

• 论 著 •

膀胱癌患者癌组织 ABCC4、miR-506-3p 表达水平及临床意义

廖高源, 何 超, 刘 攀

德阳市第二人民医院泌尿外科, 四川德阳 618000

摘要:目的 检测膀胱癌患者 ATP 结合盒转运蛋白 C4(ABCC4)和微小 RNA-506-3p(miR-506-3p)的表达水平,并探讨其与患者预后的关系。方法 选取 2015 年 5 月至 2017 年 5 月该院收治的 78 例膀胱癌患者作为研究对象,术中收集所有患者膀胱癌组织及癌旁组织(距离癌组织边缘 ≥ 3 cm)。采用免疫印迹法或实时荧光定量 PCR 技术检测各组织 ABCC4 蛋白、mRNA 及 miR-506-3p 的表达水平,分析 ABCC4 蛋白和 miR-506-3p 表达的相关性、靶向调控关系,以及二者与膀胱癌患者临床病理特征、术后 4 年总生存率的关系;COX 回归分析影响膀胱癌患者预后的危险因素。结果 膀胱癌组织 ABCC4 蛋白和 mRNA 的表达水平均明显高于癌旁组织($P < 0.05$),而膀胱癌组织 miR-506-3p 的表达水平明显低于癌旁组织($P < 0.05$)。膀胱癌组织中 ABCC4 蛋白与 miR-506-3p 表达呈负相关($P < 0.05$),且 miR-506-3p 可靶向调控 ABCC4;膀胱癌组织 ABCC4 蛋白的表达水平与肿瘤分期、肿瘤最大径和是否发生淋巴结转移有关($P < 0.05$),miR-506-3p 表达水平与肿瘤分期有关($P < 0.05$)。ABCC4 蛋白高表达组患者总生存率明显低于低表达组($P < 0.05$),miR-506-3p 高表达组总生存率明显高于低表达组($P < 0.05$);肿瘤分期及膀胱癌组织 ABCC4 蛋白、miR-506-3p 表达是影响膀胱癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 ABCC4 在膀胱癌组织中表达上调,而 miR-506-3p 在膀胱癌组织中表达下调,且二者呈负相关。ABCC4、miR-506-3p 均具有作为膀胱癌预后标志物和治疗靶点的潜力。

关键词:膀胱癌; ATP 结合盒转运蛋白 C4; miR-506-3p; 临床病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.20.018 **中图法分类号:**R737.14

文章编号:1673-4130(2023)20-2526-06

文献标志码:A

**Expression levels of ABCC4 and miR-506-3p in cancer tissues of patients
with bladder cancer and their clinical significance**

LIAO Gaoyuan, HE Chao, LIU Pan

Department of Urology, Deyang Second People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China

Abstract: **Objective** To detect the expression levels of ATP-binding cassette transporter C4 (ABCC4) and microRNA-506-3p (miR-506-3p) in patients with bladder cancer and to investigate their relationship with prognosis. **Methods** Seventy-eight patients with bladder cancer admitted to this hospital from May 2015 to May 2017 were selected as the research objects. The bladder cancer tissues and paracancer tissues (≥ 3 cm from the margin of cancer tissue) of all patients were collected during the operation. The relative expression of ABCC4 protein, ABCC4 mRNA and miR-506-3p in each tissues was detected by Western blotting or fluorescence quantitative PCR. The correlation and targeted regulatory relationship between the expression of ABCC4 and miR-506-3p and the relationship between the expression of ABCC4 protein and miR-506-3p were analyzed, as well as their relationship with clinicopathological features and 4-year overall survival rate of patients with bladder cancer. COX regression was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of patients with bladder cancer. **Results** The expression levels of ABCC4 protein and mRNA in bladder cancer tissues were significantly higher than those in paracancer tissues ($P < 0.05$), while the expression level of miR-506-3p in bladder cancer tissues was significantly lower than that in paracancer tissues ($P < 0.05$). ABCC4 protein was negatively correlated with the expression of miR-506-3p in bladder cancer tissues ($P < 0.05$), and ABCC4 regulation was targeted by miR-506-3p. The protein expression level of ABCC4 in bladder cancer tissues was correlated with tumor stage, maximum tumor diameter and lymph node metastasis ($P < 0.05$), and the expression of miR-506-3p was related to tumor stage ($P < 0.05$). The overall survival rate of patients in the ABCC4 high expression group was significantly lower than that in the low expression group ($P < 0.05$), and the overall survival rate in miR-506-3p high expression group was significantly higher than that in the low expression group ($P < 0.05$). Tumor stage and the expression of ABCC4 protein and miR-506-3p in bladder cancer

作者简介:廖高源,女,副主任医师,主要从事微创泌尿外科方向研究。

were independent risk factors affecting the prognosis of patients with bladder cancer ($P < 0.05$).

Conclusion ABCC4 is up-regulated in bladder cancer tissues, while miR-506-3p is down-regulated in bladder cancer tissues, and the two are negatively correlated. Both ABCC4 and miR-506-3p have the potential to serve as prognostic markers and therapeutic targets for bladder cancer.

Key words: bladder cancer; ATP-binding cassette transporter C4; miR-506-3p; clinicopathological features; prognosis

膀胱癌是泌尿系统最常见的癌症之一,其发病与内在遗传因素及外在环境因素(如接触芳香胺类物质等)有关,其在全球范围内的死亡率和复发率较高,易复发和转移,发现时往往已是晚期癌症,可能导致预后不良^[1]。临床治疗膀胱癌的方法很多,早期膀胱癌主要以膀胱切除术为主,晚期膀胱癌常采用综合治疗方案,包括放化疗、免疫治疗等,虽然膀胱癌的治疗方法多样,但患者近远期的生存率仍较低。因此,寻找新的预后指标以调整膀胱癌治疗方案是眼前的当务之急。超家族转运跨膜蛋白 ABC(ATP-binding cassette)可根据人类的序列同源性和系统进化发育分为 7 个亚家族,命名为 ABCA 到 ABCG,其中,ATP 结合盒转运蛋白 C4(ABCC4)是 C 型亚家族成员之一,也称为多药耐药蛋白 4(MRP4)^[2]。研究显示,ABCC4 在多种人体组织表达,且与多种疾病的发生相关,被认为是一种新的有前景的治疗靶点^[3]。以往的研究表明,ABCC4 在癌症中发生异常表达,如 ABCC4/MRP4 在胰腺癌中表达上调,可促进胰腺肿瘤发生和转移^[4]。微小 RNA(miRNA)是一类小的非编码 RNA,通过以序列特异性方式抑制翻译或切割降解靶基因 mRNA 转录来调节蛋白质编码基因的表达。有报道显示,miRNA 的失调与癌症发生发展有关,在膀胱癌组织已发现多个表达上调或下调的 miRNA^[5]。miR-506-3p 是 miRNA 家族成员之一,定位于 X 染色体中,在多种癌症中表达异常,有研究发现 miR-506 在膀胱癌细胞系中的表达水平降低^[6],然而,ABCC4、miR-506-3p 与膀胱癌患者预后的关系尚不明确。本研究通过检测 ABCC4 和 miR-506-3p 的表达水平探讨 ABCC4、miR-506-3p 与膀胱癌患者临床病理特征、预后的关系,以期寻找膀胱癌预后生物标志物和治疗靶点奠定基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取的研究对象为本院 2015 年 5 月至 2017 年 5 月收治的 78 例膀胱癌患者,其中男 55 例、女 23 例,年龄在 30~78 岁、平均(55.26±4.21)岁。纳入标准:经术前活检和术后病理检查诊断为膀胱移行细胞癌;接受根治性膀胱切除术;为浸润性、多发性膀胱癌;临床资料完整,可完成随访。排除标准:参与其他研究者;有语言交流障碍者;肝脏功能不全、存在其他免疫性疾病者。本研究获得本院伦理委员会批准(审批号:20150402),所有患者知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量 PCR(qPCR)法检测 ABCC4 mRNA、miR-506-3p 表达 术中收集所有患者膀胱癌组织及距离癌组织边缘≥3 cm 的癌旁组织迅速置于液氮中,转移至-80℃保存备用。取 50 mg 组织参照 Trizol 试剂盒(货号:CD-13433-ML,武汉纯度生物科技有限公司)的方法提取总 RNA,并使用琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 的质量浓度和完整性。将检测合格的 RNA 按照 Prime Script™ RT Master Mix(日本 TaKaRa 公司,货号:RRO47AA)说明书进行逆转录得到 cDNA。ABCC4 和 miR-506-3p 的相对表达水平使用 SYBR Green Master Mix(日本 TaKaRa 公司,货号:RR420L)试剂盒和 ABI7500 型 RT-qPCR 仪(美国 ABI 公司)进行 RNA 检测。PCR 反应体系如下:SYBR Premix Ex Taq(2×)10 μL,引物 F/R(10 μmol/L)各 1 μL,cDNA 模板(<100 ng)1 μL,加 ddH₂O 至 20 μL。反应条件:95℃预变性 30 s;95℃变性 5 s,60℃退火 30 s,共 40 个循环。引物序列由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,分别以 GAPDH 和 U6 作为内参基因,引物序列如下。ABCC4-F:5'-GGATCCAAGAAGTATGAGTTAAT-3';ABCC4-R:5'-TCACAGTGCTGTCTCGAAAATAG-3';miR-506-3p-F:5'-GACATGCATAAGGCACCCTTC-3';miR-506-3p-R:5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3';GAPDH-F:5'-GGGAAACTGTGGCGTGAT-3';内参基因 GAPDH-R:5'-GGG TGTCGCTGTTGAAGT-3';内参基因 U6-F:5'-CGCTTCGCGCAGCACATATAC-3';U6-R:5'-CAGGGGCCATCCTAATCTT-3'。最终结果以 2^{-ΔΔCt} 法计算,每组样品重复 3 次。

1.2.2 免疫印迹法检测 ABCC4 蛋白表达 从组织提取蛋白质,采用 8%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离总蛋白,将蛋白转移到 PVDF 膜上,5%脱脂牛奶室温封闭 60 min;然后按照抗体说明书,采用相应的抗体进行孵育,兔抗人 ABCC4 单克隆抗体购自北京索宝生物科技有限公司(货号:H00010257-K),山羊抗兔 IgG(H+L)二抗购自碧云天生物技术公司(货号:A0277)。以 β-actin 为对照,采用增强发光法观察免疫印迹结果。使用 Image J 软件对扫描图像进行密度测定,以 ABCC4/β-actin 作为蛋白的相对表达水平。

1.2.3 双荧光素酶试验 TargetScan Human 网站

搜索 miR-506-3p 靶基因,以 pGL3 为载体,根据搜索到的 miR-506-3p 与 ABCC4 的结合位点构建 ABCC4 突变型和野生型载体,将二者分别与 miR-506-3p 阴性对照和 miR-506-3p mimic 共转染膀胱癌细胞系 BIU-87 细胞(深圳市豪地华拓生物科技有限公司,货号:HTX2158C),转染使用 Lipofectamine™2000 试剂按照其说明书操作,继续培养 24 h 后消化、收集细胞,检测双荧光素酶相对活性,结果以荧光强度比值表示。

1.2.4 ABCC4 蛋白和 miR-506-3p 表达水平与临床病理特征的关系 以膀胱癌组织 ABCC4 蛋白和 miR-506-3p 相对表达水平的平均值为临界值将膀胱癌患者分为高表达组和低表达组,分析 ABCC4 蛋白和 miR-506-3p 表达水平与临床病理特征的关系。

1.3 随访 通过电话、短信、邮件和门诊复查等方式对 78 例膀胱癌患者进行随访。随访开始时间为手术当日,第 1、2 年每 3 个月进行 1 次随访,第 3、4 年每 6 个月进行一次随访,随访结束时间为 2021 年 5 月或膀胱癌患者死亡。由专人记录 78 例膀胱癌患者生存和死亡情况。随访率为 100%,无失访患者。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件对所得数据进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验比较 ABCC4 mRNA 和 miR-506-3p 的表达差异;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验比较 ABCC4 蛋白和 miR-506-3p 表达水平与临床病理特征的关系。采用 Pearson 相关系数分析 ABCC4 蛋白水平与 miR-506-3p 表达水平的相关性,Kaplan-Meier 生存曲线分析 ABCC4 蛋白和 miR-506-3p 表达水平与患者预后的关系,COX 回归分析影响膀胱癌患者预后的危险因素,变量筛选采用 enter 法。以 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结 果

2.1 膀胱癌组织和癌旁组织 ABCC4 和 miR-506-3p 蛋白及 mRNA 表达水平比较 膀胱癌组织 ABCC4 蛋白和 mRNA 表达水平均明显高于癌旁组织,而在膀胱癌组织 miR-506-3p 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 和图 1。

表 1 膀胱癌组织和癌旁组织 ABCC4 mRNA 蛋白和 miR-506-3p 水平比较

组别	<i>n</i>	ABCC4 mRNA	miR-506-3p	ABCC4 蛋白/ β-actin
癌旁组织	78	0.80±0.21	1.54±0.33	0.42±0.03
膀胱癌组织	78	1.98±0.44	0.63±0.05	4.56±0.98
<i>t</i>		34.418	24.079	37.292
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

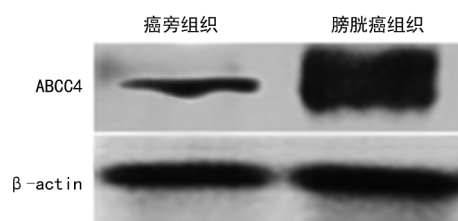


图 1 膀胱癌组织和癌旁组织 ABCC4 蛋白表达水平

2.2 膀胱癌组织 ABCC4 蛋白和 miR-506-3p 表达与临床病理特征的关系 膀胱癌组织 ABCC4 蛋白表达与肿瘤分期、肿瘤最大径和淋巴结是否转移显著相关($P < 0.05$),miR-506-3p 表达与肿瘤分期有关($P < 0.05$),二者均与患者性别、年龄、吸烟、手术切缘无相关性($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 膀胱癌组织 ABCC4 和 miR-506-3p 表达与临床病理特征的关系(*n*)

项目	<i>n</i>	ABCC4		χ^2	<i>P</i>	miR-506-3p		χ^2	<i>P</i>
		高表达	低表达			高表达	低表达		
年龄(岁)				0.381	0.537			2.257	0.109
≥55	45	28	17			26	19		
<55	33	11	22			13	20		
性别				0.062	0.804			2.735	0.098
男	55	28	27			29	16		
女	23	11	12			10	13		
吸烟				2.519	0.112			1.285	0.257
否	41	17	24			23	18		
是	37	22	15			16	21		
手术切缘				0.923	0.337			0.231	0.631
阴性	52	24	28			27	25		
阳性	26	15	11			12	14		
肿瘤分期				7.800	0.005			5.417	0.020

表 3 影响膀胱癌患者预后的危险因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(≥55 岁 vs. <55 岁)	1.180	0.902~1.544	0.097	1.077	0.823~1.409	0.130
性别(男 vs. 女)	1.028	0.875~1.207	0.150	1.132	0.925~1.386	0.119
吸烟(是 vs. 否)	1.221	0.916~1.628	0.061	1.145	0.897~1.461	0.108
手术切缘(阳性 vs. 阴性)	1.080	0.799~1.461	0.125	1.061	0.906~1.242	0.135
肿瘤分期(Ⅲ~Ⅳ期 vs. Ⅰ~Ⅱ期)	1.716	1.380~2.134	<0.001	1.432	1.130~1.814	0.027
肿瘤最大径(≥3 cm vs. <3 cm)	1.512	1.289~1.773	0.019	1.169	0.854~1.600	0.103
淋巴结转移(有 vs. 无)	1.995	1.652~2.409	<0.001	1.047	0.792~1.383	0.141
ABCC4 蛋白(高表达 vs. 低表达)	1.696	1.433~2.007	<0.001	1.906	1.511~2.405	<0.001
miR-506-3p(低表达 vs. 高表达)	1.882	1.217~2.910	<0.001	1.592	1.321~1.918	0.006

3 讨 论

膀胱癌是由于膀胱黏膜上发生恶性肿瘤引起的,分为非肌肉侵袭性肿瘤和肌肉侵袭性肿瘤,发病率极高,已经超越了前列腺癌,位于泌尿系统肿瘤疾病之首。尽管近几年在膀胱癌治疗方面取得了相当大的进步,但大多数晚期膀胱癌患者的化疗效果一般,需要寻找新的预后指标和有效的治疗策略,而了解影响膀胱癌发生发展的分子靶点可极大地改善其治疗效果和病预后。

ABCCs/MRPs 家族是一类跨膜转运蛋白,家族成员中结构短的一部分保守性较低,其中 ABCC4 基因定位于人染色体 13q32.1,是基因编码最短的成员,参与各种组织的正常发育,同时其输出的信号分子还能够促进各种癌症中的肿瘤生长,在肿瘤组织中的表达水平较高,ABCC4 可介导化疗药物的外排,导致化疗效果不佳^[7-8]。近年来,ABCC4 基因与人类肿瘤发生的关系及其作为多药耐药家族成员与肿瘤耐药的关系越来越受到研究人员的关注。COLAVITA 等^[9]研究发现,与对照肾组织相比,MRP4 在透明细胞性肾细胞癌中过表达,MRP4 药物抑制引起细胞阻滞,脂质成分改变,细胞质脂滴增加,最终导致细胞凋亡,为未来评估 MRP4 作为透明细胞性肾细胞癌可能的治疗靶点提供了证据。一项关于胶质瘤的研究报告称,ABCC4 胶质瘤细胞中表达升高,可能在耐药过程中起重要作用^[10]。本研究结果表明,膀胱癌组织 ABCC4 mRNA 和 ABCC4 蛋白表达水平高于癌旁组织,且 ABCC4 蛋白表达与肿瘤分期、肿瘤大小和淋巴结转移相关,表示 ABCC4/MRP4 可能在膀胱癌的发生发展中发挥作用。SAHORES 等^[4]的研究报道,在腺癌患者中,与 MRP4 表达水平较低的患者相比,MRP4 表达水平较高的患者总体生存期往往较短,表明高水平的 MRP4 表达预示与预后不良相关。本研究通过分析 ABCC4 与膀胱癌患者预后的关系发现,ABCC4 高表达患者总生存率明显低于低表达患者,提示 ABCC4 表达水平变化可能与患者预后有关。另

外,COX 单因素和多因素分析结果显示,ABCC4 是影响膀胱癌患者预后的独立危险因素,进一步提示 ABCC4 可能作为预测膀胱癌患者预后的指标之一。

miRNA 是一类非编码的 RNA,主要通过结合 mRNA 的 3' 非翻译区(3' UTR)阻断 mRNA 的翻译或者降解 mRNA。随着对 miRNA 研究的不断加深,研究人员发现 miRNA 可以作为不同类型癌症的生物标志物,在癌症的发生、发展和转移中发挥重要作用。一些高表达的 miRNA 可能通过抑制肿瘤抑制因子而发挥致癌基因的作用,相反的,低表达的 miRNA 可能通过负调控癌基因而发挥肿瘤抑制因子的作用^[11]。越来越多的研究报道,miRNA 在膀胱癌组织与癌旁组织出现差异表达。郭宗华等^[12]报道,miRNA-342 在膀胱癌组织表达降低,与晚期临床病理学特征和预后较差有关,可作为膀胱癌预后生物标志物。miRNA-145 作为肿瘤抑制剂,在膀胱癌组织和细胞中表达下调,能够抑制细胞的迁移和侵袭,可能成为膀胱癌的潜在生物标志物或治疗靶点^[13]。以往的研究证实了 miR-506-3p 在多种癌症表达下调,具有抑癌作用。miR-506-3p 在鼻咽癌中表达下调,过表达抑制了肿瘤生长和转移^[14]。卵巢癌组织 miR-506-3p 表达水平与癌旁非肿瘤组织相比也显著下调,其过表达影响肿瘤细胞周期进展和细胞凋亡^[15]。miR-506-3p 在前列腺癌细胞中显著低表达,其过表达能抑制肿瘤细胞的增殖^[16]。与先前在鼻咽癌、卵巢癌和前列腺癌中的发现一致,本研究结果显示,与癌旁组织相比,膀胱癌组织的 miR-506-3p 表达水平显著降低,推测 miR-506-3p 可能参与了膀胱癌的发病过程。进一步分析发现 miR-506-3p 的表达与肿瘤分期有关,初步证实了 miR-506-3p 在膀胱癌的恶性进展中具有重要作用。

此外,本研究对 miR-506-3p 表达与膀胱癌患者预后的关系进行了分析,本研究结果发现 miR-506-3p 低表达组的总生存率明显较低,且 miR-506-3p 表达与患者预后独立相关,说明膀胱癌组织较低水平的

miR-506-3p 与患者预后不良有关,检测 miR-506-3p 表达有利于评估膀胱癌患者的预后情况。

有研究表明,miRNA 对癌症组织广泛表达的 ABC 转运体具有调控作用^[17]。生物信息学分析结果显示,ABCC4 被预测为 miR-506-3p 的靶向蛋白。同时,有文献报道 ABCC4 为 miR-506 的直接靶标,它们之间呈反比关系^[18]。本研究通过对膀胱癌组织 ABCC4 和 miR-506-3p 的表达水平进行相关性分析,发现二者表达水平呈负相关关系,且双荧光素酶试验结果显示 miR-506-3p 与 ABCC4 具有靶向关系。基于以上研究,笔者推测膀胱癌中 miR-506-3p 可能通过靶向 ABCC4 发挥肿瘤抑制的作用,但具体机制需要进一步研究。

综上所述,ABCC4 在膀胱癌组织中表达上调,而 miR-506-3p 在膀胱癌组织中表达下调,二者表达与患者临床病理特征和预后有关。本研究结果可为膀胱癌的早期诊断、治疗和预后评估提供理论依据。但本研究仍存在缺陷,例如,仅着重分析了 ABCC4 和 miR-506-3p 表达情况及二者与患者预后的关系,未涉及体外实验,在下一步的研究中将补充相关细胞实验,继续探讨 ABCC4 和 miR-506-3p 在膀胱癌发生、发展中的作用。

参考文献

- [1] 冯德超,白云金,杨玉帛,等. 转移性膀胱癌的诊疗现状与进展[J]. 现代泌尿外科杂志,2020,25(6):541-550.
- [2] CHEN Z, QIN Z, LI L, et al. HOXA13, negatively regulated by miR-139-5p, decreases the sensitivity of gastric cancer to 5-fluorouracil possibly by targeting ABCC4[J]. Front Oncol, 2021, 11: 645979.
- [3] YANEF A, SAHORES A, GÓMEZ N, et al. MRP4/ABCC4 as a new therapeutic target; meta-analysis to determine cAMP binding sites as a tool for drug design[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(7): 1270-1307.
- [4] SAHORES A, CAROZZO A, MAY M, et al. Multidrug transporter MRP4/ABCC4 as a key determinant of pancreatic cancer aggressiveness[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14217.
- [5] 李智,卫中庆,吴硕,等. 过表达 miR-101-3p 可下调 TOP2A 基因表达抑制膀胱癌细胞的增殖和迁移[J]. 现代泌尿外科杂志,2020,25(8):727-733.
- [6] 丁德鑫,乔忠杰,刘国斌,等. 长链非编码 RNA UCA1 在膀胱癌中的表达及对膀胱癌细胞增殖的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报,2020,54(6):584-588.
- [7] ZHU X, XUE L, YAO Y, et al. The FoxM1-ABCC4 axis mediates carboplatin resistance in human retinoblastoma Y-79 cells[J]. Acta Bioch Bioph Sin, 2018, 50(9): 914-920.
- [8] 宗思豆,张红. MRP3、MRP4 肿瘤相关研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2019,24(3):327-331.
- [9] COLAVITA J P M, TODARO J S, DE SOUSA M, et al. Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4) is over-expressed in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) and is essential to regulate cell proliferation[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 161: 836-847.
- [10] NAMGAIL T, KUMAR D, VASHISTHA V, et al. HnRN-PA1 and its effect in the expression of ABCC (ABCC4 and ABCC6) transporter in glioma cell lines[J/OL]. [2022-12-11]. <https://doi.org/10.20944/preprints202007.0193.v1>.
- [11] 赵银龙,王洪冰,毛铁铸,等. microRNA 与肿瘤关系的研究进展[J]. 癌症进展,2019,17(12):1365-1367.
- [12] 郭宗华,孔东波,邹伟. miRNA-342 表达与膀胱癌患者预后的关系分析[J]. 癌症进展,2020,18(14):1445-1448.
- [13] 张雪峰,张雪琦,吴翠翠,等. miRNA-145 与膀胱癌侵袭和转移的关系[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(9): 1552-1555.
- [14] LIANG TS, ZHENG YJ, WANG J, et al. MicroRNA-506 inhibits tumor growth and metastasis in nasopharyngeal carcinoma through the inactivation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway by down-regulating LHX2 [J]. Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 97-117.
- [15] WANG Y, LEI X, GAO C, et al. MiR-506-3p suppresses the proliferation of ovarian cancer cells by negatively regulating the expression of MTMR6 [J]. Biosci, 2019, 44(6): 126-137.
- [16] HU C Y, YOU P, ZHANG J, et al. MiR-506-3p acts as a novel tumor suppressor in prostate cancer through targeting GALNT4[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(12): 5133-5138.
- [17] CHAE Y J, CHANG J E, LEE M K, et al. Regulation of drug transporters by microRNA and implications in disease treatment[J]. J Pharm Investig, 2022, 52: 23-47.
- [18] GONG M, CHEN C, ZHAO H, et al. miR-506 suppresses cervical cancer cell proliferation both in vitro and in vivo [J]. Neoplasma, 2018, 65(3): 331-338.

(收稿日期:2022-12-29 修回日期:2023-05-26)