

• 论 著 •

miR-199a-5p 在宫颈癌患者癌组织及血清中的表达及临床意义^{*}

李爱丽¹, 孙孝贤², 尚 睿², 张斐然²

1. 河北省邯郸市中心医院妇产科, 河北邯郸 056000; 2. 南京医科大学附属逸夫医院妇产科, 江苏南京 211000

摘 要:目的 探讨 miR-199a-5p 在宫颈癌患者癌组织及血清中的表达及临床意义。方法 选取 2016 年 6 月至 2018 年 10 月河北省邯郸市中心医院收治的宫颈癌患者 100 例为宫颈癌组, 另选取同期体检的健康女性 100 例为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)分别检测宫颈癌患者癌组织、对应癌旁组织, 以及两组血清中 miR-199a-5p 的相对表达水平; 对比分析 miR-199a-5p 在不同样本中的表达及其与患者临床特征的关系; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-199a-5p 诊断宫颈癌的临床价值; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 miR-199a-5p 与宫颈癌患者 3 年总生存率的关系。结果 宫颈癌患者癌组织中 miR-199a-5p 的相对表达水平明显高于癌旁组织, 宫颈癌组血清 miR-199a-5p 的相对表达水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不同淋巴结转移情况和国际妇产科联盟(FIGO)分期的宫颈癌患者癌组织及血清中 miR-199a-5p 的相对表达水平差异有统计学意义($P < 0.05$); 而在年龄、肿瘤最大径、绝经、病理分型、分化程度方面, 宫颈癌患者癌组织及血清中 miR-199a-5p 的相对表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。宫颈癌患者癌组织、血清中 miR-199a-5p 诊断宫颈癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.808(95%CI: 0.651~0.961)、0.748(95%CI: 0.537~0.960), 诊断效能较高。生存分析结果表明, 宫颈癌患者癌组织和血清 miR-199a-5p 低表达者 3 年总生存率均显著高于 miR-199a-5p 高表达者($P < 0.05$)。结论 miR-199a-5p 在宫颈癌患者癌组织及血清中表达均明显上调, 且其相对表达水平与宫颈癌淋巴结转移、FIGO 分期以及患者生存率有关, miR-199a-5p 可作为宫颈癌早期诊断及预后评估的又一指标。

关键词: miR-199a-5p; 宫颈癌; 组织; 血清; 生存分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.18.009

中图法分类号: R737.33

文章编号: 1673-4130(2022)18-2218-05

文献标志码: A

Expression and clinical significance of miR-199a-5p in cancer tissue and serum of patients with cervical cancer^{*}

LI Aili¹, SUN Xiaoxian², SHANG Rui², ZHANG Feiran²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Handan Municipal Central Hospital of Hebei Province, Handan, Hebei 056000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Yifu Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of miR-199a-5p in cancer tissue and serum of patients with cervical cancer. **Methods** A total of 100 patients with cervical cancer admitted to Handan Municipal Central Hospital of Hebei Province from June 2016 to October 2018 were selected as the cervical cancer group, and other 100 healthy women undergoing physical examination in this hospital during the same period were selected as the control group. The real-time quantitative PCR (qPCR) was used to detect the expression levels of miR-199a-5p in cancer tissues, corresponding paracancerous tissues and serum in the two groups. The expression level of miR-199a-5p in different samples and its relationship with the clinical characteristics in the patients were comparatively analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the clinical value of miR-199a-5p in diagnosing cervical cancer; the Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between the miR-199a-5p level and the 3-year overall survival rate in the patients with cervical cancer. **Results** The relative expression level of miR-199a-5p in cancer tissue of the patients with cervical cancer was significantly higher than that in paracancerous tissue, and the relative ex-

^{*} 基金项目: 江苏省卫生健康委员会医学科研立项项目(苏卫科教[2020]11 号)。

作者简介: 李爱丽, 女, 副主任医师, 主要从事妇科肿瘤诊疗研究。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220721.0856.002.html> (2022-07-21)

pression level of miR-199a-5p in serum of the cervical cancer group was significantly higher than that in control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In different lymph node metastasis and FIGO stages, the relative expression levels of miR-199a-5p in cancer tissue and serum of the patients with cervical cancer had statistical difference ($P < 0.05$). The cancer tissue and serum relative expression levels of miR-199a-5p in the patients with cervical cancer had no statistical difference in the aspects of the age, maximal tumor diameter, menopause, pathological type and differentiation degree ($P > 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of miR-199a-5p levels in cancer tissue and serum of the patients with cervical cancer for diagnosing cervical cancer were 0.808 (95%CI: 0.651–0.961) and 0.748 (95%CI: 0.537–0.960), respectively, indicating the diagnostic efficiency was higher. The survival analysis results showed that the 3-year overall survival rate of cervical cancer patients with low expression level of miR-199a-5p in cancer tissue and serum was significantly higher than that of the patients with high miR-199a-5p expression level ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression level of miR-199a-5p in cancer tissue and serum of the patients with cervical cancer is significantly up-regulated, moreover, its relative expression level is correlated with the cervical cancer lymph node metastasis, FIGO stage and patients' survival rate. miR-199a-5p may serve another indicator of early diagnosis and prognostic evaluation of cervical cancer.

Key words: miR-199a-5p; cervical cancer; tissue; serum; survival analysis

宫颈癌是女性第二大常见妇科恶性肿瘤,且发病率和病死率呈逐年上升趋势^[1]。宫颈癌起病隐匿,易延误治疗,易复发和转移是限制其疗效和影响预后的主要原因^[2]。因此,研究宫颈癌细胞增殖和转移机制,探讨宫颈癌早期诊断的标志物对改善预后尤为重要。微小核糖核酸(miRNA)是一种小的内源性非编码 RNA 分子,由 21~25 个核苷酸组成,可以与目标 mRNA 序列的 3'-非翻译区结合以抑制转录或诱导降解^[3-4]。研究发现,miRNA 在宫颈癌患者的血清和组织中表达失调,且参与调控宫颈癌细胞的凋亡和耐药性等^[5-6]。miR-199a 家族参与多种肿瘤的发生、发展,在肿瘤细胞中充当致癌因子或抑癌因子^[7-8],其中 miR-199a-5p 是一段成熟的非编码 RNA,在肿瘤细胞增殖和凋亡中具有重要作用^[9]。基于此,本研究检测宫颈癌患者癌组织和血清中 miR-199a-5p 的水平变化,并探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2018 年 10 月河北省邯郸市中心医院(以下简称本院)收治的宫颈癌患者 100 例为宫颈癌组,患者年龄 40~75 岁、平均(57.49±8.26)岁。另选取本院同期 100 例体检健康女性为对照组,年龄 37~72 岁、平均(58.86±7.41)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已获得医院医学伦理委员会批准,患者或家属均已签署知情同意书。宫颈癌组纳入标准:(1)均为首次诊断的病例;(2)经病理活检确诊为原发性宫颈癌;(3)均接受手术治疗;(4)之前未接受过手术治疗、放化疗和免疫治疗等;(5)具备完整病历资料且能配合完成本研究。宫颈癌组排除标准:(1)

合并其他恶性肿瘤;(2)合并心、肝、肾衰竭等疾病;(3)妊娠期女性;(4)失访病例。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 收集宫颈癌患者癌组织及对应癌旁组织,经液氮速冻处理,-80℃冰箱保存待检。采集宫颈癌患者入院时空腹肘部静脉血 3 mL,静置 30 min 后,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,血清保存于-80℃冰箱待检。本院同期体检健康女性静脉血于同期进行采集,分离血清方法如前述。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR) qPCR 检测组织和血清中 miR-199a-5p 水平:将组织研磨成匀浆,解冻血清,采用 Trizol 试剂(Invitrogen, Carlsbad, CA)分离组织和血清总 RNA, NanoDropND-1000 分光光度计(Thermo Fisher Scientific, 上海, 中国)在 260 nm/280 nm 处测量提取总 RNA 样品的吸光度,评估 RNA 水平。其次,使用 TaqMan 反转录试剂(Takara, 大连, 中国)将 RNA 反转录成 cDNA。反应体系:总 RNA 样品 2.0 μL,反转录酶 1.0 μL,上下游引物各 1.0 μL, RNA 酶抑制剂 0.5 μL, 5×缓冲液 4.0 μL,三磷酸脱氧核糖核苷酸(dNTPs)混合物(10 mmol/L)1.0 μL,加入焦碳酸二乙酯(DEPC)和经高温高压灭菌的双蒸水(RNase Free 水),补至 20.0 μL。反应条件:16℃ 15 min, 42℃ 30 min, 85℃ 10 min, 4℃ 5 min,将得到的 cDNA 产物于 4℃ 保存。使用 Prime Script™ RT 试剂盒(Takara, 大连, 中国)扩增 cDNA 目标片段,反应体系:cDNA 2.0 μL,上、下游引物各 2.0 μL, SYBR GREEN I qPCR mix 12.5 μL,加 RNase Free 水补至 20.0 μL。反应条件:95℃ 30 s, 1 个循环, 95℃ 1 min, 72℃ 1 min, 60℃

30 s, 35 个循环。miR-199a-5p 上游引物序列为 5'-TGAGGGCTAGAGACAAGCAG-3', 下游引物序列为 5'-GTCAAGTGCACACGCGTGAC-3'; 内参基因 U6 上游引物序列为 5'-CGAGCGTTGACTCAC-CGTCA-3', 下游引物序列为 5'-ACCTGTAT-TCTCGTGCTCAT-3'。利用 qPCR 仪定量测定 miR-199a-5p 和 U6 的 Ct 值, 应用函数公式 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算组织及血清中 miR-199a-5p 的相对表达水平。

1.3 随访 本研究以门诊、电话联系等回访方式对宫颈癌患者进行随访调查(3 年), 直至患者死亡或随访时间结束。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析; 计数资料以例数或率表示, 两组间比较采用 χ^2 检验; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-199a-5p 诊断宫颈癌的临床价值; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线对患者进

行生存分析, 组间比较行 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 宫颈癌患者癌组织及血清中 miR-199a-5p 的相对表达水平 宫颈癌患者癌组织中 miR-199a-5p 的相对表达水平为 8.78 ± 0.73 , 明显高于癌旁组织的 6.19 ± 1.21 , 差异有统计学意义($t = 18.328, P < 0.05$)。宫颈癌组血清中 miR-199a-5p 的相对表达水平为 10.45 ± 0.75 , 明显高于对照组的 7.45 ± 0.49 , 差异有统计学意义($t = 33.487, P < 0.05$)。

2.2 miR-199a-5p 的相对表达水平与宫颈癌患者临床特征的关系 宫颈癌患者癌组织及血清中 miR-199a-5p 的相对表达水平与淋巴结转移、国际妇产科联盟(FIGO)分期有关($P < 0.05$); 而与年龄、肿瘤最大径、绝经情况、病理分型、分化程度均无关($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 miR-199a-5p 的相对表达水平与宫颈癌患者临床特征的关系($\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	癌组织			血清		
		miR-199a-5p 的相对表达水平	t/F	P	miR-199a-5p 的相对表达水平	t/F	P
年龄(岁)			0.070	0.944		1.522	0.131
<60	48	7.40±1.79			11.46±2.81		
≥60	52	7.43±2.46			10.55±3.14		
肿瘤最大径(cm)			0.075	0.940		0.220	0.826
≥2	46	7.44±2.80			10.98±1.97		
<2	54	7.40±2.53			10.89±2.09		
绝经			0.133	0.894		0.629	0.531
是	68	7.40±2.16			10.84±2.31		
否	32	7.46±1.98			11.14±2.03		
病理分型			0.002	0.998		0.013	0.987
鳞癌	42	7.42±2.61			10.96±2.19		
腺癌	32	7.39±1.98			10.87±2.26		
透明细胞癌	26	7.44±2.29			10.96±2.34		
分化程度			1.224	0.224		1.444	0.152
中、低分化	46	7.09±2.54			10.50±2.64		
高分化	54	7.68±2.28			11.30±2.86		
淋巴结转移			5.288	<0.001		3.436	<0.001
无	45	6.37±1.55			9.77±2.84		
有	55	8.27±1.96			11.88±3.22		
FIGO 分期			6.896	<0.001		6.758	<0.001
I+Ⅱ期	42	5.85±1.13			9.08±2.17		
Ⅲ+Ⅳ期	58	8.55±2.67			12.28±2.45		

2.3 miR-199a-5p 诊断宫颈癌的 ROC 曲线分析 进一步探讨 miR-199a-5p 对宫颈癌的诊断价值, 分别采

用组织(患者癌组织 *vs.* 癌旁组织)和血清(患者血清 *vs.* 对照者血清)两类样本。并以宫颈癌组织或宫颈癌组血清为阳性样本,以患者癌旁组织或对照组血清为阴性样本,进行 ROC 曲线分析。参考临床实践将两类样本的 miR-199a-5p 相对表达水平划分成若干

个组段,再以软件拟合为 ROC 曲线,读取约登指数最大值点,计算对应的截断值和各项参数。并按实测样本计算灵敏度、特异度、准确度。结果显示,两类样本的 miR-199a-5p 对宫颈癌的诊断效能较高。见表 2、图 1。

表 2 两类样本中 miR-199a-5p 诊断宫颈癌的效能分析

项目	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度这[%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	特异度[%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	约登指数	准确度[%(<i>n</i> / <i>n</i>)]
组织 miR-199a-5p	0.808(0.651~0.961)	7.5	0.850(85/100)	0.760(76/100)	0.610	0.805(161/200)
血清 miR-199a-5p	0.748(0.537~0.960)	9.0	0.780(78/100)	0.720(72/100)	0.500	0.750(150/200)

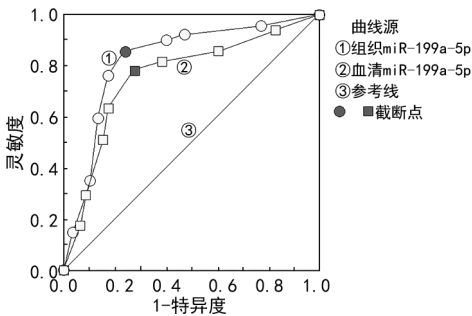


图 1 miR-199a-5p 诊断宫颈癌的 ROC 曲线

2.4 宫颈癌患者癌组织和血清 miR-199a-5p 相对表达水平对患者 3 年总生存率的影响 根据宫颈癌患者 miR-199a-5p 相对表达水平的均数将宫颈癌患者分为组织高表达组(miR-199a-5p≥8.78,47 例)、组织低表达组(miR-199a-5p<8.78,53 例)和血清高表达组(miR-199a-5p≥10.45,55 例)、血清低表达组(miR-199a-5p<10.45,45 例)。生存分析结果表明,宫颈癌患者 miR-199a-5p 组织低表达者 3 年总生存率显著高于组织高表达者($P=0.026$),宫颈癌患者 miR-199a-5p 血清低表达者 3 年总生存率显著高于血清高表达者($P=0.013$)。见表 3。

表 3 miR-199a-5p 水平对患者 3 年总生存率的影响[%(*n*/*n*)]

项目	3 年总生存率		Log-rank 检验	
	低表达	高表达	χ^2	<i>P</i>
癌组织 miR-199a-5p	81.13(43/53)	61.70(29/47)	4.665	0.026
血清 miR-199a-5p	82.22(37/45)	60.00(33/55)	5.820	0.013

3 讨 论

宫颈癌是全球女性发病率较高的癌症之一,2018 年有超过 31 万名女性死于宫颈癌,且 90%来自发展中国家^[10]。近年来宫颈癌发病率逐渐升高,呈年轻化趋势^[11]。宫颈癌患者从宫颈上皮不典型增生到宫颈癌可持续 10 年,该病不易被发现^[12],因此迫切需要寻找宫颈癌临床早期诊断和预后判断标志物。miRNA

作为人类肿瘤的新型诊断生物标志物和治疗靶点具有重要作用。miR-199a 参与调控多种肿瘤的疾病进程,如肝癌^[13]、黑色素瘤^[14]、多发性骨髓瘤^[15]和胃癌^[16]等,其中 miR-199a-5p 对宫颈癌细胞具有重要调控作用^[17]。

miR-199a-5p 在宫颈癌患者癌组织和血清中的表达以及临床意义尚未明确,因此本研究检测了宫颈癌患者癌组织和癌旁组织 miR-199a-5p 相对表达水平,同时也检测了宫颈癌患者入院时和同期体检健康女性血清 miR-199a-5p 相对表达水平。结果显示,宫颈癌患者癌组织中 miR-199a-5p 的相对表达水平明显高于癌旁组织($P<0.05$),宫颈癌组患者血清中 miR-199a-5p 的相对表达水平明显高于对照组($P<0.05$),表明 miR-199a-5p 在宫颈癌患者中表达上调。研究发现,miR-199a-5p 参与调控肿瘤细胞的增殖和迁移:miR-199a-5p 可通过靶向抑制 p27 表达加速细胞周期,促进肿瘤细胞增殖和生长^[18];miR-199a-5p 通过抑制皮肤鳞状细胞癌中 E-钙黏着蛋白的表达诱导细胞侵袭^[19]。QU 等^[20]的研究发现,miR-199a-5p 能够促进宫颈癌细胞生长和转移,且其是通过诱导宫颈癌细胞发生上皮-间充质转化(EMT),从而使细胞具有迁移和侵袭能力。本研究进一步分析了宫颈癌患者癌组织和血清中 miR-199a-5p 相对表达水平与宫颈癌患者临床特征的关系,结果显示,不同淋巴结转移情况和 FIGO 分期的宫颈癌患者癌组织及血清中 miR-199a-5p 的相对表达水平差异有统计学意义($P<0.05$),有淋巴结转移和 FIGO 分期更高的宫颈癌患者 miR-199a-5p 相对表达水平更高。齐海亮等^[21]的研究发现,食管癌患者血浆中 miR-199a 表达下调,且其表达与有无淋巴结转移和肿瘤分期有关,与本研究结果不同,可能与肿瘤类型不同有关。以上研究表明 miR-199a-5p 与宫颈癌恶性程度紧密相关,其高表达可能通过促进宫颈癌细胞发生 EMT 来参与宫颈癌的进展,提示 miR-199a-5p 可作为宫颈癌精准治疗的另一潜在分子靶点。由于 miR-199a-5p 在宫

颈癌患者中表达上调,因此本研究采用 ROC 曲线分析 miR-199a-5p 诊断宫颈癌的临床价值。结果发现,癌组织或血清中 miR-199a-5p 诊断宫颈癌的 AUC、灵敏度、特异度均在 0.7 以上,提示 miR-199a-5p 在诊断宫颈癌方面具有较高的效能,可作为诊断宫颈癌的指标。

宫颈癌发病机制复杂,中晚期和复发患者总体预后较差,目前关于评估预后的指标尚不统一。本研究分析治疗后 3 年,miR-199a-5p 与宫颈癌患者总生存率的关系,结果显示宫颈癌患者 miR-199a-5p 组织低表达者 3 年总生存率为 81.13%,显著高于组织高表达者的 61.70% ($P<0.05$);宫颈癌患者 miR-199a-5p 血清低表达者 3 年总生存率为 82.22%,显著高于血清高表达者的 60.00% ($P<0.05$)。这提示 miR-199a-5p 与宫颈癌患者预后有关,可作为宫颈癌患者预后评估的生物标志物。

综上所述,miR-199a-5p 在宫颈癌患者癌组织及血清中表达均明显上调,且其相对表达水平高低与宫颈癌有无淋巴结转移、FIGO 分期及预后密切相关,可能作为宫颈癌诊断、病情评估及预后判断的潜在生物标志物。

参考文献

[1] 李想,刘灿,周维,等. 2005—2015 年中国宫颈癌发病与死亡趋势分析[J]. 华中科技大学学报(医学版),2021,50(3):325-330.

[2] 黄留叶,赵雪莲,赵方辉. 宫颈癌的发病与死亡变化趋势及其预防策略进展[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):21-25.

[3] MA C,ZHANG W,WU Q, et al. Identification of a microRNA signature associated with survivability in cervical squamous cell carcinoma[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0193625.

[4] 彭程,黄余良. MicroRNA 在宫颈癌中的诊断和治疗研究进展[J]. 西南军医,2018,20(2):146-150.

[5] 陈梦圆,王艳林. miRNA 与宫颈癌相关性的研究进展[J]. 现代妇产科进展,2017,26(1):73-75.

[6] LI M,TIAN X,GUO H, et al. A novel lncRNA-mRNA-miRNA signature predicts recurrence and disease-free survival in cervical cancer[J]. Braz J Med Biol Res, 2021, 54(11):e11592.

[7] CHEN L,CAO H,FENG Y. MiR-199a suppresses prostate cancer paclitaxel resistance by targeting YES1[J]. World J Urol,2018,36(3):357-365.

[8] 庄焕伟,白树堂,符洪轶,等. MiR-199a 通过 Wnt3a/ β -

catenin 信号通路调控非小细胞肺癌细胞的生物学活动[J]. 实用医学杂志,2020,36(18):2515-2521.

[9] 胡文佳,陈晨,黄辉,等. miR-199a 家族与肿瘤关系的研究进展[J]. 医学综述,2019,25(2):280-285.

[10] SPAYNE J, HESKETH T. Estimate of global human papillomavirus vaccination coverage: analysis of country-level indicators[J]. BMJ Open,2021,11(9):e052016.

[11] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics,2020[J]. CA Cancer J Clin,2020,70(1):7-30.

[12] 段宁娟,王振威,杨永秀. 微小染色体维持蛋白在宫颈不典型增生癌前病变及宫颈癌中的作用及研究进展[J]. 中国妇幼保健,2017,32(6):1342-1344.

[13] LOU G, CHEN L, XIA C, et al. MiR-199a-modified exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve hepatocellular carcinoma chemosensitivity through mTOR pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020,39(1):4.

[14] WEIDLE U H, AUSLÄNDER S, BRINKMANN U. Micro RNAs promoting growth and metastasis in preclinical in vivo models of subcutaneous melanoma[J]. Cancer Genomics Proteomics,2020,17(6):651-667.

[15] GUPTA N, KUMAR R, SETH T, et al. Targeting of stromal versican by miR-144/199 inhibits multiple myeloma by downregulating FAK/STAT3 signalling [J]. RNA Biol,2020,17(1):98-111.

[16] LIU H N, WU H, TSENG Y J, et al. Serum microRNA signatures and metabolomics have high diagnostic value in gastric cancer[J]. BMC Cancer,2018,18(1):415.

[17] 胡春艳,朱根海,邢艾文,等. LncRNA LUCAT1 通过靶向 miR-199a-5p 调控宫颈癌细胞活性、侵袭迁移及其分子机制[J]. 中国老年学杂志,2019,39(13):3257-3261.

[18] WANG C, BA X, GUO Y, et al. MicroRNA-199a-5p promotes tumour growth by dual-targeting PIAS3 and p27 in human osteosarcoma[J]. Sci Rep,2017,7:41456.

[19] LU R H, XIAO Z Q, ZHOU J D, et al. MiR-199a-5p represses the stemness of cutaneous squamous cell carcinoma stem cells by targeting Sirt1 and CD44/CD cleavage signaling[J]. Cell Cycle,2020,19(1):1-14.

[20] QU D, YANG Y, HUANG X. MiR-199a-5p promotes proliferation and metastasis and epithelial-mesenchymal transition through targeting PIAS3 in cervical carcinoma [J]. J Cell Biochem,2019,120(8):13562-13572.

[21] 齐海亮,齐科雷,宋鑫亮,等. 血浆 miR-193b 和 miR-199a 在食管癌诊治中的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(4):434-438.