

• 论 著 •

# 胃癌患者血清中 miRNA-181s 表达与幽门螺杆菌感染的关系

张 敏,蔡灼远,于 莉<sup>△</sup>

儋州市人民医院检验科,海南儋州 571700

**摘 要:**目的 探讨胃癌患者血清中微小 RNA(miRNA)-181s 表达水平,及其与幽门螺杆菌(Hp)感染的关系。方法 用尿素<sup>14</sup>C 呼气试验检测该院 2019 年 1 月至 2020 年 6 月收治的 50 例胃癌患者的 Hp 感染情况。采用实时荧光定量 PCR 检测胃癌患者(观察组)和体检健康者(对照组)血清 miRNA-181s 相对表达水平,进一步分析 miRNA-181s 相对表达水平与 Hp 感染的关系。采用酶联免疫吸附试验法检测白细胞介素(IL)-6 和磷酸化信号传导子及转录激活子 3(p-STAT3)表达水平。结果 观察组 Hp 感染率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组 Hp 阳性患者 miRNA-181s 相对表达水平明显高于 Hp 阴性患者,差异有统计学意义( $t_1=7.449, t_2=8.828, t_3=6.478, t_4=6.060, P<0.05$ )。观察组 Hp 阳性患者和 Hp 阴性患者血清中 IL-6 表达水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组 Hp 阳性患者和 Hp 阴性患者血清中 p-STAT3 表达水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 胃癌患者血清中 miRNA-181a、miRNA-181b、miRNA-181c 和 miRNA-181d 表达水平与 Hp 感染有关,并且 IL-6/p-STAT3 信号途径可能参与胃癌患者 Hp 感染过程。

**关键词:**微小 RNA; 胃癌; 幽门螺杆菌

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.18.015

**中图法分类号:**R735.2

**文章编号:**1673-4130(2021)18-2241-05

**文献标志码:**A

## Serum level of miRNA-181s in gastric cancer patients and its correlation with Helicobacter pylori infection

ZHANG Min, CAI Zhuoyuan, YU Li<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, Danzhou People's Hospital, Danzhou, Hainan 571700, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression level of microRNA (miRNA)-181s in serum of gastric cancer patients and its relationship with Helicobacter pylori (Hp) infection. **Methods** Hp infection was detected in 50 patients with gastric cancer in our hospital from January 2019 to June 2020 by the <sup>14</sup>C-urea breath test. The relative expression level of miRNA-181s in serum of gastric cancer patients (observation group) and healthy subjects (control group) was detected by real-time fluorescence quantitative PCR, and the relationship between the relative expression level of miRNA-181s and Hp infection was further analyzed. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the secretion of IL-6 and p-STAT3. **Results** The infection rate of Hp in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The relative expression level of miRNA-181s in Hp positive patients was significantly higher than that in Hp negative patients, with statistical significance ( $t_1=7.449, t_2=8.828, t_3=6.478, t_4=6.060, P<0.05$ ). The expression level of IL-6 in serum of Hp-positive patients and Hp-negative patients in observation group was statistically significant ( $P<0.05$ ). The expression level of p-STAT3 in serum of Hp-positive patients and Hp-negative patients in observation group was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of miRNA-181a, miRNA-181b, miRNA-181c and miRNA-181d in serum of gastric cancer patients are related to Hp infection, and the IL-6/p-STAT3 signaling pathway may be involved in this process.

**Key words:** microRNA; gastric cancer; Helicobacter pylori

胃癌是我国常见的癌症之一,其发生、发展涉及多种因素,幽门螺杆菌(Hp)感染被世界卫生组织(WHO)列为 I 类致癌原,已有大量研究证实其与胃癌的发生、发展关系密切<sup>[1-2]</sup>。Hp 感染损伤胃黏膜屏

**作者简介:**张敏,女,主管技师,主要从事临床检验与分子诊断研究。 <sup>△</sup> **通信作者,** E-mail:1518659199@qq.com。

**本文引用格式:**张敏,蔡灼远,于莉.胃癌患者血清中 miRNA-181s 表达与幽门螺杆菌感染的关系[J].国际检验医学杂志,2021,42(18):2241-2244.

障,引起的胃部炎性反应,影响细胞内信号通路刺激上皮细胞增殖及修复,诱导上皮细胞发生恶性转化<sup>[3-4]</sup>。另外,近年来大量研究指出微小 RNA(miRNA)的异常表达与肿瘤的发生、发展、转移等有关<sup>[5-6]</sup>。miRNA 是一类高度保守的短链 RNA,通过与靶标 mRNA 3'端非翻译区的结合来调节多种细胞变化过程。Hp 感染可引起 miRNA 表达水平的变化,从而影响胃黏膜的炎性反应、免疫应答及癌基因或抑癌基因的表达,进而参与消化道疾病的发生和发展<sup>[7]</sup>。miRNA-181s 家族是备受关注的 miRNA 之一,主要包括 miRNA-181a、miRNA-181b、miRNA-181c 和 miRNA-181d。有研究发现异常表达的 miRNA-181c 参与 Hp 相关胃癌的发生、发展<sup>[8]</sup>。miRNA-181s 家族中其他成员在胃癌中的表达水平 Hp 感染的相关研究甚少。因此,本文旨在通过检测胃癌患者血清中 miRNA-181a、miRNA-181b、miRNA-181c 和 miRNA-181d 的表达水平,并探讨其与 Hp 感染的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2019 年 1 月至 2020 年 6 月收治的胃癌患者 50 例作为观察组,其中男性 28 例、女性 22 例,平均年龄(56.84±6.05)岁。纳入标准:(1)均经胃镜病理证实为胃腺癌,且均为首次诊断为胃癌;(2)近 3 个月未规律服用过抑酸药、胃黏膜保护剂、非甾体类抗炎药、抗菌药物。排除标准:(1)合并其他器官原发肿瘤;(2)合并免疫系统疾病;(3)重要器官(肝、肾等)功能不全;(4)有恶性肿瘤家族遗传史;(5)接受过放疗、化疗、生物治疗等。选取同期在本院体检的健康人群 50 例作为对照组,其中男性 25 例、女性 25 例,平均年龄(57.58±6.16)岁。

1.2 仪器与试剂 荧光定量 PCR 仪(Roche Light-Cycler 96)为瑞士 Roche 公司产品。多功能酶标仪(Infinite M1000 PRO)为瑞士 Tecan 公司产品。U6、

miRNA-181a、miRNA-181b、miRNA-181c 和 miRNA-181d 引物购自上海生工生物科技有限公司。逆转录试剂盒(Transcriptor First Strand cDNA Synthesis kitmirPremier<sup>®</sup> microRNA Isolation Kit)、实时荧光定量 PCR 试剂盒(SYBR Green PCR Master Mix)、磷酸化信号传导子及转录激活子 3(p-STAT3)检测试剂盒、白细胞介素-6(IL-6)检测试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 尿素<sup>14</sup>C 呼气试验检测 Hp 感染 采用尿素<sup>14</sup>C 呼气试验检测 Hp 感染情况,受试者空腹或禁食 2 h 以上,漱口后口服尿素<sup>14</sup>C 胶囊 1 粒,静坐 25 min,开启 CO<sub>2</sub> 集气瓶 1 瓶,插入洁净的有防倒流装置的气体导管,受试者通过导管吹气,当 CO<sub>2</sub> 集气剂由紫红色变为无色时停止吹气,用洁净管向样品瓶内加入稀释闪烁液 4.5 mL,加盖密封,溶解摇匀后于液闪仪上行样品<sup>14</sup>C 放射性测定 3 min。按公式计算结果,当尿素<sup>14</sup>C 呼气试验结果(<sup>14</sup>C-UBT)≥100 dpm/mmol CO<sub>2</sub> 时,判定受试者为 Hp 阳性。

1.3.2 血清标本采集 所有研究对象于检查后抽取空腹静脉血 6 mL,于 2 h 内在室温条件下经 3 000 r/min 离心 15 min,留取上层清液(约 3 mL)作为标本,置于一 80 ℃冰箱中保存备用。

1.3.3 实时荧光定量 PCR 法检测血清 miRNA-181s 取血清加入细胞裂解液进行裂解后,根据总 RNA 提取试剂盒说明书步骤提取总 RNA。利用逆转录试剂盒以 RNA 为模板逆转录为模板单链 cDNA,以 cDNA 为模板用 SYBR Green PCR Master Mix 试剂盒进行 PCR 扩增。反应程序设置为 95 ℃ 5 min,预变性;95 ℃ 30 s,40 个循环;57 ℃ 30 s,延伸。用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算血清 miRNA-181a、miRNA-181b、miRNA-181c 和 miRNA-181d 相对表达水平。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

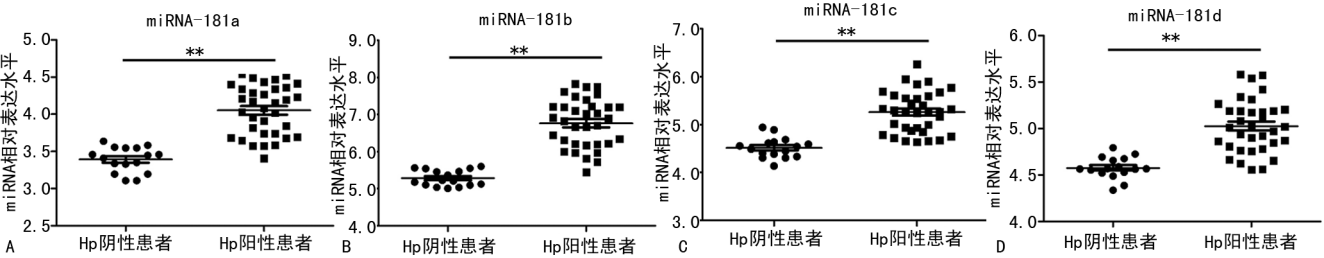
| 基因名称       | 引物序列(5'~3')                            | 大小(bp) |
|------------|----------------------------------------|--------|
| U6         | 正向:CTT CGG CAG CAC ATA TAC TAA AAT TGG | 27     |
|            | 反向:TCA TCC TTG CGC AGG GG              | 17     |
| miRNA-181a | 正向:AGT GAA CAT TCA ACG CTG TCG GT      | 23     |
|            | 反向:GCC ATA GGG TAC AAT CAA CGG TCG     | 24     |
| miRNA-181b | 正向:TCA TTG CTG TCG GTG GGT TGA ACT G   | 25     |
|            | 反向:AAG CGG GGC CAC AGT TGC ATT         | 21     |
| miRNA-181c | 正向:GTG TGG GAA CAT TCA ACC TGT CGG TG  | 26     |
|            | 反向:CCA GTC TCA GGG TCC GAG GTA TTC     | 24     |
| miRNA-181d | 正向:GTA TCC AGT GCA GGG TCC GAG         | 21     |
|            | 反向:TGT CGG TGG GTG TCG TAT CC          | 20     |

**1.3.4 酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 IL-6 和 p-STAT3 表达水平** 根据 IL-6 和 p-STAT3 检测试剂盒说明书进行检测,具体步骤如下:取出试剂盒板条室温平衡 20 min;标准品孔各加不同浓度的标准品 50  $\mu$ L,样本孔加入待测样本 50  $\mu$ L;随后每孔加入辣根过氧化物酶标记的检测抗体 100  $\mu$ L,用封板膜封住反应孔,37  $^{\circ}$ C 恒温箱温育 60 min;洗板机洗板 5 次;每孔加入底物 A、B 各 50  $\mu$ L,37  $^{\circ}$ C 避光孵育 15 min;每孔加入终止液 50  $\mu$ L,15 min 内,在 450 nm 波长处测定各孔的吸光度,计算各样本浓度值。

**1.4 统计学处理** 采用 GraphPad Prism 5.01 软件进行统计分析,计数资料行  $\chi^2$  检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,行  $t$  检验, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 Hp 感染检测结果** 观察组 Hp 阳性患者 34 例,Hp 阴性患者 16 例,Hp 感染率 68%;对照组 Hp 阳性患者 16 例,Hp 感染率为 32%,观察组 Hp 感染率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组 Hp 感染检测结果见表 2。



注:与 Hp 阴性患者比较, \*\*  $P < 0.05$ ; A 为 miRNA-181a 相对表达水平, B 为 miRNA-181b 相对表达水平, C 为 miRNA-181c 相对表达水平, D 为 miRNA-181d 相对表达水平。

图 1 观察组 Hp 阳性与阴性患者血清中 miRNA-181s 相对表达水平的比较

| 表 2 观察组 Hp 感染检测结果(n) |    |             |             |       |
|----------------------|----|-------------|-------------|-------|
| 临床资料                 | n  | Hp 阳性(n=34) | Hp 阴性(n=16) | P     |
| 性别                   |    |             |             | 0.981 |
| 男性                   | 28 | 19          | 9           |       |
| 女性                   | 22 | 15          | 7           |       |
| 年龄(岁)                |    |             |             | 0.386 |
| <56                  | 20 | 15          | 5           |       |
| ≥56                  | 30 | 19          | 11          |       |
| 淋巴结转移                |    |             |             | 0.279 |
| 是                    | 39 | 28          | 11          |       |
| 否                    | 11 | 6           | 5           |       |
| 分化程度                 |    |             |             | 0.071 |
| 高分化/中分化              | 22 | 12          | 10          |       |
| 低分化/未分化              | 28 | 22          | 6           |       |
| TNM 分期               |    |             |             | 0.273 |
| I ~ II 期             | 26 | 21          | 5           |       |
| III ~ IV 期           | 24 | 13          | 11          |       |

**2.2 两组外周血中 miRNA-181s 相对表达水平比较** 观察组 miRNA-181a、miRNA-181b、miRNA-181c 和 miRNA-181d 相对表达水平分别为  $3.84 \pm 0.42$ 、 $6.29 \pm 0.89$ 、 $5.02 \pm 0.51$  和  $4.88 \pm 0.32$ ,均高于对照组中相应的 miRNA 相对表达水平(分别为  $1.11 \pm 0.19$ 、 $1.03 \pm 0.16$ 、 $1.07 \pm 0.11$  和  $1.02 \pm 0.10$ ),差异有统计学意义( $t_1 = 32.49$ 、 $t_2 = 62.58$ 、 $t_3 = 47.06$ 、 $t_4 = 45.97$ , $P < 0.05$ )。

**2.3 观察组 Hp 阳性与阴性患者血清中 miRNA-181s 相对表达水平比较** 观察组 Hp 阳性患者血清中 miRNA-181a、miRNA-181b、miRNA-181c 和 miRNA-181d 相对表达水平分别为  $4.05 \pm 0.33$ 、 $6.76 \pm 0.65$ 、 $5.26 \pm 0.43$  和  $5.03 \pm 0.28$ ;Hp 阴性患者血清中 miRNA-181a、miRNA-181b、miRNA-181c 和 miRNA-181d 相对表达水平分别为  $3.39 \pm 0.17$ 、 $5.29 \pm 0.22$ 、 $4.52 \pm 0.21$  和  $4.58 \pm 0.12$ 。观察组 Hp 阳性患者 miRNA-181s 相对表达水平均明显高于 Hp 阴性患者,差异有统计学意义( $t_1 = 7.449$ 、 $t_2 = 8.828$ 、 $t_3 = 6.478$ 、 $t_4 = 6.060$ , $P < 0.05$ )。见图 1。

**2.4 Hp 感染与 IL-6/p-STAT3 表达水平的关系** 观察组 Hp 阳性患者和 Hp 阴性患者血清中 IL-6 表达水平分别为( $717.43 \pm 121.57$ )pg/mL 和( $531.24 \pm 74.68$ )pg/mL,差异有统计学意义( $t = 5.629$ , $P < 0.05$ )。观察组 Hp 阳性患者和 Hp 阴性患者血清中 p-STAT3 表达水平分别为( $14.15 \pm 0.90$ )ng/mL 和( $12.03 \pm 0.87$ )ng/mL,差异有统计学意义( $t = 7.804$ , $P < 0.05$ )。

3 讨 论

miRNA 功能较多,其具有调控促癌基因表达、发挥促进恶性肿瘤发生的作用,以及调控抑癌基因表达、发挥抑制恶性肿瘤发生的作用<sup>[9]</sup>。目前,已经发现约 650 个 miRNA 与肿瘤的发生密切相关<sup>[10]</sup>。miRNA-181s 在细胞增殖、凋亡、分化与耐药等过程中起到重要的作用<sup>[11-15]</sup>。ZHANG 等<sup>[16]</sup>推测 miRNA-181a 可能通过转录后基因沉默机制使 KLF6 蛋白表达下降,从而促进胃癌的发生、发展。涂龙霞<sup>[17]</sup>指出

miRNA-181a 通过在转录后抑制 TGF $\beta$ R2 蛋白表达来促进胃癌细胞的迁移和增殖。高楠等<sup>[18]</sup>研究指出 miRNA-181b 可靶向调控 NDRG2 的表达从而调控 SGC-7901 细胞的侵袭迁移能力。有研究指出 miRNA-181c 可能通过甲基化被沉默,并通过其靶基因 NOTCH4 和 KRAS 在胃癌发生中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。安娟等<sup>[20]</sup>研究指出胃癌患者血清中 miRNA-181d 表达较高且通过作用于 PDCD43'-UTR 区发挥生物功能。姚育红等<sup>[21]</sup>研究指出在人胃癌细胞系中 miRNA-181a 和 miRNA-181b 表达均上调。本研究结果显示,与对照组比较,观察组血清中 miRNA-181s 表达均上调;与 Hp 阴性患者相比,观察组 Hp 阳性患者血清中 miRNA-181s 表达均上调且以 miRNA-181b 上调最为明显。Hp 感染可导致胃黏膜组织中某些 miRNA 异常表达,从而引起某些原癌基因、抑癌基因及其相应的信号传导通路障碍,继而影响胃癌的发生、发展<sup>[22]</sup>。有研究发现,在 Hp 感染的胃黏膜组织中,有 17 个差异表达的 miRNA 与慢性胃炎和促炎症细胞因子具有相关性<sup>[23]</sup>。miRNA-21 是第 1 个被发现受 Hp 感染影响的 miRNA<sup>[24]</sup>。SAITO 等<sup>[25]</sup>指出 Hp 感染可能通过 miRNA-181b 激活 IL-6/STAT3 信号途径,进而抑制尾型同源盒转录因子表达和 p53 信号通路,导致胃癌预后不良。为了进一步探讨 miRNA-181s 的作用机制,本研究同时检测了患者血清中 IL-6 和 p-STAT3 的表达水平,结果显示 miRNA-181s 可能通过胃癌的发生、发展调控 IL-6/STAT3 信号途径,影响胃癌的进展。

综上所述,胃癌患者血清 miRNA-181a、miRNA-181b、miRNA-181c、miRNA-181d 水平升高,与 Hp 感染有关,且可能通过 IL-6/p-STAT3 信号途径影响胃癌的发生、发展,从而为胃癌的防治提供一定的理论基础。

## 参考文献

- [1] KIM N. Chemoprevention of gastric cancer by Helicobacter pylori eradication and its underlying mechanism [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(8):1287-1295.
- [2] GUO J X, TAO Q S, LOU P R, et al. miR-181b as a potential molecular target for anticancer therapy of gastric neoplasms [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(5):2263-2267.
- [3] HUANG H, TIAN J, XU X, et al. A study on the roles of Helicobacter pylori in bile reflux gastritis and gastric cancer [J]. J BUON, 2018, 23(3):659-664.
- [4] COSTA L, CORRE S, MICHEL V, et al. USF1 defect drives p53 degradation during Helicobacter pylori infection and accelerates gastric carcinogenesis [J]. Gut, 2020, 69(9):1582-1591.
- [5] KULKARNI B, KIRAVE P, GONDALIYA P, et al. Exosomal miRNA in chemoresistance, immune evasion, metastasis and progression of cancer [J]. Drug Discov Today, 2019, 24(10):2058-2067.
- [6] MCGUIRE A, BROWN J A, KERIN M J. Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring [J]. Cancer Metastasis Rev, 2015, 34(1):145-155.
- [7] DASTMALCHI N, SAFARALIZADEH R, BANAN KH OJATEH S M. The correlation between microRNAs and Helicobacter pylori in gastric cancer [J]. Pathog Dis, 2019, 77(4):ftz039.
- [8] 谭玲, 陈扬, 李昌平. 幽门螺杆菌感染诱导微小 RNA-181c 对胃癌细胞增殖和侵袭的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(2):121-126.
- [9] ZHANG B, PAN X, COBB G P, et al. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors [J]. Dev Biol, 2007, 302(1):1-12.
- [10] QADIR M I, FAHEEM A. miRNA: A diagnostic and therapeutic tool for pancreatic cancer [J]. Crit Rev Eukaryot Gene Exp, 2017, 27(3):197-204.
- [11] DAS S, KOHR M, DUNKERLY-EYRING B, et al. Divergent effects of miR-181 family members on myocardial function through protective cytosolic and detrimental mitochondrial microRNA targets [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(3):e004694.
- [12] NIU J, XUE A, CHI Y, et al. Induction of miRNA-181a by genotoxic treatments promotes chemotherapeutic resistance and metastasis in breast cancer [J]. Oncogene, 2016, 35(10):1302-1313.
- [13] WANG B, HSU S H, MAJUMDER S, et al. TGF $\beta$ -mediated upregulation of hepatic miR-181b promotes hepatocarcinogenesis by targeting TIMP3 [J]. Oncogene, 2010, 29(12):1787-1797.
- [14] 张仕娟, 刘月华, 李乃坤, 等. 急性脑梗死患者血清 miR-181c 水平与认知功能受损的关系 [J]. 山东医药, 2016, 56(38):90-92.
- [15] 韩建军, 贾利, 何君, 等. miR-181d 在调节小细胞肺癌化疗敏感性中的作用 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(4):332-336.
- [16] ZHANG X, NIE Y, DU Y, et al. MicroRNA-181a promotes gastric cancer by negatively regulating tumor suppressor KLF6 [J]. Tumour Biol, 2012, 33(5):1589-1597.
- [17] 涂龙霞. miRNA-181a 在胃癌细胞增殖和迁移中的作用 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(2):852-859.
- [18] 高楠, 温博, 桑力轩, 等. miR-181b 靶向 NDRG2 对胃癌细胞 SGC-7901 侵袭迁移能力的影响 [J]. 解剖科学进展, 2018, 24(3):306-309.
- [19] HASHIMOTO Y, AKIYAMA Y, OTSUBO T, et al. Involvement of epigenetically silenced microRNA-181c in gastric carcinogenesis [J]. Carcinogenesis, 2010, 31(5):777-784.



化来调节机体对高原低氧环境的适应过程。但是,在本研究中并未涉及 miR-130a-3p 在机体应对低氧环境中的具体分子机制,在之后的试验中有待更深入的研究。

综上所述,高原低氧环境能够影响血浆 miR-130a-3p 表达水平,miR-130a-3p 可作为应对缺氧环境的一个循环因子。本研究进一步分析了 miR-130a-3p 与血细胞指标的相关性并预测了 miR-130a-3p 的一些潜在的靶基因。以上研究结果为研究人类适应高原环境的分子机制提供了新视角,miR-130a-3p 可能参与这一适应过程。

参考文献

[1] SALIMINEJAD K, KHORSHID H R K, FARD S S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5):5451-5465.

[2] SARAH B, HUGH S T. MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates [J]. Biol Reprod, 2019, 100(5):1135-1146.

[3] 朱莹,王亚南. 血清 microRNA-224-3p 在结直肠癌中的表达及临床研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(13): 1548-1551.

[4] HE C, WANG L B, ZHANG J T, et al. Hypoxia-inducible microRNA-224 promotes the cell growth, migration and invasion by directly targeting RASSF8 in gastric cancer [J]. Molecular Cancer, 2017, 16(1):35.

[5] KANCHANA V B, MICHEAL Z M, JONATHAN M G. MicroRNA biogenesis in hypoxia [J]. Mernrna, 2017, 6(2):80-96.

[6] PHILIPPE C, EKATERINA L, JONAS G, et al. Hypoxia drives cardiac miRNAs and inflammation in the right and left ventricle[J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(10):1427-1438.

[7] SHI J, WANG H, FENG W, et al. MicroRNA-130a targeting

hypoxia-inducible factor 1 alpha suppresses cell metastasis and Warburg effect of NSCLC cells under hypoxia[J]. Life Sci, 2020, 255(1):117826.

[8] MURRAY A J, MONTGOMERY H E, FEELISCH M, et al. Metabolic adjustment to high-altitude hypoxia: from genetic signals to physiological implications[J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46(3):599-607.

[9] XIN J X, ZHANG H, HE Y X, et al. Chromatin accessibility landscape and regulatory network of high-altitude hypoxia adaptation[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):4928.

[10] 赵锋仓,景蕴华,王萍,等. 移居高原汉族、高原返回平原汉族、平原汉族红细胞系统指标比较分析[J]. 吉林医学, 2014, 35(25):5697-5699.

[11] JASENKA G F, EDOARDO P, JUDITH L, et al. miR-130a activates the VEGFR2/STAT3/HIF1α axis to potentiate the vasoregenerative capacity of endothelial colony-forming cells in hypoxia[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 23(1):968-981.

[12] WANG C Y, CORE A B, CANALI S, et al. Smad1/5 is required for erythropoietin-mediated suppression of hepcidin in mice[J]. Blood, 2017, 130(1):73-83.

[13] ALESSIA F, NICOLETTA B, ENRICA F, et al. Erythroid induction of K562 cells treated with mithramycin is associated with inhibition of raptor gene transcription and mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) functions[J]. Pharmacol Res, 2015, 91(1):57-68.

[14] SHIRIN H, MICHAEL M, PEGGIE C, et al. Terminal Maturation of orthochromatic erythroblasts is impaired in burn patients[J]. J Burn Core Res, 2018, 39(2):286-294.

[15] BIANCHI E, BULGARELLI J, RUBERTI S, et al. MYB controls erythroid versus megakaryocyte lineage fate decision through the miR-486-3p-mediated downregulation of MAF[J]. Cell Death Differ, 2015, 22(12):1906-1921.

(收稿日期:2021-02-08 修回日期:2021-08-20)

(上接第 2244 页)

[20] 安娟,潘元明,康倩,等. 胃癌患者血清 mi R-181d 与 PD-CD4 的表达及意义[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(2):131-137.

[21] 姚育红,廖爱军,陈娟,等. miR-181a、miR-181b 在人胃癌细胞和组织中的表达[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(1):30-36.

[22] JIANG F, SHEN X B. miRNA and mRNA expression profiles in gastric cancer patients and the relationship with circRNA[J]. Neoplasma, 2019, 66(6):879-886.

[23] BELAIR C, DARFEUILLE F, STAEDEL C. Helicobacter pylori and gastric cancer: possible role of microRNAs in

this intimate relationship[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15(9):806-812.

[24] VOLINIA S, CALIN G A, LIU C G, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(7):2257-2261.

[25] SAITO M, OKAYAMA H, SAITO K, et al. CDX2 is involved in microRNA-associated inflammatory carcinogenesis in gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 14(5):6184-6190.

(收稿日期:2020-11-13 修回日期:2021-07-09)