

胰腺癌组织 CTTN 和 miR-545-3p 表达水平及其与临床病理和预后的相关性研究

张莉娜¹, 张霁雯¹, 罗 皓¹, 赵苏鸣²

(1. 上海市宝山区罗店医院消化内科, 上海 201900; 2. 南通大学附属医院消化内科, 江苏南通 226001)

摘要: 目的 探究胰腺癌组织中皮层肌动蛋白(cortical actin, CTTN)、微小核糖核酸(micro RNA, miR)-545-3p 的表达情况及其与患者预后的相关性。方法 募集2016年1月~2018年12月南通大学附属医院行腹腔镜胰腺癌切除手术的胰腺癌患者138例,采集胰腺癌组织和癌旁正常组织,通过实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测CTTN mRNA和miR-545-3p表达,二者的相关性通过Pearson法进行分析,分析CTTN mRNA和miR-545-3p表达与临床病理特征的关系,绘制Kaplan-Meier生存曲线分析胰腺癌组织中CTTN mRNA和miR-545-3p表达与患者生存率的关系,经COX回归对影响胰腺癌患者生存的危险因素进行分析。结果 与癌旁正常组织比较,胰腺癌组织中CTTN mRNA表达上调(2.11 ± 0.87 vs 1.02 ± 0.46),miR-545-3p表达下调(0.45 ± 0.19 vs 0.97 ± 0.42),差异均有统计学意义($t=12.895, 13.251$, 均 $P=0.000$);胰腺癌组织中CTTN mRNA和miR-545-3p之间具有负相关性($r=-0.410$, $P<0.05$);CTTN mRNA和miR-545-3p表达均与肿瘤分化程度、TNM分期以及淋巴结转移有关($t=2.473 \sim 11.418$, 均 $P<0.05$)。根据CTTN mRNA和miR-545-3p表达量的均值将所有患者依次分为CTTN mRNA高表达组和CTTN mRNA低表达组,miR-545-3p高表达组和miR-545-3p低表达组。生存曲线分析得出,CTTN mRNA低表达组三年生存率高于CTTN mRNA高表达组(24.62% vs 9.59%),miR-545-3p高表达组三年生存率高于miR-545-3p低表达组(25.37% vs 8.45%),差异均有统计学意义($\chi^2=4.560$, $P=0.033$; $\chi^2=5.941$, $P=0.015$)。存在淋巴结转移、高CTTN mRNA表达、低miR-545-3p表达是胰腺癌患者术后三年死亡的危险因素(Wald $\chi^2=1.885, 1.562, 0.625$, 均 $P<0.05$)。结论 胰腺癌组织中CTTN mRNA高表达和miR-545-3p低表达均与患者预后不良有关。

关键词: 胰腺癌; 皮层肌动蛋白; 微小核糖核酸-545-3p

中图分类号: R735.9; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2022)06-099-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.018

Expression Levels of CTTN and miR-545-3p in Pancreatic Cancer Tissues and Their Correlation with Clinicopathology and Prognosis

ZHANG Li-na¹, ZHANG Ji-wen¹, LUO Ming¹, ZHAO Su-ming²

(1. Department of Gastroenterology, Luodian Hospital of Baoshan District, Shanghai 201900, China;

2. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China)

Abstract: Objective To investigate the expressions of cortical actin (CTTN) and micro RNA (miR) 545-3p in pancreatic cancer tissues and their correlation with the prognosis of patients. **Methods** A total of 138 pancreatic cancer patients who underwent laparoscopic pancreatic cancer resection in Affiliated Hospital of Nantong University from January 2016 to December 2018 were recruited, and their pancreatic cancer tissues and adjacent normal tissues were collected. The expressions of CTTN mRNA and miR-545-3p were measured by qRT-PCR, and the correlation between the two was analyzed by Pearson method. The relationship between CTTN mRNA, miR-545-3p expression and clinicopathological features was analyzed, Kaplan-Meier survival curve was drawn to analyze the relationship between CTTN mRNA and miR-545-3p expressions in pancreatic cancer tissue and the survival rate of patients, and the risk factors affecting the survival of pancreatic cancer patients were analyzed by COX regression. **Results** Compared with adjacent normal tissues, the expression of CTTN mRNA in pancreatic cancer tissues was up-regulated (2.11 ± 0.87 vs 1.02 ± 0.46), and the expression of miR-545-3p was down-regulated (0.45 ± 0.19 vs 0.97 ± 0.42), the differences were statistically significant ($t=12.895, 13.251$, all $P=0.000$). There was a negative correlation between CTTN mRNA and miR-545-3p in pancreatic cancer tissue ($r=-0.410$, $P<0.05$). The expressions of CTTN mRNA and miR-545-3p were related to tumor differentiation, TNM stage and lymph node metastasis ($t=2.473 \sim 11.418$, all $P<0.05$).

基金项目: 南通市科技项目(项目编号: MS12018066)。

作者简介: 张莉娜(1987-), 女, 硕士研究生, 住院医师, 从事胰腺癌早期诊断方面研究, E-mail: z19876n@163.com。

According to the mean of CTTN mRNA and miR-545-3p expressions, all patients were divided into CTTN mRNA high expression group and CTTN mRNA low expression group, miR-545-3p high expression group and miR-545-3p low expression group. Survival curve analysis showed that the 3-year survival rate of CTTN mRNA low expression group was higher than that of CTTN mRNA high expression group (24.62% vs 9.59%), and the 3-year survival rate of miR-545-3p high expression group was higher than that of miR-545-3p low expression group (25.37% vs 8.45%), the differences were statistically significant ($\chi^2=4.560$, $P=0.033$, $\chi^2=5.941$, $P=0.015$). Lymph node metastasis, high CTTN mRNA expression, and low miR-545-3p expression were risk factors for 3-year postoperative death in pancreatic cancer patients (Wald $\chi^2=1.885$, 1.562, 0.625, all $P < 0.05$). **Conclusion** The expression of CTTN mRNA was high and the expression of miR-545-3p was low in pancreatic cancer tissue, and they would be related to the poor prognosis of patients.

Keywords: pancreatic cancer; cortical actin; miR-545-3p

尽管现代医疗技术飞速发展,许多癌症的生存率显著提高,但胰腺癌仍然是一种致死率高的消化道肿瘤,早期发现困难^[1]。目前,无论是美国、欧洲、日本还是中国,全球胰腺癌的发病率和死亡率都在逐渐升高^[2]。在全球范围内,预计到2050年胰腺癌发病率将增加到8.1/10万例,年均增长1.1%,这意味着胰腺癌将构成重大的公共卫生负担^[3]。由于胰腺的解剖位置相对较为特殊,胰腺癌的发展通常在晚期才被诊断出来,临床症状明显^[4]。因此,寻找新的胰腺癌相关的生物学标志物对于早期诊断和治疗胰腺癌具有重要的临床意义。癌细胞的转移进展需要肌动蛋白细胞骨架的重塑,肌动蛋白细胞骨架的关键调节蛋白皮层肌动蛋白(cortical actin, CTTN)表达的改变有助于致癌作用^[5]。据报道,通过GEPIA2平台分析胰腺癌组织中CTTN mRNA表达水平显著增加。多项研究证明,miRNA在肿瘤中发挥促癌或抑癌作用^[6]。研究显示,miR-545-3p在非小细胞肺癌中显著低表达,参与调控肿瘤细胞的增殖和转移^[7]。关于miR-545-3p在胰腺癌中的相关报道较少,且CTTN mRNA与miR-545-3p之间是否具有相互作用仍不明晰。本研究通过对胰腺癌组织中CTTN mRNA和miR-545-3p的表达进行检测,并进一步分析二者在临床上发挥的功能。

1 材料与方法

1.1 研究对象 募集南通大学附属医院2016年1月~2018年12月收治的胰腺癌患者138例,其中男性82例,女性56例,年龄42~67(62.18±4.28)岁。纳入标准:①通过腹腔镜胰腺癌切除手术,经病理分析确诊为胰腺癌;②在术前并未接受任何形式的抗肿瘤治疗;③参与者资料完整。剔除标准:①不符合手术指征,如发生远处转移;②并发其他恶性肿瘤;③随访过程中失去联系。胰腺癌患者中,76例患者存在慢性胰腺炎病史,74例存在新发糖尿病(无糖尿病病史,首次确诊)。按照发病部位来区分:93例胰头癌,45例胰体尾部癌;按照病例的类型来区分:123例导管腺癌,15例其他(8例黏液性囊腺癌、5例腺泡细胞癌和2例腺鳞癌);按照肿

瘤直径来区分:80例肿瘤直径≥4 cm,58例肿瘤直径<4 cm;按照分化程度来区分:98例低分化程度,40例高分化程度;按照TNM分期来区分:48例I~II期,90例III期;按照是否存在淋巴结转移来区分:41例存在淋巴结转移,97例不存在淋巴结转移。本研究均获得医院伦理委员会批准和患者的知情同意书。

1.2 仪器与试剂 Trizol试剂(美国Invitrogen);逆转录酶(德国Roche);SYBR Green试剂盒,ABI 7900型实时荧光定量PCR仪(美国Applied Biosystems)。

1.3 方法

1.3.1 qRT-PCR检测CTTN mRNA和miR-545-3p的表达水平:将手术中切除的胰腺癌组织及癌旁正常组织(距肿瘤组织≥5 cm)置于液氮中冷冻后保存。行Trizol法获取组织中的总RNA,经分光光度法和凝胶电泳检测RNA的浓度与质量。将适量的RNA样品通过逆转录酶制备cDNA。使用SYBR Green法通过PCR仪进行CTTN mRNA和miR-545-3p的表达水平检测。引物序列:CTTN正向引物5'-CAGGCCGACCGAGTAGACAAGA-3'和反向引物5'-CGATACCGTATTTGCCGCCGAA-3';miR-545-3p正向引物5'-TGGCTCAGTTCAGCAGGAAC-3'和反向引物5'-TGGTGTCGTGGAGTCG-3';GAPDH正向引物:5'-CATCACTGCCACCCAG-3'和反向引物5'-ATGCCAGTGAGCTTCCC-3';U6正向引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'和反向引物5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。反应体系为20 μl,其中上下游引物均为0.4 μl,2×SYBR Green为10 μl,DNA聚合酶为1 μl,剩下用ddH₂O补齐。CTTN mRNA和miR-545-3p的相对表达水平通过2^{-ΔΔCt}法计算。

1.3.2 预后随访:通过电话、微信、门诊或住院复查等方式对出院后的患者进行随访。第一年共随访6次(1次/2个月),第2年随访4次(1次/3个月),第三年随访2次(1次/6个月),随访三年或至患者死亡。对随访期间患者的3年生存率进行统计。

1.4 统计学分析 使用 SPSS22.0 进行统计处理。符合正态分布的计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,通过 t 检验进行两组之间的差异比较;计数资料以百分比或频数来表示,通过 χ^2 检验进行两组之间的差异比较;Pearson 法进行 CTTN mRNA 和 miR-545-3p 相关性分析;绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,通过 Log-rank 检验进行二组间生存率的差异比较;通过 COX 回归模型对影响胰腺癌患者生存的危险因素进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺癌组织和癌旁正常组织中 CTTN mRNA 和 miR-545-3p 表达检测 qRT-PCR 结果显示,与癌旁正常组织对比,胰腺癌组织中 CTTN mRNA 表达明显上调 (2.11 ± 0.87 vs 1.02 ± 0.46),miR-545-3p 表达显著下调 (0.45 ± 0.19 vs 0.97 ± 0.42),差异均有统计学意义 ($t=12.895, 13.251$, 均 $P=0.000$)。

2.2 胰腺癌组织中 CTTN mRNA 与 miR-545-3p 表达相关性分析 见图 1。胰腺癌组织中 CTTN mRNA 与 miR-545-3p 表达具有显著负相关性 ($r=-0.410, P < 0.05$)。

2.3 胰腺癌组织中 CTTN mRNA 和 miR-545-3p 表达与患者临床病理特征的关系 见表 1。CTTN

mRNA 在低中分化、TNM 分期 III 期以及存在淋巴结转移胰腺癌患者中的表达水平显著高于高分化、TNM 分期 I, II 期及未存在淋巴结转移的患者 ($t=2.685, 2.473, 3.092$, 均 $P < 0.05$);miR-545-3p 在低中分化、TNM 分期 III 期以及存在淋巴结转移胰腺癌患者中的表达水平明显低于高分化、TNM 分期 I, II 期及未存在淋巴结转移的患者 ($t=5.260, 11.418, 4.026$, 均 $P < 0.05$)。而不同性别、年龄等其他临床病理特征胰腺癌患者 CTTN mRNA 和 miR-545-3p 表达,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

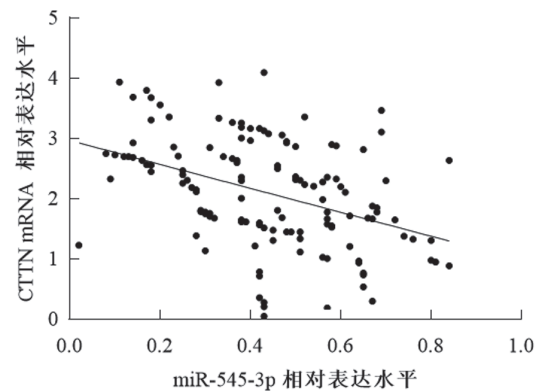


图 1 Pearson 法分析胰腺癌组织中 CTTN mRNA 与 miR-545-3p 表达相关性

表 1 胰腺癌组织中 CTTN mRNA, miR-545-3p 表达与患者临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

类别		n	CTTN mRNA			miR-545-3p		
			相对表达水平	t	P	相对表达水平	t	P
性别	男	82	2.12 \pm 0.96	0.196	0.845	0.43 \pm 0.16	1.028	0.306
	女	56	2.09 \pm 0.75			0.46 \pm 0.18		
年龄(岁)	≥ 60	75	2.15 \pm 0.94	0.605	0.546	0.44 \pm 0.17	0.979	0.330
	< 60	63	2.06 \pm 0.78			0.47 \pm 0.19		
慢性胰腺炎	有	76	2.17 \pm 0.90	0.874	0.384	0.43 \pm 0.15	1.342	0.182
	无	62	2.04 \pm 0.83			0.47 \pm 0.209		
新发糖尿病	有	74	2.16 \pm 0.94	0.716	0.475	0.44 \pm 0.16	0.711	0.478
	无	64	2.05 \pm 0.85			0.46 \pm 0.17		
肿瘤部位	胰头	93	2.16 \pm 0.94	0.664	0.508	0.44 \pm 0.17	1.174	0.242
	胰体尾部	45	2.05 \pm 0.85			0.48 \pm 0.22		
病理类型	导管腺癌	123	2.12 \pm 0.95	0.351	0.726	0.44 \pm 0.16	1.706	0.090
	其他	15	2.03 \pm 0.81			0.52 \pm 0.25		
肿瘤直径(cm)	≥ 4	80	2.15 \pm 0.87	0.692	0.490	0.43 \pm 0.19	1.713	0.089
	< 4	58	2.05 \pm 0.79			0.49 \pm 0.22		
分化程度	低中分化	98	2.25 \pm 1.04	2.685	0.008	0.40 \pm 0.17	5.260	0.000
	高分化	40	1.76 \pm 0.78			0.58 \pm 0.21		
TNM 分期	I, II 期	48	1.82 \pm 0.79	2.473	0.015	0.67 \pm 0.22	11.418	0.000
	III 期	90	2.27 \pm 1.12			0.34 \pm 0.12		
淋巴结转移	有	41	2.51 \pm 1.28	3.092	0.002	0.35 \pm 0.15	4.026	0.000
	无	97	1.95 \pm 0.81			0.49 \pm 0.02		

2.4 胰腺癌组织中 CTTN mRNA 和 miR-545-3p 表达与患者生存率的关系 在对 138 例胰腺癌患者的随访过程中,死亡患者有 115 例,死亡率为 83.33%。根据 CTTN mRNA 和 miR-545-3p 表达量的均值将所有患者依次分为 CTTN mRNA 高表达组 (CTTN mRNA 相对表达水平 ≥ 2.11 , 73 例) 和 CTTN mRNA 低表达组 (CTTN mRNA 相对表达水平 < 2.11 , 65 例), miR-545-3p 高表达组 (miR-545-3p 相对表达水平 ≥ 0.45 , 67 例) 和 miR-545-3p 低表达组 (miR-545-3p 相对表达水平 < 0.45 , 71

例), 见图 2。经 Kaplan-Meier 生存曲线分析得出, CTTN mRNA 高表达组和 CTTN mRNA 低表达组生存率分别为 9.59% (7/73) 和 24.62% (16/65), miR-545-3p 高表达组和 miR-545-3p 低表达组生存率分别为 25.37% (17/67) 和 8.45% (6/71)。CTTN mRNA 低表达组三年生存率高于 CTTN mRNA 高表达组生存率 ($\chi^2=4.560$, $P=0.033$), miR-545-3p 高表达组三年生存率高于 miR-545-3p 低表达组生存率 ($\chi^2=5.941$, $P=0.015$), 差异均有统计学意义。

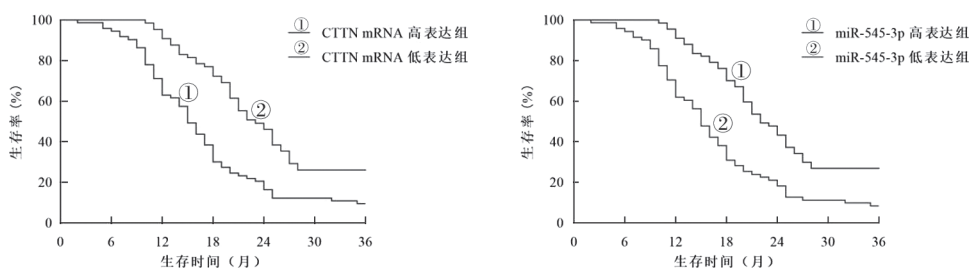


图 2 Kaplan-Meier 生存曲线分析胰腺癌组织中 CTTN mRNA 和 miR-545-3p 表达与患者生存率的关系

2.5 影响胰腺癌患者预后的多因素 COX 回归分析 见表 2。根据随访期间胰腺癌患者是否生存 (0=是, 1=否) 作为因变量, 将患者的临床病理特征分化程度、TNM 分期、淋巴结转移以及 CTTN mRNA

和 miR-545-3p 表达作为自变量。经过多因素 COX 回归分析得出, 存在淋巴结转移、高 CTTN mRNA 表达和低 miR-545-3p 表达是胰腺癌患者预后三年死亡的危险因素 ($P < 0.05$)。

表 2 影响胰腺癌患者预后的多因素 COX 回归分析

类别	β	SE	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
分化程度	0.475	0.252	3.553	1.314 (0.981 ~ 2.635)	0.059
TNM 分期	0.312	0.264	1.397	1.361 (0.814 ~ 2.292)	0.237
淋巴结转移	0.635	0.211	9.057	1.885 (1.248 ~ 2.854)	0.003
CTTN mRNA 表达	0.448	0.166	7.283	1.562 (1.130 ~ 2.167)	0.007
miR-545-3p 表达	-0.475	0.184	6.664	0.625 (0.434 ~ 0.892)	0.009

3 讨论

胰腺癌是一种具有致命风险的高侵袭性恶性肿瘤, 主要见于男性和老年人 (60 ~ 85 岁), 现在越来越多的在年轻患者中观察到胰腺癌。由于该病无早期症状, 可迅速侵入周围组织器官, 是最致命的癌症之一。以往的研究发现, 人体微生物代谢异常、血型、糖脂水平异常等也是胰腺癌发生发展的重要因素^[8-9]。确定早期诊断方案是提高胰腺癌检出率和生存率的重要途径。然而, 现有的许多与胰腺癌相关的肿瘤标志物都不是高度特异性的。因此, 对胰腺癌的分子生物学是当前研究的热点。

皮层肌动蛋白 (CTTN) 是一种细胞骨架肌动蛋白结合调节蛋白, 通过 Src 介导的酪氨酸磷酸化进行调节。据报道, CTTN 可参与各种细胞功能, 包括肌动蛋白聚合、细胞运动结构 (如足小体和

侵袭伪足) 的形成以及细胞外基质-蛋白质沉积, CTTN 的这些功能可导致失调的细胞迁移、侵袭和转移^[10-11]。早期研究显示, CTTN 参与调控恶性肿瘤活动, 在高侵袭性原发性肝癌中的表达明显上调, 并与肝癌的转移能力相关, 其高表达可能作为肝癌转移能力增高的原因之一^[12]。另外, QI 等^[13]研究表明, CTTN 可作为 piR-19166 靶标基因参与前列腺癌的迁移和远处转移, 可为前列腺癌的早期诊断和治疗提供帮助。在本研究中, CTTN mRNA 在胰腺癌中的表达水平显著高于癌旁正常组织, 且 CTTN mRNA 表达与胰腺癌患者分化程度、TNM 分期和淋巴结转移相关。表明 CTTN 在胰腺癌中具有致癌因子的作用, 暗示降低 CTTN 表达可抑制乳腺癌进展。此外, 在鼻咽癌细胞中证实, 抑制 CTTN 表达对肿瘤细胞的迁移和侵袭有明显的抑制

作用^[14]。张九娜等^[15]发现,敲低CTTN可明显降低增殖相关蛋白PCNA的表达水平,增高凋亡相关蛋白cleaved-caspase 3的表达水平,同时通过抑制PI3K-AKT通路抑制食管癌细胞的增殖,促进其凋亡。以上证据表明,CTTN可能在胰腺癌的早期治疗和诊断中具有重要意义。

miRNA是一类在翻译后调控mRNA表达的小分子RNA,在肿瘤上皮间质转化、微环境改变等恶性肿瘤的转移过程中具有关键作用,参与调控胰腺癌在内的多种肿瘤细胞的恶性生物学行为^[16]。位于染色体Xq13.2的miR-545-3p在多种肿瘤中发挥重要作用。近期研究显示,miR-545-3p在非小细胞肺癌中低表达,与肿瘤细胞的生物学行为有关^[7]。在神经母细胞瘤中,miR-545-3p过表达可抑制肿瘤发生并促进肿瘤放射敏感性^[17]。本结果表明,胰腺癌组织中miR-545-3p表达降低,且其表达与胰腺癌的分化程度、TNM分期以及淋巴结转移有关。表明miR-545-3p可在胰腺癌中发挥抑癌基因的作用。miR-545-3p表达的降低可能引发胰腺癌细胞的增殖分化、转移机制异常进而促进胰腺癌的发展。另外,已有研究证明,CTTN还可作为miRNA的靶基因参与肿瘤细胞的发生和发展^[18]。此外,经Starbase数据库预测,miR-545-3p与CTTN存在靶向调控关系。另外,本研究胰腺癌组织中CTTN的mRNA表达与miR-545-3p表达呈现明显负相关,提示CTTN可能作为miR-545-3p的靶基因在胰腺癌中发挥作用;低表达的miR-545-3p可能促进CTTN mRNA表达,进而发挥致癌作用,然而二者之间的具体作用机制仍需继续探究。进一步随访结果表明,CTTN mRNA,miR-545-3p表达与胰腺癌患者的预后有关,且CTTN mRNA高表达和miR-545-3p低表达是患者术后三年死亡的危险因素,为评估胰腺癌患者的预后提供依据。

综上,胰腺癌组织中CTTN mRNA呈高表达,miR-545-3p呈低表达,二者呈明显负相关,且与患者的分化程度、TNM分期、淋巴结转移以及预后不良有关。推测CTTN可能作为miR-545-3p的靶基因参与胰腺癌的发生发展过程,二者有望作为胰腺癌的潜在治疗靶点。然而,本研究并未对CTTN与miR-545-3p之间的作用机制进行探索,后续将重点对二者之间的可能机制进行深入研究。本研究为了解胰腺癌组织中CTTN和miR-545-3p表达的变化及相关的分子机制提供新的思路和理论依据。

参考文献:

[1] 杨欢,王晓坤,范金虎.中国胰腺癌流行病学、危险因素及筛查现状[J].肿瘤防治研究,2021,48(10):909-915.

YANG Huan, WANG Xiaokun, FAN Jinhu. Present status of epidemiology, risk factors and screening of pancreatic cancer in China [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2021, 48(10):909-915.

[2] 王东琴,霍浩然,秦瑞峰,等.胰腺癌患者血清lncRNA-SNHG11的表达水平及其临床意义[J].现代检验医学杂志,2022,37(1):125-129,144.

WANG Dongqin, HUO Haoran, QIN Ruifeng, et al. Expression level of serum lncRNA-SNHG11 in patients with pancreatic cancer and its clinical significance [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1):125-129,144.

[3] CHO J, PETROV M S. Pancreatitis, pancreatic cancer, and their metabolic sequelae: projected burden to 2050 [J]. Clinical and Translational Gastroenterology, 2020, 11(11): e00251.

[4] 方旭,边云,蒋慧,等.胰腺常见肿瘤不典型影像学表现[J].中华消化外科杂志,2021,20(9):1018-1024.

FANG Xu, BIAN Yun, JIANG Hui, et al. Atypical imaging findings of common pancreatic tumors [J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2021, 20(9):1018-1024.

[5] ARMACKI M, POLASCHEK S, WALDENMAIER M, et al. Protein Kinase D1, reduced in human pancreatic tumors, increases secretion of small extracellular vesicles from cancer cells that promote metastasis to lung in mice[J]. Gastroenterology, 2020, 159(3): 1019-1035, e22.

[6] 胡明星,韩彤,余奎杨,等.长链非编码RNA同源异形盒转录反义RNA通过微小RNA-520g-3p调控胰腺癌细胞增殖、迁移的实验研究[J].中华实验外科杂志,2022,39(1):18-20.

HU Mingxing, HAN Tong, YU Kuiyang, et al. Hox transcript antisense RNA targeting microRNA-520g-3p regulates the proliferation and migration of pancreatic cancer cells through microRNA-520g-3p [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2022, 39(1):18-20.

[7] 项保利,王布,林卫佳,等.Circ_0072088通过调控miR-545-3p/STAT3轴促进非小细胞肺癌细胞的恶性生物学行为[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2021,28(5):469-476.

XIANG Baoli, WANG Bu, LIN Weijia, et al. Circ_0072088 promotes the malignant biological behaviors of non-small cell lung cancer cells by regulating miR-545-3p/STAT3 axis [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2021, 28(5): 469-476.

[8] TORPHY R J, FUJIWARA Y, SCHULICK R D. Pancreatic cancer treatment: better, but a long way to go[J]. Surgery Today, 2020, 50(10): 1117-1125.

[9] 宋波,曹彦丙,赵东波.胰腺癌组织中miR-338-3p、B3GNT3表达变化及意义[J].山东医药,2021,61(19):25-29.

SONG Bo, CAO Yanbing, ZHAO Dongbo. Expression and significance of miR-338-3p and B3GNT3 in pancreatic cancer tissues [J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(19):25-29.

- severity in patients with preeclampsia [J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2021,42(5):568-573.
- [5] 任丽芬, 张志平, 徐蓓, 等. 孕妇葡萄糖耐量和血清胰岛素及 C-肽释放水平检测对妊娠糖尿病的诊断研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(6):167-170.
- REN Lifan, ZHANG Zhiping, XU Bei, et al. Study on diagnosis of gestational diabetes mellitus by detection of glucose tolerance, serum insulin and C-peptide release levels in pregnant women [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(6):167-170.
- [6] 吴小绸, 吴克亮, 孙晓峰, 等. 在不同妊娠阶段妊娠期糖尿病孕妇的血清代谢组学的分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(22):2823-2826.
- WU Xiaochou, WU Keliang, SUN Xiaofeng, et al. Serum metabolomics analysis of pregnant women with gestational diabetes mellitus in different gestational stages [J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 35(22): 2823-2826.
- [7] LAW S H, CHAN M L, MARATHE G K, et al. An updated review of Lysophosphatidylcholine metabolism in human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5):1149.
- [8] FURSE S, WHITE S L, MEEK C L, et al. Altered triglyceride and phospholipid metabolism predates the diagnosis of gestational diabetes in obese pregnancy [J]. *Mol Omics*. 2019, 15(6):420-430.
- [9] LIU Panpan, ZHU Wu, CHEN Chao, et al. The mechanisms of lysophosphatidylcholine in the development of diseases [J]. *Life Sci*, 2020, 247: 117443.
- [10] YEA K, KIM J, YOON J H, et al. Lysophosphatidylcholine activates adipocyte glucose uptake and lowers blood glucose levels in murine models of diabetes [J]. *J Biol Chem*. 2009, 284(49): 33833-40.
- [11] DRZAZGA A, OKULUS M, RYCHLICKA M, et al. Lysophosphatidylcholine containing anisic acid is able to stimulate insulin secretion targeting g protein coupled receptors[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4):1173.
- [12] DRZAZGA A, KAMIŃSKA D, GLISZCZYŃSKA A, et al. Isoprenoid derivatives of Lysophosphatidylcholines enhance insulin and GLP-1 secretion through lipid-binding GPCRs[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5748.
- [13] TAKAHASHI H, GOTO T, YAMAZAKI Y, et al. Metabolomics reveal 1-palmitoyl Lysophosphatidylcholine production by peroxisome proliferator-activated receptor α [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(2):254-265.
- [14] WANG Jiayue, WANG Bohong, ZHANG Yan. Agonism activities of Lysophosphatidylcholines (LPC) ligands binding to peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2020, 38(2):398-409.
- [15] ZHONG Huanzi, FANG Chao, FAN Yanqun, et al. Lipidomic profiling reveals distinct differences in plasma lipid composition in healthy, prediabetic, and type 2 diabetic individuals[J]. *Gigascience*, 2017, 6(7):1-12.

收稿日期: 2022-02-15

修回日期: 2022-07-17

(上接第103页)

- [10] 杨阳, 李校天, 张九娜, 等. 血管内皮生长因子 C 和皮层肌动蛋白在食管鳞癌细胞中的表达及其临床意义 [J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(5):501-505.
- YANG Yang, LI Xiaotian, ZHANG Jiuna, et al. Expressions of vascular endothelial growth factor C and cortactin in esophageal squamous cell carcinoma and their clinical significance [J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2019, 32(5): 501-505.
- [11] BANDELA M, LETSIU E, NATARAJAN V, et al. Cortactin modulates lung endothelial apoptosis induced by cigarette smoke[J]. *Cells (Basel, Switzerland)*, 2021, 10(11): 2869.
- [12] LI Yajun, FU Yongming, HU Xingwang, et al. The HBx-CTTN interaction promotes cell proliferation and migration of hepatocellular carcinoma via CREB1[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(6): 405.
- [13] QI Tingyue, CAO Haiyan, SUN Hongguang, et al. PiR-19166 inhibits migration and metastasis through CTTN/MMPs pathway in prostate carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(18): 18209-18220.
- [14] ZHAO Yin, LEI Yuan, HE Shiwei, et al. Hypermethylation of UCHL1 promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma by suppressing degradation of cortactin (CTTN)[J]. *Cells (Basel, Switzerland)*, 2020, 9(3): 559.
- [15] 张九娜, 翟山, 李校天. 皮层肌动蛋白可通过 PI3K-AKT 通路调控食管鳞癌细胞的增殖和凋亡 [J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(6): 421-426.
- ZHANG Jiuna, ZHAI Shan, LI Xiaotian. Cortactin could regulate proliferation and apoptosis of esophageal squamous carcinoma cells through PI3K-AKT pathway [J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2020, 47(6):421-426.
- [16] YOSHIDA K, YOKOI A, YAMAMOTO Y, et al. ChrXq27.3 MiRNA cluster functions in cancer development[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2021, 40(1): 112.
- [17] MOU Liping, WANG Lili, ZHANG Shaoming, et al. Long noncoding RNA LINC01410 suppresses tumorigenesis and enhances radiosensitivity in neuroblastoma cells through regulating miR-545-3p/HK2 axis[J]. *Onco Targets and Therapy*, 2021, 14: 3225-3238.
- [18] 闫晓芳, 谢虹, 汤华. miR-3685 通过靶向 CTTN 抑制宫颈癌细胞的迁移、侵袭及生长 [J]. *天津医科大学学报*, 2020, 26(1):8-12.
- YAN Xiaofang, XIE Hong, TANG Hua. MiR-3685 inhibits migration, invasion and growth of cervical cancer cells by targeting CTTN [J]. *Journal of Tianjin Medical University*, 2020, 26(1):8-12.

收稿日期: 2022-05-03

修回日期: 2022-05-26