

非小细胞肺癌组织中 miR-30a 和 CD73 的表达水平与预后相关性分析

马彦娥, 苏虎艳, 王倩如, 郝光军 (榆林市第一医院肿瘤诊疗中心, 陕西榆林 719000)

摘要: **目的** 探究微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -30a, 胞外-5'-核苷酸酶 (ecto-5'-nucleotidase, CD73) 在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 组织中的表达及其预后相关性。**方法** 选取2015年8月~2019年12月于榆林市第一医院术后病理检查证实为NSCLC患者癌组织120例为研究组, 50例正常癌旁组织 (距离癌组织5cm以上) 为对照组, 采用实时荧光定量PCR (qRT-PCR) 技术检测组织标本中miR-30a相对表达量, 免疫组织化学法检测CD73的表达情况, 分析miR-30a, CD73表达水平与NSCLC患者临床病理参数及生存时间之间的关系, 多因素COX回归分析影响NSCLC患者预后的危险因素。**结果** miR-30a在NSCLC癌组织中的表达水平 (1.17 ± 0.21) 明显低于正常癌旁组织 (1.62 ± 0.48), 差异有统计学意义 ($t=8.521, P=0.000$); CD73在NSCLC癌组织及癌旁正常组织中的阳性表达率分别为63.33% (76/120) 和32.00% (16/50), 差异有统计学意义 ($\chi^2=13.955, P=0.000$); miR-30a高表达组NSCLC患者一年累积生存率 (86.89%) 明显高于低表达组 (59.32%) ($\text{Log Rank } \chi^2=11.652, P=0.000$); CD73高表达组NSCLC患者一年累积生存率 (58.82%) 明显低于低表达组 (92.31%) ($\text{Log Rank } \chi^2=16.894, P=0.000$); 多因素COX回归分析, 结果显示分化程度低 ($\text{HR}=1.677, 95\%\text{CI}: 1.092 \sim 2.576$), 发生淋巴结转移 ($\text{HR}=1.574, 95\%\text{CI}: 1.043 \sim 2.376$), miR-30a低表达 ($\text{HR}=1.479, 95\%\text{CI}: 1.027 \sim 2.130$), CD73高表达 ($\text{HR}=1.501, 95\%\text{CI}: 1.059 \sim 2.128$) 是影响NSCLC患者预后不良的危险因素。**结论** NSCLC癌组织中, miR-30a表达下调, CD73表达上调, 二者水平异常表达可能与NSCLC的发生发展有关, 低miR-30a和高CD73与患者预后不良有关。

关键词: 非小细胞肺癌; 微小核糖核酸-30a; 胞外5'-核苷酸酶; 生存分析

中图分类号: R734.2; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 03-073-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.015

Correlation Analysis of Tissue miR-30a and CD73 Expression Levels and Prognosis in Non-small Cell Lung Cancer

MA Yan-e, SU Hu-yan, WANG Qian-ru, HAO Guang-jun

(Center of Cancer Diagnosis and Treatment, the First Hospital of Yulin City, Shaanxi Yulin 719000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of microRNA (miR)-30a and ecto-5'-nucleotidase (CD73) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues and their prognostic correlation. **Methods** From August 2015 to December 2019, 120 cases of cancerous tissues from NSCLC patients confirmed by postoperative pathological examination in the First Hospital of Yulin City were selected as the study group, and 50 cases of normal adjacent tissues (more than 5cm away from cancer tissue) were selected as the control group. The relative expression of miR-30a in tissue samples was detected with quantitative real-time PCR (qRT-PCR) technology, the expression of CD73 was detected with immunohistochemical method, the relationship between the expression levels of miR-30a and CD73 and the clinicopathological parameters and survival time of NSCLC patients was analyzed, the risk factors affecting the prognosis of NSCLC patients were analyzed with multivariate COX regression. **Results** The expression level of miR-30a in NSCLC cancer tissues (1.17 ± 0.21) was significantly lower than that of normal adjacent tissues (1.62 ± 0.48), and the difference was statistically significant ($t=8.521, P=0.000$). The positive expression rate of CD73 in NSCLC cancer tissues and normal adjacent tissues was 63.33% (76/120) and 32.00% (16/50), respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=13.955, P=0.000$). The one-year cumulative survival rate of NSCLC patients in the miR-30a high expression group (86.89%) was significantly higher than that in the low expression group (59.32%) ($\text{Log Rank } \chi^2=11.652, P=0.000$). The one-year cumulative survival rate of NSCLC patients in the CD73 high expression group (58.82%) was significantly lower than that in the low expression group (92.31%) ($\text{Log Rank } \chi^2=16.894, P=0.000$). Multivariate COX regression analysis showed low differentiation ($\text{HR}=1.677, 95\%\text{CI}: 1.092 \sim 2.576$), lymph node metastasis ($\text{HR}=1.574,$

基金项目: 榆林市科技计划项目 (项目编号【2019】185号-41): miR-376a 调控 TRIM22-CDC14A 参与小细胞肺癌顺铂耐药性的研究。

作者简介: 马彦娥 (1986-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 从事肺癌靶向治疗方面的研究, E-mail: ml8791296328@163.com。

通讯作者: 苏虎艳 (1989-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事肺癌靶向治疗方面的研究。

95%CI:1.043 ~ 2.376), and low miR-30a expression (HR=1.479, 95%CI:1.027 ~ 2.130) and high CD73 expression (HR=1.501, 95%CI: 1.059 ~ 2.128) were risk factors affecting the poor prognosis of NSCLC patients. **Conclusion** In NSCLC cancer tissues, the expression of miR-30a was down-regulated and the expression of CD73 was up-regulated. The abnormal expression of both levels would be related to the occurrence and development of NSCLC. Low miR-30a and high CD73 were related to the poor prognosis of patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; microRNA-30a; ecto-5'-nucleotidase; survival analysis

肺癌是美国人癌症相关死亡的主要原因,每年约有15.4万美国人死于肺癌^[1]。近年来,肺癌在中国的发病率和死亡率也逐年增加,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是一种常见的肺癌类型,约占肺癌总数的80%,10年总生存率仍较低,寻找能早期评估NSCLC患者预后的指标非常关键^[2]。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)在肿瘤中的研究越来越受到关注,miRNA通过与靶基因mRNA特异性结合来调控mRNA蛋白表达,参与肿瘤发生发展进程^[3]。最新研究发现^[4],微小RNA-30a(miR-30a)在NSCLC患者血清和肿瘤组织中均表达下调,低表达miR-30a与较差生存率有关,具有作为NSCLC筛查和预后生物标志物的潜力。CD73,也称为胞外5'-核苷酸酶(ecto-5'-nucleotidase),有研究发现,CD73的过表达在NSCLC肿瘤中产生了免疫抑制性微环境,可催化释放细胞外腺苷抑制T细胞的抗肿瘤功能并诱导T细胞凋亡,从而帮助肿瘤细胞逃避免疫监视^[5-6]。因此,本研究通过同时检测NSCLC肿瘤组织中miR-30a和CD73表达情况,分析其表达水平与患者预后的关系,讨论其临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2015年8月~2019年12月于陕西省榆林市第一医院术后病理检查证实为非小细胞肺癌组织120例为研究组,其中男性67例,女性53例,年龄34~76岁,中位年龄64岁。病理类型:腺癌76例,鳞癌44例;分化程度:低分化癌47例,中高分化癌73例;TNM分期:I期34例,II期61例,III期25例;发生淋巴结转移54例,未发生淋巴结转移66例。50例正常癌旁组织(距离癌组织5cm以上,其中有70例患者癌旁组织资料缺失)为对照组。纳入标准:①均为首次确诊,并于本院治疗;②预计生存时间>3个月;③术前未接受过其他任何抗肿瘤治疗;④TNM分期为I~III期;⑤临床资料及随访资料完整。排除标准:①并发其他恶性肿瘤;②有肺癌家族史;③并发精神、意识、听觉障碍患者;④并发其他肺部疾病。本研究获得本院伦理委员会批准通过。

1.2 仪器与试剂 实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)仪(济南来宝医疗器械有限公司), TRIzol试剂(美国Sigma公司), 反转

录试剂盒和qRT-PCR扩增试剂盒(Thermo Scientific公司), 兔抗人CD73多克隆抗体(艾美捷科技有限公司), DAB显色试剂盒(上海博湖生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 qRT-PCR技术检测miR-30a相对表达量: 首先将组织样本匀浆,利用TRIzol试剂提取组织中的RNA,并检测RNA的浓度和纯度。按照反转录试剂盒说明书将RNA反转录为cDNA,并进行PCR扩增。miR-30a以U6为内参,引物序列由上海生工生物工程公司合成。miR-30a上游引物:5'-ACAC TCCAGCTGGGTGTAAACATCCTCGAC-3', 下游引物:5'-TGGTGTCTGTGGAGTCG-3'; U6上游引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', 下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。利用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算miR-30a相对表达量。

1.3.2 免疫组织化学法检测CD73的表达情况: 将组织样本用甲醛固定后常规石蜡包埋,以4 μ m连续切片,再常规脱蜡、水化、抗原修复,采用链霉亲和素-生物素复合物(SP)法进行染色,方法步骤严格按照试剂盒说明书操作,一抗采用兔抗人CD73多克隆抗体,稀释浓度1:100,滴加一抗后于4℃冰箱孵育过夜,再滴加生物素标记的二抗,DAB显色,苏木素复染,脱水、透明、中性树胶封片,显微镜下观察。用磷酸盐缓冲液(PBS)作为阴性对照。

以组织细胞显色为棕黄色为表达阳性,选取5个高倍镜视野进行双盲法评定,由病理科两位经验丰富的医师分别给出结果。按染色强度评分:无染色0分,浅黄色1分,黄色或黄棕色2分,棕褐色3分;按阳性细胞百分比评分:无阳性细胞记0分,<25%记1分,26%~50%记2分,51%~75%记3分,>75%记4分。取两种方法得分的乘积,>1分为表达阳性(+), ≤ 1 分为表达阴性(-), ≥ 3 分为高表达,<3分为低表达。

1.4 统计学分析 采用SPSS25.0软件进行数据的录入与分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本t检验比较NSCLC癌组织和正常癌旁组织中miR-30a的表达水平;计数资料以频数(n)或百分比(%)表示,采用 χ^2 检验分析miR-30a和CD73表达水平与NSCLC患者临床病理参数之间的关系;采用Kaplan-Meier法进行生存分析,组间

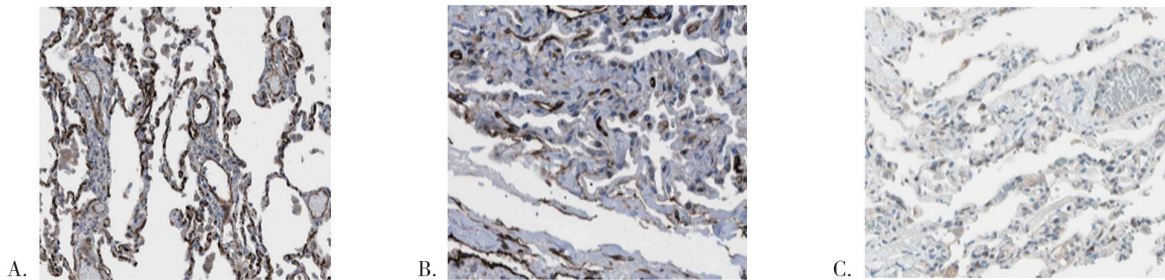
差异比较利用对数秩检验 (LogRank test); 多因素 COX 回归分析影响 NSCLC 患者预后的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-30a 在 NSCLC 癌组织和正常癌旁组织中的表达水平比较 miR-30a 在 NSCLC 癌组织中的表达水平为 1.17 ± 0.21 , 明显低于正常癌旁组织 ($1.62 \pm$

0.48), 差异有统计学意义 ($t=8.521, P=0.000$)。

2.2 免疫组织化学检测结果 见图 1。CD73 在 NSCLC 癌组织中主要定位于细胞质和细胞膜, 高表达标本染色以棕色为主。CD73 在 NSCLC 癌组织及癌旁正常组织中的阳性表达率分别为 63.33% (76/120) 和 32.00% (16/50), 差异有统计学意义 ($\chi^2=13.955, P=0.000$)。



注: A. CD73 在 NSCLC 癌组织中高表达; B. CD73 在 NSCLC 癌组织中低表达; C. CD73 在 NSCLC 癌旁正常组织中几乎不表达

图 1 免疫组织化学检测 CD73 在 NSCLC 癌组织和正常癌旁组织中的表达 (SP, $\times 200$)

2.3 NSCLC 癌组织中 miR-30a, CD73 表达情况与患者临床病理参数之间的关系 见表 1。以 miR-30a 在癌组织中表达水平中位数 (1.20) 为分界点将其分为 miR-30a 高表达组 (61 例) 和低表达组 (59 例), 根据免疫组织化学评分是否 ≥ 3 分将其分为

CD73 高表达组 (68 例) 和低表达组 (52 例), 分析可知, miR-30a, CD73 表达与 NSCLC 患者年龄、性别、病理类型无关 (均 $P > 0.05$), 与肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移有关 (均 $P < 0.05$)。

表 1 NSCLC 癌组织中 miR-30a, CD73 表达情况与患者临床病理参数之间的关系

类别		n	miR-30a		χ^2/Z	P	CD73		χ^2/Z	P
			高表达	低表达			高表达	低表达		
			(n=61)	(n=59)			(n=68)	(n=52)		
年龄 (岁)	≥ 64	63	30	33	0.548	0.459	34	29	0.393	0.531
	< 64	57	31	26			34	23		
性别	男	67	32	35	0.573	0.449	36	31	0.532	0.466
	女	53	29	24			32	21		
病理类型	腺癌	76	42	34	1.627	0.202	39	37	2.417	0.120
	鳞癌	44	19	25			29	15		
分化程度	低分化	47	17	30	6.646	0.010	33	14	5.773	0.016
	中 / 高分化	73	44	29			35	38		
临床分期	I 期	34	18	16	9.617	0.008	11	23	11.469	0.003
	II 期	61	37	24			41	20		
	III 期	25	6	19			16	9		
淋巴结转移	无	66	40	26	5.605	0.018	31	35	5.616	0.018
	有	54	21	33			37	17		

2.4 生存分析 见图 2。随访一年, 统计 NSCLC 患者 miR-30a, CD73 表达情况与生存状况的关系, 结果显示 miR-30a 高表达组 NSCLC 患者一年累积生存率 (86.89%, 53/61) 明显高于低表达组 (59.32%, 35/59) ($\text{Log Rank } \chi^2=11.652, P=0.000$); CD73 高表达组 NSCLC 患者一年累积生存率 (58.82%, 40/68) 明显低于低表达组 (92.31%, 48/52) ($\text{Log Rank } \chi^2=16.894, P=0.000$)。

2.5 影响 NSCLC 患者预后的危险因素分析 见表 2。以 NSCLC 患者预后不良 (随访时患者死亡) 为

因变量 (1=预后不良, 0=预后良好), 将 TNM 分期、分化程度、淋巴结是否转移及 miR-30a, CD73 纳入自变量进行多因素 COX 回归分析, 结果显示分化程度低 ($\text{HR}=1.677, 95\% \text{CI}: 1.092 \sim 2.576$), 发生淋巴结转移 ($\text{HR}=1.574, 95\% \text{CI}: 1.043 \sim 2.376$) 是影响 NSCLC 患者预后不良的危险因素, 而 miR-30a 低表达 ($\text{HR}=1.479, 95\% \text{CI}: 1.027 \sim 2.130$), CD73 高表达 ($\text{HR}=1.501, 95\% \text{CI}: 1.059 \sim 2.128$) 是影响 NSCLC 患者预后不良的独立危险因素。

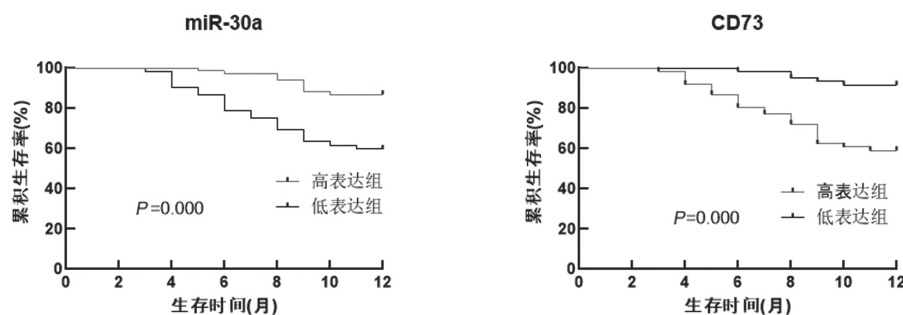


图2 miR-30a, CD73 表达与 NSCLC 患者生存时间的关系
影响 NSCLC 患者预后的危险因素

表 2

类 别	B	SE	Wald	HR	P	95%CI
TNM 分期 (Ⅲ vs Ⅰ ~ Ⅱ)	0.302	0.237	1.619	1.352	0.203	0.850 ~ 2.151
分化程度 (低分化 vs 中 / 高分化)	0.517	0.219	5.573	1.677	0.018	1.092 ~ 2.576
淋巴结转移 (是 vs 否)	0.454	0.210	4.666	1.574	0.031	1.043 ~ 2.376
miR-30a (低表达 vs 高表达)	0.391	0.186	4.427	1.479	0.035	1.027 ~ 2.130
CD73 (高表达 vs 低表达)	0.406	0.178	5.506	1.501	0.023	1.059 ~ 2.128

3 讨论

肺癌是全球范围内发病率较高的恶性肿瘤之一,严重影响患者的身心健康。NSCLC 作为肺癌中的一种,主要源于支气管黏膜上皮或肺泡上皮细胞恶化,根据其病理类型主要有腺癌、鳞癌、大细胞癌、腺鳞癌等^[7]。NSCLC 的发病机制尚不清楚,但根据流行病学研究显示,主要与环境因素、自身因素及遗传因素等有关。因此,需要找到能早期评估 NSCLC 患者预后的生物学指标为改善预后提供依据。

miRNAs 是一类小的 (平均 22 个氨基酸) 内源性非编码 RNA 分子,在癌症的发生及进展中起重要作用,主要是通过位于目标靶基因 mRNA 的 3' 非翻译区的目标序列结合来调节致癌和 / 或肿瘤抑制基因,最终导致目标 mRNA 降解或蛋白翻译受阻^[8-9]。研究发现,miR-30a 在肿瘤转移中被下调,对维持上皮性状至关重要,因此 miR-30a 是转移性癌症中高度下调的 miRNAs 之一,在转化生长因子 β 促进的肿瘤转移过程中下降,最终导致侵袭、转移相关间充质因子表达增加^[10-11]。YU 等^[12] 研究报道,胃癌组织中 miR-30a 表达水平较癌旁非恶性组织低,其可通过靶向成纤维细胞活化蛋白 α 抑制胃癌转移。此外有研究表明^[13],特发性肺间质性纤维化患者支气管肺泡灌洗液中 miR-30a 表达下调,其可通过靶向成纤维细胞活化蛋白 α 减弱转化生长因子 β 1 诱导的肺成纤维细胞活化。本研究结果显示,在 NSCLC 患者肿瘤组织中 miR-30a 相对表达量明显低于癌旁正常组织,与上述结论一致。分析其水平与患者临床病理参数的关系,结果表明肿瘤分化程度低、临床分期Ⅲ期、发生淋巴结转移

患者的 miR-30a 水平明显较低,提示 miR-30a 水平可能与 NSCLC 肿瘤分化、迁移有关。ZHOU 等^[14] 研究发现,胰腺导管腺癌组织中 miR-30a-5p 表达降低与患者预后不良有一定关系,且上调 miR-30a-5p 表达可增加胰腺导管腺癌对吉西他滨的化疗敏感性。此外,有研究证实^[15],miR-30a 可削弱 NSCLC 肿瘤细胞对新辅助化疗 (即 DDP 和 PEM 联合治疗) 的抗性,抑制 DDP/PEM 诱导的自噬并促进 DDP/PEM 引发的 NSCLC 肿瘤细胞凋亡,因此低水平的 miR-30a 与 NSCLC 患者淋巴结转移、晚期 TNM 分期及较差生存期有关,为临床治疗 NSCLC 提供潜在治疗靶标。本研究分析了 NSCLC 患者术后一年的生存情况,结果显示 miR-30a 低表达者具有较差生存情况,进一步 COX 回归分析结果显示低 miR-30a 是影响 NSCLC 患者预后不良的独立危险因素,miR-30a 的表达可能作为预测 NSCLC 预后的有效指标。

研究发现,CD73 主要在内皮细胞、上皮细胞及一些免疫亚群细胞上内源性表达,可催化细胞外单磷酸腺苷去磷酸化为腺苷和无机磷酸盐^[16]。CD73 的表达与上皮-间质转化和免疫耐受的肿瘤微环境转录组特征密切相关,临床证实这些与疾病进展和治疗耐药性有关^[17]。DIETRICH 等^[18] 研究表明,抑制 CD73 表达有助于增强 T24 人膀胱癌细胞系的放射敏感性。沈海涛等^[19] 研究发现,外周血 CD73⁺ 表达水平升高与原发肝癌发生及患者肝损伤密切相关。国内学者高峰等^[20] 研究发现,CD73 在 NSCLC 肿瘤组织中表达水平较正常肺组织明显升高,且与 TNM 分期、淋巴结转移有关,

与本研究结果一致,提示CD73参与NSCLC肿瘤细胞浸润、转移。该研究还发现过表达的CD73可促进T细胞凋亡并抑制T细胞抗肿瘤作用,证实CD73是一种致癌因子。另有研究发现,在正常支气管和肺泡上皮不表达CD73,而在癌细胞、癌症相关成纤维细胞和肿瘤浸润淋巴细胞中过度表达,且CD73的高表达与乳酸脱氢酶5和癌细胞的缺氧诱导因子1 α 表达直接相关^[6]。本研究结果显示,CD73高表达NSCLC患者一年累积生存率明显低于低表达患者,且高表达CD73是影响NSCLC患者预后不良的独立危险因素,表明CD73在NSCLC预后预测中起重要作用。早期研究发现^[21],CD73是miR-30a-5p的直接靶标,而过表达miR-30a-5p抑制了NSCLC体外和体内的细胞增殖,CD73与miR-30a是否存在直接靶向关系有待进一步细胞实验验证。

综上所述,NSCLC的发生发展受多因素共同调控,miR-30a表达下调,CD73表达上调,二者表达水平与肿瘤分期、分化程度及淋巴结转移有关,是影响NSCLC患者预后不良的独立危险因素。CD73,miR-30a在NSCLC中的具体作用机制有待进一步体外实验证实。

参考文献:

- [1] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8):1623-1640.
- [2] LE Xiuning, NILSSON M, GOLDMAN J, et al. Dual EGFR-VEGF pathway inhibition: A promising strategy for patients with EGFR-mutant NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(2):205-215.
- [3] LEE S S, CHEAH Y K. The interplay between microRNAs and cellular components of tumour microenvironment (TME) on non-small-cell lung cancer (NSCLC) progression [J]. J Immunol Res, 2019, 2019(1):1-12.
- [4] YU Junfang, SUI Xiaojun. MiRNA-30 play an important role in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Clin Lab, 2020, 66(4):190712.
- [5] O'CONNOR R A, CHAUHAN V, MATHIESON L, et al. T cells drive negative feedback mechanisms in cancer associated fibroblasts, promoting expression of co-inhibitory ligands, CD73 and IL-27 in non-small cell lung cancer [J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1):1940675.
- [6] GIATROMANOLAKI A, KOUROUPI M, POULILIOU S, et al. Ectonucleotidase CD73 and CD39 expression in non-small cell lung cancer relates to hypoxia and immunosuppressive pathways[J]. Life Sci, 2020, 259:118389.
- [7] JONNA S, SUBRAMANIAM D S. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC): an update[J]. Discov Med, 2019, 27(148):167-170.
- [8] YI Ming, XU Linping, JIAO Ying, et al. The role of cancer-derived microRNAs in cancer immune escape[J]. J Hematol Oncol J Hematol Oncol, 2020, 13(1):25.
- [9] 黄刚, 陈霏, 肇玉博, 等. 非小细胞肺癌患者血浆miRNA-145和miRNA-221表达与临床特征及术后复发的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4):40-44.
- [10] HUANG Gang, CHEN Fei, ZHAO Yubo, et al. Study on the correlation between the expression of microRNA145 and microRNA221 in plasma and clinical characteristics and postoperative recurrence in patients with non-small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(4):40-44.
- [11] SHEERVALILOU R, LOTFI H, SHIRVALILOO M, et al. Circulating miR-10b, miR-1 and miR-30a expression profiles in lung cancer: possible correlation with clinico-pathologic characteristics and lung cancer detection [J]. Int J Mol Cell Med, 2019, 8(2):118-129.
- [12] PARK G, SON B, KANG J, et al. LDR-induced miR-30a and miR-30b target the PAI-1 pathway to control adverse effects of NSCLC radiotherapy [J]. Mol Ther, 2019, 27(2):342-354.
- [13] YU Ting, GONG Li, LI Wei, et al. MiR-30a suppresses metastasis of gastric adenocarcinoma via targeting FAP α [J]. Cancer Biomark, 2020, 27(4):471-484.
- [14] WU Geting, XIE Bin, LU Can, et al. MicroRNA-30a attenuates TGF- β 1-induced activation of pulmonary fibroblast cell by targeting FAP- α [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(6):3745-3750.
- [15] ZHOU Liangjing, JIA Shengnan, DING Guoping, et al. Down-regulation of miR-30a-5p is associated with poor prognosis and promotes chemoresistance of gemcitabine in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. J Cancer, 2019, 10(21):5031-5040.
- [16] LIN Xiao, LAI Xiaojing, FENG Wei, et al. MiR-30a sensitized lung cancer against neoadjuvant chemotherapy by depressing autophagy [J]. Jpn J Clin Oncol, 2021, 51(5):675-684.
- [17] PASSARELLI A, AIETA M, SGAMBATO A, et al. Targeting immunometabolism mediated by CD73 pathway in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a new hope for overcoming immune resistance[J]. Front Immunol, 2020, 11:1479.
- [18] JIN Rui, LIU Liang, XING Yun, et al. Dual mechanisms of novel CD73-targeted antibody and antibody-drug conjugate in inhibiting lung tumor growth and promoting antitumor immune-effector function[J]. Mol Cancer Ther, 2020, 9(11):2340-2352.
- [19] DIETRICH F, FIGUEIRÓ F, FILIPPI-CHIELA E C, et al. Ecto-5'-nucleotidase/CD73 contributes to the radiosensitivity of T24 human bladder cancer cell line[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(3):469-482.
- [20] 沈海涛, 焦荣红, 陆志成, 等. 原发性肝癌患者外周血CD39⁺, CD73⁺调节性T细胞和自然杀伤(NK)细胞的表达及其与肝损伤的相关性[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1):10-13.

- SHEN Haitao, JIAO Ronghong, LU Zhicheng, et al. Correlation between the expression of peripheral blood CD39⁺ and CD73⁺ in regulatory T cells and nature kill cell in patients with hepatocellular carcinoma and liver injury [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(1):10-13.
- [20] 高峰, 陈丽秀, 朱于娟, 等. CD73 与调节性 T 细胞在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(6):902-907.
- GAO Feng, CHEN Lixiu, ZHU Yujuan, et al. Expression and clinical significance of CD73 and regulator T cells in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2020, 25(6):902-907.
- [21] ZHU Jianjie, ZENG Yuanyuan, LI Wei, et al. CD73/NT5E is a target of miR-30a-5p and plays an important role in the pathogenesis of non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):34.
- 收稿日期: 2021-06-29
修回日期: 2021-09-27
-
- (上接第 72 页)143-3p 表达缺失是 NSCLC 增殖、侵袭、转移的潜在因素, 与患者低生存率密切相关。miR-520f, miR-143-3p 可以为 NSCLC 预后评估、临床治疗、病情评估提供一定信息。
- 参考文献:**
- [1] HERBST R S, MORGENZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. Nature, 2018, 553(7689): 446-454.
- [2] ARBOUR K C, RIELY G J. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review[J]. the Journal of the American Medical Association, 2019, 322(8): 764-774.
- [3] JIN Xiance, CHEN Yanfan, CHEN Hanbin, et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing[J]. Clinical Cancer Research, 2017, 23(17): 5311-5319.
- [4] MESHKAT M, MESRIAN TANHA H, GHAEDI K, et al. Association of a potential functional miR-520f rs75598818 G > A polymorphism with breast cancer[J]. Journal of Genetics, 2018, 97(5): 1307-1313.
- [5] SAHAMI-FARD M H, KHEIRANDISH S, SHEIKHHA M H. Expression levels of miR-143-3p and -424-5p in colorectal cancer and their clinical significance[J]. Cancer Biomarkers : Section a of Disease Markers, 2019, 24(3): 291-297.
- [6] 刘旭辉, 王韧, 张献玲, 等. 血清 miR-146a 作为脓毒症诊断标记物的研究 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(7):1103-1105.
- LIU Xuhui, WANG Ren, ZHANG Xianling, et al. Serum miR-146a as potential biomarker for sepsis [J]. The Journal of Practical Medicine, 2017, 33(7):1103-1105.
- [7] 仰杰, 尤青海, 孟凡亮. 非小细胞肺癌 miR-211 表达与功能初步研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(11): 773-777.
- YANG Jie, YOU Qinghai, MENG Fanliang, et al. Expression and function of miR-211 in non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2018, 25(11):773-777.
- [8] 崔胜金, 曹朝鹏, 郭伟权, 等. 非小细胞肺癌早期诊断的潜在生物标志物: 血浆 miRNA-23a 和 miRNA-451[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(6):705-711.
- CUI Shengjin, CAO Chaopeng, GUO Wei-quan, et al. Plasma miRNA-23a and miRNA-451 as candidate biomarkers for early diagnosis of non small cell lung cancer: a case-control study [J]. Journal of Southern Medical University, 2019, 39 (6) : 705-711.
- [9] HARVEY H, PISKAREVA O, CREEVEY L, et al. Modulation of chemotherapeutic drug resistance in neuroblastoma SK-N-AS cells by the neural apoptosis inhibitory protein and miR-520f[J]. International Journal of Cancer, 2015, 136(7): 1579-1588.
- [10] HONG S, BI M, CHEN S, et al. MicroRNA-520f suppresses growth of gastric carcinoma cells by target ATPase family AAA domain-containing protein 2 (ATAD2)[J]. Neoplasia, 2016, 63(6): 873-879.
- [11] VAN KAMPEN J G M, VAN HOOIJ O, JANSSEN C F, et al. MiRNA-520f reverses Epithelial-to-Mesenchymal transition by targeting Adam9 and TGFBR2[J]. Cancer Research, 2017, 77(8): 2008-2017.
- [12] HARVEY H, PISKAREVA O, CREEVEY L, et al. Modulation of chemotherapeutic drug resistance in neuroblastoma SK-N-AS cells by the neural apoptosis inhibitory protein and miR-520f[J]. Int J Cancer, 2015, 136(7): 1579-1588.
- [13] DU Xiaoqin, FAN Wanhua, CHEN Yunru. MicroRNA-520f inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion by targeting TM4SF1[J]. Gene, 2018, 657: 30-38.
- [14] SHI Haijuan, SHEN Huimin, XU Juan, et al. MiR-143-3p suppresses the progression of ovarian cancer[J]. American Journal of Translational Research, 2018, 10(3): 866-874.
- [15] SUN Xiangran, DAI Guo, YU Ling, et al. MiR-143-3p inhibits the proliferation, migration and invasion in osteosarcoma by targeting FOSL2[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 606.
- [16] QIAN Yi, TENG Yaoshu, LI Yuandong, et al. MiR-143-3p suppresses the progression of nasal squamous cell carcinoma by targeting Bcl-2 and IGF1R[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2019, 518(3): 492-499.
- [17] YANG Yanbing, LI Sensen, CAO Juan, et al. RRM2 regulated by LINC00667/miR-143-3p signal is responsible for Non-Small cell lung cancer cell progression[J]. OncoTargets and Therapy, 2019, 12: 9927-9939.
- 收稿日期: 2021-01-25
修回日期: 2021-08-18