

女性生殖系统疾病实验室研究专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.23.002

血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 在卵巢癌中的表达及其对预后的预测价值

张小婷

上海市同仁医院妇产科,上海 200050

摘要:目的 探讨血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 在卵巢癌中的表达及其对预后的预测价值。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2016 年 1 月在该院就诊并行卵巢癌根治术的患者 116 例作为卵巢癌组,以及同期在该院行卵巢良性病变手术患者 45 例和体检健康妇女 30 例分别作为良性对照组和健康对照组。采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测各组受试者血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平。观察各组血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平,卵巢癌组患者血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平与临床指标、2 年内死亡的关系及其在预测卵巢癌 2 年内死亡方面的灵敏度和特异度。**结果** 卵巢癌组血清 miR-200c-3p 表达水平明显高于良性对照组和健康对照组,而良性对照组明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),卵巢癌组术后血清 miR-200c-3p 表达水平较术前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。卵巢癌组血清 miR-195-5p 表达水平明显低于良性对照组和健康对照组,而良性对照组明显低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),卵巢癌组手术后血清 miR-195-5p 表达水平较术前明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平与年龄、肿瘤直径和组织类型无关($P>0.05$),与病理分级、国际妇产科联盟 FIGO 分期、糖类抗原 125(CA125)和淋巴转移有关($P<0.05$)。卵巢癌组患者随访 2 年后,出现死亡 64 例,存活 52 例,且死亡组血清 miR-200c-3p 水平明显高于生存组,血清 miR-195-5p 水平明显低于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平在预测卵巢癌 2 年内死亡方面有较高的灵敏度和特异度,二者联合检测灵敏度、特异度、受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)明显高于血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平的单独检测。**结论** miR-200c-3p 和 miR-195-5p 参与了卵巢癌的发生、发展,在预测卵巢癌 2 年内死亡方面有较高的灵敏度和特异度。

关键词:卵巢癌; 微小 RNA; 诊断; 预后

中图分类号:R737.31

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)23-3396-05

Expression of serum miR-200c-3p and miR-195-5p in ovarian cancer and their predictive value of prognosis

ZHANG Xiaoting

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

Abstract: Objective To observe the expression of serum miR-200c-3p and miR-195-5p in patients with ovarian cancer and their predictive value of prognosis. **Methods** From January 2012 to January 2016, 116 patients with ovarian cancer were selected as the ovarian cancer group. Meanwhile, 45 patients with benign ovarian disease after surgery and 30 healthy women were divided into benign control group and healthy control group. Real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect the expression levels of miR-200c-3p and miR-195-5p in serum of subjects in each group. The expression levels of serum miR-200c-3p and miR-195-5p in each group were observed, and the relationship between the expression levels of serum miR-200c-3p and miR-195-5p in the ovarian cancer group and the clinical indicators and death within 2 years, as well as the sensitivity and specificity of predicting death within 2 years were observed. **Results** The expression level of serum miR-200c-3p in the ovarian cancer group was significantly higher than that in the benign control group and the healthy control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); the expression level of serum miR-200c-3p in the ovarian cancer group was significantly lower than that before the operation, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression level of serum miR-195-5p in the ovarian cancer group was significantly lower than that in the benign control group and the healthy control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression level of serum miR-195-5p in the ovarian cancer group after surgery was significantly higher than that before surgery, and the

difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum miR-200c-3p and miR-195-5p expression levels were not related to age, tumor diameter and tissue type ($P > 0.05$), and were related to pathological grade, FIGO stage, CA125 and lymphatic metastasis ($P < 0.05$). After 2 years of follow-up, 64 patients died and 52 patients survived in the ovarian cancer group. The serum miR-200c-3p levels in death group was significantly higher than that in survival group ($P < 0.05$), while serum miR-195-5p levels in death group was significantly lower than that in survival group ($P < 0.05$). The expression levels of serum miR-200c-3p and miR-195-5p showed high sensitivity and specificity in predicting death of ovarian cancer within 2 years. The combined detection sensitivity, specificity and AUC of the two were significantly higher than that of serum miR-200c-3p and miR-195-5p expression levels separately. **Conclusion** MiR-200c-3p and miR-195-5p are involved in the occurrence and development of ovarian cancer, with high sensitivity and specificity in predicting death of ovarian cancer within 2 years.

Key words: ovarian cancer; microRNA; diagnosis; prognosis

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤,好发于 50~60 岁的女性,发病率高达 45%,是排在第 3 位的妇科恶性肿瘤,近年来我国卵巢癌发病年龄呈年轻化趋势^[1]。由于卵巢癌不易早期诊断,且肿瘤的生长速度快,多数患者就诊时病灶已扩散,预后较差,5 年生存率较低^[2]。因此,早期诊断、早期治疗对改善卵巢癌患者术后生存质量具有重要意义。微小 RNA(miRNA)是一类非编码单链小 RNA,为多功能小分子,可以在转录水平调控信使 RNA(mRNA),参与多种细胞病理和生理过程^[2]。越来越多的研究证实,miRNA 与卵巢癌发生、发展具有密切的联系,并且影响卵巢癌患者的预后^[4]。一项高侵袭性乳腺癌研究发现,乳腺癌组织 miR-200c-3p 表达水平明显低于癌旁组织,miR-200c-3p 表达升高可明显降低乳腺癌细胞的侵袭和迁移能力^[5]。有研究指出,miR-195-5p 在胃癌、结直肠癌和胰腺癌等恶性肿瘤的形成与发展中发挥了重要作用^[6-8]。而 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 在卵巢癌中的表达情况及其对预后的影响仍不清楚。本研究通过检测卵巢癌患者血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平,观察其在卵巢癌发生、发展中的作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2016 年 1 月在本院就诊并行卵巢癌根治术的患者 116 例作为卵巢癌组,年龄 45~75 岁,平均(52.34±12.61)岁;按照病理分级分为低分化 16 例、中分化 29 例和高分化 71 例;按照组织类型分为浆液性 88 例、黏液性 12 例、内膜样 16 例;国际妇产科联盟(FIGO)分期分为 I~II 期 50 例、III~IV 期 66 例;按照淋巴结有无转移分为无淋巴结转移 31 例、有淋巴结转移 85 例。另选取同期在本院行卵巢良性病变手术患者 45 例作为良性对照组,年龄 46~76 岁,平均(53.16±11.29)岁。以及同期在本院体检健康妇女 30 例作为健康对照组,年龄 45~73 岁,平均(52.19±10.76)岁。纳入标准:(1)卵巢癌组和良性对照组患者均经手术确诊为卵巢癌和卵巢良性病变;(2)均签署知情同意书。排除标

准:(1)术前经过化疗、放疗或靶向治疗的患者;(2)围术期发生死亡患者;(3)合并心、肝、肾等重要脏器功能损害及自身免疫性疾病患者;(4)慢性感染性疾病患者;(5)出血性或者血栓性疾病患者。本研究经医院伦理委员会审核通过。各组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。

1.2 方法

1.2.1 血液标本留取 健康对照组体检时,以及卵巢癌组和良性对照组入院后及手术后 2 周,抽取肘静脉血 5 mL。将血液标本于 3 000 r/min 离心 15 min(离心半径 15 cm),取上清液置于除酶管内,−70 ℃冰箱中保存待测。

1.2.2 miRNA 检测 采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)测定血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平。(1)总 RNA 提取:取受试者血清 400 μL,采用 TaqMan RNA 试剂盒进行血清总 RNA 提取。反转录引物由上海化生有限公司合成,miR-200c-3p 的上游引物为 5'-GGG AAC ACA CCT GGT TAA C-3',下游引物为 5'-CAG TGC GTG TCG TGG AGT-3';miR-195-5p 的上游引物为 5'-GAT AGC AGC ACA GAA ATA TTG GC-3',下游引物为 5'-CAG TGC GTG TCG TGG AGT-3',内参 U6 的上游引物为 5'-TGC GGG TGC TCG CTT CGG CAG CA-3',下游引物为 5'-CCA CTG CAG GGT CCG AGG T-3'。(2)miRNA 的检测:取反转录酶 1 μL, RNA 5 μL 和 3 μL 引物,在 15 μL 的反应体系中,采用美国 ABI TaqMan PreAmp Master Mix 进行扩增,扩增条件为 16 ℃ 30 min,42 ℃ 30 min 和 85 ℃ 5 min,取反转录产物按操作说明书配制 20 μL 反应体系,放置在荧光定量 PCR 仪中进行反应,反应条件为 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 miRNA 的相对表达水平。

1.2.3 随访 根据卵巢癌患者随访 2 年内的生存情况,将其分为生存组与死亡组。

1.3 观察指标 观察各组血清 miR-200c-3p 和 miR-

195-5p 表达水平,卵巢癌组血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平与临床指标、2 年内出现死亡的相关性及其预测 2 年内出现死亡的灵敏度和特异度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计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,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 二元回归分析血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平与临床指标、2 年内出现死亡的关系。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 miR-200c-3p、miR-195-5p 及二者联合检测预测卵巢癌 2 年内出现死亡的灵敏度和特异度。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-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平比较 卵巢癌组血清 miR-200c-3p 表达水平明显高于良性对照组和健康对照组,而良性对照组明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),卵巢癌组手术后血清 miR-200c-3p 表达水平为 (1.26 ± 0.96) ,手术前血清 miR-200c-3p 表达水平为 (3.86 ± 1.24) ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。卵巢癌组血

清 miR-195-5p 表达水平明显低于良性对照组和健康对照组,而良性对照组明显低于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。卵巢癌组手术后血清 miR-195-5p 表达水平为 (3.45 ± 1.27) ,手术前血清 miR-195-5p 表达水平为 (0.98 ± 0.34) ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组手术前血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平比较			
组别	<i>n</i>	miR-200c-3p	miR-195-5p
健康对照组	30	0.78 ± 0.17	4.86 ± 1.38
良性对照组	45	1.38 ± 0.86	2.75 ± 1.06
卵巢癌组	116	3.86 ± 1.24	0.98 ± 0.34
<i>F</i>		201.955	433.189
<i>P</i>		< 0.05	< 0.05

2.2 卵巢癌组血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平与临床指标的关系 Logistic 回归分析显示,血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平与卵巢癌组年龄、肿瘤直径、组织类型无关($P > 0.05$),与病理分级、FIGO 分期、糖类抗原 125(CA125)和淋巴转移有关($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 卵巢癌组血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平与临床指标的关系

临床指标	<i>n</i>	miR-200c-3p	<i>t</i>	<i>P</i>	miR-195-5p	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄			0.086	0.932		0.153	0.879
<60 岁	67	3.85 ± 1.18			0.99 ± 0.33		
≥60 岁	49	3.87 ± 1.32			0.98 ± 0.37		
肿瘤直径			0.043	0.966		0.156	0.876
<3 cm	63	3.86 ± 1.16			0.99 ± 0.32		
≥3 cm	53	3.85 ± 1.33			0.98 ± 0.37		
病理分级			140.447	< 0.001		380.381	< 0.001
低分化	16	2.07 ± 0.56			1.61 ± 0.15		
中分化	29	2.99 ± 0.19			1.19 ± 0.12		
高分化	71	4.62 ± 0.90			0.76 ± 0.15		
FIGO 分期			13.901	< 0.001		15.260	< 0.001
I ~ II	50	2.74 ± 0.59			1.31 ± 0.25		
III ~ IV	66	4.71 ± 0.86			0.74 ± 0.15		
CA125			16.443	< 0.001		11.988	< 0.001
<200 U/mL	70	3.02 ± 0.68			1.19 ± 0.28		
≥200 U/mL	46	5.13 ± 0.67			0.67 ± 0.11		
组织类型			0.065	0.938		0.112	0.894
浆液性	88	3.86 ± 1.24			0.98 ± 0.34		
黏液性	12	3.94 ± 1.43			0.96 ± 0.41		
内膜样	16	3.77 ± 1.17			0.95 ± 0.36		
淋巴转移			10.382	< 0.001		15.583	< 0.001
无	31	2.44 ± 0.57			1.45 ± 0.20		
有	85	4.38 ± 0.98			0.82 ± 0.19		

2.3 随访 2 年后卵巢癌组血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平比较 随访 2 年后,卵巢癌组中死亡组血清 miR-200c-3p 表达水平明显高于生存组,而死亡组血清 miR-195-5p 表达水平明显低于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 随访 2 年后卵巢癌组血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平比较			
组别	<i>n</i>	miR-200c-3p	miR-195-5p
生存组	52	3.01±0.89	1.23±0.34
死亡组	64	4.55±1.03	0.78±0.18
<i>t</i>		8.505	9.135
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平与 2 年内卵巢癌死亡的关系 卵巢癌组血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平联合检测的灵敏度、特异度及 ROC 曲线下面积(AUC)高于血清 miR-200c-3p、miR-195-5p 表达水平的单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。卵巢癌组血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平在预测 2 年内出现死亡的效能见表 4。

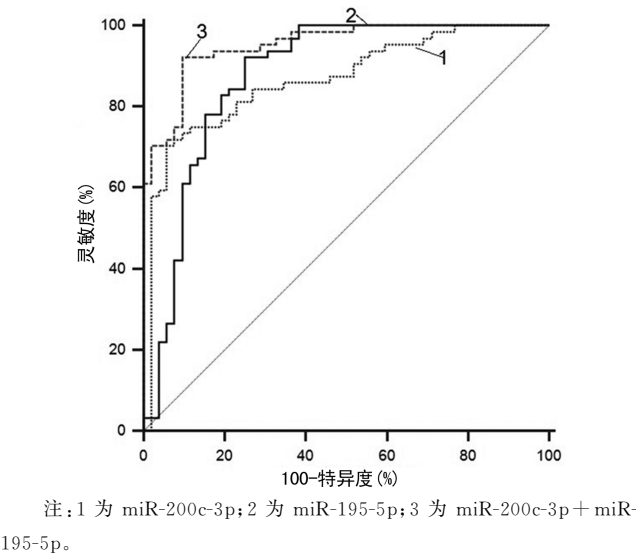


图 1 血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平预测 2 年内死亡的 ROC 曲线分析

表 4 卵巢癌组血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平在预测 2 年内出现死亡的效能					
项目	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
miR-200c-3p	>3.98	70.3	94.2	0.866	0.791~0.922
miR-195-5p	≤1.01	92.2	75.0	0.876	0.801~0.930
联合诊断	—	92.2	90.4	0.952	0.896~0.983

注:—表示此项无数据。

3 讨 论

卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,早期

症状不明显,即使有症状也无特异性,缺乏早期诊断和预后判断的指标,尤其对预后的判断方面仍无特异性指标。miRNA 是一种由 17~25 个核苷酸组成的高度保守的内源性单链非编码 RNA,与靶基因的非编码区特异性结合,对基因的转录具有明显的调控作用,在细胞增殖、分化和凋亡等病理生理过程具有重要作用。

本研究结果显示,卵巢癌组血清 miR-200c-3p 表达水平明显高于良性对照组和健康对照组,并且发现卵巢癌组患者手术后血清 miR-200c-3p 表达水平明显较术前明显降低,提示血清 miR-200c-3p 表达水平与卵巢癌的发生、发展具有密切关系。miR-200c-3p 属于 miR-200 家族成员,定位于 12p13 染色体,具有促进肿瘤的侵袭、增殖和转移作用。有研究发现,miR-200c 在胃癌患者的血浆中呈高表达,与淋巴结转移和预后具有明显相关性,并且 miR-200c 在诊断胃癌方面具有较高的灵敏度和特异度^[9]。本研究还发现,血清 miR-200c-3p 的表达与卵巢癌患者的病理分级、FIGO 分期、CA125 和淋巴转移具有明显相关性,提示 miR-200c-3p 表达水平与卵巢癌的恶性程度、肿瘤淋巴转移、分期和预后有密切关系,与文献[10-11]研究结果类似。有研究发现,miR-200c-3p 基因具有双重角色,在乳腺癌未发生转移前主要表现为抑癌基因作用,而在发生转移后表现为促癌基因的作用^[11]。本研究还发现,死亡组血清 miR-200c-3p 表达水平明显高于生存组,并且血清 miR-200c-3p 表达水平在 2 年内预测死亡的灵敏度为 70.3%,特异度为 94.2%,AUC 为 0.866,提示血清 miR-200c-3p 表达水平在诊断卵巢癌具有较高的特异度。其他研究发现,血清 miR-200c-3p 表达水平与肿瘤分期和远处转移具有明显的相关性,而且血清 miR-200c-3p 表达水平在评价卵巢癌的诊断和预后具有一定的价值,并认为是卵巢癌新的生物学标志物^[12]。

本研究结果显示,卵巢癌患者血清 miR-195-5p 表达水平明显低于良性对照组和健康对照组,手术后血清 miR-195-5p 表达水平较术前明显提高,说明 miR-195-5p 基因来源于卵巢癌有关,类似抑癌基因,对卵巢癌具有明显的保护作用。本研究还发现,卵巢癌患者血清 miR-195-5p 表达水平与病理分级、FIGO 分期、CA125 和淋巴转移具有明显相关性,说明血清 miR-195-5p 表达水平与肿瘤分期和分化程度相关。在一项膀胱癌和癌旁组织进行 miRNA 芯片筛选的过程中发现,膀胱癌组织血清 miR-195-5p 表达水平明显降低,同样有学者在膀胱癌多种细胞系的研究中发现,血清 miR-195-5p 表达水平出现明显下降,并发现血清 miR-195-5p 表达水平降低是膀胱癌组织的重要特征,并在体外转染 miR-195-5p 质粒后,肿瘤的增殖

活性和抗凋亡能力明显减弱,说明 miR-195-5p 是膀胱癌的抑癌基因^[13]。在一项乳腺癌的研究中发现,miR-195-5p 能够通过抑制细胞周期蛋白,从而抑制癌细胞的增殖和迁移^[14]。而在一项宫颈癌的研究中发现,miR-195-5p 能够明显抑制血管内皮细胞生长因子的表达,从而抑制癌细胞的增殖、转移^[15]。在一项胃癌的研究中发现,胃癌组织中血清 miR-195-5p 呈低表达,并发现 miR-195-5p 是胃癌的独立预后因素^[16]。本研究还发现,随访 2 年后,卵巢癌组中死亡组血清 miR-195-5p 表达水平明显低于生存组,预测 2 年内死亡的灵敏度为 92. 2%,特异度 75. 0%,AUC 为 0. 876,说明诊断效能较高。

本研究发现,血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平在预测卵巢癌 2 年内死亡方面具有较高的灵敏度和特异度,且二者联合检测的灵敏度、特异度、AUC 明显高于血清 miR-200c-3p、miR-195-5p 表达水平的单独检测。说明血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 表达水平联合检测对卵巢癌预后有很高的预测价值,miR-200c-3p 基因相当于促癌基因,而 miR-195-5p 基因相当于抑癌基因,二者是否存在某种平衡,有待进一步研究。

总之,miR-200c-3p 和 miR-195-5p 参与了卵巢癌的发生、发展,在预测卵巢癌 2 年内死亡方面具有较高的灵敏度和特异度。

参考文献

[1] FUNSTON G,VAN MELLE M,BAUN M L,et al. Variation in the initial assessment and investigation for ovarian cancer in symptomatic women:a systematic review of international guidelines[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1028.

[2] DUMONT S,JAN Z,HEREMANS R,et al. Organoids of epithelial ovarian cancer as an emerging preclinical in vitro tool;a review[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 105.

[3] WU C,ZHAO Y,LIU Y,et al. Identifying miRNA-mRNA regulation network of major depressive disorder in ovarian cancer patients[J]. Oncol Lett, 2018, 16(4): 5375-5382.

[4] PENYIGE A,MARTON E,SOLTESZ B,et al. Circulating miRNA profiling in plasma samples of ovarian cancer patients[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4533.

[5] LIU Z,ZHOU Y,LIANG G,et al. Circular RNA hsa_circ_

001783 regulates breast cancer progression via sponging miR-200c-3p[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2): 55.

[6] ZHAO D L,WU Q L. Effect of inhibition to Yes-related proteins-mediated Wnt/beta-catenin signaling pathway through miR-195-5p on apoptosis of gastric cancer cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(15): 6486-6496.

[7] JIN Y,WANG M,HU H,et al. Overcoming stemness and chemoresistance in colorectal cancer through miR-195-5p-modulated inhibition of notch signaling[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 117(1): 445-453.

[8] WU X,XIA T,CAO M,et al. LncRNA BANCRC promotes pancreatic cancer tumorigenesis via modulating miR-195-5p/Wnt/beta-Catenin signaling pathway[J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18(1): 153-162.

[9] 唐锦莉,严枫,王晓明,等. 血浆 miR-199a-5p 与 miR-200c-3p 在胃癌中的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(6): 402-406.

[10] VILMING E B,OLSTAD O K,HAUG K B,et al. Global miRNA expression analysis of serous and clear cell ovarian carcinomas identifies differentially expressed miRNAs including miR-200c-3p as a prognostic marker[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 80-91.

[11] 李珊珊,夏重生,苏修军,等. miR200c-3p/CXCR6 与乳腺癌患者总生存期、无病生存期的相关性研究[J]. 济宁医学院学报, 2019, 41(5): 309-314.

[12] WANG W,WU L R,LI C,et al. Five serum microRNAs for detection and predicting of ovarian cancer[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X, 2019, 3(1): 100017.

[13] 齐漫龙,赵彦艳,费翔. 膀胱癌细胞 miR-195-5p 表达对细胞葡萄糖摄取影响的研究[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(7): 734-736.

[14] YANG R,XING L,ZHENG X,et al. The circRNA circAGFG1 acts as a sponge of miR-195-5p to promote triple-negative breast cancer progression through regulating CCNE1 expression[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 4.

[15] 张巍,李芳,赵曼曼. miR-195-5p 通过靶向调控 VEGFA 的表达对宫颈癌 HeLa 细胞侵袭和迁移能力的影响[J]. 医学分子生物学杂志, 2019, 16(2): 100-107.

[16] ZOU J,LIAO X,ZHANG J,et al. Dysregulation of miR-195-5p/-218-5p/BIRC5 axis predicts a poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33(5): 1377-1385.