

子宫内膜癌组织中 miR-3188 和 mTOR 表达量与预后的相关性研究

陈晓宇¹, 曾庆维², 陈红林¹, 李桂荣²

(1. 开滦总医院林西医院, 河北唐山 063000; 2. 唐山市妇幼保健院, 河北唐山 063000)

摘要: **目的** 探究子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 组织中微小核糖核酸-3188 (miR-3188) 和雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 表达量与预后的相关性。**方法** 前瞻性选取 2016 年 1 月至 2018 年 4 月在开滦总医院林西医院接受手术治疗的 121 例 EC 患者作为研究对象, 并根据 3 年内是否复发将其分为复发组 ($n=32$) 和未复发组 ($n=89$)。用实时荧光定量 PCR 法检测 EC 组织和癌旁组织中 miR-3188 表达量, 用蛋白质免疫印迹法检测 EC 组织和癌旁组织中 mTOR 表达量。**结果** EC 组织中 miR-3188 相对表达量低于癌旁组织 (0.60 ± 0.14 vs 1.46 ± 0.14), EC 组织中 mTOR 相对表达量高于癌旁组织 (0.92 ± 0.11 vs 0.63 ± 0.11), 差异均有统计学意义 ($t=48.995, 19.348$, 均 $P=0.000$)。不同浸润深度、是否淋巴结转移、是否子宫外转移、不同分化程度及不同 FIGO 分期的 miR-3188 和 mTOR 相对表达量比较, 差异均有统计学意义 ($t=2.400\sim 8.611$, 均 $P<0.05$)。未复发组的 miR-3188 相对表达量高于复发组 (0.66 ± 0.11 vs 0.45 ± 0.08), mTOR 相对表达量低于复发组 (0.88 ± 0.10 vs 1.02 ± 0.06), 差异均有统计学意义 ($t=11.220, 9.229$, 均 $P=0.000$)。COX 回归分析结果显示分化程度高 ($HR=0.696, P=0.015$)、miR-3188 表达量高 ($HR=0.058, P=0.008$) 是 EC 预后的独立保护因素, FIGO 分期高 ($HR=2.967, P=0.000$)、mTOR 表达量高 ($HR=1.162, P=0.035$) 是 EC 预后的独立危险因素。Pearson 相关分析结果显示 EC 组织中 miR-3188 相对表达量与 mTOR 相对表达量呈负相关关系 ($r=-0.409, P=0.000$)。**结论** EC 组织中 miR-3188 表达量低、mTOR 表达量高与预后不良有关。

关键词: 子宫内膜癌; 微小核糖核酸-3188; 雷帕霉素靶蛋白

中图分类号: R737.33; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 06-017-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.004

Study on the Correlation between the Expression Levels of miR-3188 and mTOR in Endometrial Cancer and the Prognosis

CHEN Xiao-yu¹, ZENG Qing-wei², CHEN Hong-lin¹, LI Gui-rong²

(1. Linxi Hospital of Kailuan General Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Tangshan Maternity and Child Health Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between the expression of microRNA-3188 (miR-3188), mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial carcinoma (EC) and the prognosis. **Methods** A total of 121 patients with EC who received surgical treatment in Linxi Hospital of Kailuan General Hospital from January 2016 to April 2018 were prospectively selected and divided into relapsed group ($n=32$) and non-relapsed group ($n=89$) according to recurrence within 3 years. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression of miR-3188 in EC tissues and adjacent tissues, and Western blotting was used to detect the expression of mTOR in EC tissues and adjacent tissues. **Results** The relative expression of miR-3188 in EC tissue was lower than that in adjacent tissues (0.60 ± 0.14 vs 1.46 ± 0.14), and the relative expression of mTOR in EC tissue was higher than that in adjacent tissues (0.92 ± 0.11 vs 0.63 ± 0.11), the differences were statistically significant ($t=48.995, 19.348$, all $P=0.000$). The relative expression levels of miR-3188 and mTOR were compared with different depth of invasion, lymph node metastasis, extrauterine metastasis, different degree of differentiation, and different FIGO stages, and the differences were statistically significant ($t=2.400\sim 8.611$, all $P<0.05$). The relative expression of miR-3188 in the non-relapsed group was higher than that in the relapsed group (0.66 ± 0.11 vs 0.45 ± 0.08), and the relative expression of mTOR was lower than that in the relapsed group (0.88 ± 0.10 vs 1.02 ± 0.06), the differences were statistically significant ($t=11.220, 9.229$, all $P=0.000$). COX regression analysis showed that high degree of differentiation

基金项目: 河北省卫健委医学科学研究课题计划 (20191345)。

作者简介: 陈晓宇 (1976-), 男, 本科, 主管检验师, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤治疗及科研工作, E-mail: caoml1964@sina.com。

通讯作者: 曾庆维 (1978-), 女, 主要从事妇科肿瘤的治疗及科研工作, E-mail: 78791529@qq.com。

(HR=0.696, $P=0.015$) and high expression of miR-3188 (HR=0.058, $P=0.008$) were independent protective factors for the prognosis of EC, and high FIGO staging (HR=2.967, $P=0.000$) and high expression of mTOR (HR=1.162, $P=0.035$) were independent risk factors for the prognosis of EC. The results of Pearson correlation analysis showed that the relative expression of miR-3188 in EC tissues was negatively correlated with the relative expression of mTOR ($r=-0.409$, $P=0.000$). **Conclusion** Low expression of miR-3188 and high expression of mTOR in EC tissues are related to poor prognosis.

Keywords: endometrial cancer; microRNA-3188; mammalian target of rapamycin

子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 是女性高发的生殖系统恶性肿瘤之一, 发病率逐年升高, 且发病趋于年轻化^[1]。在 EC 早期给予手术切除及综合治疗, 患者 5 年生存率较高, 但对于进展期或复发转移的患者而言, 预后较差, 是导致死亡的主要原因^[2]。因此, 探究 EC 复发转移的指标有着重要意义。雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 已被证实参与了 EC 的发病和进展过程^[3-5]。微小核糖核酸-3188 (microRNA-3188, miR-3188) 可靶向 mTOR 参与鼻咽癌^[6]、非小细胞肺癌^[7]的细胞增殖及化疗耐药等过程, 基于此, 有理由推测 miR-3188 靶向 mTOR 参与了 EC 的发病和进展过程, 或可用于 EC 预后评估。目前, 鲜有研究分析其与 EC 的关系, 本研究主要分析 miR-3188 和 mTOR 在 EC 组织中的表达及与预后的关系, 以期为 EC 预后评估提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 前瞻性选取 2016 年 1 月~2018 年 4 月在开滦总医院林西医院接受手术治疗的 EC 患者 121 例作为研究对象, 年龄 42~69 (55.85 ± 5.95) 岁, 其中内膜样癌 99 例, 浆液性癌 15 例, 黏液性癌 3 例, 透明细胞癌 4 例; 低分化 32 例, 中分化 44 例, 高分化 45 例; 浸润深度 $\leq 1/2$ 肌层 51 例, $> 1/2$ 肌层 70 例; 淋巴结转移 19 例; 子宫外转移 21 例; FIGO 分期 I 期 74 例, II 期 23 例, III 期 15 例, IV 期 9 例; 雌激素受体阳性 88 例, 孕激素受体阳性 86 例。纳入标准: ①经病理活组织检查证实为 EC; ②有保存在液氮罐中完好的 EC 组织和癌旁组织 (距离癌缘 5 cm 及以上); ③临床资料完整, 均完成随访。排除标准: ①切除 EC 组织前接受过放、化疗; ②伴心肝肾等实质脏器功能严重异常; ③其他恶性肿瘤或自身免疫性疾病。本研究受试者均签署了知情同意书, 符合《赫尔辛基宣言》, 经开滦总医院林西医院医学伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 752 型紫外分光光度计 (上海光学仪器五厂有限公司), CFX96 型实时荧光定量 PCR 仪 (美国伯乐公司), TRIzol 试剂和逆转录试剂盒 (德国罗氏公司), miR-3188 和内参 U6 引物 (上海吉玛制药技术有限公司), 兔抗人 mTOR 单克隆抗体和山羊抗兔二抗 (台湾亚诺法生技股份有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 miR-3188 表达量检测: 用实时荧光定量 PCR 法^[8]检测组织中 miR-3188 表达量。步骤如下:

①取组织, 剪碎, 用 TRIzol 试剂提取总 RNA; ②用紫外分光光度计检测 RNA 纯度, 吸光度值比 ($A_{260nm/280nm}$) 在 1.9~2.0; ③用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录成 cDNA; ④用实时荧光定量 PCR 仪扩增 cDNA, 扩增条件为 95 °C 5 min, 40 个循环, 95 °C 15 s, 60 °C 30 s, 72 °C 30 s。miR-3188 上游序列: 5'-AGAGGCUUUGUGCGGAUACGGGG-3', 下游序列: 5'-UCUCCGAAACACGCCUAUGCCCC-3'; 内参 U6 上游序列: 5'-GCTTCGGCAGCACATATAC TAA-3', 下游序列: 5'-AACGCTTCACGAATTTGCG T-3'。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-3188 表达量。

1.3.2 mTOR 表达量检测: 用蛋白质免疫印迹法^[9]检测组织中 mTOR 表达量。①取实验 1.3.1 中剪碎的组织, 用 RIPA 裂解液裂解组织细胞, 4 °C 4 000 r/min 离心 15 min, 提取上清液, BCA 法蛋白定量; ②用 10g/dl SDS-PAGE 凝胶电泳 80V 15 min, 加压 120V 至溴酚蓝跑出胶面, 300 mA 60 min 转膜, 5 g/dl 脱脂牛奶摇床孵育 1 h; ③滴加兔抗人 mTOR 单克隆抗体, 4 °C 下孵育过夜; 滴加山羊抗兔二抗, 摇床孵育 1 h; ④ ECL 发光液显影。用 Image J 1.8.0 软件读取凝胶图像。

1.3.3 随访: 用门诊复诊方式进行随访, 每 3~6 个月随访 1 次, 了解 EC 复发转移及死亡等情况。本研究随访终点为发生 EC 复发转移及因复发转移死亡或至末次随访结束 (末次随访时间为 2021 年 4 月 22 日), 中位随访时间为 36 (10~36) 个月。

1.4 统计学分析 用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较用配对样本 t 检验, 两组间比较用独立样本 t 检验; 多组间比较用 F 检验, 组间两两比较用 SNK- q 检验。计数资料用 n (%) 表示, 组间比较用 χ^2 检验。用 COX 回归分析 EC 预后的风险因素。用 Pearson 相关分析 miR-3188 与 mTOR 的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-3188 和 mTOR 在 EC 组织和癌旁组织中的表达 EC 组织中 miR-3188 相对表达量低于癌旁组织 (0.60 ± 0.14 vs 1.46 ± 0.14), EC 组织

中 mTOR 相对表达量高于癌旁组织 (0.92 ± 0.11 vs 0.63 ± 0.11), 差异均有统计学意义 ($t=48.995$, 19.348 , 均 $P=0.000$)。

2.2 miR-3188 和 mTOR 与 EC 临床病理参数的关系 见表 1。不同年龄、是否绝经、不同病理类型、是否雌激素受体阳性及是否孕激素受体阳性的

miR-3188 和 mTOR 相对表达量比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。不同浸润深度、是否淋巴结转移、是否子宫外转移、不同分化程度及不同 FIGO 分期的 miR-3188 和 mTOR 相对表达量比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 不同临床病理参数 miR-3188 和 mTOR 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	n	miR-3188 相对表达量	t/F	P	mTOR 相对表达量	t/F	P
年龄 (岁)							
≤ 60	54	0.61 ± 0.13	0.472	0.638	0.91 ± 0.11	0.723	0.471
> 60	67	0.60 ± 0.14			0.92 ± 0.10		
绝经			0.668	0.505	0.89 ± 0.11	1.976	0.050
否	35	0.61 ± 0.13			0.93 ± 0.10		
是	86	0.60 ± 0.14					
病理分型			0.330	0.803	0.92 ± 0.11	0.882	0.453
内膜样癌	99	0.60 ± 0.14			0.90 ± 0.09		
浆液性癌	15	0.61 ± 0.13			0.84 ± 0.17		
黏液性癌	3	0.52 ± 0.13			0.90 ± 0.10		
透明细胞癌	4	0.60 ± 0.18					
浸润深度			3.705	0.000	0.88 ± 0.11	3.707	0.000
≤ 1/2 肌层	51	0.65 ± 0.12			0.95 ± 0.10		
> 1/2 肌层	70	0.56 ± 0.14					
淋巴结转移			8.611	0.000	0.90 ± 0.10	6.677	0.000
否	102	0.63 ± 0.13			1.01 ± 0.06		
是	19	0.44 ± 0.08					
子宫外转移			6.429	0.000	0.90 ± 0.10	6.420	0.000
否	100	0.63 ± 0.13			1.01 ± 0.07		
是	21	0.45 ± 0.08					
雌激素受体			0.618	0.538	0.92 ± 0.11	1.114	0.268
阳性	88	0.61 ± 0.14			0.90 ± 0.09		
阴性	33	0.59 ± 0.12					
孕激素受体			1.064	0.290	0.93 ± 0.10	1.937	0.055
阳性	86	0.59 ± 0.15			0.89 ± 0.11		
阴性	35	0.62 ± 0.11					
分化程度			2.440	0.016	0.95 ± 0.12	2.400	0.018
低分化	45	0.56 ± 0.13			0.90 ± 0.10		
中、高分化	76	0.62 ± 0.14					
FIGO 分期			6.898	0.000	0.89 ± 0.10	7.017	0.000
I + II	97	0.64 ± 0.12			1.01 ± 0.07		
III + IV	24	0.45 ± 0.08					

2.3 未复发组和复发组的 miR-3188 和 mTOR 相对表达量比较 未复发组的 miR-3188 相对表达量高于复发组 (0.66 ± 0.11 vs 0.45 ± 0.08), mTOR 相对表达量低于复发组 (0.88 ± 0.10 vs 1.02 ± 0.06), 差异均有统计学意义 ($t=11.220$, 9.229 , 均 $P=0.000$)。

2.4 EC 预后的危险因素分析 见表 2、表 3。将 EC 预后作为因变量, 将年龄、绝经、病理类型、分化程度、FIGO 分期、雌激素受体、孕激素受体、miR-3188 和 mTOR 作为自变量, 分别纳入 COX 回归分析, 结果显示分化程度、FIGO 分期、miR-3188 和 mTOR 与 EC 预后有关 (均 $P < 0.05$)。将 EC 预后作为因变量, 将分化程度、FIGO 分期、miR-3188 和 mTOR 作为自变量, 一并纳入 COX 回归分析, 结果显示分化程度高、miR-3188 表达量高是 EC 预后的独立保护因素 (均 $P < 0.05$), FIGO 分期高、mTOR 表达量高是 EC 预后的独立

危险因素 (均 $P < 0.05$)。

2.5 miR-3188 与 mTOR 的关系 见图 1。Pearson 相关分析结果显示 EC 组织中 miR-3188 相对表达量与 mTOR 相对表达量呈负相关关系 ($r=-0.409$, $P=0.000$)。

3 讨论

目前, 关于 EC 发病的病理生理机制仍未完全阐明, 高发病率、高复发率仍是其主要特征^[10-11]。探究预示 EC 预后的指标有着重要意义。目前, 已有报道^[12]证实 miR-3188 与 EC 细胞对沙利霉素的敏感性有关, 其或可用于 EC 预后评估。既往关于 mTOR 与 EC 的研究主要着重于其调节 EC 进展的机制及在 EC 组织中的表达情况, 但关于其表达量对预后的预示作用鲜有研究。本研究主要从分子生物学角度分析与 EC 有关的生物标志物 miR-3188 和 mTOR 与预后的关系, 以期对 EC 预后评估提供参考。

表2 赋值情况

变量	赋值
年龄	原始值录入
绝经	否=0, 是=1
病理类型	内膜样癌=0, 浆液性癌=1, 黏液性癌=2, 透明细胞癌=3
分化程度	低分化=0, 中分化=1, 高分化=2
FIGO分期	I期=0, II期=1, III期=2, IV期=3
雌激素受体	阳性=0, 阴性=1
孕激素受体	阳性=0, 阴性=1
miR-3188	原始值录入
mTOR	原始值录入
预后	未发生复发转移及死亡=0, 发生复发转移及死亡=1

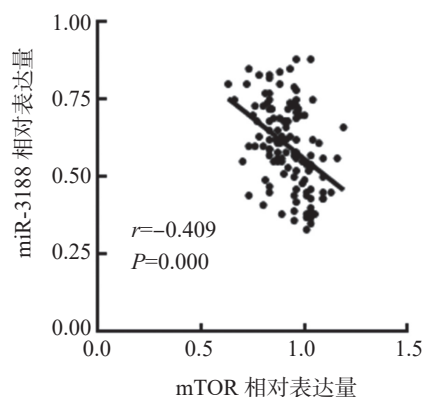


图1 miR-3188与mTOR的散点图

表3 EC预后风险因素的COX回归分析

变量	COX单因素分析			COX多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.045	0.985 ~ 1.108	0.146			
绝经	1.908	0.789 ~ 4.616	0.154			
病理类型	1.007	0.613 ~ 1.656	0.978			
分化程度	0.381	0.223 ~ 0.651	0.000	0.696	0.376 ~ 0.891	0.015
FIGO分期	4.375	3.135 ~ 6.106	0.000	2.967	2.001 ~ 4.404	0.000
雌激素受体	1.448	0.629 ~ 3.335	0.386			
孕激素受体	1.529	0.664 ~ 3.522	0.321			
miR-3188	0.017	0.002 ~ 0.123	0.000	0.058	0.007 ~ 0.461	0.008
mTOR	2.847	1.377 ~ 5.887	0.005	1.162	1.027 ~ 1.567	0.035

本研究结果显示EC组织中miR-3188相对表达量低于癌旁组织,EC组织中mTOR相对表达量高于癌旁组织,上述结果提示miR-3188和mTOR参与了EC的发病和进展过程,是EC预后评估的潜在生物标志物。进一步分析二者与EC临床病理参数的关系,结果显示不同浸润深度、是否淋巴结转移、是否子宫外转移、不同分化程度及不同FIGO分期的miR-3188和mTOR相对表达量差异均有统计学意义($P<0.05$),该结果提示miR-3188和mTOR与EC进展有关,可能通过参与EC肌层浸润、淋巴结转移、子宫外转移及肿瘤分化影响预后。本研究比较了EC未复发组和复发组的miR-3188和mTOR相对表达量,结果显示未复发组的miR-3188相对表达量高于复发组,mTOR相对表达量低于复发组,该结果进一步证实miR-3188和mTOR与EC预后有关,或可辅助用于临床医师对EC治疗及预后管理做出有效决策。

既往研究^[6-7,13-14]显示miR-3188参与了鼻咽癌、非小细胞肺癌、乳腺癌及肝细胞肝癌进展,且在鼻咽癌和非小细胞肺癌中已被证实可调控mTOR参与

肿瘤进展。本研究中COX回归分析结果显示miR-3188表达量高是EC预后的独立保护因素,mTOR表达量高是EC预后的独立危险因素,推测其原因是mTOR在EC组织中表达上调,其通过调节EC细胞增殖、侵袭和转移等影响预后^[15-17];而miR-3188在EC进展过程中通过靶向mTOR抑制EC细胞增殖、侵袭和转移,EC组织中miR-3188表达量可反映其对mTOR的抑制程度,进而反映EC预后。Pearson相关分析结果显示EC组织中miR-3188相对表达量与mTOR相对表达量呈负相关,该结果进一步证实了miR-3188可能靶向mTOR参与了EC发病和进展过程。此外,本研究中COX回归分析结果还显示分化程度高是EC预后的独立保护因素,FIGO分期高是EC预后的独立危险因素,该结果与既往研究^[18-20]结果一致。

本研究尚存在一定不足,一是随访时间偏短,仅分析了miR-3188和mTOR与EC近期预后的关系,关于二者与EC远期预后的关系未能进行分析;二是未开展基础研究证实miR-3188是否靶向mTOR影响EC预后;三是关于血液中的miR-3188和mTOR

与EC预后的关系未进行分析,下一步将针对上述不足进行补充,以期对EC预后评估添砖加瓦。

综上所述,EC组织中miR-3188表达量低、mTOR表达量高与预后不良有关。

参考文献:

- [1] BROOKS R A, FLEMING G F, LASTRA R R, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69(4): 258-279.
- [2] 高玉霞,董学彩,王文翔,等.长链非编码RNA HOTTIP在子宫内膜癌患者组织中的表达及其临床意义[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2020,27(12):1378-1382. GAO Yuxia, DONG Xuecai, WANG Wenxiang, et al. Expression and clinical significance of long non-coding RNA HOTTIP in tissues of patients with endometrial carcinoma [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2020, 27(12):1378-1382.
- [3] 曾庆维. mTOR, HIF-1 α 和 IL-17 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[D].河北唐山:华北理工大学,2018. ZENG Qingwei. The expression of mTOR, HIF-1 α and IL-17 in endometrial carcinoma and their clinical significance [D]. Hebei Tangshan: North China University of Technology, 2018.
- [4] RAI R, ESSEL K G, BENBROOK D M, et al. Preclinical efficacy and involvement of AKT, mTOR, and ERK kinases in the mechanism of sulforaphane against endometrial cancer[J]. Cancers, 2020, 12(5): 1273.
- [5] MOHANKUMAR K, LI Xi, SRIDHARAN S, et al. Nuclear receptor 4A1 (NR4A1) antagonists induce ROS-dependent inhibition of mTOR signaling in endometrial cancer[J]. Gynecologic Oncology, 2019, 154(1): 218-227.
- [6] ZHAO Mengyang, LUO Rongcheng, LIU Yiyi, et al. miR-3188 regulates nasopharyngeal carcinoma proliferation and chemosensitivity through a FOXO1-modulated positive feedback loop with mTOR-p-PI3K/AKT-c-JUN[J]. Nature Communications, 2016, 7(1): 563-568.
- [7] WANG Chunyan, LIU Enqi, LI Wen, et al. MiR-3188 inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation through FOXO1-mediated mTOR-p-PI3K/AKT-c-JUN signaling pathway[J]. Frontiers in Pharmacology, 2018, 9: 1362.
- [8] WANG Xiaoning, QIN Xing, YAN Ming, et al. Loss of exosomal miR-3188 in cancer-associated fibroblasts contributes to HNC progression[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2019, 38(1): 151.
- [9] XU Mingxi, GU Meng, ZHOU Juan, et al. Interaction of YAP1 and mTOR promotes bladder cancer progression[J]. International Journal of Oncology, 2020, 56(1): 232-242.
- [10] MATSUBARA S, MABUCHI S, TAKEDA Y, et al. Prognostic value of pre-treatment systemic immune-inflammation index in patients with endometrial cancer[J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0248871.
- [11] 陈丽华,朱婕曼,刘玉凤,等.子宫内膜癌组织中血管紧张素(1-7)及线粒体组装受体水平表达与临床病理特征的相关性[J].现代检验医学杂志,2021,36(2):24-27. CHEN Lihua, ZHU Jieman, LIU Yufeng, et al. Correlation between the expression of angiotensin (1-7) and mitochondrial assembled receptors and clinicopathological characteristics in endometrial cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(2):24-27.
- [12] JANUSZYK P, JANUSZYK K, WIERZBIK-STROŃSKA M, et al. Analysis of the differences in the expression of mRNAs and miRNAs associated with drug resistance in endometrial cancer cells treated with salinomycin[J]. Current Pharmaceutical Biotechnology, 2021, 22(4): 541-548.
- [13] CHEN Xiaowen, CHEN Jianli. miR-3188 regulates cell proliferation, apoptosis, and migration in breast cancer by targeting TUSC5 and regulating the p38 MAPK signaling pathway.[J]. Oncology Research, 2018, 26(3): 363-372.
- [14] ZHOU Shaojun, DENG Yueling, LIANG Huifang, et al. Hepatitis B virus X protein promotes CREB-mediated activation of miR-3188 and Notch signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death and Differentiation, 2017, 24(9): 1577-1587.
- [15] 曾庆维,马思琪,曲银娥,等.mTOR, HIF-1 α 和 IL-17 在子宫内膜癌中表达情况的研究现状[J].中国煤炭工业医学杂志,2017,20(5):617-619. ZENG Qingwei, MA Siqi, QU Yine, et al. Research status of mTOR, HIF-1 α and IL-17 expression in endometrial carcinoma[J]. Chinese Journal of Coal Industry Medicine, 2017,20(5):617-619.
- [16] EFSUN A S, CANACANKATAN N, GÜRSSES İ, et al. Relevance of lipogenesis and AMPK/Akt/mTOR signaling pathway in endometrial cancer[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2021, 25(2): 687-695.
- [17] JING Xuanxuan, PENG Jin, DOU Yu, et al. Macrophage ER α promoted invasion of endometrial cancer cell by mTOR/KIF5B-mediated epithelial to mesenchymal transition[J]. Immunology and Cell Biology, 2019, 97(6): 563-576.
- [18] TORTORELLA L, RESTAINO S, ZANNONI G F, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) as predictor of distant relapse and poor prognosis in low-risk early-stage endometrial cancer[J]. Journal of Gynecologic Oncology, 2021, 32(2): e11.
- [19] YOKOI E, MABUCHI S, KOMURA N, et al. Incorporation of pretreatment leukocytosis and thrombocytosis into the FIGO staging system for prognosis in surgically treated endometrial cancer[J]. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 2020, 151(2): 272-278.
- [20] CHEN Hao, WU Qijun, ZHANG Yunzheng, et al. Nomograms based on the novel platelet index score predict postoperative prognosis in endometrial cancer[J]. Gynecologic Oncology, 2020, 158(3): 689-697.

收稿日期:2021-05-18 修回日期:2021-06-27