

子宫内膜癌组织中 dMMR 蛋白和 miRNA Let-7 表达水平及临床价值的研究

张亚军^a, 刘裴丽^b, 江月^a, 闫莉^a, 陈云云^a, 蒋欣^a, 孟凡菲^b

(连云港市妇幼保健院 a 病理科; b 妇科, 江苏连云港 222000)

摘要: 目的 探讨子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 中微小 RNA Let-7 (miRNA Let-7) 表达水平与 DNA 错配修复 (DNA mismatch repair, dMMR) 蛋白表达缺失的关系及意义。方法 选取 2016 年 5 月~2022 年 12 月在江苏省连云港市妇幼保健院行根治性手术切除的子宫内膜癌患者 74 例, 分别用免疫组织化学法检测 dMMR 蛋白 (包括 MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) 的表达、实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测 miRNA Let-7 的相对表达量, 按照 dMMR 蛋白表达情况, 将 EC 患者分为表达完整组 ($n=43$) 和表达缺失组 ($n=31$), 采用 Logistic 多因素回归分析与 dMMR 蛋白缺失相关的危险因素、绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估相关因素的预测价值。结果 74 例 EC 病例中, miRNA Let-7 的表达水平在肌层浸润 $< 1/2$ 组显著高于肌层浸润 $\geq 1/2$ 组, 差异具有统计学意义 ($t=1.79, P=0.04$); dMMR 蛋白表达的缺失率为 41.89%, 且年龄 < 55 岁组和 miRNA Let-7 低表达组 (< 0.715) 患者中的 dMMR 蛋白缺失率高于 ≥ 55 岁组和 miRNA Let-7 高表达组 (≥ 0.715), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=3.92, 4.50$, 均 $P < 0.05$); Logistic 多因素回归分析结果显示 miRNA Let-7 表达水平是发生 dMMR 表达缺失的独立危险因素 ($P=0.012$); Spearman 相关分析表明, miRNA Let-7 的表达水平与 dMMR 蛋白缺失呈明显负相关 ($r=-0.247, P=0.034$); ROC 曲线分析结果显示, miRNA Let-7 表达水平对于预测 EC 患者中发生 dMMR 蛋白的缺失具有一定的价值, 其 AUC 为 0.737, 最佳临界值为 0.77, 敏感度和特异度分别为 0.651, 0.806。结论 子宫内膜癌患者中 miRNA Let-7 的表达水平与 dMMR 蛋白缺失具有相关性, 也是发生 dMMR 蛋白缺失的危险因素, 有望为预测 dMMR 的表达缺失提供帮助。

关键词: 子宫内膜癌; 林奇综合征; DNA 错配修复蛋白; 微小 RNA Let-7

中图分类号: R737.33; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 03-048-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.008

Expression Level and Clinical Value of dMMR Proteins and miRNA Let-7 in Endometrial Carcinoma Tissue

ZHANG Yajun^a, LIU Peili^b, JIANG Yue^a, YAN Li^a, CHEN Yunyun^a, JIANG Xin^a, MENG Fanfei^b

(a. Department of Pathology; b. Department of Gynecology, Lianyungang Maternal and Child Health Hospital, Jiangsu Lianyungang 222000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression level of miRNA Let-7 and the deletion of DNA mismatch repair (dMMR) proteins in endometrial carcinoma (EC). **Methods** A total of 74 patients with EC who underwent radical surgery at Lianyungang Maternal and Child Health Hospital in Jiangsu Province from May 2016 to December 2022 were selected. Immunohistochemistry was used to detect the expression of dMMR proteins (including MLH1, PMS2, MSH2, and MSH6), while real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was performed to measure the relative expression level of miRNA Let-7. According to the expression of dMMR proteins, EC patients were divided into the complete expression group ($n=43$) and the absent expression group ($n=31$). Logistic multivariate regression analysis was conducted to identify risk factors associated with dMMR protein deficiency, and receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the predictive value of relevant factors. **Results** In 74 cases of EC, the expression level of miRNA Let-7 was higher in the myographic infiltration $< 1/2$ group than in the myographic infiltration $\geq 1/2$ group, and the difference was significant ($t=1.79, P=0.04$). The deletion rate of dMMR protein expression was 41.89%, the deletion rate in patients aged < 55 years and miRNA Let-7 low expression group (< 0.715) were higher than those in ≥ 55 years and miRNA Let-7 high expression group (≥ 0.715), with significant differences ($\chi^2=3.92, 4.50$, all $P < 0.05$). Logistic regression analysis revealed that miRNA Let-7 expression

基金项目: 江苏省连云港市卫生计生科技项目 (编号: ZD202005)。

作者简介: 张亚军 (1979-), 男, 硕士研究生, 副主任技师, 主要从事妇科肿瘤与分子病理研究, E-mail: 55084970@qq.com。

通讯作者: 孟凡菲 (1980-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事临床妇产科学方面研究, E-mail: 28513572@qq.com。

level was an independent risk factor for dMMR expression deletion ($P=0.012$). Spearman correlation analysis demonstrated a negative correlation between miRNA Let-7 expression level and dMMR protein deletion ($r=-0.247$, $P=0.034$). ROC curve analysis indicated that the expression level of miRNA Let-7 had a certain predictive value for dMMR protein deletion in EC patients, with an AUC of 0.737, an optimal critical value of 0.77, a sensitivity and a specificity of 0.651 and 0.806, respectively.

Conclusion The expression level of miRNA Let-7 was correlated with the deletion of dMMR proteins in patients diagnosed with EC. Moreover, it served as a potential risk factor for dMMR protein deficiency. It may offer valuable insights into predicting dMMR expression deletion.

Keywords: endometrial carcinoma; Lynch syndrome; DNA mismatch repair proteins; miRNA Let-7

子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 是女性常见的恶性肿瘤, 遗传学改变是其发生的重要诱因, 而遗传因素中以林奇综合征 (Lynch syndrome, LS) 最为常见, LS 女性患者中终身发生 EC 的几率可高达 60%^[1] (即 Lynch 综合征相关性子宫内膜癌, LS-EC), 因此有效的 LS 筛查手段对防治 EC 具有积极意义。LS 的产生与 DNA 错配修复 (DNA mismatch repair, dMMR) 基因突变有关, 通过免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 检测 dMMR 蛋白可筛查出 LS 的高危患者, 是目前常用的 LS-EC 初筛方式^[2]。但在不同报道中 dMMR 蛋白的表达情况差别很大, 章艳斐等^[3]发现 EC 中 dMMR 蛋白缺失率为 17.24%, 而在杨凤泊等^[4]研究中 EC 患者的 dMMR 缺失率为 40.6%, 可见不同实验室 IHC 检测的敏感度和特异度很不一致, 因此我们认为 IHC 这一初筛方式尚需改进。Let-7 家族是目前较为研究者关注的 miRNA 家族之一, 与多种肿瘤的发生、发展有关^[5-7]。有研究^[8]发现 miRNA Let-7 在子宫内膜癌病例中呈低表达, 此外其表达水平在胰腺癌、糖尿病的研究中也表现出较高的预测价值^[9-10]。但关于 EC 病例中 miRNA Let-7 与 dMMR 蛋白关系的研究鲜有报道, 故本研究通过分析 EC 不同临床特征中 miRNA Let-7 和 dMMR 蛋白的表达情况, 探讨与 dMMR 蛋白缺失相关的危险因素, 为进一步改进 LS-EC 的筛选策略和技术提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 5 月 ~ 2022 年 12 月在江苏省连云港市妇幼保健院行根治性手术切除的子宫内膜癌患者 74 例, 中位年龄 55(36~72) 岁, 所有病例均经病理医师确诊, 标本由中性福尔马林固定、石蜡包埋。研究对象纳入标准: ①术前无其它恶性肿瘤, 且未接受放化疗; ②术后经病理确诊为原发性子宫内膜癌, 且临床和病理资料齐全; ③无严重术后并发症。排除标准: ①未能明确为原发性子宫内膜癌; ②曾患有其他恶性肿瘤或接受过放化疗; ③伴有可能影响研究结论的其他严重疾病。本研究已获得我院医学伦理委员会批准 (伦理审查编号: LYG-ME202019), 并经患者知情同意。

1.2 仪器与试剂 荧光定量 PCR 仪 (Bio-rad 公司, CFX Connect); 超微量分光光度计 (Thermo 公司, NanoDrop2000); 兔抗人单克隆 dMMR 蛋白相关抗体 [包括以下四种^[11]: MLH1 (ZM-0154), MSH2 (ZA-0622), MSH6 (ZA-0541), PMS2 (ZA-0542)] (北京中杉金桥生物公司); 即用型 SABC-POD 免疫组织化学试剂盒 (SA1022), DAB 底物显色试剂盒 (AR1022, 武汉博士德公司); miRNAprep Pure FFPE Kit 试剂盒 (DP171207, TIANGEN 公司); 反转录试剂盒 (G3330, Thermo 公司); 2×Master Mix 试剂盒 (G3320, Roche 公司); PCR 引物由上海生工生物公司合成。

1.3 方法

1.3.1 dMMR 蛋白的 IHC 染色与判读: 选取病变典型部位的蜡块 (4 μm 厚), 根据 SABC-POD 试剂盒说明书进行免疫组织化学染色。dMMR 蛋白的表达判定: 肿瘤细胞核中出现棕褐色染色即为阳性, 无染色为阴性; MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 全部为阳性表达时为 dMMR 蛋白表达完整; 当 MLH1, PMS2、MSH2, MSH6 中 1 个或多个蛋白呈阴性表达时, 说明 dMMR 蛋白表达缺失; 并由此将 EC 患者分为表达完整组和表达缺失组。

1.3.2 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测 miRNA Let-7 表达: 按照 miRNAprep Pure FFPE Kit 试剂盒说明书操作, 提取 EC 石蜡组织中的总 RNA; 用反转录试剂盒将 RNA 逆转录成 cDNA; 采用荧光定量 PCR 仪进行 qRT-PCR 检测, 扩增条件: 95℃ 10min, 95℃ 15s, 60℃ 30s, 共 40 个循环; 以 U6 作为内参; microRNA Let-7 的上游引物序列: 5' - ACACTCCAGCTGGGTGAGGTAGTAG-GTTGT - 3', 下游引物序列 5' - TGGTGTCGTG-GAGTCG - 3'; 最后采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miRNA Let-7 的相对表达量。

1.4 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 计量资料 (miRNA Let-7 相对表达量) 用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验分析; 计数资料以例数 (n) 表示, 采用卡方检验分析; 内膜癌中发生 dMMR 蛋白表达缺失的危险因素采用 Logistic 回归分析, 通过逐步后退法对变量进行筛

选; Spearman 相关分析危险因素与 dMMR 表达缺失的相关性, 并绘制 ROC 曲线分析相关危险因素对 dMMR 表达缺失的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 miRNA Let-7 表达水平与患者临床病理特征的关系 见表 1。74 例 EC 病例中, miRNA Let-7 的

中位表达水平为 0.715, 其表达水平在患者年龄、临床分期、组织学级别、肿瘤直径以及淋巴结转移等分组之间的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 肌层浸润 $< 1/2$ 组患者中 miRNA Let-7 的表达水平显著高于肌层浸润 $\geq 1/2$ 组, 差异具有统计学意义 ($t=1.79, P=0.04$)。

表 1 miRNA Let-7 的表达与子宫内膜癌患者临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

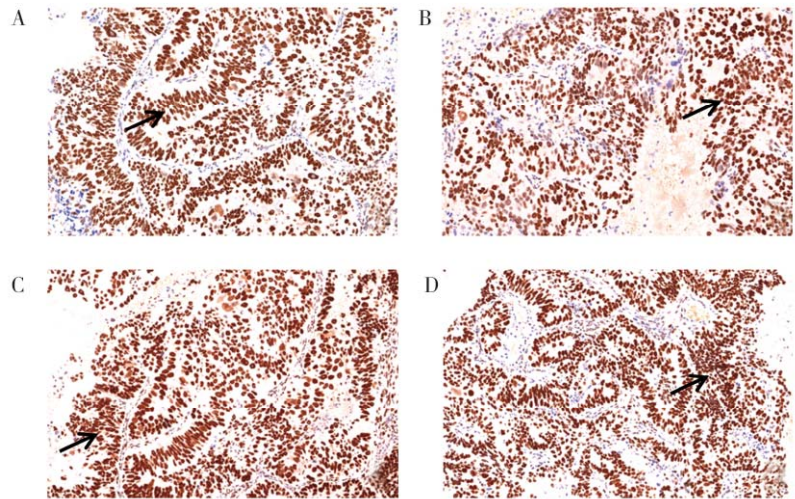
类 别	<i>n</i>	miRNA Let-7	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄 (岁)	< 55	1.02 ± 1.00	1.38	0.09
	≥ 55	0.75 ± 0.68		
临床分期	I 期	0.90 ± 1.08	0.20	0.42
	II ~ III 期	0.85 ± 0.72		
组织学分级	高分化	0.89 ± 0.85	0.20	0.42
	中 - 低分化	0.85 ± 0.85		
肌层浸润	$< 1/2$ 肌层	1.05 ± 1.00	1.79	0.04
	$\geq 1/2$ 肌层	0.66 ± 0.42		
肿块直径 (cm)	< 1.5	0.93 ± 0.91	1.35	0.09
	≥ 1.5	0.69 ± 0.61		
淋巴结	无转移	0.96 ± 1.14	0.31	0.38
	有转移	0.85 ± 0.79		

2.2 子宫内膜癌中 dMMR 表达缺失与子宫内膜癌临床病理特征的关系分析 见表 2。dMMR 蛋白 (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) 阳性表达可见肿瘤细胞核出现棕褐色染色, 见图 1; 74 例 EC 患者中 dMMR 蛋白表达缺失 31 例, 缺失率为 41.89%, 其表达情况在临床分期、组织学级别、肌

层浸润深度、肿瘤直径以及淋巴结转移分组之间的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 年龄 < 55 岁组和 miRNA Let-7 低表达组患者的 dMMR 蛋白表达缺失率分别高于 ≥ 55 岁组和 miRNA Let-7 高表达组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$);

表 2 子宫内膜癌中 dMMR 表达缺失与子宫内膜癌临床病理特征的关系分析 (*n*)

类 别	<i>n</i>	dMMR		χ^2	<i>P</i>
		表达完整组	表达缺失组		
年龄 (岁)	< 55	15	18	3.92	0.048
	≥ 55	28	13		
临床分期	I 期	26	25	3.42	0.06
	II ~ III 期	17	6		
组织学分级	高分化	18	14	0.08	0.78
	中 - 低分化	25	17		
肌层浸润	$< 1/2$ 肌层	31	23	0.04	0.84
	$\geq 1/2$ 肌层	12	8		
肿块直径 (cm)	< 1.5	17	17	1.70	0.19
	≥ 1.5	26	14		
淋巴结	无转移	37	26	0.01	0.94
	有转移	6	5		
miRNA Let-7	低表达组 (< 0.715)	17	20	4.50	0.03
	高表达组 (≥ 0.715)	26	11		



注：→所示为肿瘤细胞核阳性表达；A.MLH1；B.PMS2；C.MSH2；D.MSH6。

图1 子宫内膜癌组织中 dMMR 蛋白的阳性表达情况 (SABC × 400)

2.3 子宫内膜癌中发生 dMMR 表达缺失的 Logistic 多因素回归分析 见表3。以是否发生 dMMR 蛋白缺失为因变量 (是=1, 否=0), 将单因素分析筛选出的年龄 (< 55 岁=0, ≥ 55 岁=1)、miRNA

Let-7 表达水平 (< 0.715=0, ≥ 0.715=1) 作为自变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示 miRNA Let-7 表达水平是发生 dMMR 表达缺失的独立危险因素 ($P=0.012$)。

表3 影响子宫内膜癌中 dMMR 表达缺失的 logistic 多因素回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	Exp (β)	95%CI
年龄	0.963	0.543	3.140	0.076	2.619	0.90 ~ 7.595
miRNA Let-7	1.401	0.559	6.284	0.012	4.060	1.358 ~ 12.141

2.4 miRNA Let-7 对于预测 dMMR 表达缺失的价值 见图2。Spearman 相关分析表明, 子宫内膜癌病例中 miRNA Let-7 的表达水平与 dMMR 蛋白缺失呈明显负相关 ($r=-0.247$, $P=0.034$) ; ROC 曲线分析显示, miRNA Let-7 表达水平对于预测 EC 患者发生 dMMR 蛋白的缺失具有一定价值, 其 AUC 为 0.737, 最佳临界值为 0.77, 敏感度和特异度分别为 0.651, 0.806。

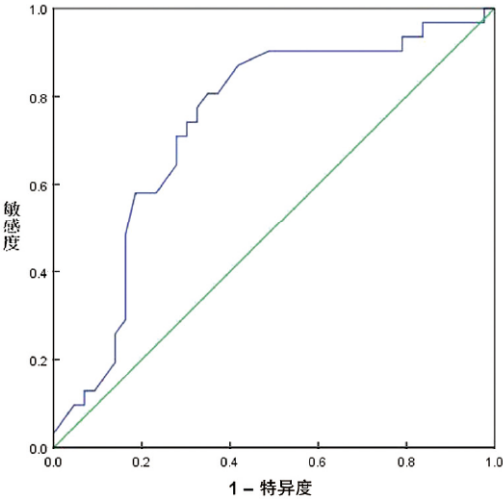


图2 miRNA Let-7 预测 dMMR 蛋白表达缺失的 ROC 曲线

3 讨论

MicroRNAs (miRNAs) 是一组内源性的非编码单链 RNA, 在人体的不同肿瘤中扮演着癌基因或抑癌基因的角色^[12], 其表达水平及与临床病理特征间的关系有助于肿瘤的诊治^[13]。miRNA Let-7 家族是 miRNAs 中研究较为广泛的一员, 可在肺癌、乳腺癌和子宫内膜癌等多种肿瘤中发挥作用^[14-15], 对免疫反应、肿瘤等疾病的调控起着关键作用^[5-6]。在肾脏透明细胞肿瘤中 Let-7i 可通过下调肿瘤抑制基因 - 透明质酸结合蛋白 4 抗体的表达, 对肿瘤细胞的增殖和侵袭发挥促进作用^[16], 而在膀胱癌的研究中, 邹震海等^[17]发现 miRNA-let-7g-3p 可通过调控高迁移率族蛋白 B2 (HMGB2) 基因进而抑制肿瘤细胞的生物行为, 可见在不同病变中 miRNA Let-7 家族发挥的作用并不一样。此外, 龙玲艳等^[18]发现 miR-let-7b 在宫颈癌中表达较低, 其表达水平有助于对病变进展和预后的判断。董玉科等^[19]也发现 Let-7a 的表达水平在喉癌组织中异常降低, 并与患者的临床特征密切相关, ROC 曲线分析认为其可作为预判肿瘤病情的敏感指标。而在本次研究中, 我们发现 miRNA Let-7 表达水平与肿瘤的肌层浸润深度密切相关, 肌层浸润较深的患者 miRNA Let-7 表达水平越低, 提示其可能在内膜癌的病程中发挥

了负性调控的作用,与齐丽宁等^[7]的研究结论相符。

目前,LS-EC的筛查手段包括IHC、MSI检测、MLH1甲基化和基因测序等^[20],而MSI检测、MLH1甲基化和基因测序从检测成本、实验室要求等多方面考虑均不适合作为常规筛查手段。通过IHC法检测dMMR蛋白的缺失,具有经济便捷、操作简单等优点,但IHC法容易受到试剂品牌、操作水平和阅片诊断经验等诸多因素的影响^[21],不同研究者之间获得的dMMR蛋白缺失率往往相差较大,影响了筛查的稳定性和可靠性。在本研究中,74例EC患者的dMMR蛋白缺失率为41.89%,与杨凤泊等^[4]的实验结果接近(40.6%),在分析dMMR蛋白表达与患者临床病理特征的关系中,本研究发现dMMR蛋白缺失率在<55岁患者中明显高于≥55岁患者,提示dMMR蛋白表达缺失与患者的低龄有关,在慕庆玲等^[22]研究中,dMMR蛋白表达缺失多为60岁以下的EC患者,与本研究结果相符。此外,我们还发现dMMR表达缺失的EC患者miRNA Let-7表达量明显低于dMMR完整者($P < 0.05$),Logistic回归分析也显示miRNA Let-7表达水平是影响dMMR蛋白表达缺失的独立危险因素,Spearman相关分析发现二者之间具有明显相关性,表明子宫内膜癌中miRNA Let-7的抑癌作用与dMMR蛋白的缺失存在一定的关联。在ROC曲线分析结果中,我们发现miRNA Let-7表达水平对于dMMR蛋白缺失具有一定的预测价值,其曲线下面积为0.737,敏感度略低(0.651),特异度稍好(0.806)。目前研究表明,IHC初筛法存在检测结果受实验室影响较大^[21]、筛查特异度不高^[23]等诸多不足之处,若能联合检测石蜡标本中的dMMR蛋白和miRNA Let-7用于LS-EC初步筛选,也许会获得更好的筛查效果。又因为联合检测均可使用患者术后的石蜡标本,不需要另外获取新鲜组织或血液、不引起患者损伤,将有利于扩大筛查范围、提高LS-EC检出率。

综上所述,本研究认为子宫内膜癌患者miRNA Let-7水平与dMMR蛋白表达之间存在一定关联机制,并对dMMR蛋白的缺失具有一定预测价值,有助于进一步研究和改进Lynch综合征相关性子宫内膜癌的初筛方式,但是其实际的筛查效果和作用机制尚需扩大样本量做进一步的验证。

参考文献:

[1] MORAK M, IBISLER A, KELLER G, et al. Comprehensive analysis of the MLH1 promoter region in 480 patients with colorectal cancer and 1150 controls reveals new variants including one with a heritable constitutional MLH1 epimutation [J]. *Journal of Medical Genetics*, 2018, 55(4): 240-248.

- [2] 马珂, 杨曦, 杨子慧, 等. 子宫内膜癌相关林奇综合征筛查方法的研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2023, 39(1): 51-55.
MA Ke, YANG Xi, YANG Zihui, et al. Study of screening methods for Lynch syndrome in patients with endometrial carcinoma [J]. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 2023, 39(1): 51-55.
- [3] 章艳斐, 盛慧超, 楼善贤, 等. 子宫内膜癌患者人表皮生长因子受体2错配修复蛋白的表达及预后分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(14): 2668-2671.
ZHANG Yanfei, SHENG Huichao, LOU Shanxian, et al. Expression and prognosis analysis of human epidermal growth factor receptor 2, mismatch repair protein in patients with endometrial carcinoma [J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2023, 38(14): 2668-2671.
- [4] 杨凤泊, 赵丽君, 徐游贵, 等. 子宫内膜癌组织错配修复基因MMR表达及其临床意义 [J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(2): 120-124, 129.
YANG Fengbo, ZHAO Lijun, XU Yougui, et al. Expression and clinical significance of mismatch repair gene MMR in endometrial carcinoma [J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2020, 29(2): 120-124, 129.
- [5] BERNSTEIN D L, JIANG Xinpei, ROM S. Let-7 microRNAs: their role in cerebral and cardiovascular diseases, inflammation, cancer, and their regulation [J]. *Biomedicine*, 2021, 9(6): 606.
- [6] GILLES M E, SLACK F J. Let-7 microRNA as a potential therapeutic target with implications for immunotherapy [J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2018, 22(11): 929-939.
- [7] 齐丽宁, 张红真, 魏旭静, 等. 子宫内膜癌组织中miR-10a及Let-7i的表达及临床意义 [J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2019, 6(1): 75-78.
QI Lining, ZHANG Hongzhen, WEI Xujing, et al. Expression and clinical significance of miR-10a and let-7i in endometrial carcinoma [J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2019, 6(1): 75-78.
- [8] 王英英, 朱娇. 三阴性乳腺癌患者血清miR-146a, miR let-7a水平表达与临床病理特征和化疗疗效的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(6): 60-63.
WANG Yingying, ZHU Jiao. Correlation of serum miR-146a and miR let-7a expression with clinicopathological characteristics and chemotherapy efficacy in patients with triple negative breast cancer [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(6): 60-63.
- [9] 毛兴波, 盛涛, 庄丽萍, 等. 胰腺癌组织miRNA let-7a与HMGA2的表达及血清miRNA let-7a水平对胰腺癌的诊断价值 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(4): 540-545.
MAO Xingbo, SHENG Tao, ZHUANG Liping, et al. Expression of miRNA let-7a and HMGA2 and diagnostic value of serum miRNA let-7a level in pancreatic cancer [J]. *Journal of Sichuan University (Medical Science)*, 2020, 51(4): 540-545.

- [16] 刘朴宁, 李虹, 李强. 白细胞介素-2受体共同 γ 链基因突变致X-连锁重症联合免疫缺陷病的临床分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2014, 10(3): 70-74.
LIU Poning, LI Hong, LI Qiang. Gene mutation of interleukin-2 receptor common gamma chain in four male infants with X-linked severe combined immunodeficiency[J]. Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics (Electronic Edition), 2014, 10(3): 70-74.
- [17] DIAMOND C E, SANCHEZ M J, LABELLE J L. Diagnostic criteria and evaluation of severe combined immunodeficiency in the neonate[J]. Pediatric Annals, 2015, 44(7): e181-e187.
收稿日期: 2024-03-06
修回日期: 2024-04-10
-
- (上接第52页)
- [10] 陈映含. 糖尿病肾脏病患者血清Let-7d mRNA的相对表达量与肾功能进展的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 77-81.
CHEN Yinghan. Study on the correlation between relative expression of serum Let-7d mRNA and renal function progression in patients with diabetic nephropathy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1): 77-81.
- [11] KAHN R M, GORDHANDAS S, MADDY B P, et al. Universal endometrial cancer tumor typing: how much has immunohistochemistry, microsatellite instability, and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population?[J]. Cancer, 2019, 125(18): 3172-3183.
- [12] SALIMINEJAD K, KHORRAM KHORSHID H R, SOLEYMANI FARD S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(5): 5451-5465.
- [13] MORIDIKIA A, MIRZAEI H, SAHEBKAR A, et al. MicroRNAs: potential candidates for diagnosis and treatment of colorectal cancer [J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 233(2): 901-913.
- [14] LU Nanhang, WEI Chuanyuan, QI Fazhi, et al. Hsa-let-7b suppresses cell proliferation by targeting UHRF1 in melanoma[J]. Cancer Investigation, 2020, 38(1): 52-60.
- [15] TANG Huan, MA Meng, DAI Jie, et al. MiR-let-7b and miR-let-7c suppress tumorigenesis of human mucosal melanoma and enhance the sensitivity to chemotherapy [J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2019, 38(1): 212.
- [16] LIU Yujie, HU Xing, HU Liang, et al. Let-7i-5p enhances cell proliferation, migration and invasion of ccRCC by targeting HABP4[J]. BMC Urology, 2021, 21(1): 49.
- [17] 邹震海, 程琪, 李中, 等. MiR-let-7g-3p靶向HMGB2调控膀胱癌细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(9): 1335-1343.
ZOU Zhenhai, CHENG Qi, LI Zhong, et al. MicroRNA let-7g-3p regulates proliferation, migration, invasion and apoptosis of bladder cancer cells by targeting HMGB2 [J]. Journal of Southern Medical University, 2022, 42(9): 1335-1343.
- [18] 龙玲艳, 王晴, 张蓓. MiR-let-7b, IMP3, HMGA2在宫颈鳞癌中的表达及临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(3): 539-546.
LONG Lingyan, WANG Qing, ZHANG Bei. Expression and clinical significance of miR-let-7b, IMP3, and HMGA2 in cervical squamous cell carcinoma [J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(3): 539-546.
- [19] 董玉科, 李玉杰, 黄炜, 等. 喉癌组织中Let-7a表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(7): 1055-1057.
DONG Yuke, LI Yujie, HUANG Wei, et al. Expression of Let-7a in laryngeal carcinoma and its clinical significance[J]. Practical Journal of Cancer, 2023, 38(7): 1055-1057.
- [20] ZHAO Shuangshuang, CHEN Lingli, ZANG Yuqin, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome[J]. International Journal of Cancer, 2022, 150(1): 7-17.
- [21] 高显华, 张卫, 刘连杰, 等. 林奇综合征的筛查策略和综合应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(7): 684-688.
GAO Xianhua, ZHANG Wei, LIU Lianjie, et al. Comprehensive application of various screening strategies of Lynch syndrome[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2019, 22(7): 684-688.
- [22] 慕庆玲, 夏宝国, 刘莹, 等. MMR蛋白在Lynch综合征相关子宫内膜癌初筛中的应用[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(7): 495-497.
MU Qingling, XIA Baoguo, LIU Ying, et al. Application of MMR protein in primary screening of Lynch syndrome-related endometrial carcinoma[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2019, 28(7): 495-497.
- [23] 郗智萍, 周洁, 庄晓丹, 等. MMR蛋白表达结合林奇综合征肿瘤家族史在林奇综合征相关子宫内膜癌筛查中的临床应用[J]. 中国现代医药杂志, 2022, 24(09): 1-5.
QIE Zhiping, ZHOU Jie, ZHUANG Xiaodan, et al. Clinical application of MMR protein expression combined with Lynch syndrome tumor family history in Lynch syndrome associated endometrial cancer screening[J]. Modern Medicine Journal of China, 2022, 24(9): 1-5.
- 收稿日期: 2023-09-20
修回日期: 2023-12-27