

· 论 著 ·

MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α 在慢性阻塞性肺疾病上皮细胞中的表达及相关性^{*}

李 新,努尔阿米娜·铁力瓦尔迪,穆清爽,古力鲜·马合木提[△]

(新疆医科大学第二附属医院呼吸内科,新疆乌鲁木齐 830063)

摘要:目的 研究慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者经肺泡灌洗获得上皮细胞中 MicroRNA-199a-5p 和缺氧诱导因子(HIF)-1 α 的表达水平,探讨其与疾病分期和严重程度的相关性及两者间的表达关系,为疾病的发病机制提供参考。方法 选择 2018 年 5 月至 2019 年 5 月入该院诊断 COPD 患者共 120 例,其中稳定期 80 例,急性发作期 40 例,根据肺功能检测分为轻度 30 例,中度 60 例,重度 30 例;经肺泡灌洗获得上皮细胞,并鉴定细胞形态,然后采用实时荧光定量 PCR 法检测细胞 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α mRNAs 表达水平,分析不同疾病分期和严重程度患者间 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α mRNAs 表达的差异性,以及两者间的相关性。结果 急性期患者上皮细胞 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α mRNAs 表达水平显著高于稳定期,重度患者高于中度,中度患者高于轻度,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经 Pearson 相关分析发现, MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α mRNAs 表达水平呈显著正相关($r = 0.856, P = 0.003$)。结论 COPD 患者上皮细胞 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α 表达上调与疾病分期和严重程度密切相关,两者可能发挥协同作用关系。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 肺泡灌洗; 上皮细胞; MicroRNA-199a-5p; 缺氧诱导因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.013 **中图法分类号:**R563.9

文章编号:1673-4130(2020)08-0821-05

文献标识码:A

Expressions and correlation between MicroRNA-199a-5p and HIF-1 α in epithelial cells of patients with Chronic obstructive pulmonary disease^{*}

LI Xin, NUERAMINA · Tielawaerdi, MU Qingshuang, GULIXIAN · Mahemuti[△]
(Department of Respiratory, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830063, China)

Abstract: Objective To study expression levels of MicroRNA-199a-5p and hypoxia inducible factor (HIF)-1 α in epithelial cells got by bronchoalveolar lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and analyze correlations between them and stages and severities of disease, and relationship between them, in order to bring evidences to pathogenesis of disease. **Methods** A total of 120 patients as COPD from May 2018 to May 2019 were enrolled, 80 cases in stable stage, other 40 in acute episode, 30 of mild class, 60 of moderate class and other 30 of severe class by pulmonary function examination. Epithelial cells were obtained by alveolar lavage and identified their morphology. Then to detect cell expression levels of MicroRNA-199a-5p and HIF-1 α mRNAs by real-time fluorescence quantitative PCR, analyze differences of MicroRNA-199a-5p and HIF-1 α mRNAs expression in different stages and severities of disease, and relationship between them. **Results** The levels of MicroRNA-199a-5p and HIF-1 α mRNAs in epithelial cells of acute patients were both significantly higher than stable patients, they were more in severe patients than moderate patients, mild patients were the lowest, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). It was significantly positive correlation between MicroRNA-199a-5p and HIF-1 α mRNAs levels by Pearson correlation analysis ($r = 0.856, P = 0.003$). **Conclusion** The up-regulation of MicroRNA-199a-5p and HIF-1 α expressions in epithelial cells of

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2017D01C251)。

作者简介:李新,女,主治医师,主要从事呼吸科疾病诊疗工作研究。 △ 通信作者, E-mail:gulixian3@sina.com。

本文引用格式:李新,努尔阿米娜·铁力瓦尔迪,穆清爽,等. MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α 在慢性阻塞性肺疾病上皮细胞中的表达及相关性[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(7):821-825.

COPD patients is closely related to the stage and severity of disease, which may play a synergistic role.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; bronchoalveolar lavage; epithelial cells; MicroRNA-199a-5p; hypoxia inducible factor

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是影响中老年群体重要的呼吸系统疾病,以反复发作肺部感染、呼吸受限为主要临床表现,可进展至呼吸衰竭,甚至猝死。据数据显示^[1],COPD已成为我国疾病主要死亡原因第四位,随着环境污染和人口老龄化加剧,患病率和病死率还在不断上升,严重威胁国民生活质量。研究一致认为 COPD 的发生与环境、气道高反应性和慢性炎症密切相关^[2],吸烟、粉尘颗粒和气道微生物常常作为 COPD 的始动和加重因素,诱导机体气道高反应性和慢性炎性反应^[3],多种细胞成分如肥大细胞、上皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞聚集,进而释放多种细胞因子和炎症介质,如缺氧诱导因子(HIF)-1 α ^[4]、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、MicroRNA-199a-5p^[5]等,最终导致 COPD 的发生和发展。

上皮细胞是气道的原始细胞,在维持气道湿度、通透性、气流进入、黏液排出、肺泡功能等方面发挥重要作用。COPD 患者经肺泡灌洗可发现^[6],上皮细胞脱落增多,伴大量黏液和炎症因子分泌。研究证实^[7-8],HIF-1 α 在机体慢性缺氧、气道重塑方面扮演重要角色,早期可维持机体适应缺氧环境,但长期持续缺氧又可显著上调其表达,导致气道上皮细胞和成纤维细胞功能障碍,引起气道组织重塑,加重肺功能。同时,HIF-1 α 可通过多条细胞信号转导通路增加炎

症介质的释放,共同影响气道组织结构。此外, MicroRNA-199a-5p 属于小分子非转录 mRNA, 主要功能是沉默靶基因功能,进而导致相关物质的表达缺失,引起对应功能异常。部分研究指出^[9-10], MicroRNA-199a-5p 在 COPD、肺部感染及呼吸衰竭等疾病中表达上调,可能参与疾病的发生和预后。目前,经纤维支气管镜下肺泡灌洗技术不断成熟,适应范围不断扩大,在 COPD 的治疗中有确切疗效和较好的安全性^[11]。因此,该研究通过对 COPD 患者肺泡灌洗获得上皮细胞 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α 表达,探讨与疾病分期和严重程度的相关性以及两者间的表达关系,为疾病的发生机制提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 5 月至 2019 年 5 月本院诊断 COPD 患者共 120 例,纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)符合 COPD 的诊断标准^[12];(3)有肺泡灌洗指征;(4)取得知情同意,临床资料完善。排除标准:(1)病情严重,伴意识障碍,呼吸衰竭;(2)合并肺癌、支气管扩张;(3)严重心、肝、肾等功能障碍。根据疾病发生状态分为稳定期 80 例,急性发作期 40 例,根据肺功能检测分为轻度 30 例,中度 60 例,重度 30 例;患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1、2。

表 1 不同疾病发生状态的患者基线资料比较

项目	n	男/女 (n/n)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟 [n(%)]	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	抗感染 [n(%)]	糖皮质激素 [n(%)]	气管舒张剂 [n(%)]
稳定期	80	45/35	54.3±7.9	20(25.0)	10.3±3.5	30(37.5)	22(27.5)	19(23.8)
急性期	40	26/14	53.6±8.2	11(27.5)	11.2±3.6	14(35.0)	12(30.0)	10(25.0)
<i>t/χ²</i>		0.845	0.326	0.087	0.456	0.072	0.082	0.023
P		0.358	0.659	0.768	0.528	0.789	0.774	0.880

表 2 不同肺功能的患者基线资料比较

项目	n	男/女 (n/n)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟 [n(%)]	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	抗感染 [n(%)]	糖皮质激素 [n(%)]	气管舒张剂 [n(%)]
轻度	30	16/14	52.8±6.5	9(30.0)	9.8±3.2	11(36.7)	8(26.7)	7(23.3)
中度	60	33/27	53.9±7.4	12(20.0)	11.6±3.5	20(33.3)	16(26.7)	13(21.7)
重度	30	15/15	54.6±7.8	10(33.3)	12.8±3.9	13(43.3)	10(33.3)	9(30.0)
<i>F/χ²</i>		0.201	0.425	2.218	0.563	0.861	0.462	0.773
P		0.904	0.598	0.330	0.347	0.650	0.794	0.679

1.2 仪器与试剂 紫外分光光度计(美国赛默飞世尔公司)、荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)、电泳仪(北京六一仪器厂)、恒温二氧化碳培养箱(美国 Thermo Fisher 公司)。TRIzol 试剂和逆转录试剂盒(美国 Invitrogen 公司)、Master Mix(美国 Sigma 公司)。

1.3 肺泡灌洗及观察指标 经肺泡灌洗获得上皮细胞,并鉴定细胞形态,然后采用实时荧光定量 PCR 法检测细胞 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α mRNAs 表达水平,分析不同疾病分期和严重程度患者间 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α mRNAs 表达的差异性,以及两者间的相关性。肺泡灌洗主要流程:入院完善相关检查,综合评估病情和操作安全性,准备抢救药品。术前禁食水,常规开放静脉通道,0.5% 地卡因气道喷雾局部麻醉,评估麻醉深入,满意后取仰卧位,经鼻孔缓慢插入纤维支气管镜,确定前端位置,根据术前 X 线或 CT 成像特征,确定灌洗部位,全面了解气道解剖、支气管黏膜病变;灌洗时先采用 2% 利多卡因局部麻醉,分次、临近多点灌洗,经硅胶孔注入 37 ℃ 灭菌生理盐水,总量 100~250 mL,单次 25~30 mL,50~100 mm Hg 负压吸引回收灌洗液(回收率至水 40%~60%)。及时观察患者反应,如果不耐受或出现不良反应,应及时终止操作并对症处理。取肺泡灌洗液 30 mL,4 ℃ 3 500 r/min 离心 10 min,取下层沉淀细胞,经流式细胞仪对上皮细胞进行标记和分离,显微镜下对细胞形态进行鉴定,细胞于-80 ℃ 保存备用。

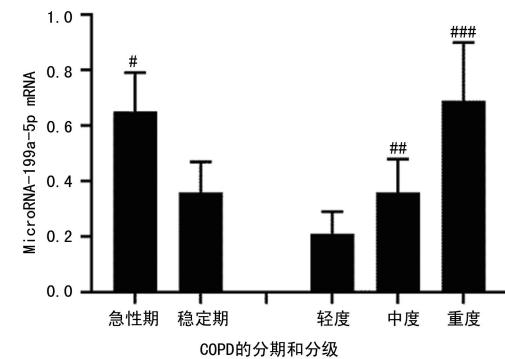
1.4 检测方法 主要步骤:实验前配置上样缓冲液、电泳缓冲液和转膜缓冲液(根据操作步骤完成),取样品细胞 10 μ g 充分洗涤后加入萃取试剂 TRIzol 裂解液反应 30 min,10 000 r/min 离心 10 min,重复加入 TRIzol 液和离心操作 3 次后,加入氯仿室温静置 5 min,样品分成 3 层,RNA 位于上层水相中;转移至新管,加入丙醇沉淀、离心、干燥、-80 ℃ 保存。经电泳分析提取 RNA 产物,分光光度仪测定浓度,电泳条带测定纯度,符合实验要求。然后合成 cDNA 作为转录模板,设计引物序列, MicroRNA-199a-5p: (F) 5'-AAT TCG ATG AGG GAC CA-3', (R) 5'-TAT ATA TAC CCG GGA TAT-3', 326 bp; HIF-1 α : (F) 5'-ACC GGC GCG ATT TAT AT-3', (R) 5'-CCG GCA TAT ATC GCG-3', 123 bp; U6: (F) 5'-GCG CGT ATA GGC GCG-3', (R) 5'-GGC GCG TTT ATA T-3', 86 bp。室温下融解 PCR Mix,冰上 PCR 扩增,体系包括 PCR Mix 10 μ L+正反引物各 4 μ L+cDNA 1 μ L,添加反应水至 20 μ L。反应条件位 95 ℃ 10 min 预变性,95 ℃ 10 s 变性,60 ℃ 20 s 退火扩增

40 次循环,72 ℃ 15 s 延伸。熔解曲线分析程序为 72~95 ℃ 升温 0.5 ℃/次,恒温 10 s/次,降温 30 ℃ 30 s。结果以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法表示。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析,两组定量数据的比较采用 *t* 检验;多组定量数据的比较采用方差分析的方法,多组之间两两比较采用 SNK-Q 检验的方法,计数资料作 χ^2 检验;Pearson 检验分析 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α mRNAs 表达水平的相关性; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同分期和严重程度 COPD 患者上皮细胞 MicroRNA-199a-5p mRNA 表达水平 急性期患者上皮细胞 MicroRNA-199a-5p mRNA 表达水平(0.63±0.11)显著高于稳定期(0.37±0.08),重度患者上皮细胞 MicroRNA-199a-5p mRNA 表达水平(0.66±0.13)高于中度患者(0.35±0.07),中度患者上皮细胞 MicroRNA-199a-5p mRNA 表达水平(0.35±0.07)高于轻度患者(0.19±0.05),差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。



注: # $P<0.05$, 与稳定期比较; ## $P<0.05$, 与轻度比较; ### $P<0.05$, 与中度比较。

图 1 不同分期和严重程度 COPD 患者上皮细胞 MicroRNA-199a-5p mRNA 表达水平

2.2 不同分期和严重程度 COPD 患者上皮细胞 HIF-1 α mRNA 表达水平 急性期患者上皮细胞 HIF-1 α mRNA 表达水平(0.52±0.13)显著高于稳定期患者(0.34±0.08),重度患者 HIF-1 α mRNA 表达水平(0.55±0.16)高于中度患者(0.32±0.06),中度患者 HIF-1 α mRNA 表达水平(0.32±0.06)高于轻度患者(0.16±0.04),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 上皮细胞 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α mRNAs 表达水平的相关性 采用 Pearson 相关分析发现, MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α mRNAs 表达水平在 COPD 稳定期和急性期患者,轻度、中度和重度患者及总体患者中均呈现较好的正相关性($P<0.05$)。见表 3。

表 3 上皮细胞 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α mRNAs 表达水平的相关性

项目	r	P
稳定期	0.765	0.011
急性期	0.897	0.001
轻度	0.723	0.015
中度	0.832	0.009
重度	0.902	0.000
总体	0.856	0.003

3 讨 论

COPD 的治疗应以预防为主,防治结合,COPD 具有不可逆的气流受限特点,早期以气道高反应性和炎性反应为主,气道上皮细胞分泌大量黏液蛋白成分,堵塞小气道,造成吸气和换气功能下降^[13];长期发展可诱导上皮细胞功能障碍,成纤维细胞增生,进而导致气道组织重塑,气流受限不可逆,病情逐渐加重,临床治疗效果较差^[14]。因此,在疾病的早期阶段进行强化干预可显著改善疾病进程,提高生活质量。目前,临床主要依赖肺功能进行疾病分级和病情进展程度判断,灵敏度有待提高。该研究通过对 COPD 患者气道灌洗液中起主要作用的上皮细胞功能检测,其中 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α 表达来探讨疾病的发病机制。

研究结果显示,急性期患者上皮细胞 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α mRNAs 表达水平显著高于稳定期,重度患者高于中度,中度患者高于轻度,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MicroRNA-199a-5p 是新近发现与 COPD 的发生有关的一种重要的非编码 RNA 分子,经差异基因芯片技术筛选发现^[15],其在 COPD 患者中表达明显上调,与疾病严重程度密切相关。真核细胞体内存在多种非编码 RNA 分子,主要与转录基因结合,调节效应基因的转录和表达。研究显示^[16],其功能可能在于调节靶细胞的增殖和凋亡活性。但是具体的作用途径还有待深入分析。HIF-1 α 在 COPD 的发生和发展阶段发挥重要作用。流行病学显示^[17-18],COPD 的病死率和住院天数与气道黏液分泌量呈正相关,黏液分泌量是肺功能下降的独立预测因子,上皮细胞作为主要的分泌来源,在受到气道环境、病原微生物以及炎症信号刺激下被激活,大量分泌黏液蛋白和炎症介质,参与气道高反应性、组织重塑和 COPD 的病理过程。HIF-1 α 可调节上皮细胞对缺氧环境的耐受性,主要通过影响一氧化氮合酶基因的转录和表达来实现^[19],内皮细胞释放活性 NO 降低,血管持续收缩,增加了气道阻力;此外,还可以影

响血管新生、促红细胞生成素的生成来调节组织氧供^[20-21]。进一步发现,HIF-1 α 可介导 PI3K 信号通路活化,进而调节 TGF- β 和 EGFR 的表达,参与气道炎性反应和组织重塑^[22-23]。该研究结果提示,急性期稳定期患者 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α 表达明显增加,考虑与 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α 表达上调明显加重了气道炎性反应和高反应性有关;同时,重度患者高于中度,中度高于轻度,提示 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α 表达可持续作用于气道上皮细胞,在疾病的发展进程中表现更加突出。

相关分析发现, MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α mRNAs 表达水平在 COPD 稳定期和急性期患者,轻度、中度和重度患者以及总体患者中均呈现较好的正相关性。提示两者可能在 COPD 的发生和发展中发挥协同作用,至于两者间的内在作用机制还有待进一步探讨。

4 结 论

综上所述,COPD 患者上皮细胞 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α 表达上调与疾病分期和严重程度密切相关,两者可能发挥协同作用关系。下一步可通过细胞或动物模型探讨 MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α 的内在作用机制,为 COPD 的早期防治提供新靶点。

参考文献

- [1] 丁中印,高辉,范计朋,等.某市空气污染对慢性阻塞性肺部疾病住院人数的发病影响研究[J].中国卫生信息管理杂志,2018,15(6):619-624.
- [2] 郑烯,胡雪峰.慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展[J].中国细胞生物学学报,2019,41(2):304-311.
- [3] 钱俊峰,金元虹,王洪源.咽喉反流、炎症因子与慢性阻塞性肺疾病急性加重的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2019,29(8):99-102.
- [4] 戈艳蕾,刘聪辉,崔紫阳,等.老年慢性阻塞性肺疾病患者认知功能障碍及其与血清 HIF-1 α 和 Hcy 的关系[J].中国老年学杂志,2018,38(16):3904-3906.
- [5] AHMADI A, KHANSARINEJAD B, HOSSEINKHANI S, et al. miR-199a-5p and miR-495 target GRP78 within UPR pathway of lung cancer[J]. Gene, 2017, 620(7):15-22.
- [6] 张明,唐晶晶,谢颖颖,等.姜黄素对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺泡上皮细胞内质网应激的影响[J].西安交通大学学报(医学版),2018,39(3):361-365.
- [7] 戈艳蕾,李立群,付爱双,等.老年慢性阻塞性肺疾病患者血清低氧诱导因子-1 α 水平与认知功能障碍的相关性[J].中国老年学杂志,2018,38(13):3139-3140.
- [8] 赵乌云,施金云.慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者治疗

- 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] 蔡柏蔷. 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]. Pneumol 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. 茜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 在慢性阻塞性肺疾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)