

胃癌根治性切除患者术前血清外泌体 miR-193a 和 miR-208b 水平表达及其对预后预测价值研究

阿不都外力·吾守尔, 李春兴, 何铁汉, 张文斌, 许新才, 陈 兵, 高 华

(新疆医科大学第一附属医院胃肠肿瘤外科, 乌鲁木齐 830054)

摘要: **目的** 探究胃癌 (gastric cancer, GC) 患者在根治性手术前血清外泌体微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -193a 和微小核糖核酸 (microRNA, miR) -208b 水平表达及其预后预测价值。**方法** 以新疆医科大学第一附属医院 2018 年 3 月 ~ 2020 年 3 月收治的 132 例 GC 根治性切除术患者为 GC 组, 同期 132 例体检健康者为对照组。收集对比患者临床病理资料。血清外泌体 miR-193a 和 miR-208b 相对表达水平的检测采用实时荧光定量 PCR (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 法, Pearson 法分析 miR-193a 和 miR-208b 的相关性。GC 患者术前血清外泌体 miR-193a, miR-208b 表达与术后患者预后相关性采用 Kaplan-Meier 法分析; 单因素及多因素 COX 回归分析患者预后的影响因素。**结果** GC 组外泌体 miR-208b 表达水平较对照组明显升高 (1.77 ± 0.14 vs 1.02 ± 0.01), miR-193a 表达水平明显降低 (0.52 ± 0.06 vs 1.01 ± 0.01), 差异具有统计学意义 ($t=92.551, 61.392$, 均 $P < 0.05$)。GC 患者术前 miR-193a 与 miR-208b 的表达水平呈负相关 ($r=-0.409, P < 0.05$)。患者中 TNM 分期为 I+II 期、无淋巴结转移、无远处转移的 miR-193a 低表达比例和 miR-208b 高表达比例明显低于 TNM 分期为 III+IV、有淋巴结转移、有远处转移患者, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.008, 4.397; 7.142, 4.688; 4.407, 5.189$, 均 $P < 0.05$)。miR-193a 低表达患者三年累积生存率 (30.43%) 显著低于高表达 (60.32%) 患者 ($\chi^2=17.861, P < 0.001$), miR-208b 高表达患者三年累积生存率 (27.14%) 低于低表达 (64.52%) 患者 ($\chi^2=16.340, P < 0.001$)。血清外泌体 miR-193a (HR=0.493, 95%CI: 0.323 ~ 0.753) 和 miR-208b 水平 (HR=2.697, 95%CI: 1.382 ~ 5.262) 是患者预后的独立影响因素 ($P < 0.05$)。**结论** 术前血清外泌体 miR-193a 水平降低, miR-208b 水平升高, 两者表达水平与 GC 根治性切除术患者的预后有关。

关键词: 外泌体; 微小核糖核酸 -193a; 微小核糖核酸 -208b; 胃癌根治性切除术

中图分类号: R735.2; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 02-051-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.010

Study on Preoperative Serum Exosomes miR-193a and miR-208b Levels Expression and Their Prognostic Predictive Value in Patients Undergoing Radical Gastrectomy for Gastric Cancer

ABUDUWAILI·Wushouer, LI Chunxing, HE Tiehan, ZHANG Wenbin, XU Xincan, CHEN Bing, GAO Hua

(Gastrointestinal Tumor Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

Abstract: Objective To investigate the expression levels and prognostic value of preoperative serum exosomes micro RNA(miR)-193a and micro RNA(miR)-208b in patients with gastric cancer (GC). **Methods** A total of 132 patients who underwent GC radical gastrectomy in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from March 2018 to March 2020 were regarded as the GC group, while 132 healthy individuals who underwent physical examination were selected as the control group. Their clinical and pathological data were collected and compared. The relative expression levels of miR-193a and miR-208b in serum exosomes were detected using quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) method. Pearson method was used to analyze the correlation between miR-193a and miR-208b. The correlation between the expression of miR-193a and miR-208b in preoperative serum exosomes of GC patients and postoperative prognosis was analyzed using Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate COX regression were applied to analyze the influencing factors of prognosis. **Results** The expression level of miR-208b in the serum exosomes of the GC group was higher than that of the control group

基金项目: 新疆医科大学第一附属医院“青年科研起航”专项基金项目 (序号 69): 关于胃泌素 17 (G-17) 血清学检测联合 HP 检测在社区无症状体检人群中筛查早期胃癌及其癌前病变的应用研究。

作者简介: 阿不都外力·吾守尔 (1969-), 男, 本科, 主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤相关研究, E-mail: aochamt@163.com。

通讯作者: 李春兴 (1987-), 男, 硕士研究生, 主要从事胃肠道肿瘤相关研究, E-mail: lcxzls19871226@126.com。

(1.77 ± 0.14 vs 1.02 ± 0.01), while the expression level of miR-193a was lower than that of the control group (0.52 ± 0.06 vs 1.01 ± 0.01), and the differences were statistically significant ($t=92.551, 61.392$, all $P<0.05$). The expression levels of miR-193a and miR-208b in GC patients before surgery were negatively correlated ($r=-0.409, P<0.05$). The low expression rate of miR-193a and high expression rate of miR-208b in patients with TNM stage I+II, no lymph node metastasis, and no distant metastasis were lower than those in patients with TNM stage III+IV, lymph node metastasis, and distant metastasis, and the differences were statistically significant ($\chi^2=5.008, 4.397; 7.142, 4.688; 4.407, 5.189$, all $P<0.05$). The 3-year cumulative survival rate of patients with low expression of miR-193a (30.43%) was lower than that of patients with high expression (60.32%) ($\chi^2=17.861, P<0.001$), while the 3-year cumulative survival rate of patients with high expression of miR-208b (27.14%) was lower than that of patients with low expression (64.52%) ($\chi^2=16.340, P<0.001$). The independent prognostic factors included serum levels of exosomes miR-193a (HR=0.493, 95%CI: 0.323~0.753) and miR-208b (HR=2.697, 95%CI: 1.382~5.262) (all $P<0.05$). **Conclusion** The preoperative serum miR-193a level in the exosomes was decreased and miR-208b level was increased, and their expression levels were related to the prognosis of patients undergoing GC radical gastrectomy.

Keywords: exosomes; miR-193a; miR-208b; gastric cancer radical gastrectomy

胃癌 (gastric cancer, GC) 是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其在恶性肿瘤中的发病率和死亡率高居前三^[1-2]。在临床实践中, 借助术前评估的指标和标志物来预测 GC 根治性切除术患者的预后变得越来越重要^[3]。外泌体是一类由细胞释放的纳米级膜囊泡, 其中含有丰富的微小核糖核酸 (microRNA, miRNA, miR), 且研究观测到 GC 的发生通常伴随着 miRNA 表达的紊乱, 术前血清中的外泌体 miRNA 可能具有预测 GC 根治性切除术患者预后的潜在价值^[4-7]。值得注意的是, 研究发现 miR-193a 和 miR-208b 是 miRNA 在多种恶性肿瘤中表达异常, 如非小细胞肺癌、肝癌、结直肠癌等, 且二者与 GC 的发病机制有关^[8-9]。但两者在预测 GC 根治性切除术患者预后方面的价值尚未见报道。因此本研究旨在探讨术前血清外泌体 miR-193a 和 miR-208b 表达及其在预测 GC 根治性切除术患者预后的价值, 为 GC 患者临床诊治和根治性切除术预后提供可靠预测指标。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2018年3月~2020年3月在新疆医科大学第一附属医院确诊进行治疗的 GC 根治性切除术前的患者 ($n=132$) 纳入 GC 组, 同期体检健康者纳入对照组 ($n=132$); 收集 GC 组患者临床病理资料, 包括年龄、性别、饮酒史、直径、肿瘤部位、TNM 分期、组织学分级、浸润深度、有无淋巴结转移和远处转移。纳入标准: ①患者经病理组织学确诊; ②收集外泌体前患者未进行过手术、化疗等治疗; ③患者所有资料齐全。排除标准: ①术前或术后随访时观察到存在第二恶性肿瘤者; ②存在自身免疫系统疾病、全身感染、并发严重器官障碍者。研究取得本院伦理委员会的批准。

1.2 仪器与试剂 qRT-PCR 仪 (ABI 7500 型, 美国赛默飞世尔科技公司); 外泌体提取试剂盒 (批号: C10110-2, 广州锐博生物技术有限公司);

Trizol 试剂 (批号: R21086, 上海源叶生物有限公司); 逆转录试剂盒 (批号: K1691, 美国赛默飞世尔科技公司)。

1.3 方法

1.3.1 外泌体的提取: 采集 GC 组患者术前3天和对照组体检当日静脉血 3 ml, 置于 -80°C 保存。2 500 r/min 离心 20min, 分离细胞残片。严格执行外泌体提取试剂盒说明书操作, 提取并鉴定外泌体。

1.3.2 qRT-PCR 法检测外泌体 miR-193a, miR-208b 表达水平: 执行 Trizol 试剂说明书步骤得到外泌体总 RNA, 使用逆转录试剂盒逆转录合成互补 DNA (complementation DNA, cDNA), 选择 U6 为内参, qRT-PCR 仪检测外泌体中 miR-193a, miR-208b 相对表达水平。引物通过设计软件进行设计, 由南京金斯瑞生物科技有限公司合成, 引物序列见表1。PCR 反应体系: PCR Master Mix $5\mu\text{l}$, $10\mu\text{mol/L}$ 上游引物 $0.5\mu\text{l}$, $10\mu\text{mol/L}$ 下游引物 $0.5\mu\text{l}$, cDNA 模板 $1\mu\text{l}$, 加双蒸水至 $20\mu\text{l}$; PCR 反应条件: 97.5°C 8min; 97.5°C 30s, 58°C 20s, 72°C 15s, 共 40 个循环。测试体系中, 各样品重复 3 次, 以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法计算 miR-193a, miR-208b 的相对表达量。

1.3.3 随访: 以 3 个月为间隔, 3 年为期限, 采用电话或复查方式对术后患者进行随访, 以患者复发时间或死亡时间或随访截止时间 (2023 年 3 月 31 日) 为终点, 生存时间记为就诊日期至终点日期。记录术后患者的情况, 所有患者无失访。患者复发或死亡认定为预后不良。

1.4 统计学分析 分析采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间数据比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量数据用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; Pearson 法对 GC 患者术前 miR-193a 和 miR-208b 的表达水平进行相关性分析; Kaplan-Meier 法分析

血清外泌体 miR-193a, miR-208b 表达与术后患者预后相关性; 单因素及多因素 COX 回归分析影响

GC 根治性切除术患者预后的影响因素。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

表 1 引物序列		
基因	上游引物	下游引物
miR-193a	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'	5'-CTAGATCATCTCGCCCGCAAAGACCCA-3'
miR-208b	5'-GCGCGATAAGACGAACAAAA-3'	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'

2 结果

2.1 比较 GC 组术前与正常组间 miR-193a 和 miR-208b 的表达水平差异及二者水平相关性 与对照组比较, GC 组外泌体 miR-208b 表达水平显著升高 (1.77 ± 0.14 vs 1.02 ± 0.01), miR-193a 表达水平显著降低 (0.52 ± 0.06 vs 1.01 ± 0.01), 差异具有统计学意义 (t = 61.392, 92.551, 均 P < 0.05)。Pearson 法分析结果显示 GC 患者术前 miR-193a 与 miR-208b 的表达水平呈负相关 (r = -0.409, P < 0.001)。

2.2 GC 患者术前 miR-193a 和 miR-208b 的表达水平

与临床病理特征关系 见表 2。以血清外泌体 miR-193a, miR-208b 均值为 0.52 和 1.77 为界, 划分为 miR-193a 低表达 (n = 69), miR-193a 高表达 (n = 63) 和 miR-208b 低表达 (n = 62), miR-208b 高表达 (n = 70)。TNM 分期为 III+IV、有淋巴结转移、有远处转移的患者 miR-193a 低表达比例显著高于 TNM 分期为 I+II 期、无淋巴结转移、无远处转移患者中其比例 (均 P < 0.05); TNM 分期为 III+IV 期、有淋巴结转移、有远处转移的患者 miR-208b 高表达比例显著高于 TNM 分期为 I+II 期、无淋巴结转移、无远处转移患者中其比例 (均 P < 0.05)。

表 2 术前外泌体 miR-193a 和 miR-208b 与临床病理特征关系 [n (%)]

类别	n	miR-193a		χ^2	p	miR-208b		χ^2	p
		低表达	高表达			低表达	高表达		
年龄 (岁)	<60	34	18 (52.94)	0.008	0.928	15 (44.12)	19 (55.88)	0.150	0.699
	≥ 60	98	51 (52.04)			47 (47.96)	51 (52.04)		
性别	男	68	36 (52.94)	0.025	0.874	33 (48.53)	35 (51.47)	0.137	0.711
	女	64	33 (51.56)			29 (45.31)	35 (54.69)		
饮酒史	有	73	40 (54.79)	0.416	0.519	29 (39.73)	44 (60.27)	3.440	0.064
	无	59	29 (49.15)			33 (55.93)	26 (44.07)		
肿瘤直径 (cm)	<3	62	28 (45.16)	2.370	0.124	33 (53.23)	29 (46.77)	1.837	0.175
	≥ 5	70	41 (58.57)			29 (41.43)	41 (58.57)		
肿瘤部位	贲门或胃底	22	12 (54.55)	1.059	0.589	9 (40.91)	13 (59.09)	0.675	0.713
	胃窦	61	29 (47.54)			28 (45.90)	33 (54.10)		
	胃体	49	28 (57.14)			25 (51.02)	24 (48.98)		
TNM 分期	I+II	79	35 (44.30)	5.008	0.025	43 (54.43)	36 (45.57)	4.397	0.036
	III+IV	53	34 (64.15)			19 (35.85)	34 (64.15)		
组织学分级	I 级	16	9 (56.25)	0.501	0.905	6 (7.52)	10 (8.48)	0.664	0.717
	II 级	73	37 (50.68)			35 (34.29)	38 (38.71)		
	III 级	43	23 (53.49)			21 (20.20)	22 (22.80)		
浸润深度	黏膜下层	68	40 (58.82)	2.412	0.120	29 (42.65)	39 (57.35)	1.052	0.305
	黏膜层	64	29 (45.31)			33 (51.56)	31 (48.44)		
淋巴结转移	有	60	39 (65.00)	7.142	0.008	22 (36.67)	38 (63.33)	4.688	0.030
	无	72	30 (41.67)			40 (55.56)	32 (44.44)		
远处转移	有	65	40 (61.54)	4.407	0.036	24 (36.92)	41 (63.08)	5.189	0.023
	无	67	29 (43.28)			38 (56.72)	29 (43.28)		

2.3 GC 患者术前 miR-193a 和 miR-208b 的表达水平与患者预后的关系 Kaplan-Meier 法结果见图 1, 图 2。GC 患者术前 miR-193a 高表达水平患者三

年累积生存率 (60.32%, 38/25) 高于低表达患者 (30.43%, 21/48); miR-208b 低表达水平患者三年累积生存率 (64.52%, 40/22) 高于高表达患者

(27.14%, 19/51), 差异均有统计学意义($\chi^2=17.861$, 16.340, 均 $P<0.001$)。

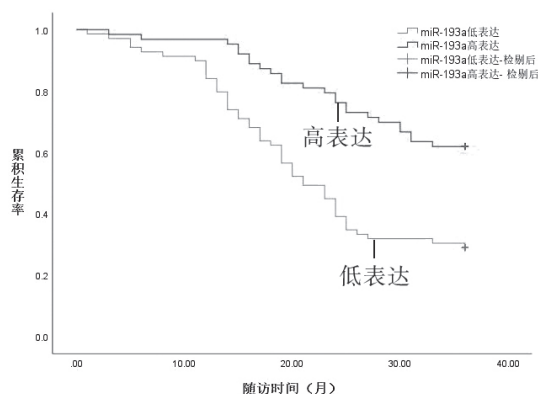


图1 GC患者术前外泌体 miR-193a 的表达水平与累积生存率关系

2.4 单因素和多因素 COX 回归分析各指标与患者术后预后关系 见表3。以患者预后情况作为因变量(预后良好=0, 预后不良=1), 以患者年龄、性别、饮酒史、肿瘤直径、肿瘤部位、TNM 分期、组织学分级、浸润深度、淋巴结转移、远处转移、miR-193a 和 miR-208b 指标作为自变量, 进行单因

素 COX 回归分析, 结果 TNM 分期、淋巴结转移、远处转移、血清外泌体 miR-193a 和 miR-208b 是影响患者预后的影响因素($P<0.05$)。将单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量, 进一步进行多因素 COX 回归分析, 结果血清外泌体 miR-193a 和 miR-208b 为患者预后的独立影响因素($P<0.05$)。

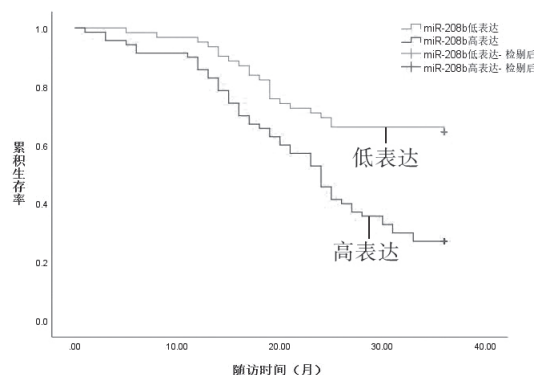


图2 GC患者术前外泌体 miR-208b 的表达水平与累积生存率关系

表3 单因素和多因素 COX 回归分析各指标与患者术后预后关系

因素	单因素分析				多因素分析			
	SE	HR	95%CI	P	SE	HR	95%CI	P
年龄	0.551	0.468	0.159~1.378	0.168	-	-	-	-
性别	0.684	0.526	0.138~2.010	0.348	-	-	-	-
饮酒史	0.473	1.218	0.482~3.078	0.677	-	-	-	-
肿瘤直径	0.496	1.326	0.502~3.505	0.569	-	-	-	-
肿瘤部位	0.387	2.074	0.971~4.428	0.059	-	-	-	-
TNM 分期	0.225	1.731	1.114~2.690	0.015	0.525	1.531	0.547~4.284	0.417
组织学分级	0.461	1.947	0.789~4.806	0.148	-	-	-	-
浸润深度	0.579	2.318	0.745~7.211	0.147	-	-	-	-
淋巴结转移	0.371	3.154	1.524~6.526	0.002	0.663	2.743	0.748~10.060	0.128
远处转移	0.253	2.127	1.295~3.492	0.003	0.615	1.177	0.353~3.929	0.791
miR-193a	0.323	0.417	0.221~0.785	0.007	0.216	0.493	0.323~0.753	0.001
miR-208b	0.274	2.648	1.548~4.531	0.000	0.341	2.697	1.382~5.262	0.004

3 讨论

胃癌(GC)作为常见的恶性肿瘤, 预后普遍较差, 具有高复发和高死亡率, 有报道显示我国每年因GC死亡人数可达30万^[10]。目前, 尽管GC的研究已经取得了显著的进展, 但在预测根治性切除术后的预后方面仍存在许多不足。因此寻找有效的生物标志物用于预测患者根治性切除术后的预后具有重要意义。

外泌体是一种直径约30~150 nm的囊泡结构,

由细胞内质膜形成, 包含多种生物活性分子, 如蛋白质、脂质、核酸(包括miRNA)等^[11]。近年来研究发现, 外泌体中miRNA在细胞间的信号传递中发挥着重要作用, 参与了许多病理生理过程, 包括肿瘤的发生、发展、转移和耐药等^[12]。因此, 外泌体中的miRNA作为潜在的生物标志物在肿瘤的诊断和预后评估中具有较高的研究价值。其中, miR-193a在多种癌症中的异常表达已得到广泛关注。研究发现, miR-193a在肿瘤中下调可能与疾病

发病密切相关。BHARAMBE 等^[13]人研究表明, miR-193a 可以抑制 MYC 活性, 其表达的增加在 MYC 扩增的三组髓母细胞瘤中具有肿瘤抑制作用。WANG 等^[14]也发现 miR-193a 可直接与表皮生长因子受体 mRNA 的 3'-UTR 结合, 从而使其下调, 促进肺癌细胞凋亡。另外, 研究显示 miR-193a 的转录抑制可能引起 YWHAZ 的过表达进而导致 GC 肿瘤进展, 且 miR-193a 可通过上调细胞周期素依赖性激酶 8 (cyclin dependent kinase 8, CDK8) 促进胃癌细胞活力、迁移和侵袭, 加速肿瘤形成, 并通过抑制细胞凋亡相关蛋白表达减弱细胞凋亡^[15-16]; PAN 等^[9]也研究证明 miR-193a 在胃癌组织和细胞中下调, miR-193a 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路抑制胃癌细胞增殖、侵袭及上皮到间充质转化能力, 并能抑制体内胃癌肿瘤的正常, 且 miR-193a 低表达预示着胃癌患者五年总生存率较差。也有研究表示 miR-193 家族 miR-193a-3p, miR-193b-5p 等与肿瘤患者的预后相关^[17]。但目前, 缺少关注术前血清外泌体 miR-193a 预测 GC 根治性切除术患者预后的研究。本研究发现 GC 患者血清外泌体中 miR-193a 的表达水平显著降低, 与前人的研究结果相似^[15-16], 且 miR-193a 的表达水平与 TNM 分期、淋巴结转移和远处转移有关, 这表明 miR-193a 可能与 GC 的发生和发展密切相关, 推测 miR-193a 在 GC 中可能具有潜在的肿瘤抑制作用, miR-193a 表达降低可能通过调控其靶基因促进癌细胞增殖和侵袭, 并促进癌细胞间充质转化能力进而促进肿瘤的发生发展。进一步通过预后分析发现 miR-193a 的表达水平与 GC 患者的预后密切相关, miR-193a 高表达水平的患者的三年累积生存率明显高于低表达水平的患者, 这进一步支持了其作为预后评估指标的潜力。

miR-208b 可通过与靶基因的结合调节心脏肌肉细胞的生长、增殖和功能, 从而在心血管疾病的发展中发挥重要的调控作用^[18]。其表达水平在不同疾病中呈现明显的变化。研究发现, miR-208b 在心肌肥厚、心力衰竭等心血管疾病中被过度表达^[19]。此外, miR-208b 还参与调控肿瘤的发展和进展。miR-208b 的表达在结直肠癌中明显上调, 并与肿瘤的增殖、侵袭和转移等生物学行为相关^[8]。另有研究显示 miR-208b 在非小细胞肺癌患者肿瘤组织中下调, 上调 miR-208b 能抑制非小细胞肺癌细胞增殖、迁移和侵袭, 推测 miR-208b 在不同的肿瘤患者中表达不同^[20]。目前尚未有研究关注 miR-208b 在 GC 术前外泌体的表达及与预后的关系。在本研究中, GC 患者血清外泌体中 miR-208b 的表达水平显著升高, 提示其可能具有促进 GC 细胞增殖的作用。同时, miR-208b 的表达水平与 TNM 分期、淋巴结转

移和远处转移有关, 这进一步支持了 miR-208b 可能参与 GC 的发生和发展。推测 miR-208b 表达升高可能会促进 GC 细胞增殖、迁移和侵袭, 进而促进 GC 的发展。此外, 通过生存曲线发现 miR-208b 的表达水平与 GC 患者的预后有关, miR-208b 低表达水平的患者三年累积生存率明显高于高表达水平的患者。

本研究还发现, GC 患者术前血清外泌体 miR-193a 和 miR-208b 的表达水平呈负相关, 这可能是由于它们在 GC 发生和发展中发挥了不同的作用, miR-193a 可能抑制肿瘤发展, 而 miR-208b 可促进肿瘤发展。此外, 单因素及多因素 COX 回归分析确认 miR-193a 和 miR-208b 的表达水平都是 GC 患者预后的独立影响因素, 这表明 miR-193a 和 miR-208b 的表达水平可能对 GC 患者的治疗策略选择和预后评估具有重要的指导意义。提示 miR-193a 和 miR-208b 也可能作为新的治疗靶点, 通过恢复 miR-193a 表达水平或抑制 miR-208b 表达来缓解 GC 的发展改善患者预后。

综上所述, 本研究揭示了术前血清外泌体 miR-193a 和 miR-208b 的表达水平与 GC 的临床特征和预后的关联, 这不仅有助于更深入地理解 GC 的发病机制, 也为 GC 的早期诊断和治疗提供了新的可能性和方向。然而, 本研究还有一些局限性, 比如样本量相对较少, 无法覆盖所有的 GC 患者, 因此, 本研究结果需要在更大的样本量上进行验证。此外, 仍需要进一步探究 miR-193a 和 miR-208b 在 GC 中的具体作用机制, 以期找到更有效的治疗靶点。

参考文献:

- [1] 李国新. 胃癌外科 2021 年研究进展及学科展望 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(1): 15-21.
LI Guoxin. Research progress and prospect of gastric cancer surgery in 2021 [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2022, 25(1): 15-21.
- [2] JAFARI E, SAFINEJAD S, DABIRI S, et al. Study of the relationship between MMP-2 and MMP-9 and Her2/neu overexpression in gastric cancer: clinicopathological correlations [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2021, 22(3): 811-817.
- [3] WU Ting, WANG Chunhua, WANG Wei, et al. Association of preoperative and postoperative CA72-4 with gastric cancer outcome [J]. Journal of Surgical Oncology, 2021, 123(8): 1699-1707.
- [4] 武伦, 汤志刚, 李生伟, 等. 外泌体 miRNA 在肿瘤进展中的作用及其可能机制 [J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(9): 908-912.
WU Lun, TANG Zhigang, LI Shengwei, et al. Role of exosomal miRNA in tumor progression and its possible mechanism [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2021, 29(9): 908-912.
- [5] 莫灼锚, 李攀, 陈秋霞, 等. 基于外泌体 miRNA 测

- 序探讨肝癌在脾虚状态下转移增强机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(12): 1476-1483.
- MO Zhuomao, LI Pan, CHEN Qiuxia, et al. Exploring the mechanism of enhanced metastasis of hepatocellular carcinoma in pi-deficiency state based on exosome miRNA sequencing[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2022, 42(12): 1476-1483.
- [6] QIU Shengkui, XIE Li, LU Chen, et al. Gastric cancer-derived exosomal miR-519a-3p promotes liver metastasis by inducing intrahepatic M2-like macrophage-mediated angiogenesis[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2022, 41(1): 296.
- [7] HAN Li, ZHANG Xiaoying, WANG Aimin, et al. A dual-circular RNA signature as a non-invasive diagnostic biomarker for gastric cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2020, 10(1): 184.
- [8] PAN Xuemei, ZHAO Ting, MU Saisai, et al. MiR-193a directly targets PSEN1 and inhibits gastric cancer cell growth, the activation of PI3K/Akt signaling pathway, and the epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Journal of Oncology, 2021, 2021: 2804478.
- [9] NING Tao, LI Jialu, HE Yi, et al. Exosomal miR-208b related with oxaliplatin resistance promotes Treg expansion in colorectal cancer[J]. Molecular Therapy, 2021, 29(9): 2723-2736.
- [10] 郝美玲, 张秀芬, 李子鑫, 等. 胃癌组织中 MLH1, MSH2, MSH6 和 PMS2 表达及与临床病理特征和预后的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(2): 48-51, 62.
- HAO Meiling, ZHANG Xiufen, LI Zixin, et al. Correlation between the expression of MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 and clinicopathological features and prognosis in gastric cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(2): 48-51, 62.
- [11] 李柠岑, 吕中茜, 陈泽林, 等. 外泌体在针刺穴位物理信息向化学信息转化中的作用探讨[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 6087-6090.
- LI Ningcen, LÜ Zhongqian, CHEN Zelin, et al. Discussion on the role of exosomes in the transformation from physical information to chemical information in acupuncture point area[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2022, 37(10): 6087-6090.
- [12] 张帆, 李泽东, 彭禹, 等. 基于血清 miRNA 表达数据的胰腺癌诊断决策树构建[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(2): 211-218.
- ZHANG Fan, LI Zedong, PENG Yu, et al. Construction of decision tree for diagnosis of pancreatic cancer based on serum miRNA expression data[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(2): 211-218.
- [13] BHARAMBE H S, JOSHI A, YOGI K, et al. Restoration of miR-193a expression is tumor-suppressive in MYC amplified group 3 medulloblastoma[J]. Acta Neuropathologica Communications, 2020, 8(1): 70.
- [14] WANG Wei, SHEN Xiabo, JIA Wei, et al. The p53/miR193a/EGFR feedback loop function as a driving force for non-small cell lung carcinoma tumorigenesis[J]. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2019, 11: 1758835919850665.
- [15] WEI Kuoliang, CHOU Jianliang, CHEN Yinchun, et al. Epigenetic silencing of STAT3-targeted miR-193a, by constitutive activation of JAK/STAT signaling, leads to tumor progression through overexpression of YWHAZ in gastric cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 575667.
- [16] SUN Hui, YAN Jihong, TIAN Guangyu, et al. LINC01224 accelerates malignant transformation via miR-193a-5p/CDK8 axis in gastric cancer[J]. Cancer Medicine, 2021, 10(4): 1377-1393.
- [17] KHORDADMEHR M, SHAHBAZI R, SADREDDINI S, et al. MiR-193: a new weapon against cancer[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(10): 16861-16872.
- [18] WANG Zhuoran, YANG Yuqiao, XIONG Wei, et al. Dexmedetomidine protects H9C2 against hypoxia/reoxygenation injury through miR208b-3p/Med13/Wnt signaling pathway axis[J]. Biomedecine & Pharmacotherapie, 2020, 125: 110001.
- [19] 范才清, 王彦兮, 张宝峰. 慢性心力衰竭患者血清 miR-208a 和 miR-302b 表达与心室重构及预后的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(4): 456-459, 465.
- FAN Caiqing, WANG Yanxi, ZHANG Baofeng. Relationship among expressions of serum miR-208a and miR-302b, ventricular remodeling and prognosis in patients with chronic heart failure[J]. Chinese Journal of Evidence-Bases Cardiovascular Medicine, 2023, 15(4): 456-459, 465.
- [20] MA Jun, TONG Hongfeng, LIN Jiehuan, et al. MiR-208b-5p inhibits invasion of non-small cell lung cancer through the STAT3 pathway by targeting interleukin-9[J]. Oncology Letters, 2020, 20(1): 299-307.
- 收稿日期: 2023-08-30
修回日期: 2023-12-13

欢迎来稿 欢迎订阅