

• 论 著 •

# miR-3648 对胃癌细胞增殖和转移的影响及其临床意义<sup>\*</sup>

刘益峰<sup>1</sup>, 吴付兵<sup>2</sup>, 王 星<sup>1△</sup>, 吴佳伦<sup>1</sup>, 陈国强<sup>1</sup>

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院莆田医疗区普外科, 福建莆田 351100;

2. 南京医科大学附属逸夫医院肿瘤科, 江苏南京 210000

**摘 要:**目的 探讨 miR-3648 在胃癌诊断中的临床意义以及其对胃癌细胞增殖和转移的影响。方法 采用 OncomiR 在线工具分析 miR-3648 在胃癌中的表达情况。收集 2018 年 6 月至 2020 年 3 月经手术切除的 100 例胃癌患者的胃癌组织和相应的癌旁正常组织标本。采用实时荧光定量反转录 PCR(qRT-PCR)检测胃癌组织和癌旁正常组织以及胃癌细胞中 miR-3648 的相对表达水平,分析其相对表达水平与胃癌患者临床病理特征的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-3648 的相对表达水平在胃癌诊断中的作用。将 miR-3648 抑制物(inhibitor)瞬时转染 MGC-803 和 BGC-823 细胞。CCK-8 法和 Transwell 实验分别检测转染后细胞增殖和迁移、侵袭情况。结果 OncomiR 在线工具分析显示,胃癌患者 miR-3648 表达水平高于健康人群( $P<0.05$ )。qRT-PCR 对临床标本的检测显示,胃癌组织 miR-3648 相对表达水平较癌旁正常组织高( $P<0.05$ )。miR-3648 表达水平与胃癌患者年龄、性别以及分化程度无关( $P>0.05$ ),但和肿瘤最大径、淋巴结转移、TNM 分期、癌胚抗原(CEA)水平、糖类抗原(CA)19-9 水平以及 CA724 水平有关( $P<0.05$ )。胃组织 miR-3648 相对表达水平用于诊断胃癌的 ROC 曲线下面积为 0.897,最佳截断值为 3.02。转染 miR-3648 inhibitor 能有效干扰 MGC-803 和 BGC-823 细胞中内源 miR-3648 的表达( $P<0.05$ )。转染 miR-3648 inhibitor 能显著抑制 MGC-803 和 BGC-823 细胞增殖和迁移、侵袭( $P<0.05$ )。结论 miR-3648 表达水平检测在胃癌诊断中有一定的价值,干扰 miR-3648 表达能抑制胃癌细胞增殖和转移。

**关键词:**胃癌; miR-3648; 增殖; 转移

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.17.011

**中图法分类号:**R734.2

**文章编号:**1673-4130(2021)17-2094-06

**文献标志码:**A

## Effects of miR-3648 on proliferation and metastasis of gastric cancer and its clinical significance<sup>\*</sup>

LIU Yifeng<sup>1</sup>, WU Fubing<sup>2</sup>, WANG Xing<sup>1△</sup>, WU Jialun<sup>1</sup>, CHEN Guoqiang<sup>1</sup>

1. General Surgery Department, Putian Medical Area, 900th Hospital of Joint Logistic Support Force of CPLA, Putian, Fujian 351100, China; 2. Department of Oncology, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical significance of miR-3648 in diagnosis of gastric cancer and its effects on proliferation and metastasis of gastric cancer. **Methods** OncomiR online tool was used to analyze miR-3648 expression in gastric cancer. Gastric cancer tissues and corresponding adjacent tissues (100 pairs) surgically resected from June 2018 to March 2020 were collected. The miR-3648 expression level in cancer tissues, adjacent normal tissues, and cells were measured by using qRT-PCR. And the relationship between its expression levels and clinicopathological characteristics of gastric cancer patients were analyzed. ROC curve was used to analyze the value of miR-3648 expression level measurement in diagnosis of gastric cancer. MiR-3648 inhibitor was transiently transfected into MGC-803 and BGC-823 cells. The proliferation, migration, and invasion of cells after transfection were assessed by CCK-8 and Transwell assay, respectively. **Results** OncomiR online tool analysis results showed that the miR-3648 expression level in patients with gastric cancer was significantly higher than that in healthy people ( $P<0.05$ ). The miR-3648 expression level in gastric cancer tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues ( $P<0.05$ ). MiR-3648 expression in gastric cancer patients was not correlated with patient's age, gender and differentiation degree of gastric cancer ( $P>0.05$ ), but was significantly correlated with tumor size, lymph node metastasis, TNM stage, CEA level,

<sup>\*</sup> 基金项目: 北京卫健康公益基金会项目(YWJKJHKYJJ-F2252E); 北京市希思科临床肿瘤学研究基金会项目(Y-HS2019-35)。

作者简介: 刘益峰, 男, 主治医师, 主要从事临床医学研究。△ 通信作者, E-mail: wangxing1971@sohu.com。

本文引用格式: 刘益峰, 吴付兵, 王星, 等. miR-3648 对胃癌细胞增殖和转移的影响及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(17):

CA19-9 level and CA724 level ( $P < 0.05$ ). The area under ROC curve for diagnosing gastric cancer was 0.897, and the best cut-off value of miR-3648 expression was 3.02. Transfection of miR-3648 inhibitor effectively inhibited the expression of endogenous miR-3648 in MGC-803 and BGC-823 cells ( $P < 0.05$ ) and markedly inhibited the proliferation, migration, and invasion of MGC-803 and BGC-823 cells ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** The tissues expression level of miR-3648 has certain clinical significance in the diagnosis of gastric cancer, interfering miR-3648 expression significantly suppresses the proliferation and metastasis of gastric cancer cells.

**Key words:** gastric cancer; miR-3648; proliferation; metastasis

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一,其发病率高,缺乏有效的治疗手段<sup>[1]</sup>。胃癌通常起源于胃壁,其早期症状不明显,往往被认为是常见的胃疾病,这对早期胃癌的诊断造成影响<sup>[2]</sup>。尽管近些年来在手术技术和分子靶向治疗等方面获得了不错的进展,但胃癌患者的总生存率仍不尽如人意<sup>[3]</sup>。因此,探讨胃癌发生、发展过程中的分子调控机制,寻找影响胃癌发生、发展的靶点,对提高胃癌的早期诊断率以及改善预后均有重要意义。大量研究证实微小 RNAs (miRNAs) 与肿瘤的发生和发展息息相关,被认为发挥了癌基因或抑癌基因的作用<sup>[4]</sup>。越来越多的人关注了 miRNAs 在胃癌中的作用,有研究表明 miRNAs 可能是胃癌诊断和治疗监测的潜在生物标志物<sup>[5-6]</sup>。miR-3648 是人类特有的一种 miRNA,在类人猿和其他哺乳动物中不存在同源体<sup>[7]</sup>。有研究表明 miR-3648 在前列腺癌<sup>[8]</sup>和膀胱癌<sup>[9]</sup>中对癌细胞的增殖、侵袭和转移发挥重要的调控作用。然而,miR-3648 在胃癌中的表达和诊断价值,以及在胃癌细胞中的生物学功能有较多未知,本课题组对此进行了研究,旨在为胃癌临床诊断和治疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 6 月至 2020 年 3 月在中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院莆田医疗区就诊并经病理学确诊为原发性胃癌的患者 100 例,临床资料见表 1。患者在施行胃癌切除术时,收集患者胃癌组织及癌旁正常组织标本。所有参与者无其他肿瘤以及肝肾功能不全,在行胃癌切除术前均未接受免疫治疗、放疗或化疗。记录患者的临床病理特征,包括年龄、性别、分化程度、肿瘤大小、淋巴结转移情况、TNM 分期、血清癌胚抗原(CEA)水平、血清糖类抗原(CA)19-9 水平、血清 CA724 水平。检查结果均经两位以上的病理医师或检验医师确认。所有参与研究者均知情同意,并签署知情同意书。手术切下后的组织标本在做好标记后立即置于液氮中保存,以备用于后续的 RNA 抽提。

## 1.2 方法

**1.2.1 OncomiR 在线工具分析胃癌中 miR-3648 的表达** 应用 microRNA 在线工具 OncomiR(<http://www.oncomir.org>)中的 TCGA 数据库分析 miR-3648 在胃癌患者和健康者中表达差异。

**1.2.2 实时荧光定量反转录 PCR(qRT-PCR)检测 miR-3648 的表达** 用 Trizol 试剂(Invitrogen 公司)从组织或细胞中提取总的 RNA,采用 Mir-X<sup>TM</sup> miRNA First-Strand Synthesis Kit (TaKaRa 公司)将 RNA 反转录成 cDNA。采用 ABI 7500 定量 PCR 仪和 SYBR premix Ex Taq<sup>TM</sup> II Kit (TaKaRa 公司)进行 PCR 反应,定量检测组织或细胞中 miR-3648 的表达。以 U6 基因当作内部参照,miR-3648 在组织或细胞中的相对表达水平采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  方法表示。

**1.2.3 细胞培养和转染** 采用含有 10% 胎牛血清(FBS)、1% 青-链霉素的 DMEM 培养液(Gibco)培养人胃癌细胞 MGC-803 和 BGC-823 以及人胃黏膜正常细胞株 GES-1,细胞置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱中培养。每隔 3 天更换 1 次培养液。取指数生长的细胞用于后续实验。miR-3648 抑制物(inhibitor)和阴性对照(NC inhibitor)序列(广州锐博生物)转染 MGC-803 和 BGC-823 细胞的步骤和方法参照 Lipofectamine 2000 转染试剂(Invitrogen 公司)说明书。细胞分为空白(Blank)组、转染 NC inhibitor 的 NC inhibitor 组和转染 miR-3648 inhibitor 的 miR-3648 inhibitor 组。细胞转染 24 h 后,采用 qRT-PCR 检测 miR-3648 的相对表达水平,从而验证转染的效率。

**1.2.4 CCK-8 法检测胃癌细胞增殖** 将转染后的各组细胞按 4 000 个细胞/孔(加入的细胞悬液为 100  $\mu$ L)接种于 96 孔细胞培养板中,将细胞置于常规条件中孵育 48 h,随后每孔加 10  $\mu$ L CCK-8 试剂(上海碧云天)并轻轻混匀,37 °C 避光孵育 2 h。用酶标读数仪(Bio-Rad)检测各孔细胞在 450 nm 处的吸光度值,计算各组细胞的增殖率。

**1.2.5 Transwell 实验检测胃癌细胞迁移和侵袭** 细胞迁移实验:将转染后各组细胞按每孔 4 000 个细胞(加入 100  $\mu$ L 无血清培养基细胞悬液)接种于 Transwell 小室上室,小室下室加入 800  $\mu$ L 含 10% FBS 的血清培养基。细胞置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱中培养 48 h 后,将 Transwell 上室取出,小室膜下面的细胞用 4% 多聚甲醛溶液进行固定,然后用 0.1% 结晶紫对细胞进行染色,上室内膜表面的细胞用湿棉签小心擦掉。显微镜(Olympus)下对染色细胞进行拍照并计数。检测细胞侵袭时,预先铺上一层 Matrigel 基质胶(BD)在 Transwell 小室的内部膜上,其

余同细胞迁移实验。Matrigel 基质胶配制和处理参考说明书进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件对所有数据进行统计分析。数据通过正态分布检验后符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 Tukey's 检验,两组间比较采用独立样本  $t$  检验。不符合正态分布的计量资料采用  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示,组间比较采用非参数检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-3648 对胃癌的诊断价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 miR-3648 在胃癌中的表达分析** 在线工具 OncomiR 分析显示:与健康人群(中位数为 0.04)比较,胃癌患者的 miR-3648 相对表达水平(中位数为 0.54)显著升高( $P < 0.05$ )。qRT-PCR 检测收集的 100 例胃癌组织和癌旁组织标本显示:miR-3648 在胃癌组织中的相对表达水平[4.94(2.68~7.15)]显著高于癌旁正常组织中的相对表达水平[1.66(1.09~2.31)],差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 miR-3648 的相对表达水平与胃癌患者临床病理特征的关系** 不同年龄、性别和分化程度的胃癌患者间,胃癌组织中 miR-3648 的相对表达水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但不同肿瘤最大径、淋巴结转移情况、TNM 分期、CEA 水平、CA19-9 水平和 CA724 水平的胃癌患者间 miR-3648 的相对表达水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

| 表 1 miR-3648 表达和胃癌患者临床病理特征的关系[ $n=100, M(P_{25} \sim P_{75})$ ] |          |                 |          |          |
|-----------------------------------------------------------------|----------|-----------------|----------|----------|
| 临床病理特征                                                          | <i>n</i> | miR-3648 相对表达水平 | <i>U</i> | <i>P</i> |
| 年龄                                                              |          |                 | 838      | 0.334    |
| <55 岁                                                           | 26       | 5.18(2.97~7.32) |          |          |
| ≥55 岁                                                           | 74       | 4.26(2.43~7.04) |          |          |
| 性别                                                              |          |                 | 1 119    | 0.986    |
| 女                                                               | 34       | 4.85(2.69~7.04) |          |          |
| 男                                                               | 66       | 4.94(2.62~7.23) |          |          |
| 分化程度                                                            |          |                 | 976      | 0.346    |
| 中和高分化                                                           | 33       | 4.21(2.36~7.04) |          |          |
| 低分化                                                             | 67       | 5.03(2.77~7.17) |          |          |
| 肿瘤最大径                                                           |          |                 | 702      | 0.001    |
| ≥5 cm                                                           | 47       | 3.79(2.03~5.68) |          |          |
| <5 cm                                                           | 53       | 6.14(3.11~8.92) |          |          |
| 淋巴结转移                                                           |          |                 | 710      | 0.005    |
| 否                                                               | 32       | 3.17(1.99~6.29) |          |          |
| 是                                                               | 68       | 5.18(3.18~7.59) |          |          |
| TNM 分期                                                          |          |                 | 740      | 0.001    |
| I+II 期                                                          | 40       | 3.32(2.28~6.07) |          |          |
| III+IV 期                                                        | 60       | 5.49(3.71~8.64) |          |          |
| CEA 水平                                                          |          |                 | 400      | <0.001   |
| 正常                                                              | 27       | 2.77(1.91~4.18) |          |          |
| 高                                                               | 73       | 5.68(3.74~7.82) |          |          |
| CA19-9 水平                                                       |          |                 | 491      | <0.001   |

| 续表 1 miR-3648 表达和胃癌患者临床病理特征的关系[ $n=100, M(P_{25} \sim P_{75})$ ] |          |                 |          |          |
|------------------------------------------------------------------|----------|-----------------|----------|----------|
| 临床病理特征                                                           | <i>n</i> | miR-3648 相对表达水平 | <i>U</i> | <i>P</i> |
| 正常                                                               | 35       | 3.10(1.95~4.57) |          |          |
| 高                                                                | 65       | 6.10(3.91~8.38) |          |          |
| CA727 水平                                                         |          |                 | 376      | <0.001   |
| 正常                                                               | 23       | 2.37(1.80~4.57) |          |          |
| 高                                                                | 77       | 5.22(3.18~7.57) |          |          |

**2.3 miR-3648 相对表达水平对胃癌的诊断价值** 以胃组织中 miR-3648 相对表达水平作为检测指标,绘制诊断胃癌的 ROC 曲线,见图 1。曲线下面积为 0.897(95%CI:0.853~0.940)。胃组织中 miR-3648 的相对表达水平诊断胃癌的最佳截断值为 3.02,此时的灵敏度为 70.0%,特异度为 100.0%。

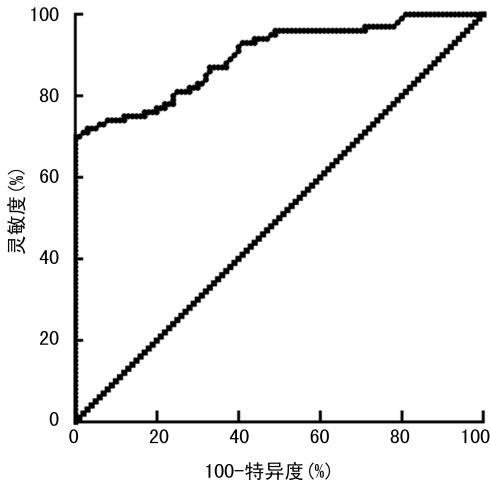


图 1 ROC 曲线分析 miR-3648 对胃癌的诊断价值

**2.4 miR-3648 在胃癌细胞中表达** 与 GES-1 细胞(1.000±0.035)比较,MGC-803 和 BGC-823 细胞中的 miR-3648 相对表达水平(分别为 3.300±0.146、4.430±0.163)均显著升高( $t=26.50、35.65, P < 0.05$ )。

**2.5 转染 miR-3648 inhibitor 对胃癌细胞中 miR-3648 表达的影响** MGC-803 和 BGC-823 细胞转染 24 h 后,qRT-PCR 检测显示:Blank 组、NC inhibitor 组和 miR-3648 inhibitor 组之间 miR-3648 相对表达水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。与转染 NC inhibitor 比较,转染 miR-3648 inhibitor 后 MGC-803 和 BGC-823 细胞中 miR-3648 的相对表达水平均显著下调( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.6 抑制 miR-3648 表达对胃癌细胞增殖的影响** MGC-803 和 BGC-823 细胞经转染 24 h 后,CCK-8 法检测显示:Blank 组、NC inhibitor 组和 miR-3648 inhibitor 组之间增殖率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。与转染 NC inhibitor 后的细胞增殖率比较,转染 miR-3648 inhibitor 后胃癌 MGC-803 和



BGC-823 细胞增殖率显著降低(均  $P<0.05$ ),细胞生长明显受到抑制,见表 3。

**2.7 抑制 miR-3648 表达对胃癌细胞迁移和侵袭的影响** MGC-803 和 BGC-823 细胞经转染 24 h 后, Transwell 实验显示: Blank 组、NC inhibitor 组和

miR-3648 inhibitor 组间迁移细胞数和侵袭细胞数比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 2、表 4。与转染 NC inhibitor 的细胞比较,转染 miR-3648 inhibitor 的 MGC-803 和 BGC-823 细胞每视野的迁移细胞数和侵袭细胞数均显著减少( $P<0.05$ ),见表 4。

表 2 转染 miR-3648 inhibitor 对胃癌细胞 miR-3648 相对表达水平的影响( $\bar{x}\pm s$ )

| 细胞      | Blank 组     | NC inhibitor 组 | miR-3648 inhibitor 组     | <i>F</i> | <i>P</i> |
|---------|-------------|----------------|--------------------------|----------|----------|
| MGC-803 | 1.000±0.020 | 0.990±0.041    | 0.290±0.013 <sup>*</sup> | 237.00   | <0.001   |
| BGC-823 | 1.000±0.010 | 0.980±0.038    | 0.230±0.011 <sup>*</sup> | 208.30   | <0.001   |

注:与 NC inhibitor 组比较,  $^*P<0.05$ 。

表 3 转染 miR-3648 inhibitor 对胃癌细胞增殖率的影响( $\bar{x}\pm s$ )

| 细胞      | Blank 组     | NC inhibitor 组 | miR-3648 inhibitor 组     | <i>F</i> | <i>P</i> |
|---------|-------------|----------------|--------------------------|----------|----------|
| MGC-803 | 1.000±0.032 | 1.040±0.034    | 0.760±0.036 <sup>*</sup> | 114.10   | <0.001   |
| BGC-823 | 1.000±0.041 | 0.970±0.040    | 0.720±0.044 <sup>*</sup> | 79.54    | <0.001   |

注:与 NC inhibitor 组比较,  $^*P<0.05$ 。

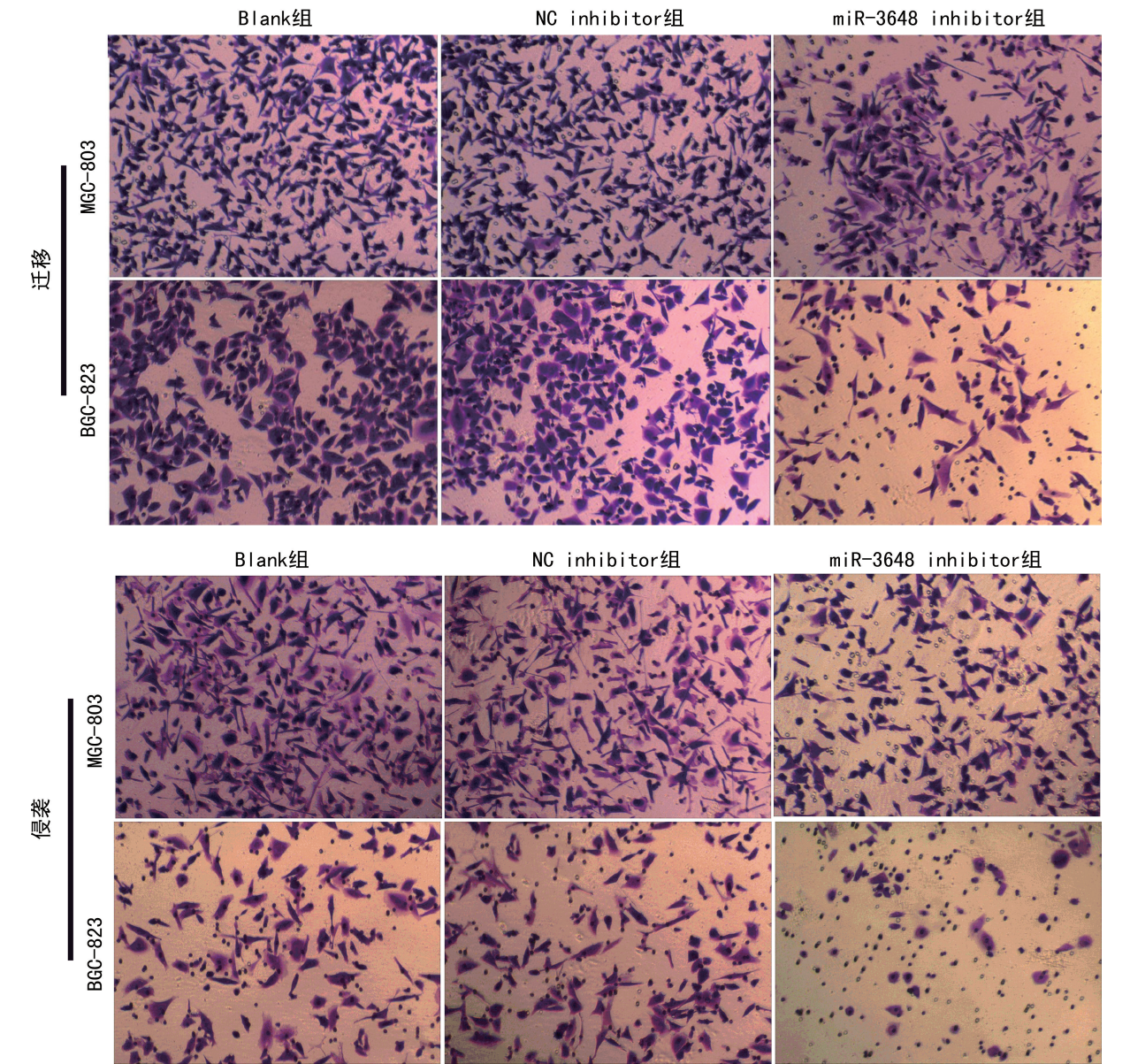


图 2 miR-3648 抑制对胃癌细胞迁移和侵袭的影响(结晶紫染色,  $\times 200$ )



表 4 miR-3648 抑制对胃癌细胞迁移和侵袭的影响( $\bar{x}\pm s$ , 个/视野)

| 组别                   | MGC-803        |                | BGC-823       |              |
|----------------------|----------------|----------------|---------------|--------------|
|                      | 迁移细胞数          | 侵袭细胞数          | 迁移细胞数         | 侵袭细胞数        |
| Blank 组              | 297.00±28.68   | 198.08±25.54   | 206.45±31.03  | 96.18±10.34  |
| NC inhibitor 组       | 279.80±23.36   | 187.04±19.63   | 186.32±22.32  | 83.23±9.63   |
| miR-3648 inhibitor 组 | 174.20±20.10 * | 101.03±12.35 * | 86.83±11.56 * | 41.23±7.56 * |
| F                    | 105.50         | 36.55          | 28.85         | 39.87        |
| P                    | <0.001         | <0.001         | <0.001        | <0.001       |

注:与 NC inhibitor 组比较,\*  $P<0.05$ 。

3 讨 论

胃癌是一种多因素疾病,幽门螺杆菌感染、遗传以及饮酒、吸烟等均可能导致胃癌的发生<sup>[10-11]</sup>。有研究证实 miRNAs 在细胞生长、分化、转移等过程中扮演着重要的角色<sup>[12]</sup>。异常表达的 miRNAs 影响肿瘤的增殖和侵袭<sup>[13]</sup>。因此,识别参与肿瘤发生和转移的特异性 miRNAs 可以为肿瘤的诊断和治疗提供线索。miR-3648 在多种肿瘤中异常表达并发挥重要的调控作用。如 SUN 等<sup>[9]</sup>研究发现 miR-3648 在人膀胱癌组织中的表达水平明显高于癌旁非肿瘤组织。XING 等<sup>[8]</sup>研究发现 miR-3648 在前列腺癌组织中高表达。本研究发现,miR-3648 在胃癌组织和胃癌细胞中的表达水平显著上调,提示 miR-3648 在胃癌中可能发挥了癌基因的功能。本研究随后发现胃癌患者的癌组织标本中 miR-3648 的相对表达水平与肿瘤最大径、淋巴结转移、TNM 分期、CEA 水平、CA19-9 水平和 CA724 水平有关,表明 miR-3648 的异常表达与胃癌的发展以及胃癌现有的标志物水平有关。此外,当胃组织中 miR-3648 的相对表达水平为 3.02 时,其诊断的灵敏度为 70.0%,特异度为 100.0%,提示 miR-3648 的相对表达水平对胃癌诊断具有一定的价值。

异常表达的 miR-3648 在细胞增殖和转移中发挥重要的调控作用。RASHID 等<sup>[14]</sup>研究发现过表达 miR-3648 能下调抑癌基因 APC2 表达从而促进细胞增殖。MIN 等<sup>[15]</sup>研究发现 miR-3648 的过表达对骨髓间充质干细胞的成骨分化起促进作用。在人膀胱癌中,抑制 miR-3648 的表达能够抑制癌细胞的迁移和侵袭<sup>[9]</sup>。过表达 miR-3648 促进前列腺癌细胞增殖<sup>[8]</sup>。本研究表明抑制 miR-3648 表达能够显著抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭,这与其在膀胱癌和前列腺癌中的作用相似,证实了 miR-3648 在胃癌细胞中发挥癌基因的作用。

然而,本研究具有一定局限性。首先,miR-3648 在胃癌中调控的靶基因仍需进一步探讨;其次,miR-3648 在体内对肿瘤增殖和转移的影响还不清楚;最后,胃组织中 miR-3648 的相对表达水平用于胃癌诊断的灵敏度为 70.0%,特异度为 100.0%,灵敏度较低,因此需要进一步研究 miR-3648 在胃癌患者血液

中的表达以及其在胃癌中的诊断价值,或联合现有胃癌标志物构建联合诊断模型来提高诊断灵敏度。

综上所述,当胃组织中 miR-3648 相对表达水平为 3.02 时,其诊断的灵敏度为 70.0%,特异度为 100.0%。抑制 miR-3648 表达能够抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭,因此 miR-3648 有望成为胃癌诊断和治疗监测的分子标志物。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.

[2] PASECHNIKOV V, CHUKOV S, FEDOROV E, et al. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(38):13842-13862.

[3] VAN CUTSEM ESAGAERT X, TOPAL B, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10060):2654-2664.

[4] WANG J, CHEN J, SEN S. MicroRNA as biomarkers and diagnostics[J]. J Cell Physiol, 2016, 231(1):25-30.

[5] SILVA OLIVEIRA K C, THOMAZ ARAUJO T M, AL-BUQUERQUE C I, et al. Role of miRNAs and their potential to be useful as diagnostic and prognostic biomarkers in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(35):7951-7962.

[6] HU M L, XIONG S W, ZHU S X, et al. MicroRNAs in gastric cancer: from bench to bedside [J]. Neoplasma, 2019, 66(2):176-186.

[7] HU H Y, HE L, FOMINYKH K, et al. Evolution of the human-specific microRNA miR-941 [J]. Nat Commun, 2012, 3:1145.

[8] XING R. miR-3648 promotes prostate cancer cell proliferation by inhibiting adenomatous polyposis coli 2 [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2019, 19(12):7526-7531.

[9] SUN W, LI S, YU Y, et al. MicroRNA-3648 is upregulated to suppress TCF21, resulting in promotion of invasion and metastasis of human bladder cancer [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 16:519-530.

[10] MILNE A N, CARNEIRO F, O’MORAIN C, et al. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer [J]. Hum Genet, 2009, 126(5):615-628.

(下转第 2104 页)

- [2] UENO T. The roles of continuous renal replacement therapy in septic acute kidney injury[J]. *Artif Organs*, 2017, 41(7):667-672.
- [3] 林荣海, 崔可, 张胜. 连续性肾脏替代治疗患者动脉血乳酸和氧合指数监测的意义[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(9):1510-1511.
- [4] 郜琨, 张斌, 陈明迪, 等. 血清 IL-6, PCT, CRP 联合检测对脓毒症患者病情及预后的预测价值[J]. *山东医药*, 2016, 56(24):89-91.
- [5] YUAN Z K, FANG F, LIU C J, et al. Value of urine soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in the early diagnosis of sepsis associated acute kidney injury[J]. *Chinese J Pediatr*, 2018, 56(5):342-346.
- [6] 宋磊, 高明. 胸腔积液联合血清 MCP-1、sTREM-1 对急性胰腺炎严重程度的早期评估价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(3):299-305.
- [7] VLASSARA H, STRIKER G E. Advanced glycation end-products in diabetes and diabetic complications[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013, 42(4):697-719.
- [8] KELESIDIS T, KENDALL M A, DANOFF A, et al. Soluble levels of receptor for advanced glycation endproducts and dysfunctional high-density lipoprotein in persons infected with human immunodeficiency virus: ACTG NWCS332[J]. *Medicine*, 2018, 97(22):e10955.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(6):557-581.
- [10] LEE J H, KIM H Y, BAE E H, et al. Biomarkers predicting survival of patients with sepsis treated with continuous renal replacement therapy[J]. *Chonnam Med J*, 2017, 53(1):64-68.
- [11] 陈晓, 吴立松, 张京岚. 连续肾脏替代治疗(CRRT)对脓毒症患者血清中 TNF- $\alpha$ , IL-6 和 IL-8 变化的研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(12):3542-3543.
- [12] ZHOU Y, JIN X H, JING Y X, et al. Porcine parvovirus infection activates inflammatory cytokine production through Toll-like receptor 9 and NF- $\kappa$ B signaling pathways in porcine kidney cells[J]. *Vet Microbiol*, 2017, 51(12):56-62.
- [13] 徐冬, 余健, 陈勇, 等. 尿 MMP-9、NGAL、Kim-1、CysC 联合检测对脓毒症致急性肾损伤患者病死率的预测价值[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(9):35-39.
- [14] YAN Y, LU B, LI P, et al. NOD receptor and TLR9 modulation in severe acute pancreatitis induced intestinal injury[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6):8471-8476.
- [15] 杨雷, 沈磊. 基质金属蛋白酶与炎症性肠病的研究进展[J]. *临床消化病杂志*, 2016, 28(5):328-332.
- [16] 王自财, 张小莉, 黄循斌, 等. 脓毒症患儿血浆可溶性髓系细胞触发受体 1、降钙素原和 C 反应蛋白水平变化的研究[J]. *海南医学*, 2013, 24(11):1625-1628.
- [17] 胡晶, 朱敏, 苏华平, 等. 肺炎患儿血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平的变化及意义[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(6):817-820.
- [18] FLEITAS C, PINOL-RIPOLL G, MARFULL P, et al. proBDNF is modified by advanced glycation end products in Alzheimer's disease and causes neuronal apoptosis by inducing p75 neurotrophin receptor processing[J]. *Mol Brain*, 2018, 11(1):68.
- [19] 李宝, 王志军, 邢笑源, 等. 创伤性颅脑损伤患者外周血 sTREM-1、MIP-1 $\alpha$  水平及与预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(12):1221-1224.
- [20] 段晨旺, 周建宏, 魏刚强. 外周血可溶性髓系细胞触发受体-1 与可溶性血红蛋白清道夫受体对烧伤患者脓毒症的诊断价值研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(5):730-733.
- [21] YANG R, ZHU Y, WANG Y, et al. HIF-1 $\alpha$ /PDK4/autophagy pathway protects against advanced glycation end-products induced vascular smooth muscle cell calcification[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 24(3):470-476.
- [22] 袁罡, 刘勇, 曾宏, 等. 晚期糖基化终末产物激活 ERK1/2 信号通路参与人主动脉血管平滑肌细胞增殖[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(15):2430-2433.

(收稿日期:2020-12-26 修回日期:2021-03-28)

(上接第 2098 页)

- [11] PAN X, JI X, ZHANG R, et al. Landscape of somatic mutations in gastric cancer assessed using next-generation sequencing analysis[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4):4863-4870.
- [12] HE X, SHU Y. miR-452 promotes the development of gastric cancer via targeting EPB41L3[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(1):152725.
- [13] ZHANG Y, YANG P, WANG XF. Microenvironmental regulation of cancer metastasis by miRNAs[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(3):153-160.
- [14] RASHID F, AWAN H M, SHAH A, et al. Induction of mir-3648 upon ER stress and its regulatory role in cell proliferation[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1375-1378.
- [15] MIN Z, XIAOMENG L, ZHENG L, et al. Asymmetrical methyltransferase PRMT3 regulates human mesenchymal stem cell osteogenesis via miR-3648[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8):581-583.

(收稿日期:2020-11-21 修回日期:2021-05-10)