中具有不同程度表达,且表达相对稳定,多次冻融不易被分解,可以长期保存,同时具有以下特点^[5-7]:(1)组织特异性,不同组织具有不同的 miRNA,可以作为某一细胞的组织特异性标志物;(2)保守性,不同细胞或组织之间具有相同或者相似的 miRNA 序列;(3)时空特异性,不同发育阶段具有不同的 miRNA 表达;(4)执行一定的生物能力,对生命活动具有一定的调节作用。

本研究发现,乳腺癌患者术前血清 miR-139-5p 水平明显高于乳腺纤维腺瘤组和健康对照组,而乳腺纤维腺瘤组又明显高于健康对照组,乳腺癌组术后血清 miR-139-5p 水平较术前出现明显降低,说明 miR-139-5p 参与了乳腺癌的发生、发展过程。miR-139-5p 在乳腺癌中的研究较少^[8-9],而在其他肿瘤如结肠癌、宫颈癌和甲状腺癌中有异常表达^[10-12]。在结肠癌的研究中发现,miR-139-5p 在癌组织较在正常组织表达明显下降,且与肿瘤的分期相关,上调能够显著抑制结肠癌的转移潜能和药物抵抗,促进肿瘤细胞的凋亡。在一项前列腺癌的研究中发现,miR-139-5p 在肝癌组织中呈低表达,而在癌旁组织中呈高表达,在前列腺癌的研究中为抑癌基因^[13]。而郑奋薇等^[14]研究表明,前列腺癌复发组血清 miR-139-5p 水平明显高于未复发组,复发转移患者血清 miR-139-5p 水平与肿瘤分期、Gleason 评分和血清前列腺特异抗原水平具有明显相关性,并认为血清 miR-139-5p 水平对预测前列腺癌复发和转移具有重要的临床价值。本研究中,miR-139-5p 在乳腺癌中表现为癌基因的作用,并且其表达强度与淋巴转移、TNM 分期和分化程度有明显相关性,而与年龄、肿瘤直径、ER、PR、HER-2 和病理类型无明显相关性。本研究结果显示,当血清 miR-139-5p > 2.22,其灵敏度为 89.3%,特异度为 76.1%,AUC 为 0.873,AUC 明显高于 CA153 的 0.717,说明 miR-139-5p 对诊断乳腺癌具有更高的灵敏度和特异度。

本研究结果显示,乳腺癌组的术前血清 miR-146b-5p 水平明显低于乳腺纤维腺瘤组和健康对照组,乳腺纤维腺瘤组低于健康对照组,乳腺癌组术后血清 miR-146b-5p 水平明显高于术前,说明 miR-146b-5p 是乳腺癌的保护基因,与乳腺癌的发生、发展具有一定相关性。miR-146b-5p 定位于染色体 10q24-26,在不同的组织表达不同,肺、脾脏和胸腺中呈高表达,在非小细胞肺癌、结肠癌和胰腺癌中呈低表达^[15-17]。有研究证实,miR-146 可以通过调节白细胞介素和肿瘤坏死因子等抑制天然免疫反应^[18]。在一

项胰腺癌的研究中发现,miR-146b-5p 在 6 株胰腺癌细胞株中呈低表达,而在正常胰腺组织中呈高表达^[19]。本研究结果证实,血清 miR-146b-5p 水平与淋巴转移、TNM 分期和分化程度有明显相关性,而与年龄、肿瘤直径、ER、PR、HER-2 和病理类型无明显相关性,说明血清 miR-146b-5p 表达水平是预后的重要因素。本研究结果显示,当血清 miR-146b-5p ≤ 3.19,其灵敏度为 92.3%,特异度为 65.3%,AUC 为 0.842,AUC 明显高于 CA153 的 0.717,说明其对乳腺癌的诊断效能明显优于 CA153。miR-139-5p 和 miR-146b-5p 联合检测能够明显提高乳腺癌的诊断效能,其灵敏度为 86.6%,特异度为 89.3%,AUC 为 0.930。本研究结果显示,血清 miR-139-5p 与 miR-146b-5p 呈负相关,说明 miR-139-5p 和 miR-146b-5p 两者在诊断乳腺癌方面具有一定的互补性,miR-139-5p 类似于癌基因,miR-146b-5p 类似于抑癌基因,其具体机制需要进一步研究。

总之,miR-139-5p 和 miR-146b-5p 参与了乳腺癌的发生、发展过程,对乳腺癌的诊断具有较高的灵敏度和特异度。

参考文献

- [1] LI X B,GAO H W,CHEN Z Q,et al. Diagnosis of breast cancer based on microcalcifications using grating-based phase contrast CT[J]. Eur Radiol,2018,28(9):3742-3750.
- [2] MOHAMAD A T,NASSAR F,LEILA-SARAH S,et al. miRNA expression in advanced algerian breast cancer tissues[J]. PLoS One,2020,15(2):e0227928.
- [3] KRISHNAN K,STEPTOE A L,MARTIN H C,et al. miR-139-5p is a regulator of metastatic pathways in breast cancer[J]. RNA,2013,19(12):1767-1780.
- [4] CHARKIEWICZ R,PILZ L,SULEWSKA A,et al. Validation for histology-driven diagnosis in non-small cell lung cancer using hsa-miR-205 and hsa-miR-21 expression by two different normalization strategies[J]. Int J Cancer,2016,138(3):689-697.
- [5] SHIINO S,MATSUZAKI J,SHIMOMURA A,et al. Serum miRNA-based prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer[J]. Clin Cancer Res,2019,25(6):1817-1827.
- [6] NIWA Y,YAMADA S,SONOHARA F,et al. Identification of a serum-based miRNA signature for response of esophageal squamous cell carcinoma to neoadjuvant chemotherapy[J]. J Transl Med,2019,17(1):1-9.
- [7] XUAN Z,WEI J S,HUANG Z B,et al. Identification of a six-miRNA panel in serum benefiting pancreatic cancer diagnosis[J]. Cancer Med,2019,8(6):2810-2822.
- [8] PAJIC M,FROIO D,DALY S,et al. miR-139-5p modulates radiotherapy resistance in breast cancer by repressing multiple gene networks of DNA repair and ROS defense[J]. Cancer Res,2018,78(2):501-515.

(下转第 3088 页)

- pathol, 2019, 8(6):324-332.
- [3] WEI J, PAN J J, DENG Y H, et al. Down-regulated serum microRNA-101 is associated with aggressive progression and poor prognosis of cervical cancer[J]. J Gynecol Oncol, 2017, 28(6):e75.
 - [4] LU Z, LI X J, CHAO Y L, et al. KLF4, a miR-32-5p targeted gene, promotes cisplatin-induced apoptosis by up-regulating BIK expression in prostate cancer[J]. Cell Communicat Signal, 2018, 16(1):53.
 - [5] JOSSON S, GURURAJAN M, HU P, et al. miR-409-3p/-5p promotes tumorigenesis, epithelial-to-mesenchymal transition, and bone metastasis of human prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(17):4636-4646.
 - [6] DEL M D S, RODRIGUEZ-AGUILAR E D, MENESES-ACOSTA A, et al. Transregulation of microRNA miR-21 promoter by AP-1 transcription factor in cervical cancer cells[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19:214.
 - [7] GE M, SONG G X, XUAN Z, et al. Circulating plasma microRNA signature for the diagnosis of cervical cancer[J]. Cancer Biomark, 2019, 26(4):491-500.
 - [8] LIU Y J, ZHOU H G, CHEN L H, et al. MiR-32-5p regulates the proliferation and metastasis of cervical cancer cells by targeting HOXB8[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(1):87-95.
 - [9] GAO Z Q, WANG J F, CHEN D H, et al. Long non-coding RNA GAS5 suppresses pancreatic cancer metastasis through modulating miR-32-5p/PTEN axis[J]. Cell Biosci, 2017, 7(1):66.
 - [10] HONG L, TANG Y M, HUI Z, et al. miR-32-5p regulates radiosensitization, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting TOB1 gene[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:9651-9661.
 - [11] TAO Y, NING Z, WU W Y, et al. SNHG14 promotes the tumorigenesis and metastasis of colorectal cancer through miR-32-5p/SKIL axis[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2019, 55(10):812-820.
 - [12] TAN S F, SHI H J, BA M C, et al. miR-409-3p sensitizes colon cancer cells to oxaliplatin by inhibiting beclin-1-mediated autophagy[J]. Int J Mol Med, 2016, 37(4):1030-1038.
 - [13] WENG C H, DONG H J, CHEN G D, et al. miR-409-3p inhibits HT1080 cell proliferation, vascularization and metastasis by targeting angiogenin[J]. Cancer Lett, 2012, 323(2):171-179.
 - [14] 计钰亮, 朱建华, 杨君寅. miR-409-3b 通过下调表皮生长因子蛋白 7 抑制胃癌侵袭和转移的分子机制[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(6):866-872.
 - [15] CAO G H, SUN X L, WU F, et al. Low expression of miR-409-3p is a prognostic marker for breast cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(18):3825-3829.
 - [16] ZHANG G, LIU Z, XU H, et al. miR-409-3p suppresses breast cancer cell growth and invasion by targeting Akt1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 469(2):189-195.
- (收稿日期:2020-02-20 修回日期:2020-07-10)
-
- (上接第 3083 页)
- [9] LI H C, CHEN Y F, FENG W, et al. Loss of the Opa interacting protein 5 inhibits breast cancer proliferation through miR-139-5p/NOTCH1 pathway[J]. Gene, 2017, 603(1):1-8.
 - [10] CRISTINA M, OSVALDO G, GUILLERMO M, et al. Hsa-miR-139-5p is a prognostic thyroid cancer marker involved in HNRNP-mediated alternative splicing[J]. Int J Cancer, 2020, 146(2):521-530.
 - [11] ZHAO Y, XU J J, LE V M, et al. EpCAM Aptamer-Functionalized cationic liposome-based nanoparticles loaded with miR-139-5p for targeted therapy in colorectal cancer[J]. Mol Pharm, 2019, 16(11):4696-4710.
 - [12] XIA J, GUO H R, YIN S Y, et al. miR-139-5p functions as a tumor suppressor in cervical cancer by targeting TCF4 and inhibiting Wnt/ β -catenin signaling[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:7739-7748.
 - [13] BIN Y, ZHANG W Y, SUN D J, et al. Downregulation of miR-139-5p promotes prostate cancer progression through regulation of SOX5[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109:2128-2135.
 - [14] 郑奋薇, 蔡桂程, 梁美莲, 等. 重症患者导管相关性尿路感染危险因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(6):494-497.
 - [15] ZHOU J K, MEI L, CHEN Y A, et al. Cucurbitacin B suppresses proliferation of pancreatic cancer cells by ceRNA: effect of miR-146b-5p and lncRNA-AFAP1-AS1[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4):4655-4667.
 - [16] LI Y W, ZHANG H B, DONG Y L, et al. MiR-146b-5p functions as a suppressor miRNA and prognosis predictor in non-small cell lung cancer[J]. J Cancer, 2017, 8(9):1704-1716.
 - [17] ZHU Y, WU G, YAN W, et al. miR-146b-5p regulates cell growth, invasion, and metabolism by targeting PDHB in colorectal cancer[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(5):1136-1150.
 - [18] SHI C M, ZHU L J, CHEN X H, et al. IL-6 and TNF- α induced obesity-related inflammatory response through transcriptional regulation of miR-146b[J]. J Interferon Cytokine Res, 2014, 34(5):342-348.
 - [19] LIN F, WANG X, JIE Z, et al. Inhibitory effects of miR-146b-5p on cell migration and invasion of pancreatic cancer by targeting MMP16[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2011, 31(4):509-514.
- (收稿日期:2020-03-03 修回日期:2020-07-17)