

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.14.003

miR-203a-3p.1 调控 VCAN 作为胃癌潜在  
治疗靶点的生物信息学研究\*智鹏柯<sup>1</sup>, 石见<sup>2</sup>, 周博<sup>1</sup>, 杨言通<sup>1</sup>, 陈晔<sup>1△</sup>

河南科技大学第一附属医院:1. 胃肠肿瘤外科;2. 神经内科, 河南洛阳 471003

**摘要:**目的 采用生物信息学技术探讨胃癌发生及进展的机制。方法 采用 GEO 分析数据集 GSE54129 中胃癌组织标本与正常胃黏膜组织标本的差异表达基因(DEGs),然后用 DAVID 数据库对 DEGs 进行富集分析,STRING 构建蛋白质相互作用(PPI)网络,Cytoscape 软件可视化,MCODE 和 cytoHubba 筛选关键基因,并在 GEPIA 数据库及胃癌组织标本中验证关键基因,之后用 Target Scan7.2 数据库预测调控靶基因的 miRNAs。结果 共筛选出 630 个 DEGs(305 个上调基因及 325 个下调基因),富集分析结果提示 DEGs 主要参与细胞外基质组织形成、蛋白质细胞外基质、肝素结合、化学致癌信号通路。进一步构建 PPI 网络,利用 Cytoscape7.2 数据库进行可视化分析,最终确定 3 个关键 DEGs,包括 VCAN、IGFBP7、FSTL1。利用 GEPIA 数据库验证关键 DEGs,结果证实 VCAN 在胃癌组织中高表达( $P < 0.05$ ),并与胃癌患者的不良预后有关。Target Scan7.2 数据库预测结果提示 has-miR-203a-3p.1 可与 VCAN mRNA 的 3'UTR 结合。**结论** has-miR-203a-3p.1 调控的 VCAN 是胃癌潜在治疗靶点。

**关键词:**胃癌; VCAN; miR-203a-3p.1; 差异表达基因; 生物信息学

中图分类号:R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)14-1882-05

VCAN regulated by miR-203a-3p.1 as a potential therapeutic target for  
gastric cancer via bioinformatics analysis\*ZHI Pengke<sup>1</sup>, SHI Jian<sup>2</sup>, ZHOU Bo<sup>1</sup>, YANG Yantong<sup>1</sup>, CHEN Ye<sup>1△</sup>

1. Department of Gastrointestinal Cancer Surgery; 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China

**Abstract: Objective** The bioinformatics approach was adapted to explore the mechanism of gastric carcinogenesis and progression. **Methods** The differentially expressed genes (DEGs) between gastric cancer and normal gastric mucosa were identified by the GEO online tool from the microarray dataset GSE54129. The enrichment analyses of DEGs were conducted in the DAVID database. After the protein-protein interaction (PPI) network was constructed by STRING online database, the visualization was performed on Cytoscape software. The hub genes was identified both through MCODE and cytoHubba, which were validated by the GEPIA database and gastric cancer tissue samples. And then the miRNAs regulating target genes were predicted by the Target Scan 7.2 database. **Results** In total, there were 630 DEGs including 305 upregulated genes and 325 downregulated genes. Function enrichment analysis indicated that these DEGs were mainly involved in extracellular matrix organization, proteinaceous extracellular matrix, heparin binding, chemical carcinogenesis signal pathway. Through analysis of data from the PPI network, three hub genes were certificated by Cytoscape software including VCAN, IGFBP7, FSTL1. The results from the GEPIA database showed that VCAN expressed highly in gastric cancer tissues ( $P < 0.05$ ) and associated with poor prognosis of patients with gastric cancer. The prediction found that has-miR-203a-3p.1 might play a crucial role in VCAN regulation through binding 3'UTR of VCAN mRNA on the Target Scan7.2 database. **Conclusion** VCAN regulated by has-miR-203a-3p.1 is a potential target of therapy for gastric cancer.

**Key words:** gastric cancer; VCAN; miR-203a-3p.1; differentially expressed genes; bioinformatics analysis胃癌发病率位居我国恶性肿瘤第 3 位,其病死率位居恶性肿瘤第 2 位<sup>[1]</sup>。我国胃癌患者被发现时70% 已为进展期,5 年生存率仅 30%<sup>[2]</sup>。目前,胃癌的靶向治疗只有抗 Her-2 治疗,其在晚期胃癌中可延

\* 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2018020282)。

作者简介:智鹏柯,男,主治医师,主要从事胃肠肿瘤分子生物学研究。△ 通信作者,E-mail:chenye701003@163.com。

长中位生存时间 2.7 个月,但胃癌患者 Her-2 阳性率不足 20%,大部分患者无靶向治疗机会<sup>[3]</sup>。因此,了解胃癌发生和转移的分子机制,从而制订有效的诊断和治疗策略至关重要。在过去的几十年中,随着微阵列技术和生物信息学分析方法的广泛应用,越来越多的肿瘤发生、发展过程中的差异表达基因(DEGs)和功能通路被发现<sup>[4]</sup>。本研究通过生物信息学方法分析 GSE54129 微阵列数据集筛选胃癌标本与正常胃黏膜标本之间的 DEGs,随后将 DEGs 导入基因本体论(GO)和基因组百科全书(KEGG)进行通路富集分析,然后构建蛋白质相互作用(PPI)网络并筛选关键基因,最后进行验证并预测调控 VCAN 的上游 miRNAs,旨在了解胃癌发生、发展的分子机制,也为胃癌的基因靶向治疗提供新思路和新途径。

## 1 材料与方法

**1.1 芯片数据来源** 搜索 GEO(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)数据库中关于人类胃癌标本的基因芯片数据,选取并下载数据集 GSE54129,芯片平台为 GPL570(HG-U133\_Plus\_2) Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array,表达数据为 expression profiling by array,此芯片包含 132 份标本,其中有 111 份为胃癌组织标本,21 份为正常胃黏膜组织标本。

**1.2 数据处理** 使用 GEO 数据库在线工具 GEO2R(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)<sup>[5]</sup> 分析数据集 GSE54129 中正常胃黏膜组织标本与胃癌组织标本的有效基因数据,之后将基因芯片数据集中的探针名转化成基因名,排除重复及无名基因,以  $\text{adj. } P < 0.01$  且  $|\log_2 \text{FC}| > 2$  为标准筛选 DEGs。

**1.3 功能富集分析** DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/>)<sup>[6]</sup> 提供了一套全面的基因功能注释工具,通过对 GO 分析及 KEGG 通路的功能富集分析,以了解 DEGs 背后的生物学含义。当  $\text{FDR} < 0.05$  时可认为

差异有统计学意义。

**1.4 PPI 网络构建及功能模块分析** 使用在线数据库 STRING(<https://string-db.org/>)<sup>[7]</sup> 分析 DEGs 的 PPI 网络,并将得到的数据以 . tsv 格式导出,之后导入 Cytoscape 软件<sup>[8]</sup> 中构建可视化 PPI 网络,并使用 MCODE 插件对 PPI 网络进行聚类分析,将得到的聚类基因再次导入 DAVID 数据库,进行富集分析。

**1.5 关键基因筛选与验证分析** 使用 Cytoscape 中的 cytoHubba 软件选取关键基因,采用 MCC 算法,提取前 10 个基因,然后与 MCODE 聚类分析得到的  $\text{degree} > 15$  的模块基因进行比对,得到重合的基因定义为候选基因,之后利用在线数据库 GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)<sup>[9]</sup> 对候选基因在 408 份胃癌组织标本与 211 份正常胃黏膜组织标本中的表达水平进行对比分析,并绘制生存曲线,将与生存时间相关的基因定义为关键基因。

**1.6 组织标本 RNA 提取及实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)验证** 分析 30 例未接受过术前新辅助治疗的胃癌患者术后标本,其中男 18 例,女 12 例,中位年龄 58 岁。手术标本离体后 30 min 内采集组织标本,包括胃癌组织标本及正常胃黏膜组织标本(距肿瘤边缘至少 5 cm),并立即置于液氮中,保存于  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  冰箱中。使用 Trizol 试剂(碧云天生物技术有限公司,中国)从组织标本中提取总 RNA。然后,加入反转录试剂及随机引物(Western Biotechnology)合成 cDNA。之后,加入 sybr green I 后进行 qRT-PCR(Funglyn Biotech, Canada)检测。反应参数包括变性程序( $95\text{ }^\circ\text{C}$  下 5 min),然后是 40 个循环( $95\text{ }^\circ\text{C}$  下 15 s,  $65\text{ }^\circ\text{C}$  下 45 s)的扩增和定量程序。每份标本都进行了一式三份的测试,每份标本都进行了熔解曲线分析,以检查扩增的特异性。关键基因的引物序列见表 1。以同一 mRNA 标本中关键基因与内对照 GAPDH 的比值确定关键基因的表达水平。

表 1 3 个基因的 qRT-PCR 引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
VCAN	GTAACCCATGCGCTACATAAAGT	GGCAAAGTAGGCATCGTTGAAA
IGFBP7	CACTGGTGCCAGGTGTACT	TTGGATGCATGGCAC TCACA
FTSL1	CCCAGTTGTTTGTCTATCAGTC	CAGTGTCATCGTAATCAACCTG

**1.7 VCAN 与 miRNAs 关系预测** 为了了解 VCAN 与胃癌的发生、发展机制的关系,通过 Target Scan7.2(<http://www.targetscan.org/>) 在线数据库<sup>[10]</sup> 来预测 VCAN 上游的调控 miRNAs。

## 2 结 果

**2.1 胃癌组织与正常胃黏膜组织的 DEGs** 通过对基因数据集 GSE54129 的分析,得到了 630 个 DEGs,包括 305 个上调基因和 325 个下调基因。使用 DA-

VID 数据库对 630 个 DEGs 进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析。GO 分析主要从生物过程、细胞组成及分子功能 3 个层面进行分析。DEGs 参与的生物过程主要包括细胞外基质组织形成、细胞黏附、内胚层细胞分化、血管生成正调控、外源代谢过程等;细胞组成分析结果表明 DEGs 大多参与蛋白质细胞外基质、细胞外基质、细胞外区域、细胞外间隙、胞外体等组成;分子功能分析提示这些基因主要在肝素结合、视

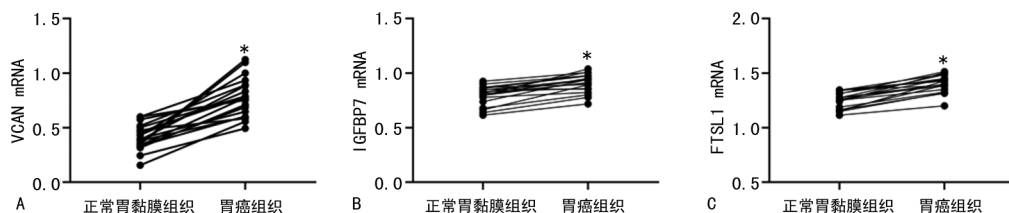
黄醇脱氢酶活性、细胞外基质结构成分方面起作用。KEGG 通路富集分析结果表明,DEGs 功能分析主要涉及化学致癌信号通路、细胞色素 P450 的外源化合物代谢信号通路、药物代谢-细胞色素 P450 信号通路、视黄醇代谢信号通路和黏合斑信号通路。

**2.2 DEGs 的 PPI 网络分析** 将 630 个 DEGs 输入在线数据库 STRING 中,之后将所得的数据导入 Cytoscape 软件中,得到蛋白质共表达网络,然后利用插件 cytoHubba 中 MMC 算法找出前 10 位的基因为 TIMP1、FN1、IGFBP4、C3、FSTL1、APOE、SPP1、IGFBP7、CYR61、VCAN。

**2.3 PPI 功能模块分析** 利用 Cytoscape 软件中的 MCODE 插件对 PPI 网络进行聚类分析,分数最高的模块被纳入。该模块包括 41 个功能基因,degree>15 的共 19 个,由高到低分别为 C3、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL4A2、CTGF、CXCR4、CYR61、FN1、FSTL1、IGFBP4、IGFBP7、MMP2、SERPINE1、SPARC、TGFB1、THBS1、THBS2、VCAN。然后将它们导入 DAVID 数据库进行 GO 分析及 KEGG 通路富集分析,结果表明聚类基因参与的生物过程主要包括细胞外基质组织形成、胶原分解代谢过程、炎症反应、细胞黏附、中性粒细胞趋化性的正调控等;细胞组成分析显示这些基因大多参与细胞外区域、细胞外

基质、细胞外间隙、蛋白质细胞外基质和内质网腔等组成;分子功能的作用主要体现在细胞外基质结构成分及肝素结合方面。KEGG 通路富集分析结果表明,DEGs 主要参与细胞外基质受体相互作用、蛋白质消化吸收和黏合斑等信号通路调节。

**2.4 关键基因筛选及验证** 将 cytoHubba 软件计算得到的基因与 MCODE 软件计算的 degree>15 的基因进行比对,共得到 5 个候选基因,分别为 VCAN、IGFBP7、FSTL1、FN1、C3。之后在 GEPLIA 数据库中对候选基因在 408 份胃癌组织标本和 211 份正常胃黏膜组织标本中的表达水平进行分析,发现它们在胃癌组织标本中均高表达,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。最后关键基因的生存曲线分析结果显示,在胃癌组织中 VCAN、IGFBP7、FSTL1 高表达组的生存率明显低于低表达组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明高表达的关键基因与患者的不良预后关系密切,并且 VCAN 高表达胃癌患者与不良预后的关系更加密切。为了进一步验证生物信息学分析的结果,采用 qRT-PCR 检测了 30 例胃癌患者配对的胃癌组织和正常胃黏膜组织标本中 3 个关键基因 (VCAN、IGFBP7 和 FTSL1) 的 mRNA 水平,结果显示 3 个关键基因在胃癌组织中均明显上调 ( $P < 0.001$ ),见图 1。



注:A、B、C 分别为 VCAN、IGFBP7 和 FTSL1 的表达情况;正常胃黏膜组织与胃癌组织比较;\*  $P < 0.05$ 。

图 1 关键基因 PCR 结果分析

**2.5 VCAN 与 miRNAs 相互作用预测结果** 使用 Target Scan7.2 数据库预测出 has-miR-203a-3p.1 直接参与 VCAN mRNA 的 3' UTR 结合,has-miR-203a-3p.1 是 VCAN 转录后的调节因子。

### 3 讨论

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,全球大约 60% 新发胃癌病例来自东亚,特别是中国<sup>[1]</sup>。目前,尚缺乏胃癌早期诊断的敏感生物标志物,因此,许多胃癌患者在被发现时已处于局部晚期或伴发肝、肺等远处转移,从而失去临床治愈机会<sup>[10-11]</sup>。越来越多的研究者将目光集中在寻找新的胃癌生物标志物上,期待将其用于胃癌的早期诊断和复发预测<sup>[12]</sup>。

本研究采用生物信息学方法对 GEO 数据库中的 111 份胃癌组织标本和 21 份正常胃黏膜组织标本的基因数据集进行对比分析,发现共有 630 个 DEGs,包括 305 个上调基因和 325 个下调基因。为了进一步

了解 DEGs 的功能,本研究进行了 GO 分析和 KEGG 通路富集分析,生物过程主要涉及细胞外基质组织形成、血管生成正调控、细胞黏附等;细胞组成分析说明这些基因基本参与蛋白质细胞外基质、细胞外区域、细胞外基质等的组成;分子功能的变化主要集中在肝素结合、视黄醇脱氢酶活性、细胞外基质结构成分。KEGG 通路富集分析主要涉及化学致癌信号通路等。健康人体的血管网络生成于胚胎时期,成年后血管生成处于内源性正调节和负调节的精确平衡中<sup>[13]</sup>。当正调节加强时,则促进血管生成,参与肿瘤的发生。聚类基因分析的结果显示,生物过程主要涉及细胞外基质组织形成、炎症反应、细胞黏附等;KEGG 通路主要涉及细胞外基质受体相互作用、蛋白质消化吸收等。以上结果与另一项关于胃癌关键基因的生物信息学分析结果相似<sup>[14]</sup>。细胞外基质由胶原蛋白、蛋白聚糖和糖蛋白组成。由跨膜分子介导的细胞外基质

与上皮细胞之间的相互作用可直接影响细胞黏附、迁移、分化、增殖和凋亡,这些生物过程在肿瘤的发生、发展中都起到重要作用<sup>[15]</sup>。

通过 PPI 网络筛选的 3 个关键基因,在 GEPIA 数据库中验证后得到 VCAN 的高表达与胃癌患者不良预后关系密切的结论,与 SHEN 等<sup>[16]</sup>的研究结果一致。最近有研究结果提示 VCAN 可作为胃癌早期诊断的标志物<sup>[17]</sup>。VCAN 编码的蛋白质是大分子硫酸软骨素蛋白聚糖,是细胞外基质的主要成分。该蛋白参与细胞黏附、增殖、迁移和血管生成,并在组织形态发生和维持中起关键作用<sup>[16]</sup>。既往研究发现,VCAN 在创伤修复组织和肿瘤组织中高表达,其中包括肾癌、肝细胞癌、结直肠癌、胆囊癌、子宫内膜癌和胃癌等恶性肿瘤,且与肿瘤的低分化率、高转移率及不良预后关系密切<sup>[18-22]</sup>。miRNAs 是由 19~25 个核苷酸组成的短 RNA 分子,它能靶向结合 mRNA 的 3' UTR 区域来调节靶基因的转录后沉默<sup>[23]</sup>。本研究还预测了调控 VCAN 的转录后调节因子 has-miR-203a-3p.1。有研究表明,miR-203a-3p.1 促进肝癌细胞增殖和转移<sup>[21]</sup>。过表达 miR-203a-3p 可抑制 Barrett 食管细胞增殖<sup>[24]</sup>。miR-203a-3p 通过抑制 PDE4D 的表达促进结直肠癌细胞增殖、侵袭和迁移<sup>[22]</sup>。

综上所述,通过生物信息学方法分析确定了胃癌的 DEGs,之后的富集分析和 PPI 网络分析明确了 VCAN 在胃癌中的表达明显升高,最后,预测了胃癌中 has-miR-203a-3p.1 可调节 VCAN 的表达。has-miR-203a-3p.1-VCAN 轴是胃癌治疗的潜在靶点。

### 参考文献

[1] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 global cancer statistics[J]. *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 22.

[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCA estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[3] MERIC-BERNSTAM F, JOHNSON A M, DUMBRAVA E E, et al. Advances in HER2-targeted therapy: novel agents and opportunities beyond breast and gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2033-2041.

[4] LIU J, HAN F, DING J, et al. Identification of multiple hub genes and pathways in hepatocellular carcinoma: a bioinformatics analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8849415.

[5] DAVIS S, MELTZER P S. GEOquery: a bridge between the Gene Expression Omnibus (GEO) and BioConductor[J]. *Bioinformatics*, 2007, 23(14): 1846-1847.

[6] HUANG D W, SHERMAN B T, LEMPICKI R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. *Nat Protoc*, 2009, 4

(1): 44-57.

[7] SZKLARCZYK D, GABLE AL, LYON D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613.

[8] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.

[9] TANG Z, LI C, KANG B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W98-W102.

[10] AGARWAL V, BELL G W, NAM J W, et al. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs[J]. *Elife*, 2015, 4: e05005.

[11] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.

[12] 国丽, 黄超, 叶美, 等. 胃癌中 P16, Survivin 和 Rb 基因甲基化状态[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(14): 2380-2382.

[13] MAISONPIERRE P C, SURI C, JONES P F, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis[J]. *Science*, 1997, 277(5322): 55-60.

[14] JIANG K, LIU H, XIE D, et al. Differentially expressed genes ASPN, COL1A1, FN1, VCAN and MUC5AC are potential prognostic biomarkers for gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 3191-2302.

[15] PICKUP M W, MOUW J K, WEAVER V M, et al. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer[J]. *EMBO Rep*, 2014, 15(12): 1243-1253.

[16] SHEN X H, LIN W R, XU M D, et al. Prognostic significance of Versican expression in gastric adenocarcinoma[J]. *Oncogenesis*, 2015, 4(11): e178.

[17] 杨迷玲, 王立峰, 杨金花. Versican 和 TGF-β1 在胃癌中的表达及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(9): 1590-1594.

[18] CHENG Y, SUN H, WU L, et al. VU<sub>p</sub>-regulation of VCAN promotes the proliferation, invasion and migration and serves as a biomarker in gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 8665-8675.

[19] ZHANG Q, WU J, CHEN X, et al. Upregulation of versican associated with tumor progression, metastasis, and poor prognosis in bladder carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1-11.

[20] WIGHT T N, KANG I, EVANKO S P, et al. Versican-a critical extracellular matrix regulator of immunity and inflammation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 512.

[21] HUO W, DU M, PAN X, et al. miR-203a-3p.1 targets IL-24 to modulate hepatocellular carcinoma cell growth and metastasis[J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(8): 1085-1091.

预后也越差。

本研究通过 Pearson 相关分析发现,在急性胰腺炎患者外周血中 ATG5 与 miR-30-5p 水平呈负相关,推测 miR-30-5p、ATG5 可能通过靶向调控关系共同影响着急性胰腺炎患者的预后,但具体作用机制尚待进一步证实。同时,本研究进行了生存分析,发现 ATG5 低表达和 miR-30-5p 高表达患者具有更高的生存率,说明检测 ATG5、miR-30-5p 水平对急性胰腺炎患者预后有一定评估价值,临床应密切关注高水平 ATG5 和低水平 miR-30-5p 患者,并及时干预,从而减少急性胰腺炎死亡患者。

综上所述,miR-30-5p 在急性胰腺炎患者中低表达,ATG5 在急性胰腺炎患者中高表达,且二者均与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后有关,是评估急性胰腺炎患者预后的潜在标志物。

参考文献

[1] 王欣然,钟丽霞,张晓雪.急性胰腺炎患者胰腺外分泌功能不全识别及护理的研究进展[J].中华护理杂志,2020,55(12):1871-1875.

[2] 柳林,金钧,黄芳,等.凝血酶-抗凝血酶复合物与红细胞分布宽度检测在急性胰腺炎严重程度及预后评估中的价值[J].陕西医学杂志,2021,50(6):742-746.

[3] 李新,郭振科,莫元春.HAPS 联合 BISAP、PASS 评估系统对急性胰腺炎预后评估的研究[J].国际消化病杂志,2020,40(1):53-58.

[4] 沈玉珏,黄芪多糖抑制缺氧/复氧损伤乳鼠心肌细胞凋亡与自噬机制研究[J].陕西中医,2021,42(5):561-564.

[5] 朱晨露,杜家如,姚言雪,等.沉默 ATG5 及 ATG7 可抑制顺铂介导的耐顺铂卵巢癌细胞的自噬和增殖[J].南方医科大学学报,2021,41(5):657-663.

[6] CHEN Z,ZHANG J,ZHANG Z,et al. The putative tumor suppressor microRNA-30a-5p modulates clear cell renal cell carcinoma aggressiveness through repression of ZEB2 [J]. Cell Death Dis,2017,8(6):e2859.

[7] HE R,YANG L,LIN X,et al. Erratum: miR-30a-5p suppresses cell growth and enhances apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via targeting AEG-1[J]. Int J Clin Exp Pathol,2020,13(5):1283-1284.

[8] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.急性胰腺炎诊治

指南(2014)[J].中华外科杂志,2015,53(1):50-53.

[9] BANKS P A,BOLLEN T L,DERVENIS C,et al. Classification of acute pancreatitis 2012:revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [J]. Gut,2013,62(1):102-111.

[10] 刘静.红细胞分布宽度联合降钙素原检测对急性胰腺炎严重程度及预后评估价值分析[J].陕西医学杂志,2020,49(4):470-473.

[11] 吴优,曾彦博,杜奕奇.重症急性胰腺炎的出血并发症防治研究进展[J].中华胰腺病杂志,2020,20(5):396-400.

[12] 陈星星,张欣,何金品.柴芩承气汤加减辅助治疗急性胰腺炎疗效及对患者血清胃饥饿素水平的影响[J].陕西中医,2021,42(4):467-469.

[13] 安宏达,孙备.重症急性胰腺炎救治的难点与困惑[J].中华胰腺病杂志,2020,20(5):325-327.

[14] 瞿承武,程文君,林刚,等.螺旋 CT 技术在感染性重症急性胰腺炎诊断中的应用分析[J].中华医院感染学杂志,2019,29(11):96-99.

[15] 赵过超,吴文川.自身免疫性胰腺炎的诊断与治疗[J/CD].中华肝脏外科手术学电子杂志,2019,8(3):196-201.

[16] SUSTER I,FENG Y. Multifaceted regulation of microRNA biogenesis:essential roles and functional integration in neuronal and glial development[J]. Int J Mol Sci,2021,22(13):6765.

[17] 咎玲玲,李晓娜,蔡兴隆.lncRNA SNHG6 对乳腺癌细胞活性的调控及机制研究[J].中华内分泌外科杂志,2020,14(5):365-372.

[18] 诸葛雪朋,王保收,刘浩,等.miR-30-5p 在食管癌中的表达及对食管癌细胞增殖和迁移的影响[J].重庆医科大学学报,2020,45(10):1394-1397.

[19] 王懿峥,陈扬,俞立.自噬的前世今生[J].中国生物化学与分子生物学报,2018,34(3):229-239.

[20] MILLER B C,ZIJIANG Z,STEPHENSON L M,et al. The autophagy gene ATG5 plays an essential role in B lymphocyte development [J]. Autophagy, 2019, 4 ( 3 ): 309-314.

[21] 韩莎,李胜,张国安,等.甲状腺乳头状癌中 ATG5 的表达及其与临床病理特征的相关性[J].临床与实验病理学杂志,2020,36(11):1362-1364.

(收稿日期:2021-10-22 修回日期:2022-03-26)

(上接第 1885 页)

[22] CHEN L,GAO H,LIANG J,et al. miR-203a-3p promotes colorectal cancer proliferation and migration by targeting PDE4D[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8 ( 12 ): 2387-2401.

[23] LU T X,ROTHENBERG M E. microRNA[J]. J Allergy Clin Immunol,2018,141(4):1202-1207.

[24] HOU Y,HU Q,HUANG J,et al. Omeprazole inhibits cell proliferation and induces G0/G1 cell cycle arrest through up-regulating miR-203a-3p expression in Barrett's esophagus cells[J]. Front Pharmacol,2017,8:968.

(收稿日期:2021-10-25 修回日期:2022-03-26)