

• 基础研究 •

微小 RNA-181a-5p、320a 及其靶基因 TGF- β 1 在食管鳞癌中的表达*

李彦桦, 李雨珊, 张仁静, 周雪梅, 何欣蓉[△]

637000 四川 南充, 川北医学院附属医院 病理科(李彦桦、周雪梅、何欣蓉); 610000 成都, 航空工业 363 医院病理科(李彦桦); 637000 四川 南充, 川北医学院 病理教研室(李雨珊、张仁静、周雪梅、何欣蓉)

[摘要] 目的: 检测人食管鳞癌组织中 miR-181a-5p、miR-320a 及 TGF- β 1 的表达情况, 研究其在食管鳞癌发生中的作用。方法: 收集食管鳞癌及癌旁正常组织各 3 例, 抽取总 RNA, 利用 miRNA 芯片技术检测 miRNA 的表达; 采用 qRT-PCR 方法验证 miRNA 芯片结果的可靠性。采用软件和数据库对差异表达 miRNA 调控的靶基因进行初步分析。收集食管鳞癌及对照正常组织各 22 例, 采用 qRT-PCR 方法检测 miR-181a-5p、miR-320a 和 TGF- β 1 mRNA。结果: miRNA 芯片结果显示, 共有 22 种 miRNA 在食管鳞癌和正常组织中的表达差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中 6 种显著上调, 16 种显著下调; qRT-PCR 证实 miR-320a 表达下降, miR-181a-5p 表达上升, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 与芯片结果一致; TGF- β 1 mRNA 在食管鳞癌中表达较对照正常组织稍升高, 但差异无统计学意义。结论: miR-181a-5p 和 miR-320a 可能参与食管鳞癌的发生发展过程。

[关键词] miR-181a-5p; miR-320a; 食管鳞癌; miRNA 芯片; qRT-PCR; TGF- β 1

[中图分类号] R735.1 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2019.05.003

引文格式: Li YH, Li YS, Zhang RJ, et al. Expression of miR-181a-5p, miR-320a and TGF- β 1 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(5):395-401. [李彦桦, 李雨珊, 张仁静, 等. 微小 RNA-181a-5p、320a 及其靶基因 TGF- β 1 在食管鳞癌中的表达[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(5):395-401.]

Expression of miR-181a-5p, miR-320a and TGF- β 1 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Li Yanhua, Li Yushan, Zhang Renjing, Zhou Xuemei, He Xinrong

Department of Pathology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China (Li Yanhua, Zhou Xuemei, He Xinrong); Department of Pathology, AVIC 363 Hospital, Chengdu 610000, Sichuan, China (Li Yanhua); Department of Pathology, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China (Li Yushan, Zhang Renjing, Zhou Xuemei, He Xinrong)

Corresponding author: He Xinrong, E-mail: 598504498@qq.com

This study was supported by grants from Education Department of Sichuan Province (NO. 14ZA0200).

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of miR-181a-5p, miR-320a and TGF- β 1 in esophageal squamous cell carcinoma and study their roles in the development of esophageal squamous cell carcinoma. **Methods:** Three samples of esophageal squamous cell carcinoma and adjacent normal tissue were collected. The miRNA array was used to detect the expression of miRNA. The reliability of the miRNAs chip results was verified using real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR). Differentially expressed miRNA-regulated target genes were analyzed by software and database. miR-181a-5p, miR-320a and TGF- β 1, extracted from 22 cases of esophageal squamous cell carcinoma and 22 cases of normal tissue, were verified using qRT-PCR. **Results:** The miRNA chip results showed that 22 miRNAs differentially expressed in esophageal squamous cell carcinoma compared with those in normal tissue ($P < 0.05$). Six miRNAs significantly increased, while 16 significantly decreased. It was confirmed that results of qRT-PCR were consistent with those of the miRNA array. qRT-PCR confirmed that the expression of miR-320a decreased and that of miR-181a-5p increased in esophageal squamous cell carcinoma compared with those in normal tissue ($P < 0.05$). The expression of TGF- β 1 in esophageal squamous cell carcinoma was slightly higher than that in normal tissue, but the difference was not statistically significant. **Conclu-**

[收稿日期] 2018-09-30 **[修回日期]** 2019-03-25

[基金项目] * 四川省教育厅课题(编号:14ZA0200)

[通讯作者] [△]何欣蓉, E-mail: 598504498@qq.com

tion: miR-181a-5p and miR-320a may be engaged in carcinogenesis of esophageal squamous cell carcinoma.

[Key words] miR-181a-5p; miR-320a; Esophageal squamous cell carcinoma; MicroRNA array; qRT-PCR; TGF- β 1

我国食管癌的发病率和死亡率均居世界之首,占全球的 50%^[1]。食管癌高发于四川省北部的阆中市、盐亭县、西充县,居当地癌症发病率的第一位,而且发病率有逐年上升的趋向^[2]。食管癌的病理类型较多,我国 90% 的患者为食管鳞状细胞癌(简称食管鳞癌)。近年来,关于微小 RNA(microRNA, miRNA)功能的研究已成恶性肿瘤发生发展机制研究中的热点。miRNA 是一类长度在 19~25 个核苷酸的内源性单链小分子非编码 RNA,广泛存在于真核生物细胞内,具有重要的基因调节作用。越来越多的研究表明,多种 miRNA 在恶性肿瘤中表达异常^[3-5]。在食管癌组织中,已发现上调的 miRNA 有 miR-21、miR-let-7c、miR-16、miR-25、miR-155、miR-208、miR-223 等;已发现低表达的 miRNA 有 miR-133a、miR-200b、miR-203、miR-375、miR-625 等^[6-9]。本研究通过 miRNA 芯片技术方法筛选食管鳞癌相关的 miRNA,利用生物信息学技术预测差异显著的 miRNA 的靶基因,通过实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)验证食管鳞癌中 miR-181a-5p、miR-320a 和 TGF- β 1 mRNA 的表达情况,探索其与食管鳞癌发生发展的关系。

1 材料

1.1 miRNA 芯片杂交标本来源

收集川北医学院附属医院病理科经病理确诊的食管鳞癌蜡块及相应的瘤旁正常组织(距离肿瘤边缘 > 5cm)蜡块各 3 例,所有患者术前均未接受放化疗治疗。本研究由川北医学院附属医院伦理委员会批准[编号:2016ER(A)024]。

1.2 qRT-PCR 标本来源

纳入 2016 年于川北医学院附属医院接受食管癌根治性手术的患者 22 例,收集切除的新鲜癌组织及相应的瘤旁正常组织(距离肿瘤边缘 > 5cm)。22 例患者均为男性,年龄 50~74 岁;其中,高分化 10 例,中分化 11 例,低分化 1 例(由于低分化组数量太少,分组比较时将其与中分化组合并);淋巴结转移阳性 10 例,淋巴结转移阴性 12 例。所有患者术前均未接受放化疗治疗;术后肿瘤组织病理诊断均为食管鳞状细胞癌,切缘均未被累及。组织用生理盐水清洗,以 100g 为单位分装于冻存管,装在冰冻盒中并于 -80℃ 冰箱保存。

2 方法

2.1 miRNA 芯片杂交

实验样品 RNA 采用 Agilent miRNA 芯片配套的试剂盒,miRNA Complete Labeling and Hyb Kit(Cat# 5190-0456, Agilent technologies, Santa Clara, CA, US),按照标准操作流程的标记部分对样品中的 miRNA 分子进行荧光标记。miRNA 芯片检测、杂交扫描和数据分析均由上海伯豪生物技术有限公司完成。

2.2 qRT-PCR

2.2.1 总 RNA 的提取 应用 Trizol 等试剂提取食管鳞癌及对照正常组织的总 RNA,紫外分光光度计测定 RNA 浓度后于 -80℃ 保存(D260nm/D280nm 在 1.8~2.0 之间)。

2.2.2 逆转录及 qRT-PCR 检测目的 miRNA 的表达量 使用 All-in-One-miRNA qRT-PCR Detection Kit 试剂盒将组织中提取的 RNA 逆转录成 cDNA,反应条件为 37℃ 60min,85℃ 5min, cDNA 于 -20℃ 冰箱保存;将 cDNA 稀释后根据 All-in-One-miRNA qRT-PCR Detection Kit 试剂盒说明书进行实时荧光定量 PCR 操作,反应条件为 95℃ 10 sec, Tm -2℃ 20 sec, 72℃ 10sec, 40 个循环。以 U6 作为内参,计算 CT 值,所有反应均设有 3 个复孔。miR-320a 的正向引物序列为 5'-TATTCGCACTGGATACGACTC-CAGC-3',反向引物序列为 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGG-3';miR-181a 的正向引物序列为 5'-GCCGTAACATTCAACGCTGTCC-3',反向引物序列为 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3';TGF- β 1 的正向引物序列为 5'-AATACGTCAGACTTCGGGAAGCA-3',反向引物序列为 5'-GTCAATGTACAGCTGCCGTACACA-3';U6 的正向引物序列为 5'-CGCTTCGCGCAGCACATATA-3',反向引物序列为 5'-TTCACGAATTTGCGTGCAT-3'。

2.3 数据分析

2.3.1 芯片数据分析 (1)差异表达 miRNA 的筛选:杂交后的芯片经过统计分析及处理以后,癌组织与对照正常组织进行对比,以差异倍数在两倍或者两倍以上为标准,将满足差异倍数大于 2 的 miRNA 识别为差异表达的 miRNA;(2)miRNA 靶基因预测:采用数据库 TargetScan、miRBase 进行靶基因预测;(3)miRNA 靶基因的功能和通路富集分析:分别

使用 Gene Ontology (GO) 数据库和 KEGG PATHWAY 数据库对差异表达 miRNA 调控的靶基因进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析,利用 Fisher 精确检验和多重比较检验计算每个功能的显著性水平 (P 值),显著性的 GO 和通路条目的筛选的标准为校正后的 P 值小于 0.05。

2.3.2 qRT-PCR 数据分析 根据 Livak 法计算表达倍数: $2^{-[CT_{肿瘤组}(\text{目的基因} - \text{内参基因}) - CT_{对照正常组织}(\text{目的基因} - \text{内参基因})]}$

2.4 统计方法

所有统计学数据均用 SPSS 17.0 软件分析完成。以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。组间比较采用 t 检验。

3 结果

3.1 miRNA 芯片检测结果

杂交后的芯片经过统计分析处理后,共筛选出 22 种 miRNA 存在差异表达。其中上调大于 2 倍的 miRNA 有 6 种: miR-181a-5p、miR-21-3p、miR-370-3p、miR-4746-3p、miR-664b-5p、miR-6807-5p。下调差异的 miRNA 有 16 种: miR-1260a、miR-133a-3p、miR-30a-3p、miR-30e-3p、miR-320a、miR-320b、miR-320d、miR-320e、miR-338-3p、miR-361-5p、miR-378a-3p、miR-378i、miR-4328、miR-4770、miR-497-5p、miR-551b-3p(表 1)。

表 1 食管鳞癌中表达差异的 miRNAs

Table 1. Differentially Expressed miRNAs in Esophageal Squamous Cell Carcinoma

miRNA up-regulated	Fold change	miRNA down-regulated	Fold change
hsa-miR-181a-5p	2.39	hsa-miR-1260a	0.42
hsa-miR-21-3p	4.32	hsa-miR-133a-3p	0.05
hsa-miR-370	2.25	hsa-miR-30a-3p	0.14
hsa-miR-4746-3p	2.04	hsa-miR-30e-3p	0.22
hsa-miR-664b-5p	3.73	hsa-miR-320a	0.44
hsa-miR-6807-5p	2.09	hsa-miR-320b	0.44
		hsa-miR-320d	0.41
		hsa-miR-320e	0.38
		hsa-miR-338-3p	0.18
		hsa-miR-361-5p	0.41
		hsa-miR-378a-3p	0.28
		hsa-miR-378i	0.24
		hsa-miR-4328	0.28
		hsa-miR-4770	0.33
		hsa-miR-497-5p	0.44
		hsa-miR-551b-3p	0.35

3.2 差异表达 miRNA 的靶基因预测

通过数据库 TargetScan、miRBase 发现,每种差

异表达的 miRNA 都参与了多个预测靶基因的调控(表 2)。这些结果表明食管鳞癌相关 miRNA 作用靶点广泛,且多个 miRNA 可共同调控部分靶基因。

表 2 差异表达 miRNAs 的靶基因预测数

Table 2. Number of Differentially Expressed miRNA-regulated Target Genes

miRNA	Number of predicted target genes
hsa-miR-181a-5p	679
hsa-miR-21-3p	469
hsa-miR-370	24
hsa-miR-4746-3p	592
hsa-miR-664b-5p	1 224
hsa-miR-6807-5p	547
hsa-miR-1260a	1 777
hsa-miR-133a-3p	16
hsa-miR-30a-3p	587
hsa-miR-30e-3p	203
hsa-miR-320a	563
hsa-miR-320b	94
hsa-miR-320d	29
hsa-miR-320e	1 303
hsa-miR-338-3p	1 149
hsa-miR-361-5p	903
hsa-miR-378a-3p	383
hsa-miR-378i	8
hsa-miR-4328	816
hsa-miR-4770	405
hsa-miR-497-5p	229
hsa-miR-551b-3p	29

3.3 差异表达 miRNA 的靶基因的生物学功能分析

为了进一步了解差异表达 miRNA 的生物学意义,对预测得到的靶基因进行 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析,发现激酶功能、受体功能、转录因子功能等是最显著富集的基因功能(图 1),Toll 样受体信号通路、多能干细胞调控信号通路、TGF- β 信号通路、泛素介导的蛋白质降解等信号通路是富集最显著的信号通路(图 2)。

3.4 qRT-PCR 检测结果

3.4.1 miR-181a-5p、miR-320a 的表达 从差异表达的 miRNA 中,即表达升高和下降中各挑选 1 个 miRNA(miR-181a-5p、miR-320a)行 qRT-PCR 检验,其结果与芯片结果相符合:miR-181a-5p 在癌组织中表达比对照正常组织高,miR-320a 在癌组织中表达比对照正常组织低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)(图 3)。

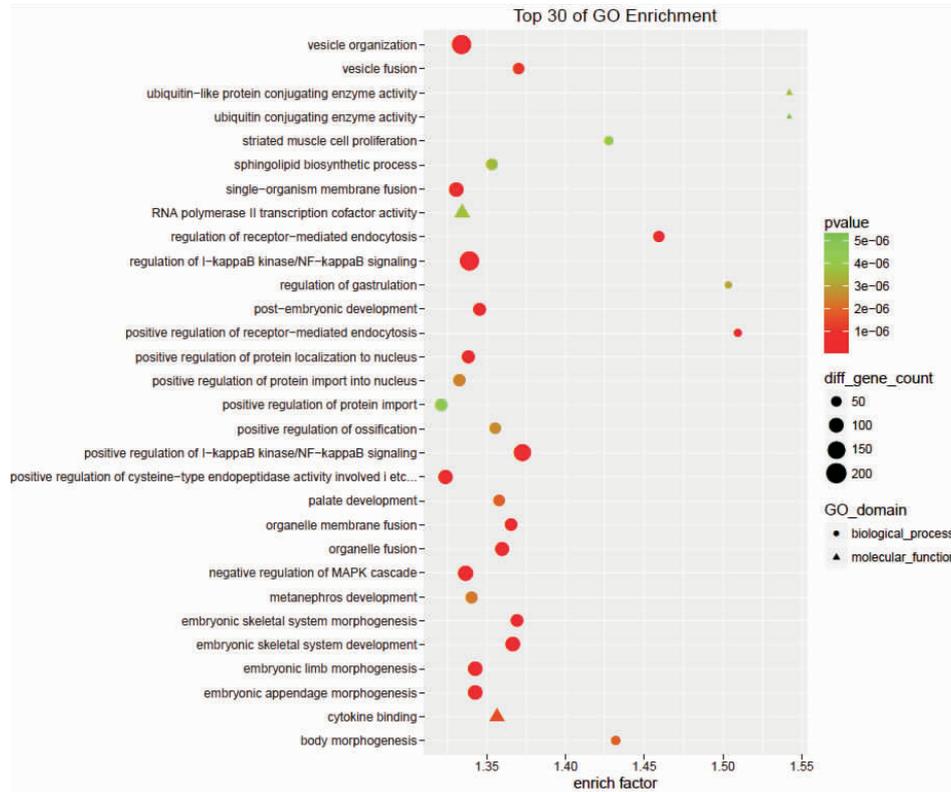


图 1 靶基因功能富集的前 30 种

Figure 1. Top 30 GO Enrichment

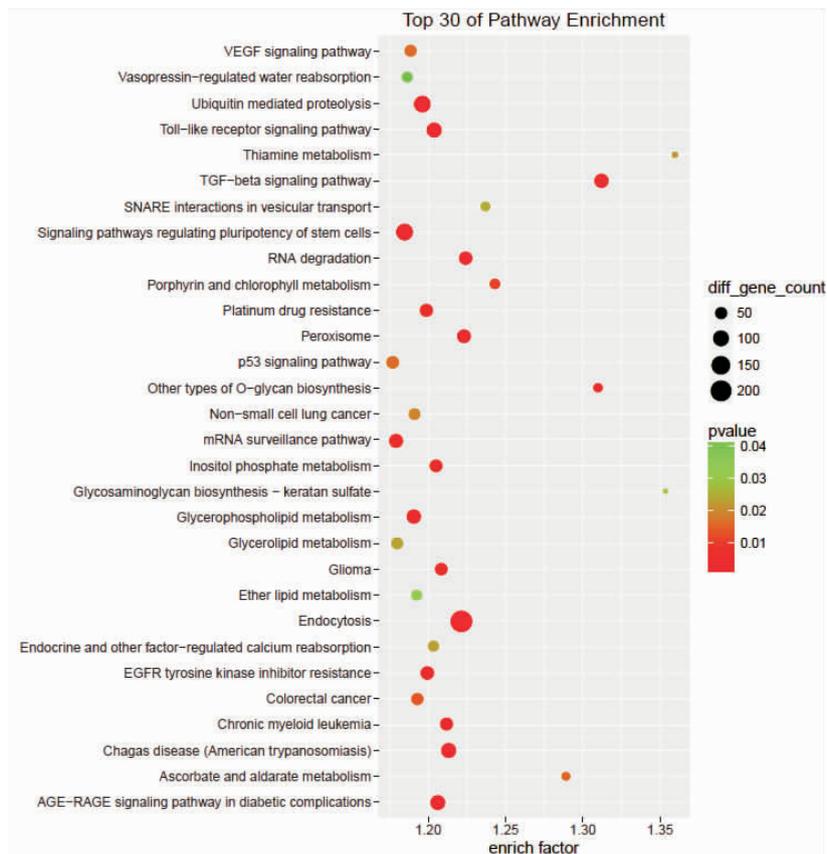


图 2 靶基因富集信号通路的前 30 种

Figure 2. Top 30 Pathways Enrichment

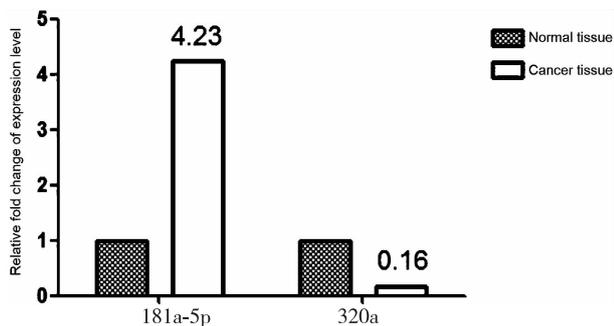


图 3 miR-181a-5p、miR-320a 在癌组织和正常组织中的相对表达倍数

Figure 3. Expression of miR-181a-5p and miR-320a in Normal Tissue and Cancer Tissue

3.4.2 TGF-β1mRNA 的表达 在对 miR-181a-5p、miR-320a 的靶基因和信号通路的预测中,发现 TGF-β 可能是两者共同的目标通路,因此采用 qRT-PCR 检测 TGF-β1,发现 TGF-β1mRNA 在食管鳞癌中表达较对照正常组织中稍升高,但差异无统计学意义 ($P = 0.067$) (图 4)。使用线性相关分析,发现 miR-181a-5p 与 TGF-β1mRNA 之间、miR-320a 与 TGF-β1mRNA 之间不存在线性关系 ($P = 0.451, P = 0.173$)。

3.4.3 miR-181a-5p、miR-320a 表达与食管鳞癌临床

表 3 miR-181a-5p、miR-320a 与临床病理特征的相关性

Table 3. Correlation between miR-181-5p/miR-320a and Clinicopathological Features

Clinicopathological data	Cases (n)	miR-181a-5p CT	P	miR-320a CT	P
Number of cases	22				
Age			0.186		0.609
≤64	12	1.66		3.62	
>64	10	2.25		4.07	
Degree of differentiation			0.721		0.180
Moderately-low differentiated	12	1.85		3.31	
Highly differentiated	10	2.02		4.44	
Lymphatic metastasis			0.026		0.257
Positive	10	1.43		3.32	
Negative	12	2.33		4.25	
Depth of invasion					
Muscular layer	12	1.98	0.708	2.29	0.671
The whole esophageal wall	10	2.20		2.56	
TNM staging					
1	2	1.11	0.650	3.33	0.757
2	20	1.38		3.56	

4 讨论

目前食管癌的诊断主要依靠内镜与病理活检,检出率虽高,但食管癌本身症状隐匿,并且内镜存在

床病理特征中的关系 22 例食管鳞癌根据年龄、有无淋巴结转移、分化程度、浸润深度、临床分期进行分组,分析 miR-181a-5p、miR-320a 与年龄、淋巴结转移、分化程度、浸润深度、临床分期的关系。统计学结果表明 miR-181a-5p 的表达与淋巴结转移的相关性有统计学意义 ($P = 0.026$),有淋巴结转移的患者 miR-181a-5p 的表达更高,说明高表达的患者淋巴结转移的几率更大;但 miR-181a-5p 的表达与分化程度、年龄、浸润深度、临床分期均无关 ($P > 0.05$)。miR-320a 的表达与淋巴结转移、分化程度、年龄、浸润深度、临床分期均无关 ($P > 0.05$) (表 3)。

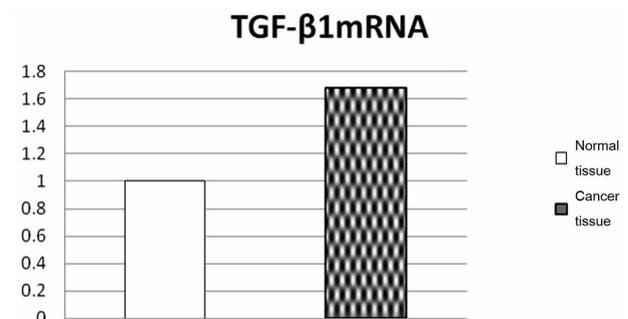


图 4 TGF-β1 mRNA 在癌组织和对照正常组织的表达倍数
Figure 4. Expression of TGF-β1 in Normal Tissue and Cancer Tissue

适应范围限制,80% 以上患者确诊时已进入中晚期,5 年生存率仅为 10%~30%^[10]。miRNA 主要通过 与靶 mRNA 的 3' UTR 序列互补结合而抑制靶 mRNA 的转录和翻译,调节细胞内的蛋白质表达。相

比蛋白质表达, miRNA 表达作为标记物更为灵敏, 而且具有高度保守性、时序性和组织特异性, 使其成为最具有希望的潜在分子诊断和治疗靶标。

miRNA 芯片技术是近年来发展起来的一种快速有效的分析 miRNA 表达谱的方法, 本研究先应用 miRNA 芯片技术对食管癌组织的 miRNA 表达谱进行研究, 发现了 22 个差异表达的 miRNA, 其中 6 个显著上调, 16 个显著下调。

Komatsu 等^[11] 研究在食管鳞癌患者血浆中发现两种 miRNA 的联合检测比单一 miRNA 检测率高。Lou 等^[12] 研究发现, 通过溶瘤腺病毒共表达 miR-34a 及 IL-24 能够发挥协同抗肿瘤活性。已有研究发现, miR-181a-5p 在食管癌、胃癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤等多种肿瘤中表达升高^[13-17], miR-320a 在口腔癌、结直肠癌、膀胱癌、鼻咽癌、乳腺癌等多种肿瘤中表达下降^[18-22], 但 miR-181a-5p 和 miR-320a 在食管癌中的同时表达情况目前没有报道, 故本研究将其作为进一步研究目标。miRNA 芯片特异性及灵敏度不高, 因此本研究采用具有较高的灵敏度及特异性 qRT-PCR 实验进行验证。研究发现癌组织中 miR-181a-5p 高于对照正常组织, 癌组织中 miR-320a 低于对照正常组织, 与芯片结果相符合, 说明 miR-181a-5p 及 miR-320a 的异常表达可能与食管鳞癌的发生发展有着密切的关系。结合病例分析, miR-181a-5p 的表达与淋巴结转移有关, 并且高表达的患者淋巴结转移的几率更高, 但与分化程度、年龄、浸润深度、临床分期的关系均无统计学意义 ($P > 0.05$)。miR-320a 的表达与淋巴结转移、分化程度、年龄、浸润深度、临床分期的关系均无统计学意义 ($P > 0.05$)。以后的实验中将扩大样本量以及采用分子生物学技术, 研究 miR-181a 对食管癌转移的影响。

近年来, 越来越多的研究表明, miRNA 通过控制肿瘤抑制基因或致癌基因的表达, 调控着肿瘤细胞的增殖和转移^[23-25], 但所涉及的关键基因和信号通路目前还不清楚。本文应用生物信息学技术预测差异显著的 miR-181a-5p 和 miR-320a 的靶基因和信号通路, 发现转化生长因子 β 可能是两者共同作用的目标通路。本研究采用 qRT-PCR 对其进行了初步分析, 发现 TGF- β 1 mRNA 在食管鳞癌中升高, 提示 TGF- β 1 可能为 miR-181a-5p 和 miR-320a 调控的靶基因, 但其癌组织与癌旁正常组织中的表达差异并无统计学意义 ($P = 0.067$)。分析原因可能有以下 3 点: 1. miR-181a 和 miR-320a 影响 TGF- β 1 翻

译, 对于 TGF- β 1 mRNA 无明显影响; 2. 病例数较少, 统计数据欠准确; 3. miR-181a-5p、miR-320a 与 TGF- β 1 无直接相关, 但通过其它基因和信号通路相互作用, 导致肿瘤的发生发展。在以后的研究中, 拟采用双荧光素酶报告基因验证 TGF- β 1 是否为 miR-181a-5p 和 miR-320a 共同的靶基因, 在细胞实验中采用分子生物学技术研究 miR-181a-5p 和 miR-320a 功能及机制, 为食管癌的发病机制与诊断研究提供新的思路。

作者声明: 本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突: 本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议: 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 廖颖, 张桂萍, 李祖茂. 南充地区恶性肿瘤 45411 例临床分析[J]. 广东医学, 2015, 11(22): 3526-3529.
- [3] Huang Y, Yang YB, Zhang XH, et al. MicroRNA-21 gene and cancer[J]. Med Oncol, 2013, 30(1): 376.
- [4] Li Y, Kuscu C, Banach A, et al. miR-181a-5p inhibits cancer cell migration and angiogenesis via downregulation of matrix metalloproteinase-14[J]. Cancer Res, 2015, 75(13): 2674-2685.
- [5] Jones KB, Salah Z, Del Mare S, et al. miRNA signatures associate with pathogenesis and progression of osteosarcoma[J]. Cancer Res, 2012, 72(7): 1865-1877.
- [6] Brücher BL, Li Y, Schnabel P, et al. Genomics, microRNA, epigenetics, and proteomics for future diagnosis, treatment and monitoring response in upper GI cancers[J]. Clin Transl Med, 2016, 5(1): 13.
- [7] Harada K, Baba Y, Ishimoto T, et al. The role of microRNA in esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Gastroenterol, 2016, 51(6): 520-530.
- [8] Bobryshev YV, Orekhov AN, Chistiakov DA. MicroRNAs in esophageal adenocarcinoma: functional significance and potential for the development of new molecular disease markers[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(23): 3402-3416.
- [9] 李迎迎, 刘志广, 王丽, 等. 血清 miRNAs 作为食管鳞癌新的生物标志物[J]. 遗传, 2015, 37(4): 315-320.
- [10] Lloyd S, Chang BW. Current strategies in chemoradiation for esophageal cancer[J]. J Gastrointest Oncol, 2014, 5(3): 156-165.

- [11] Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, et al. Prognostic impact of circulating miR-21 and miR-375 in plasma of patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12 (S1) : S53-S59.
- [12] Lou W, Chen Q, Ma L, et al. Oncolytic adenovirus coexpressing miRNA-34a and IL-24 induces superior antitumor activity in experimental tumor model[J]. J Mol Med, 2013, 91(6) : 715-725.
- [13] 虎婕, 山曦, 张伟宏. MicroRNA-181 在食管癌组织中的表达[J]. 肿瘤基础与临床, 2016, 29(2) : 116-118.
- [14] 酒梦娜, 辛瑞娟, 刘小刚, 等. 人微 RNA-181a-5p 对胃癌细胞增殖转移能力的影响[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(6) : 397-402.
- [15] Zhang X, Nie Y, Du Y, et al. MicroRNA-181a promotes gastric cancer by negatively regulating tumor suppressor KLF6 [J]. Tumour Biol, 2012, 33(5) : 1589-1597.
- [16] Tong SJ, Liu J, Wang X, et al. microRNA-181 promotes prostate cancer cell proliferation by regulating DAX-1 expression[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(4) : 1296-1300.
- [17] 严笑, 张艳丽, 欧阳桂芳, 等. miRNA-181a 对多发性骨髓瘤细胞增殖和迁移的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(1) : 33-37.
- [18] Wu YY, Chen YL, Jao YC, et al. miR-320 regulates tumor angiogenesis driven by vascular endothelial cells in oral cancer by silencing neuropilin 1[J]. Angiogenesis. 2014, 17(1) : 47-60.
- [19] Zhao H, Dong T, Zhou H, et al. miR-320a suppresses colorectal cancer progression by targeting Rac1 [J]. Carcinogenesis, 2014, 35(4) : 886-95.
- [20] Shang C, Zhang H, Guo Y, et al. MiR-320a down-regulation mediates bladder carcinoma invasion by targeting ITGB3 [J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(4) : 2521-2527.
- [21] Qi X, Li J, Zhou C, et al. MicroRNA-320a inhibits cell proliferation, migration and invasion by targeting BMI-1 in nasopharyngeal carcinoma [J]. FEBS Lett, 2014, 588(20) : 3732-3738.
- [22] Wang B, Yang Z, Wang H, et al. MicroRNA-320a inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells by targeting RAB11A [J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(9) : 2719-2729.
- [23] Hemmatzadeh M, Mohammadi H, Karimi M, et al. Differential role of microRNAs in the pathogenesis and treatment of esophageal cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 82 : 509-519.
- [24] 郑鹏超, 李磊. miRNA21 抑制物对食管癌细胞凋亡的影响[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(1) : 78-81.
- [25] 马箐, 丁元杰, 马山蕊, 等. 血清 MicroRNA-320c 表达对食管鳞癌的诊断价值及临床意义 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(2) : 84-91.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

欢迎通过本刊网站稿件管理系统投稿

为顺应当今期刊网络化、数字化发展趋势,更好地为广大作者、读者提供高质量的服务,我刊欢迎作者使用本刊网站稿件管理系统投稿。

使用过程注意事项:(1)第一次使用本系统进行投稿的作者,必须先注册再投稿。注册时请将各项信息填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名和密码长期有效;(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件时信息不完整;(3)作者投稿请登录本刊网站(www.zlyfyzl.cn)。

如有任何问题请与编辑部联系。

联系电话:028-85420233; E-mail: zlyfyzl@163.com

本刊编辑部