

• 论 著 •

miR-221-5p、miR-126 在肾细胞癌中的相对表达水平 及其对预后的预测价值^{*}

林龙辉, 庄巧斐[△]

中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院肾脏内科, 福建漳州 363000

摘要:目的 探讨微小核糖核酸(miR)-221-5p、miR-126 在肾细胞癌(RCC)中的相对表达水平,并分析二者对 RCC 预后的预测价值。**方法** 选取该院 2016 年 7 月至 2018 年 7 月收治的 134 例 RCC 患者作为研究对象,取患者癌旁组织(距离病灶约 3 cm)进行对照,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 RCC 组织、癌旁组织中 miR-221-5p、miR-126 相对表达水平,并分析二者与病理特征的关系。随访 3 年,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,采用 log-rank χ^2 检验分析不同 miR-221-5p、miR-126 表达水平患者预后的差异性。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 miR-221-5p、miR-126 单独及联合检测评估 RCC 预后的价值,并计算曲线下面积(AUC)。**结果** RCC 组织中 miR-221-5p 相对表达水平高于癌旁组织,miR-126 相对表达水平低于癌旁组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。miR-221-5p 高表达组和 miR-126 低表达组肿瘤最大径 ≥ 4 cm、Fuhrman 分级为Ⅲ~Ⅳ级、有淋巴结转移、美国癌症联合会分期为Ⅲ/Ⅳ期占比均分别高于 miR-221-5p 低表达组和 miR-126 高表达组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。miR-221-5p 高表达组 3 年累积生存率低于 miR-221-5p 低表达组,miR-126 高表达组 3 年累积生存率高于 miR-126 低表达组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。miR-221-5p、miR-126 单独和联合检测评估 RCC 预后的 AUC 分别为 0.758、0.791、0.852。**结论** RCC 组织中 miR-221-5p 相对表达水平增高,miR-126 表达水平降低,二者对 RCC 的预后有一定预测价值。

关键词:肾细胞癌; 微小核糖核酸; miR-221-5p; miR-126; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.20.007

中图法分类号:R737.11;R446.1

文章编号:1673-4130(2022)20-2470-06

文献标志码:A

Relative expression levels of mir-221-5p and miR-126 in renal cell carcinoma and their predictive value on its prognosis^{*}

LIN Longhui, ZHUANG Qiaofei[△]

Department of Nephrology, the 909 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the
Chinese People's Liberation Army, Zhangzhou, Fujian 363000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relative expression levels of microRNA (miR)-221-5p and miR-126 in renal cell carcinoma (RCC), and to analyze the predictive value of the two on the prognosis of RCC. **Methods** A total of 134 RCC patients treated in the hospital from July 2016 to July 2018 were selected as research objects, and the adjacent tissues (about 3 cm away from the focus) were taken for control. The relative expression levels of miR-221-5p and miR-126 in RCC and adjacent tissues were detected by real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, and the relationship between them and pathological features was analyzed. After 3 years of follow-up, Kaplan-Meier survival curve was drawn, and log-rank χ^2 test was used to analyze the difference in prognosis of patients with different expression levels of miR-221-5p and miR-126. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was drawn to analyze the value of the single and combined detections of miR-221-5p and miR-126 in evaluating the prognosis of RCC, and the area under the curve (AUC) was calculated. **Results** The relative expression level of miR-221-5p in RCC tissues was higher than that in adjacent tissues, the relative expression level of miR-126 was lower than that in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The proportions of tumors with maximum diameter ≥ 4 cm, Fuhrman grade Ⅲ-Ⅳ, lymph node metastasis, and stage Ⅲ/Ⅳ of American Cancer Federation in miR-221-5p high expression group and miR-126 low expression group were higher than those in miR-

^{*} 基金项目:福建省科技计划项目(2017Y3105)。

作者简介:林龙辉,男,主治医师,主要从事肾脏内科疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:370312199@qq.com。

221-5p low expression group, miR-126 high expression group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The 3-year cumulative survival rate in miR-221-5p high expression group was lower than that in miR-221-5p low expression group, and the 3-year cumulative survival rate in miR-126 high expression group was higher than that in miR-126 low expression group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The AUC of single and combined detections of miR-221-5p and miR-126 to evaluate the prognosis of RCC were 0.758, 0.791, and 0.852, respectively. **Conclusion** The relative expression level of miR-221-5p increases in RCC tissues, and the relative expression level of miR-126 decreases, both of which have a certain predictive value for the prognosis of RCC.

Key words: renal cell carcinoma; microRNA; miR-221-5p; miR-126; prognosis

肾细胞癌(RCC)在全球患病率呈逐年增高趋势, 75%~80%的患者为透明细胞 RCC, 早期无典型表现, 约 1/3 的患者就诊时已出现转移, 错过了最佳手术干预时机, 即便行根治性手术治疗, 术后复发仍较常见^[1]。RCC 病因比较复杂, 包括肥胖、吸烟、家族遗传史等, 进展与转移机制也非常复杂^[2]。临床急需寻求相关标志物对 RCC 病情进行评估, 并预测其预后, 寻找一种有效方式提高 RCC 的诊疗水平。有研究发现, 微小核糖核酸(miR)可利用靶基因对细胞周期进行调控, 发挥促癌与抑癌作用, 影响肿瘤进展及转移^[3]。有研究显示, miR-221 在 RCC 中表达水平异常增高, 并且与这类患者的临床病理学特征有关^[4], 表明 miR-221 可能与 RCC 的病情相关。而 miR-221-5p 是由 miR-221 前体的 5'端臂加工而来, 可能在肿瘤疾病中具有重要的调节作用, 但其在 RCC 中的作用机制及与预后的关系尚未明确, 还有待进一步探讨。有研究发现, miR-126 在前列腺癌、胰腺癌、RCC 等恶性肿瘤中均可见信号通路富集, 其表达水平异常可能与多种恶性肿瘤的发生有关^[5]。基于上述研究背景, 本研究旨在观察 miR-221-5p、miR-126 在 RCC 组织中的相对表达水平及其与预后的关系, 以便协助 RCC 的诊疗, 改善其预后, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 7 月至 2018 年 7 月收治的 134 例 RCC 患者作为研究对象, 其中男 75 例, 女 59 例; 年龄 30~73 岁, 平均(55.21±13.96)岁; 组织类型: 乳头状癌 23 例, 透明细胞癌 97 例, 其他 14 例; 肿瘤最大径: ≥4 cm 59 例, <4 cm 75 例; Fuhrman 分级: I~II 级 97 例, III~IV 级 37 例; 淋巴结转移: 有淋巴结转移 29 例, 无淋巴结转移 105 例; 美国癌症联合会(AJCC)分期: I 期 68 例, II 期 49 例, III/IV 期 17 例。本研究方案获得本院伦理委员会批准。纳入标准: 通过病理诊断确诊为 RCC 的患者; 年龄≥18 岁的患者; 既往无免疫治疗及放化疗史的患者; 术前检查及病历资料均完善的患者; 意识清醒、精神状态正常的患者; 遵循自愿原则, 并签署知情同意书的患者。排除标准: 既往患其他原发性肿瘤的患者;

有严重基础疾病的患者, 例如心肌梗死、脑梗死等; 有血液系统疾病的患者; 近 1 个月内使用过免疫抑制剂、激素类药物的患者。

1.2 方法

1.2.1 miR-221-5p、miR-126 检测 通过手术获取患者 RCC 组织、癌旁组织(距离病灶约 3 cm), 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 miR-221-5p、miR-126 相对表达水平。主要试剂为无水乙醇、饱和酚、琼脂糖、β-巯基乙醇、反转录试剂、Trizol 试剂, 均购自美国 Thermo 公司。主要仪器为 5424R 型离心机(德国 Eppendorf 股份公司)、7500 型实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)、Nanodrop ND-1000 型分光光度计(美国 Thermo Fisher 公司)。采用 Trizol 法提取总 RNA, 取少量 RNA 检测纯度与浓度, 其余置于-70℃环境备用。行反转录反应, 根据要求加入反转录试剂, 在 37℃下反应 60 min, 在 85℃下加入灭活酶, 时间 5 min, 合成 cDNA, 置于-20℃环境下。行 qRT-PCR 检测, 反应条件: 95℃预变性 5 min; 95℃变性 10 s, 60℃退火 2 s, 72℃延伸 10 s, 40 个循环。引物序列: (1) miR-221-5p 上、下游序列分别为 5'-GCTACATTGTCTGCTTGGGTTTCA-3'、5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'。(2) miR-126 上、下游序列分别为 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'、5'-ATTCGCACTGGATACGACCGCATT-3'。(3) 内参引物 U6 上、下游序列分别为 5'-CTCGCTTCG-GCAGCACA-3'、5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示 miR-221-5p、miR-126 相对表达水平。

1.2.2 随访分析 从患者术后第 1 天开始随访, 时间为 3 年, 通过电话、微信等方式进行, 记录患者 3 年累积生存率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验。绘制 Kaplan Meier 生存曲线, 采用 log-rank χ^2 检验分析不同 miR-221-5p、miR-126 表达水平患者 3 年累积生存情

况的差异性。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 miR-221-5p、miR-126 单独和联合检测评估 RCC 预后的曲线下面积(AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 RCC 组织和癌旁组织中 miR-221-5p、miR-126 相对表达水平比较 RCC 组织中 miR-221-5p 相对表达水平高于癌旁组织,而 miR-126 相对表达水平低于癌旁组织,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同病理特征与 miR-221-5p、miR-126 表达情况比较 根据 RCC 组织内 miR-221-5p、miR-126 表达水平均值分为高表达组($\geq$ 均值)和低表达组($<$ 均值)。miR-221-5p 高表达组肿瘤最大径 ≥ 4 cm、Fuhr-

man 分级为Ⅲ~Ⅳ级、有淋巴结转移、AJCC 分期为Ⅲ/Ⅳ期占比均高于低表达组,miR-126 低表达组肿瘤最大径 ≥ 4 cm、Fuhrman 分级为Ⅲ~Ⅳ级、有淋巴结转移、AJCC 分期为Ⅲ/Ⅳ期占比均高于高表达组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 RCC 组织和癌旁组织中 miR-221-5p、miR-126 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组织类型	<i>n</i>	miR-221-5p	miR-126
RCC 组织	134	6.34±1.28	42.40±10.76
癌旁组织	134	1.47±0.51	84.59±12.65
<i>t</i>		40.914	29.408
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 不同病理特征与 miR-221-5p、miR-126 表达情况比较[*n*(%)]

病理特征	miR-221-5p		χ^2	<i>P</i>	miR-126		χ^2	<i>P</i>
	高表达组	低表达组			高表达组	低表达组		
	(<i>n</i> =72)	(<i>n</i> =62)			(<i>n</i> =70)	(<i>n</i> =64)		
性别			0.889	0.346			2.821	0.093
	男	43(59.72)	32(51.61)		44(62.86)	31(48.44)		
	女	29(40.28)	30(48.39)		26(37.14)	33(51.56)		
年龄(岁)			3.682	0.055			0.636	0.425
	≥ 60	35(48.61)	20(32.26)		31(44.29)	24(37.50)		
	< 60	37(51.39)	42(67.74)		39(55.71)	40(62.50)		
组织类型			1.502	0.472			0.154	0.926
	乳头状癌	14(19.44)	9(14.52)		12(17.14)	11(17.19)		
	透明细胞癌	49(68.06)	48(77.42)		50(71.43)	47(73.44)		
	其他	9(12.50)	5(8.06)		8(11.43)	6(9.38)		
肿瘤最大径(cm)			32.357	<0.001			34.342	<0.001
	≥ 4	48(66.67)	11(17.74)		14(20.00)	45(70.31)		
	< 4	24(33.33)	51(82.26)		56(80.00)	19(29.69)		
Fuhrman 分级			7.612	0.006			13.022	<0.001
	I~Ⅱ级	45(62.50)	52(83.87)		60(85.71)	37(57.81)		
	Ⅲ~Ⅳ级	27(37.50)	10(16.13)		10(14.29)	27(42.19)		
淋巴结转移			5.196	0.023			6.670	0.010
	有	21(29.17)	8(12.90)		9(12.86)	20(31.25)		
	无	51(70.83)	54(87.10)		61(87.14)	44(68.75)		
AJCC 分期			9.964	0.007			9.515	0.009
	I 期	31(43.06)	37(59.68)		44(62.86)	24(37.50)		
	Ⅱ期	26(36.11)	23(37.10)		21(30.00)	28(43.75)		
	Ⅲ/Ⅳ期	15(20.83)	2(3.22)		5(7.14)	12(18.75)		

2.3 miR-221-5p、miR-126 表达水平与患者预后的关系 miR-221-5p 高表达组 3 年累积生存率为 59.72%(43/72),低表达组 3 年累积生存率为 83.87%(52/62),miR-221-5p 高表达组 3 年累积生存

率低于低表达组,差异有统计学意义(log-rank $\chi^2=9.415,P<0.05$)。见图 1。miR-126 高表达组 3 年累积生存率为 80.00%(56/70),低表达组 3 年累积生存率为 60.94%(39/64),miR-126 高表达组 3 年累积

生存率高于低表达组,差异有统计学意义(log-rank $\chi^2=5.888, P<0.05$)。见图 2。

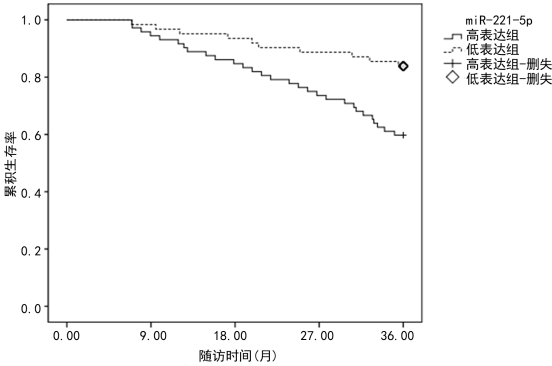


图 1 miR-221-5p 高表达组和低表达组累积生存率比较

2.4 生存组和死亡组 miR-221-5p、miR-126 相对表达水平比较 根据患者生存和死亡情况分为生存组

和死亡组,生存组 miR-221-5p 相对表达水平低于死亡组,miR-126 相对表达水平高于死亡组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 生存组和死亡组 miR-221-5p、miR-126 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-221-5p	miR-126
生存组	95	6.06±0.89	44.96±5.20
死亡组	39	7.01±0.61	36.16±4.52
<i>t</i>		6.097	9.229
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 miR-221-5p、miR-126 相对表达水平对 RCC 预后的评估价值 miR-221-5p、miR-126 单独检测预测 RCC 预后的 AUC 分别为 0.758、0.791,二者联合检测预测 RCC 预后的 AUC 为 0.852,见表 4、图 3。

表 4 miR-221-5p、miR-126 相对表达水平对 RCC 预后的评估价值

指标	最佳截断值	SE	<i>P</i>	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
miR-221-5p	6.894	0.050	<0.001	0.758	0.659~0.856	69.20	70.50
miR-126	40.760	0.042	<0.001	0.791	0.710~0.873	71.80	84.20
二者联合	—	0.041	<0.001	0.852	0.773~0.932	82.10	83.40

注:—表示无数据。

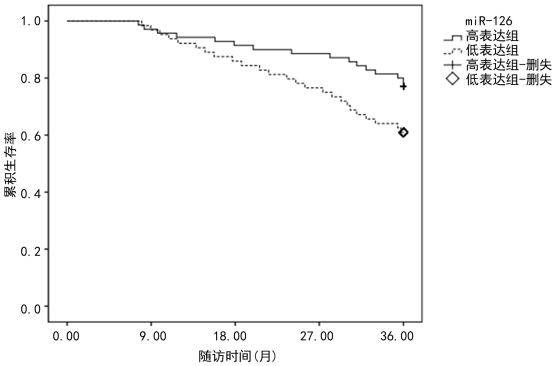


图 2 miR-126 高表达组和低表达组累积生存率比较

型表现为局部肿块、血尿及疼痛。目前,外科手术仍然是治疗 RCC 的主要方法,在患者无手术禁忌证的情况下,通常主张行手术切除,然而即便如此,患者术后复发率仍较高,为 20%~40%,对生命质量影响非常大^[6]。近年来,临床陆续出现了一系列辅助治疗方法,如靶向治疗、物理治疗、射频消融治疗、微波消融治疗等,这些方法虽有一定价值,但疗效非常有限,预后尚不够理想^[7]。RCC 早期诊断和治疗比较困难,多数患者就诊时已进展为中晚期,这也是导致预后差的重要因素。因此,尽早诊断和治疗是降低复发率及病死率,改善预后的关键。有研究表明,miRNA 在 RCC、乳腺癌、肺癌等疾病中发挥重要调节作用,其基因缺失或突变可引起异常表达,从而影响细胞凋亡、增殖、代谢、分化等,在癌症中起抑癌或促癌作用^[8]。临床通过分析相关 miRNA 在 RCC 中的表达意义,可能对 RCC 的预后预测有一定作用。

有研究表明,miR-221-5p 经转录后能通过靶向细胞因子信号传导抑制蛋白 1 对癌细胞迁移、增殖进行调节,还能调控有丝分裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路在肿瘤中发挥作用^[9]。另有学者发现,长非编码 RNA-ATB 能通过调控肿瘤抑制因子 miR-126,参与肿瘤细胞迁移与增殖^[10]。由此表明 miR-221-5p、miR-126 对肿瘤细胞具有调控作用,临床有必要进一步分析二者对 RCC 患者病情及预后的

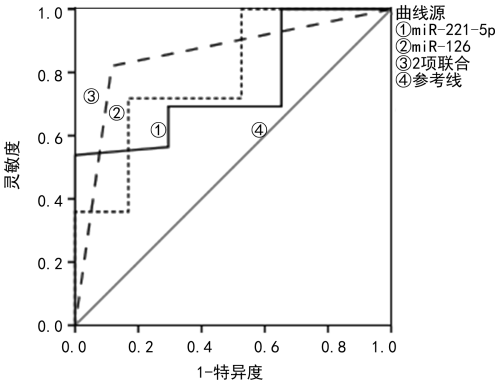


图 3 miR-221-5p、miR-126 相对表达水平评估 RCC 预后的 ROC 曲线

3 讨论

RCC 在肾脏恶性肿瘤中占比为 80%~90%,典

影响,为 RCC 的治疗提供依据。本研究结果显示,与癌旁组织比较,RCC 组织中 miR-221-5p 相对表达水平上调,miR-126 相对表达水平下调,表明二者异常表达与 RCC 有关。miR-221-5p 在恶性肿瘤中具有促癌作用,涉及的机制比较复杂,可受 RNF185-AS1 调控,促进肝癌进展^[11]。TRILLA-FUETES 等^[12]研究发现,RCC 组织中 miR-221-5p 呈过度表达,进一步提示高表达的 miR-221-5p 能促进 RCC 的进展。miR-126 是一种肿瘤抑制因子,张玉洁等^[13]研究发现,miR-126 在非小细胞肺癌患者血清中表达水平降低,提示其在这类癌症中有抑癌作用。蒋莉萍等^[14]研究发现,miR-126 在胃癌中有抑癌功能,它能通过对高尔基体磷蛋白 3 进行靶向调节,抑制癌细胞增殖。此外,miR-126 与 RCC 之间也存在密切关联,能下调 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 1 (ROCK1) 表达水平,对 RCC 细胞的侵袭与迁移、增殖进行抑制,在 RCC 中有抑癌作用^[15]。

RCC 的病理特征比较复杂,并且部分 miRNA 与 RCC 的病理特征密切相关^[16]。本研究结果提示,RCC 患者 miR-221-5p、miR-126 表达情况与肿瘤最大径、Fuhrman 分级、淋巴结转移、AJCC 分期均有关,这可能是因为 miR-221-5p 的促癌功能与 miR-126 的抑癌功能所致。miR-221-5p 在 RCC 中具有促癌作用,可促进肿瘤生长,影响 Fuhrman 分级与 AJCC 分期,增加淋巴结转移风险;而 miR-126 在 RCC 中有抑癌作用,能抑制肿瘤生长,控制病情进展。RCC 恶性程度高,预后差,RCC 患者术后的预后因素主要与肿瘤 AJCC 分期高、Fuhrman 分级高、有淋巴结转移、肿瘤最大径比较大等有关,上述均为常规因素^[17]。本研究发现,miR-221-5p、miR-126 相对表达水平与 RCC 预后密切相关,miR-221-5p 低表达与 miR-126 高表达患者 3 年累积生存率更高,且二者对预后有一定评估价值。miR-221-5p 是 miR-221 前体的 5' 端臂加工后的产物,miR-221 与 RCC 进展密切相关,它能通过靶向抑制基质金属蛋白酶 2 的组织抑制物表达,促进 RCC 细胞转移、增殖及侵袭^[18],间接提示 miR-221-5p 可能参与了 RCC 的进展。除此之外,miR-221 异常表达会影响 RCC 患者舒尼替尼治疗的反应^[19],间接提示其能影响 RCC 的治疗效果。miR-126 则能通过靶向调节 ROCK1 表达,抑制 RCC 进展,这可能是其异常表达影响预后的重要原因。临床有望通过检测 miR-221-5p、miR-126 相对表达水平对 RCC 预后进行预测,并将二者作为 RCC 的诊疗靶标。

综上所述,RCC 患者 miR-221-5p 相对表达水平上调,miR-126 相对表达水平下降,二者异常表达可降低 3 年累积生存率,对预后影响非常大。本研究局

限性为纳入样本量较少,并且尚未进一步明确 miR-221-5p、miR-126 的靶基因,未来还需对此进行更深入的阐述。

参考文献

[1] KITAMURA H,KUROKAWA M,INAKI N,et al. Gall-bladder metastasis from renal cell carcinoma[J]. Indian J Surg,2017,80(3):278-280.

[2] KUUSK T,GRIVAS N,BRUIJN R D,et al. The current management of renal cell carcinoma[J]. Minerva Med, 2017,108(4):357-369.

[3] 周致远,唐旭东. 外泌体源性 miRNA 在肿瘤发生发展中作用的研究进展[J]. 生命科学,2019,31(6):29-35.

[4] DIASN F,TEIXEIRA A L,FERREIRA M,et al. Plas-matic miR-210,miR-221 and miR-1233 profile: potential liquid biopsies candidates for renal cell carcinoma[J]. On-cotarget,2017,8(61):103315-103326.

[5] 陈妍珂,张徐,吴近珠,等. hsa-miR-126 的靶基因预测及其生物信息学分析[J]. 现代生物医学进展,2018,18 (23):174-180.

[6] CHEVRIER S,LEVINE J H,ZANOTELLI V,et al. An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma[J]. Cell, 2017,169(4):736-749.

[7] POSADAS E M,LIMVORASAK S,FIGLIN R A. Targe-ted therapies for renal cell carcinoma[J]. Nat Rev Nephr-ol,2017,13(8):496-511.

[8] 李欣,罗小玲. miRNA 调控肿瘤微环境的研究进展[J]. 现代免疫学,2019,39(3):245-248.

[9] SHAO N,MA G,ZHANG J,et al. MiR-221-5p enhances cell proliferation and metastasis through post-transcrip-tional regulation of SOCS1 in human prostate cancer[J]. BMC Urol,2018,18(1):14.

[10] ZHENG X,LIU M,SONG Y C,et al. Long noncoding RNA-ATB impairs the function of tumor suppressor mir-126-mediated signals in endometrial cancer for tumor growth and metastasis[J]. Cancer Biother Radio,2019,34 (1):47-55.

[11] HUANG C,LI K,HUANG R,et al. RNF185-AS1 pro-motes hepatocellular carcinoma progression through tar-geting miR-221-5p/integrin $\beta 5$ axis[J]. Life Sci, 2021, 267:118928.

[12] TRILLA-FUETES L,MIRANDA N,CASTELLANO D, et al. MiRNA profiling in renal carcinoma suggest the ex-istence of a group of pro-angionenic tumors in localized clear cell renal carcinoma[J]. PLoS One, 2020, 15(2): e0229075.

[13] 张玉洁,王微微,商安全,等. 非小细胞肺癌患者血清 miR-22 和 miR-126 的检测及其临床意义[J]. 中国肿瘤 生物治疗杂志,2017,24(12):1403-1408.

[14] 蒋莉萍,赖铭裕,蒋茂芹,等. miR-126(下转第 2480 页)

with multimodal therapy combined with WT1-targeted dendritic cell vaccines [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019,15(2):397-406.

[6] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016,127(20):2391-2405.

[7] 王建祥,顾闰夏. 急性髓系白血病的靶向治疗进展[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2019,57(7):6-12.

[8] ESTEY E H. Acute myeloid leukemia; 2019 update on risk-stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2018,93(10):1267-1291.

[9] BOSSENNEC M, DI ROIO A, CAUX C, et al. MDR1 in immunity: friend or foe [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(12):e1499388.

[10] CHEN M L, SUN A, CAO W, et al. Physiological expression and function of the MDR1 transporter in cytotoxic T lymphocytes[J]. *J Exp Med*, 2020,217(5):e20191388.

[11] AL-GHAFARI A B, AL QAHTANI A M, ALTURKI S N, et al. Association between MDR1 polymorphisms and XELIRI and XELOX chemoresistance in saudi patients with colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020,20(5):155.

[12] LIM J S, JUNG G Y, PARK S Y. Nkx-2. 5 regulates MDR1 expression via its upstream promoter in breast cancer cells[J]. *J Korean Med Sci*, 2019,34(12):e100.

[13] KASSEM N M, MEDHAT N, KASSEM H A, et al. Chemotherapeutic resistance in egyptian acute myeloid leukemia patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019,20(8):2421-2427.

[14] ZHANG J, XIAO C, FENG Z, et al. SOX4 promotes the growth and metastasis of breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2020,20:468.

[15] MORENO C S. SOX4: the unappreciated oncogene[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020,67(Pt 1):57-64.

[16] MORAN J D, KIM H H, LI Z, et al. SOX4 regulates invasion of bladder cancer cells via repression of WNT5a [J]. *Int J Oncol*, 2019,55(2):359-370.

[17] LIU H, WU Z, ZHOU H, et al. The SOX4/miR-17-92/RB1 axis promotes prostate cancer progression[J]. *Neoplasia*, 2019,21(8):765-776.

[18] LU J W, HSIEH M S, HOU H A, et al. Overexpression of SOX4 correlates with poor prognosis of acute myeloid leukemia and is leukemogenic in zebrafish [J]. *Blood Cancer J*, 2017,7(8):e593.

[19] QU Y, WANG Y, WANG P, et al. Overexpression of long noncoding RNA HOXA-AS2 predicts an adverse prognosis and promotes tumorigenesis via SOX4/PI3K/AKT pathway in acute myeloid leukemia [J]. *Cell Biol Int*, 2020,44(8):1745-1759.

[20] HE X, ZOU H, WANG F. SOX4-induced upregulation of ARHGAP9 promotes the progression of acute myeloid leukemia[J]. *Drug Dev Res*, 2021,82(8):1227-1234.

[21] HASTIE N D. Wilms' tumour 1 (WT1) in development, homeostasis and disease [J]. *Development*, 2017, 144(16):2862-2872.

[22] ZHANG Y, YAN W T, YANG Z Y, et al. The role of WT1 in breast cancer: clinical implications, biological effects and molecular mechanism[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(8):1474-1480.

[23] WEI L, LI P, ZHAO C, et al. Upregulation of microRNA-1270 suppressed human glioblastoma cancer cell proliferation migration and tumorigenesis by acting through WT1[J]. *Onco Targets Ther*, 2019,12:4839-4848.

[24] PANDEY S, MOAZAM M, GHIMIREY N, et al. WT1 regulates cyclin A1 expression in K562 cells[J]. *Oncol Rep*, 2019,42(5):2016-2028.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-05-28)

(上接第 2474 页)

与靶基因 GOLPH3 在胃癌中的表达及其机制[J]. *实用医学杂志*, 2020,36(5):623-627.

[15] ZHANG G, LUO L, DING X, et al. MicroRNA-126 inhibits tumor cell invasion and metastasis by downregulating ROCK1 in renal cell carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2016,13(6):2029-2036.

[16] 崖文童,黄群. 长链非编码 RNA 在肾细胞癌发生、发展中的作用研究进展[J]. *山东医药*, 2020,60(24):108-111.

[17] 刘毅豪,黄智峰,钟晓,等. 肾细胞癌术后长期生存的影响因素分析[J]. *医学临床研究*, 2017,34(4):781-783.

[18] LU G J, DONG Y Q, ZHANG Q M, et al. MiRNA-221 promotes proliferation, migration and invasion by targeting TIMP2 in renal cell carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015,8(5):5224-5529.

[19] KHELLA H W, BUTZ H, DING Q, et al. MiR-221/222 are involved in response to sunitinib treatment in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Mol Ther*, 2015,23(11):1748-1758.

(收稿日期:2021-12-10 修回日期:2022-05-11)