

• 论 著 •

子宫内膜癌患者血清及癌组织中 microRNA-195 的表达水平及意义*

岳奇芳¹, 陈 然², 李 园¹, 张雪琪¹, 赵小萌^{1△}

(1. 石家庄心脑血管病医院妇产科, 河北石家庄 050000;

2. 河北医科大学附属第一医院妇科, 河北石家庄 050000)

摘要:目的 观察 microRNA-195 在子宫内膜癌患者血清及组织中的表达情况, 并分析其诊断价值及与病理学指标的关系。方法 子宫内膜癌癌组织及对应肿瘤边缘 2~5 cm 处的癌旁组织来源于 2018 年 1—4 月石家庄心脑血管病医院接受子宫内膜癌分期手术治疗的 60 例患者(病例组), 并抽取其术前外周静脉血; 同时抽取同期入院行妇科体检的 30 例健康志愿者作为对照(健康组)。采用实时荧光定量 PCR 检测血清及组织中 microRNA-195 的相对表达量, 并分析其与病理学指标的关系。结果 与健康组相比, 病例组血清 microRNA-195 表达水平明显低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 microRNA-195 对诊断子宫内膜癌的受试者工作特征曲线下面积为 0.778(95%CI: 0.692~0.864), 确定最佳阈值后诊断子宫内膜癌的灵敏度、特异度分别为 76.67%、73.33%。与癌旁组织相比, 子宫内膜癌癌组织中 microRNA-195 相对表达量明显低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同的年龄、病理类型、病理分级、ER、PR 表达强度的子宫内膜癌癌组织 microRNA-195 表达水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 而 microRNA-195 表达水平 I 期癌组织 > II 期癌组织 > III 期癌组织, 浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层的癌组织 microRNA-195 表达水平明显高于浸润深度 $< 1/2$ 肌层的癌组织, Her-2 阴性的癌组织癌组织 microRNA-195 表达水平明显高于 Her-2 阳性的癌组织, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 microRNA-195 在子宫内膜癌患者血清及癌组织中呈低表达, 对子宫内膜癌的诊断有一定价值, 且可能对子宫内膜癌的发生发展有一定促进作用。

关键词: 子宫内膜癌; microRNA-195; 病理学指标

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.012

中图法分类号: R737.33

文章编号: 1673-4130(2020)07-0817-05

文献标识码: A

Expression level and significance of microRNA-195 in serum and cancerous tissue of endometrial cancer patients*

YUE Qifang¹, CHEN Ran², LI Yuan¹, ZHANG Xueqi¹, ZHAO Xiaomeng^{1△}

(1. Department of Gynecology, Shijiazhuang Cardiovascular and Vascular Disease

Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. Department of Gynecology, the First Affiliated

Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Abstract: Objective To observe the expression of microRNA-195 in serum and cancerous tissue of endometrial cancer patients, to analyze the diagnostic value and its relationship with pathological indexes. **Methods** Cancerous tissues of endometrial cancer and para-carcinoma tissues at 2 to 5 cm from the edge of the tumor were obtained from 60 patients (case group) who underwent stage operation for endometrial cancer in Shijiazhuang Cardiovascular and Vascular Disease Hospital from January 2018 to April 2018. The preoperative peripheral venous blood was extracted. At the same time, 30 healthy volunteers undergoing gynecological examination in the hospital during the same period were enrolled as controls (healthy group). Real-time fluorescent quantitative PCR was performed to detect the relative expression of microRNA-195 in serum and tissues, and its relationship with pathological indexes was analyzed. **Results** Compared with healthy group, ex-

* 基金项目: 河北省卫生健康委员会医学科学研究重点课题(20180205)。

作者简介: 岳奇芳, 女, 主治医师, 主要从事产科合并症及妇科内分泌等相关疾病研究。△ 通信作者, E-mail: 35906326@qq.com。

本文引用格式: 岳奇芳, 陈然, 李园, 等. 子宫内膜癌患者血清及癌组织中 microRNA-195 的表达水平及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(7): 817-820.

pression level of serum microRNA-195 in case group was significantly lower, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve of serum microRNA-195 for the diagnosis of endometrial cancer was 0.778 (95% CI: 0.692 to 0.864). After determining optimal threshold, sensitivity and specificity for diagnosis of endometrial cancer were 76.67% and 73.33% respectively. Compared with para-carcinoma tissue, the relative expression of microRNA-195 in cancerous tissue of endometrial cancer was significantly lower, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences in the expression levels of microRNA-195 in cancerous tissue of endometrial cancer with different ages, different pathological types, different pathological grades and different expression intensity of ER and PR ($P > 0.05$). Arranging expression level of microRNA-195 from high to low, the corresponding order was stage I cancerous tissues, stage II and stage III. The expression level of microRNA-195 in cancerous tissue with infiltration depth of or larger than 1/2 of muscle layer was significantly higher than that with infiltration depth less than 1/2 of muscle layer. The expression level of microRNA-195 in cancerous tissue with negative Her-2 was significantly higher than that with positive Her-2, the difference was statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion microRNA-195 is lowly expressed in serum and cancerous tissue of endometrial cancer patients. It is of certain diagnostic value for endometrial cancer, which may promote the occurrence and development of endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer; microRNA-195; pathological index

随着社会人口老龄化的进展、环境污染、生活方式改变及病毒感染,国内子宫内膜癌发病率及检出率逐年上升,并呈年轻化趋势。尽管近年来子宫内膜癌的诊断和治疗水平有了很大程度的提高,但其仍然是导致女性癌性相关死亡的首要原因^[1]。microRNAs 也称微小 RNA,是一小组内源性非编码 RNA 基因,能够调节基因表达,在多种真核生物的病理生理进程中发挥着重要作用^[2]。目前临床学者对肿瘤的研究越来越集中在 microRNAs 分子上,其中 microRNA-195 已被证实与多种肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、转移密切相关^[3],但关于 microRNA-195 在子宫内膜癌中的研究甚少,若能明确二者的关系,将有望为子宫内膜癌的分子机制及治疗方向研究提供依据。为此,本研究主要观察 microRNA-195 在子宫内膜癌及癌旁组织中的表达情况,并分析其与病理学指标的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 子宫内膜癌癌组织及对应肿瘤边缘 2~5 cm 处的癌旁组织来源于 2018 年 1—4 月石家庄心脑血管病医院接受子宫内膜癌分期手术治疗的 60 例患者(病例组),术后病理组织学检查证实为子宫内膜癌,已排除未取得癌旁组织、未接受过放化疗或激素治疗、临床资料欠完善的患者。年龄 29~55 岁,平均(45.45±6.29)岁;病理类型:子宫内膜样腺癌 55 例,非子宫内膜样腺癌 5 例;国际妇产科联盟(FIGO)手术病理分期^[4]: I 期 18 例, II 期 27 例, III 期 15 例;

病理分级: G1 级 20 例, G2 级 29 例, G3 级 11 例;肌层浸润深度: <1/2 肌层 35 例, ≥1/2 肌层 25 例;雌激素受体(ER)阳性 35 例,孕激素受体(PR)阳性 39 例、原癌基因人类表皮生长因子受体 2(Her-2)阳性 43 例。同时抽取同期入院行妇科体检的 30 例健康者作为对照(健康组),年龄 27~50 岁,平均(44.77±8.07)岁。本研究通过了医院伦理委员会审核。

1.2 仪器与试剂 TRIzol 总 RNA 提取试剂盒(美国 Invitrogen 公司);DMEM 培养基(Corning 公司);胎牛血清(FCS)由美国 HyClone 公司提供;Cycleave[®] 反转录聚合酶链反应(PCR)试剂盒(日本 TaKaRa 公司);梯度 PCR 仪(美国 Bio-rad 公司);定量 PCR 仪(美国 ABI 公司);紫外分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);microRNA-195 及内参引物均由上海生工生物公司设计合成。

1.3 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 microRNA-195 表达 清晨空腹时抽取各实验对象外周静脉血 5 mL,加入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝剂(上海新脊),2 h 内于 4℃、10 000×g 离心 10 min,离心后提取上层血清备用。同时挑取病例组患者子宫内膜癌、癌旁组织进行研磨,加入细胞裂解液处理,并遵照 TRIzol 试剂说明书提取总 RNA,提取的总 RNA 经紫外分光光度计定量。microRNA-195 上游引物为 5'-CGT AGC AGC ACA GAA AT-3',下游引物为 5'-GTG CAG GGT CCG GGT-3;对照内参 U6 上游引物为 5'-GTG CTC CCT GCT TCG GCA GCA CAT ATA C-3',下

游引物为 5'-AAA AAT ATG GAA CGC TTC ACG AAT TTG-3'。qPCR 总反应体系 20 μ L: SYBR Green PCR Master 混合物 10 μ L, 上游、下游引物各 1 μ L, DNA 模板 2.0 μ L, 灭菌蒸馏水 6.0 μ L。反应条件: 预变性 95 $^{\circ}$ C 15 min; 94 $^{\circ}$ C 15 s; 55 $^{\circ}$ C 30 s; 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 75 $^{\circ}$ C 荧光收集 30 s, 36 个循环。所有步骤均带有阳性、阴性质控。每个样本均设 3 个复孔, 留取 Ct 值, 结果取平均值, 分别计算引物与内参的 Δ Ct 值 [Δ CT = Ct (microRNA-195) - Ct (U6)]。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 得出血清及组织子宫内膜癌及癌旁组织中 microRNA-195 相对表达量。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件分析, 计数资料采取率 (%) 表示和 χ^2 检验; 计量资料采取 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不同实验对象血清、不同组织 microRNA-195 表达水平对比及 microRNA-195 表达水平与病理学指标的关系采用独立 t 值检验或方差分析; 作血清 microRNA-195 对诊断子宫内膜癌的受试者工作特征曲线 (ROC 曲线); $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组、健康组血清 microRNA-195 表达水平比较 与健康组 [(1.32 \pm 0.40)] 相比, 病例组血清 microRNA-195 表达水平 [(0.51 \pm 0.17)] 明显低, 差异有统计学意义 ($t = 10.599, P < 0.05$)。

2.2 血清 microRNA-195 诊断子宫内膜癌的 ROC 曲线分析 血清 microRNA-195 对诊断子宫内膜癌的 ROC 曲线, 显示曲线下面积为 0.778 (95% CI: 0.692~0.864), 根据最大约登指数确定血清最佳阈值为 0.742, 此时血清 microRNA-195 诊断子宫内膜癌的灵敏度、特异度分别为 76.67% (46/60)、73.33% (22/30)。见图 1。

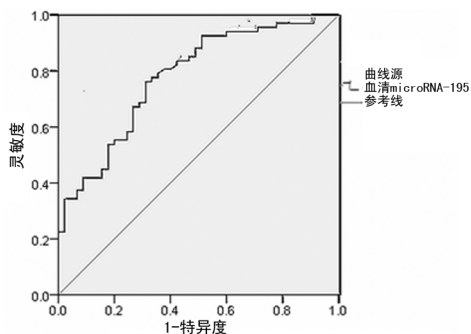


图 1 血清 microRNA-195 对诊断子宫内膜癌的 ROC 曲线

2.3 子宫内膜癌及癌旁组织 microRNA-195 表达水平 与癌旁组织相比 [(1.18 \pm 0.23)], 子宫内膜癌组织中 microRNA-195 相对表达量明显低 [(0.45 \pm 0.19)], 差异有统计学意义 ($t = 18.954, P < 0.05$)。

2.4 microRNA-195 表达水平与病理学指标的关

系 不同的年龄、病理类型、病理分级、ER、PR 表达强度的子宫内膜癌组织 microRNA-195 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 microRNA-195 表达水平 I 期癌组织 $>$ II 期癌组织 $>$ III 期癌组织, 浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层的癌组织 microRNA-195 表达水平明显高于浸润深度 $< 1/2$ 肌层的癌组织, Her-2 阴性的癌组织癌组织 microRNA-195 表达水平明显高于 Her-2 阳性的癌组织, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 microRNA-195 表达水平与病理学指标的关系

指标	n	microRNA-195 表达水平 ($\bar{x} \pm s$)	F 或 t	P
年龄(岁)			0.114	0.892
<40	17	0.47 \pm 0.24		
40~50	24	0.46 \pm 0.19		
>50	19	0.45 \pm 0.20		
病理类型			0.096	0.924
子宫内膜样腺癌	55	0.45 \pm 0.22		
非子宫内膜样腺癌	5	0.46 \pm 0.27		
病理分期			10.681	0.000
I 期	18	0.64 \pm 0.30		
II 期	27	0.46 \pm 0.26		
III 期	15	0.35 \pm 0.19		
病理分级			0.029	0.791
G1 级	20	0.47 \pm 0.28		
G2 级	29	0.44 \pm 0.18		
G3 级	11	0.46 \pm 0.21		
肌层浸润深度			3.086	0.003
<1/2 肌层	35	0.59 \pm 0.29		
$\geq 1/2$ 肌层	25	0.39 \pm 0.17		
ER			0.741	0.461
阴性	25	0.47 \pm 0.20		
阳性	35	0.43 \pm 0.21		
PR			0.982	0.330
阴性	21	0.48 \pm 0.17		
阳性	39	0.42 \pm 0.25		
Her-2 阳性			5.258	0.000
阴性	17	0.63 \pm 0.22		
阳性	43	0.38 \pm 0.14		

3 讨 论

本研究于 2018 年上半年取得子宫内膜癌组织及对应癌旁组织标本 60 例, 并尝试从 microRNAs 的角度分析子宫内膜癌的病理特征, microRNAs 是一类新能够调控基因表达的内源性非编码单链小分子

RNA(全长为 19~25 nt),能够调节基因表达,在多种真核生物的病理生理进程中发挥着重要作用,主要通过靶 microRNAs 的 3' 非编码区配对结合发挥作用,继而导致 mRNA 转录阻遏或降解。近年来,临床报道一致认为,microRNAs 不但可扮演抑癌基因的角色下调原癌基因活性,而且可转变为癌基因下调抑癌基因活性^[5-6]。因此,临床学者对肿瘤的研究越来越集中在 microRNAs 分子上,周胤健等^[7]指出,采用 qPCR 可准确获取 microRNAs 的表达量,筛选获得子宫内膜癌 microRNAs 的差异表达谱,如 microRNA-205, microRNA-200b、microRNA-216b、microRNA-15b 等,均可能参与了子宫内膜癌的发生发展,并影响预后。而 microRNA-195 是 microRNA-15/16/195/424/497 家族的重要角色,最初被发现于老鼠基因,而后经过同源序列预测,证实在人类基因也存在,位于人类染色体 17p13.1 上。作为抑癌分子,microRNA-195 可靶向调节细胞增殖相关信号通路或生物学相关蛋白,继而干扰细胞增殖相关信号生物学效应过程。目前,microRNA-195 已被证实存在胃癌^[8]、胰腺癌^[9]、直肠癌^[10]、肝癌^[11]等恶性肿瘤中可发挥抑癌基因作用。妇科肿瘤中,赵静^[12]、SONG 等^[13]研究采用 qPCR 检测 microRNA-195 在宫颈癌组织和细胞中的表达水平,发现其在宫颈癌组织和细胞系中表达下调;且上调 microRNA-195 能够抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭,提示 microRNA-195 是宫颈癌潜在的治疗生物标志物。但在子宫内膜癌组织中的表达情况鲜见报道。

本研究采用 qPCR 检测子宫内膜癌患者血清及癌组织、对应癌旁组织 microRNA-195 的相对表达量,发现与健康组相比,病例组血清 microRNA-195 表达水平明显低,差异有统计学意义($P < 0.05$),血清 microRNA-195 诊断子宫内膜癌的灵敏度、特异度均高于 70%。由于外周血样本易获得,且血循环 microRNAs 不易被 RNA 酶降解,故认为血清 microRNAs 表达可辅助诊断和鉴别诊断子宫内膜癌,具有潜在的临床应用价值。同时,与癌旁组织相比,子宫内膜癌组织中 microRNA-195 相对表达量明显低,且子宫内膜癌组织中 microRNA-195 低表达与对应患者年龄、病理类型、病理分级、ER 和 PR 表达强度无关,而 microRNA-195 表达水平 I 期癌组织 > II 期癌组织 > III 期癌组织,浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层的癌组织 microRNA-195 表达水平明显高于浸润深度 $< 1/2$ 肌层的癌组织,Her-2 阴性的癌组织癌组织 microRNA-195 表达水平明显高于 Her-2 阳性的癌组织,提示子宫内膜癌组织中 microRNA-195 低表达与临床分

期、浸润深度及 Her-2 表达强度密切相关。其中,Her-2 原癌基因借助点突变、过量表达与扩增后可逐渐被活化,可通过多种信号途径影响肿瘤细胞增殖与侵袭,并可降低宿主防御肿瘤的能力,已被证实与子宫内膜癌进展密切相关^[14]。因此,认为 microRNA-195 在子宫内膜癌组织中呈现低表达可能对子宫内膜癌的发生发展有一定促进作用,推测与 microRNA-195 低表达对宫颈癌进展的机制类似,即低水平 microRNA-195 表达不利于抑制细胞增殖,而上调表达后细胞增殖能力明显减弱,阻滞细胞周期、促进细胞凋亡可能为 microRNA-195 影响子宫内膜癌发生、发展的可能机制,但其具体作用机制尚不清楚,且是否影响患者预后仍需随访后补充论证。此外,microRNA-195 通常分为 microRNA-195-3p 和 microRNA-195-5p,本研究受检测条件的限制,具体何种指标对子宫内膜癌的发生发展发挥促进作用尚未进行论证,将有待于后期深入分析。

4 结 论

microRNA-195 在子宫内膜癌组织中呈低表达,且与子宫内膜癌的发生发展密切相关,阻滞细胞周期、促进细胞凋亡可能为其机制之一,但其具体作用机制尚不清楚,且是否影响患者预后仍需随访后补充论证。

参考文献

- [1] 张维彬,黄娅,黄荣熙,等. 探讨绝经前子宫内膜癌患者免疫组化及病理特征[J]. 中国性科学,2019,28(1):69-71.
- [2] MATULLO G, NACCARATI A, PARDINI B. MicroRNA expression profiling in bladder cancer; the challenge of next-generation sequencing in tissues and biofluids[J]. Int J Cancer,2016,138(10):2334-2345.
- [3] 孙彦珍,李珍,袁征. MicroRNA-195 在胃癌患者血清及组织中的表达水平及意义[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(5):59-62.
- [4] KIM H J, KIM T J, LEE Y Y, et al. A comparison of uterine papillary serous, clear cell carcinomas, and grade 3 endometrioid corpus cancers using 2009 FIGO staging system[J]. J Gynecol Oncol,2013,24(2):120-127.
- [5] SCHULTE C, MAYR M. MicroRNAs: a new understanding of platelet physiology and pathology[J]. Thromb Haemost,2019,119(2):191.
- [6] 周飞梅,马晓欣. miRNA-367 在子宫内膜癌组织中的表达及其与临床病理参数的关系[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(16):2636-2640.
- [7] 周胤健,杜英,梅丽娜,等. 子宫内膜癌 microRNA 表达谱的初步研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2014,28(4):280-282.

- 前后血清缺氧诱导因子 1 α 及甘胆酸的检测分析[J]. 中国医学装备, 2018, 15(1): 85-87.
- [9] HUANG C, YANG Y, LIU L. Interaction of long noncoding RNAs and microRNAs in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Physiol Genomics*, 2015, 47(10): 463-469.
- [10] 李蓓, 周旋, 陈力, 等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织微小 RNA 的表达[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(12): 905-909.
- [11] 邓睿, 梁红卫, 唐欣慧. 无创正压通气联合纤维支气管镜下肺泡灌洗治疗慢性阻塞性肺疾病合并严重呼吸衰竭的疗效研究[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(2): 250-253.
- [12] 蔡柏蕃. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(草案)[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(6): 541-551.
- [13] 李勇, 焉春华, 邵玉霞. 慢性阻塞性肺疾病气道重塑的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(9): 1725-1727.
- [14] 汪辰吟, 陶秀华, 张弦, 等. 慢性阻塞性肺疾病进程与肺支气管上皮细胞 MRP1 功能改变的相关性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(1): 8-14.
- [15] KUPCZYK M, KUNA P. MicroRNAs—new biomarkers of respiratory tract diseases[J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2014, 82(2): 183-190.
- [16] MOHAMED A, KUNDA NK, ROSS K, et al. Polymeric nanoparticles for the delivery of miRNA to treat Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, 136(3): 1-8.
- [17] ZHENG J, SHI Y, XIONG L, et al. The expression of IL-6, TNF- α , and MCP-1 in respiratory viral infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Immunol Res*, 2017, 16(4): 1234-1236.
- [18] 郭伟洪, 张丹丹, 缪卓峰, 等. 哮喘、慢性阻塞性肺疾病、ACOS 患者气道重塑及气道上皮屏障的对比[J]. 中国医药科学, 2018, 8(11): 13-16.
- [19] 陈炜, 张念志, 张一萌, 等. 益气活血化痰法对慢性阻塞性肺疾病大鼠 HIF-1 α 、IL-17A 表达影响研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(3): 25-27.
- [20] 王传博, 方莉, 王婕琼, 等. 芪白平肺胶囊对慢性阻塞性肺疾病痰瘀阻肺证大鼠血清 HIF-1 α 及 PDGF 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3270-3272.
- [21] 钟亮环, 刘小虹, 谢翠英, 等. 活血化痰法对慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肺组织缺氧诱导因子 1 α 表达的干预作用[J]. 新中医, 2015, 47(7): 270-271.
- [22] 李芳, 关文霞, 任飞, 等. Sirt-1 和 Hif-1 α 在慢性阻塞性肺病患者外周血单个核细胞中的表达及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2015, 41(2): 356-361.
- [23] ZHANG H X, YANG J J, ZHANG S A, et al. HIF-1 α promotes inflammatory response of chronic obstructive pulmonary disease by activating EGFR/PI3K/AKT pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(18): 6077-6084.

(收稿日期: 2019-09-20 修回日期: 2020-02-10)

(上接第 820 页)

- [8] SHEN Y H, XIE Z B, YUE A M, et al. Expression level of microRNA-195 in the serum of patients with gastric cancer and its relationship with the clinicopathological staging of the cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(7): 1283.
- [9] ZHOU B, SUN C, HU X, et al. MicroRNA-195 suppresses the progression of pancreatic cancer by targeting DCLK1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5): 1867-1881.
- [10] YUAN L, YUAN P, YUAN H, et al. miR-542-3p inhibits colorectal cancer cell proliferation, migration and invasion by targeting OTUB1[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(1): 159-172.
- [11] 雷扬, 陶艳艳, 王清兰, 等. microRNA-195 在肝硬化、肝癌中的表达变化[J]. 肝脏, 2017, 22(4): 310-313.
- [12] 赵静. MicroRNA-195 在宫颈癌及子宫上皮瘤变患者外周血中的表达及临床意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017, 27(6): 496-499.
- [13] SONG R, CONG L, NI G, et al. MicroRNA-195 inhibits the behavior of cervical cancer tumors by directly targeting HDGF[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1): 767-775.
- [14] 曹作增. 人表皮生长因子-2 在子宫内膜癌中的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(20): 5185-5188.

(收稿日期: 2019-08-22 修回日期: 2019-12-18)