

• 论 著 •

## 血清 miR-145 和 miR-195 在 OSCC 患者中的表达及其与颈部淋巴结转移的关系分析\*

刘 岚, 于 雪, 崔敬雅, 魏 松, 张 丞  
保定市第二医院口腔科, 河北保定 071051

**摘要:**目的 分析血清微小 RNA(miR)-145 和 miR-195 在口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者中的表达及其与颈部淋巴结转移的关系。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 6 月在该院确诊的 102 例 OSCC 患者为 OSCC 组, 收集整理 OSCC 患者临床病理参数, 根据是否发生颈部淋巴结转移将患者分为颈部淋巴结转移组 43 例和无颈部淋巴结转移组 59 例; 同期选取 79 例癌前病变患者为癌前病变组, 86 例无口腔病变的体检健康者为健康对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清 miR-145、miR-195 相对表达水平; 采用受试者工作特征曲线分析检验血清 miR-145、miR-195 相对表达水平对 OSCC 患者颈部淋巴结转移的评估价值。结果 OSCC 组血清 miR-145、miR-195 相对表达水平低于癌前病变组、健康对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。癌前病变组血清 miR-145、miR-195 相对表达水平低于健康对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。肿瘤低分化、TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期的 OSCC 患者血清 miR-145、miR-195 相对表达水平低于肿瘤中/高分化、TNM 分期Ⅰ+Ⅱ期的 OSCC 患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。颈部淋巴结转移组血清 miR-145、miR-195 相对表达水平低于无颈部淋巴结转移组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。血清 miR-145、miR-195 相对表达水平单独及二者联合评估 OSCC 患者颈部淋巴结转移的曲线下面积分别为 0.840(95%CI: 0.765~0.915)、0.832(95%CI: 0.754~0.910)、0.898(95%CI: 0.841~0.956), 特异度分别为 79.1%、88.4%、77.5%, 灵敏度分别为 74.6%、67.8%、87.4%。结论 血清 miR-145、miR-195 在 OSCC 患者中低表达, 且与 OSCC 患者颈部淋巴结转移、肿瘤分化程度、TNM 分期有关, 可作为评估 OSCC 患者颈部淋巴结转移的重要指标。

**关键词:** 口腔鳞状细胞癌; 颈部淋巴结转移; 微小 RNA-145; 微小 RNA-195

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.04.013

**中图法分类号:** R739.8

**文章编号:** 1673-4130(2024)04-0452-05

**文献标志码:** A

### Expression of serum miR-145 and miR-195 in OSCC patients and their relationship with cervical lymph node metastasis\*

LIU Lan, YU Xue, CUI Jingya, WEI Song, ZHANG Cheng

Department of Stomatology, the No. 2 Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071051, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the expression of serum microRNA(miR)-145 and miR-195 in patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and their relationship with cervical lymph node metastasis. **Methods** A total of 102 patients diagnosed with OSCC in the hospital from January 2020 to June 2022 were selected as OSCC group. Clinicopathological parameters of OSCC patients were collected and sorted. According to whether cervical lymph node metastasis occurred, the patients were divided into a cervical lymph node metastasis group (43 cases) and a non-cervical lymph node metastasis group (59 cases). In the same period, 79 patients with precancerous lesion were selected as the precancerous lesion group, and 86 healthy subjects without oral disease were selected as the healthy control group. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the relative expression levels of serum miR-145 and miR-195. The evaluation value of relative expression levels of serum miR-145 and miR-195 in cervical lymph node metastasis in OSCC patients was examined by receiver operating characteristic curve analysis. **Results** The relative expression levels of serum miR-145 and miR-195 in OSCC group were lower than those in precancerous lesion group and healthy control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The relative expression levels of serum miR-145 and miR-195 in precancerous lesion group were lower than those in healthy control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The relative expression levels of serum miR-145 and

\* 基金项目: 保定市科技计划项目(2141ZF006)。

作者简介: 刘岚, 女, 主治医师, 主要从事口腔研究。

miR-195 in OSCC patients with low tumor differentiation and TNM stage III + IV were lower than those in OSCC patients with medium/high tumor differentiation and TNM stage I + II, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). The relative expression levels of serum miR-145 and miR-195 in cervical lymph node metastasis group were lower than those in non-cervical lymph node metastasis group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The relative expression levels of serum miR-145 and miR-195 were 0.840 (95%CI: 0.765–0.915), 0.832 (95%CI: 0.754–0.910) and 0.898 (95%CI: 0.754–0.910) of cervical lymph node metastasis in OSCC patients respectively. The specificity was 79.1%, 88.4% and 77.5%, and the sensitivity was 74.6%, 67.8% and 87.4%, respectively. **Conclusion** Serum miR-145 and miR-195 are low expressed in OSCC patients, and are related to cervical lymph node metastasis, tumor differentiation, and TNM stage in OSCC patients, which can be used as an important indicator to evaluate cervical lymph node metastasis in OSCC patients.

**Key words:** oral squamous cell carcinoma; cervical lymph node metastasis; micro RNA-145; micro RNA-195

口腔鳞状细胞癌(OSCC)是头颈部肿瘤最常见的形式,其患病率较高,据估计,2020 年全球新增病例 377 713 例<sup>[1]</sup>。尽管手术切除联合放化疗已在许多患者中广泛应用,但近 20 年来 OSCC 患者的总体 5 年生存率未超过 50%,且无任何显著的发展<sup>[2-3]</sup>。大多数转移性 OSCC 患者在 1 年内出现死亡<sup>[4]</sup>。因此,寻找 OSCC 增殖、转移密切相关的潜在分子标志物可为开发新的治疗方法,以防止 OSCC 进展提供重要信息。近期研究显示,许多微小 RNA(miRNA)参与了 OSCC 增殖、转移及侵袭的过程,且其对于 OSCC 的相关靶向调控机制已成为目前临床研究的重点及热点<sup>[5]</sup>。AI 等<sup>[6]</sup>研究结果表明, circ\_0001461 在 OSCC 细胞中充当 miR-145 的海绵,通过吸收 miR-145 调节 OSCC 细胞的增殖、迁移和侵袭。WANG 等<sup>[7]</sup>研究显示, miR-195 在 4 个 OSCC 细胞中的相对表达水平明显低于健康成人牙龈成纤维细胞, miR-195 通过靶向其靶蛋白 Toll 样受体 4 抑制 OSCC 细胞的增殖和促进细胞凋亡。本研究拟对比分析 OSCC 患者、癌前病变患者及体检健康者血清 miR-145、miR-195 表达差异,探讨二者相对表达水平与 OSCC 患者临床病例参数间的相关性及其在颈部淋巴结转移中的评估价值,以期为 OSCC 的早期诊断及治疗提供新思路。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 6 月在本医院确诊的 102 例 OSCC 患者为 OSCC 组,年龄 40~73 岁,平均(59.78±8.77)岁,男 65 例、女 37 例;同期选取 79 例癌前病变患者(红斑、白斑、扁平苔藓)为癌前病变组,年龄 39~75 岁,平均(60.01±9.82)岁,男 43 例、女 36 例;选取 86 例无口腔病变的体检健康者为健康对照组,年龄 40~74 岁,平均(59.94±9.19)岁,男 49 例、女 37 例。3 组性别、年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)患者口腔出现结节、斑块、肿块、溃疡、炎症等症状,经病

理检查确诊为 OSCC;(2)临床资料完整,且入组前未进行抗肿瘤治疗;(3)所有研究对象均无癌症家族史。排除标准:(1)既往有口腔手术史;(2)合并其他部位恶性肿瘤;(3)处于妊娠期或哺乳期等特殊时期女性;(4)先天发育异常或合并重要脏器器质性病变。本研究所有内容均征得本人同意并签署同意书,研究内容符合伦理学标准。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 临床病理参数收集** 收集整理 OSCC 患者年龄、性别、吸烟史、肿瘤最大径、肿瘤部位、肿瘤分化程度、TNM 分期、颈部淋巴结转移情况,并根据是否发生颈部淋巴结转移将患者分为颈部淋巴结转移组 43 例和无颈部淋巴结转移组 59 例。

**1.2.2 血清 miR-145、miR-195 相对表达水平检测** 收集所有入选研究对象治疗前空腹静脉血样 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 18 cm)后取血清,保存于-80℃。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测血清 miR-145、miR-195 相对表达水平,检测仪器为美国 ABI 公司生产的 ABI 7700 型 qPCR。采用 miRNA 提取试剂盒(上海联硕生物科技有限公司, R6842-00)提取血清总 RNA 后根据反转录试剂盒(上海酶联生物科技有限公司, mlE6067)说明合成模板 cDNA。反应步骤为:95℃ 预变性 5 min, 1 个循环;95℃ 15 s, 62℃ 35 s, 35 个循环。各样品均重复 3 次后取平均值,内参基因为 U6,各引物序列见表 1。反应结束后目的基因 miR-145、miR-195 的相对表达水平采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算。

**1.3 统计学处理** 采用统计软件 SPSS23.0 进行数据分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验比较两组计量资料,采用单因素方差分析比较 3 组计量资料,采用 SNK- $q$  检验进一步组间两两比较;计数资料以  $n$  表示,采用  $\chi^2$  检验比较计数资料;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析检验血清 miR-145、miR-195 相对表达水平对 OSCC 患者颈部淋巴

结转移的评估价值。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

表 1 miR-145、miR-195 及内参引物序列

| 基因      | 上游引物(5′-3′)             | 下游引物(5′-3′)           |
|---------|-------------------------|-----------------------|
| miR-145 | CACATGGTAATATCCTGGATGTG | CTCTACCGAGAGATCATGCTG |
| miR-195 | TGTATCACTGAGGCGTATAAG   | AGCAGTGGACTCAGCACGCTG |
| U6      | CGCATGAACTGGAGTCACGT    | GACTGACGATGACGTACGCTG |

2 结 果

2.1 3 组血清 miR-145、miR-195 相对表达水平比较 OSCC 组血清 miR-145、miR-195 相对表达水平低于癌前病变组、健康对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。癌前病变组血清 miR-145、miR-195 相对表达水平低于健康对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

2.2 OSCC 患者血清 miR-145、miR-195 相对表达水平与临床病理参数的关系 不同年龄、性别、吸烟史、肿瘤最大径、肿瘤部位的 OSCC 患者血清 miR-145、miR-195 相对表达水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );肿瘤低分化、TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期的 OSCC 患

者血清 miR-145、miR-195 相对表达水平低于肿瘤中/高分化、TNM 分期Ⅰ+Ⅱ期的 OSCC 患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 3 组血清 miR-145、miR-195 相对表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | miR-145   | miR-195   |
|----------|----------|-----------|-----------|
| 健康对照组    | 86       | 1.01±0.21 | 1.02±0.23 |
| 癌前病变组    | 79       | 0.80±0.19 | 0.82±0.15 |
| OSCC 组   | 102      | 0.64±0.13 | 0.62±0.15 |
| <i>F</i> |          | 102.017   | 115.858   |
| <i>P</i> |          | <0.05     | <0.05     |

表 3 OSCC 患者血清 miR-145、miR-195 相对表达水平与临床病理参数的关系( $\bar{x}\pm s$ )

| 临床病理参数    | <i>n</i> | miR-145/U6 | <i>t</i> | <i>P</i> | miR-195/U6 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|-----------|----------|------------|----------|----------|------------|----------|----------|
| 年龄(岁)     |          |            |          |          |            |          |          |
| <60       | 42       | 0.65±0.14  | 0.741    | 0.461    | 0.64±0.16  | 0.967    | 0.336    |
| ≥60       | 60       | 0.63±0.13  |          |          | 0.61±0.15  |          |          |
| 性别        |          |            |          |          |            |          |          |
| 男         | 65       | 0.64±0.13  | 0.000    | 1.000    | 0.61±0.14  | 0.658    | 0.512    |
| 女         | 37       | 0.64±0.15  |          |          | 0.63±0.16  |          |          |
| 吸烟史       |          |            |          |          |            |          |          |
| 无         | 48       | 0.63±0.15  | 0.649    | 0.518    | 0.64±0.16  | 1.303    | 0.196    |
| 有         | 54       | 0.65±0.16  |          |          | 0.60±0.15  |          |          |
| 肿瘤分化程度    |          |            |          |          |            |          |          |
| 肿瘤中/高分化   | 61       | 0.71±0.16  | 5.792    | <0.001   | 0.74±0.17  | 9.569    | <0.001   |
| 肿瘤低分化     | 41       | 0.54±0.12  |          |          | 0.44±0.13  |          |          |
| TNM 分期    |          |            |          |          |            |          |          |
| Ⅰ+Ⅱ期      | 63       | 0.69±0.15  | 4.470    | <0.001   | 0.72±0.16  | 8.356    | <0.001   |
| Ⅲ+Ⅳ期      | 39       | 0.56±0.13  |          |          | 0.46±0.14  |          |          |
| 肿瘤最大径(cm) |          |            |          |          |            |          |          |
| <3        | 58       | 0.66±0.15  | 1.716    | 0.089    | 0.64±0.15  | 1.764    | 0.081    |
| ≥3        | 44       | 0.61±0.14  |          |          | 0.59±0.13  |          |          |
| 肿瘤部位      |          |            |          |          |            |          |          |
| 牙龈癌       | 43       | 0.63±0.13  | 0.734    | 0.465    | 0.61±0.14  | 0.743    | 0.459    |
| 舌癌        | 59       | 0.65±0.14  |          |          | 0.63±0.13  |          |          |

2.3 不同颈部淋巴结转移情况的 OSCC 患者血清 miR-145、miR-195 相对表达水平比较 颈部淋巴结

转移组血清 miR-145、miR-195 相对表达水平低于无颈部淋巴结转移组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

| 表 4 不同颈部淋巴结转移情况的 OSCC 患者血清 miR-145、miR-195 相对表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ ) |          |            |            |
|-----------------------------------------------------------------------|----------|------------|------------|
| 组别                                                                    | <i>n</i> | miR-145/U6 | miR-195/U6 |
| 无颈部淋巴结转移组                                                             | 59       | 0.76±0.16  | 0.73±0.16  |
| 颈部淋巴结转移组                                                              | 43       | 0.48±0.13  | 0.47±0.14  |
| <i>t</i>                                                              |          | 9.426      | 8.535      |
| <i>P</i>                                                              |          | <0.05      | <0.05      |

**2.4 血清 miR-145、miR-195 相对表达水平对 OSCC 患者颈部淋巴结转移的评估价值** 以 OSCC 患者是否发生颈部淋巴结转移为状态变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 miR-145、miR-195 相对表达水平单独及二者联合评估 OSCC 患者颈部淋巴结转移的曲线下面积(AUC)分别为 0.840(95%CI:0.765~0.915)、0.832(95%CI:0.754~0.910)、0.898(95%CI:0.841~0.956),单独评估 AUC 均低于联合评估 AUC( $Z=1.953,2.222,P<0.05$ ),特异度分别为 79.1%、88.4%、77.5%,灵敏度分别为 74.6%、67.8%、87.4%,此时 miR-145、miR-195 截断值分别为 0.62、0.64。见图 1。

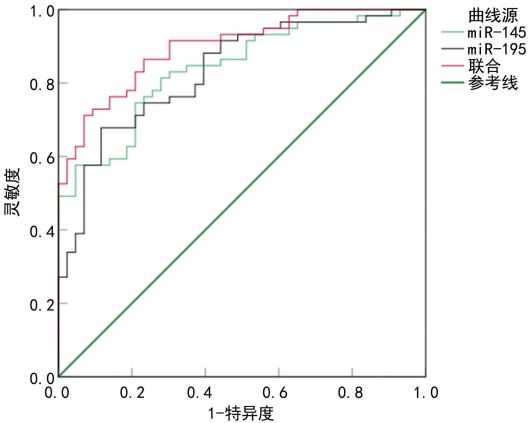


图 1 血清 miR-145、miR-195 相对表达水平评估 OSCC 患者颈部淋巴结转移的 ROC 曲线

3 讨 论

OSCC 发生发展是一个多步骤、多因素的过程,其潜在生物机制仍不清楚<sup>[8]</sup>。OSCC 是一种典型的上皮恶性肿瘤,通常具有转移能力强、解剖位置众多、易复发、预后差等特点<sup>[9]</sup>。有研究显示,肿瘤细胞的淋巴结转移过程与血液转移类似,起初均是肿瘤细胞向淋巴管的迁移<sup>[10]</sup>。目前大量研究报道了 OSCC 淋巴管、血管生成及细胞增殖的基础研究<sup>[11-12]</sup>,但关于血清 miR-145、miR-195 在 OSCC 患者中的表达及其与颈部淋巴结转移的关系仍少见报道。

miRNA 在 mRNA 成熟过程中形成,由约 22 个碱基组成<sup>[5]</sup>。成熟的 miRNA 可沉默下游靶 mRNA,

通过与其 3'非编码区结合抑制靶基因翻译,造成细胞信号转导过程紊乱,从而影响应激反应、炎症反应、细胞增殖、凋亡、分化等肿瘤生物学过程<sup>[13]</sup>。而血液中 miRNA 的稳定性较高,不易被 RNA 酶降解,因此具有成为癌症生物标志物的潜力<sup>[5]</sup>。miR-145 位于人类 5 号染色体,通过在多种肿瘤中低表达参与细胞增殖、凋亡、迁移和分化等恶性生物学进展,具有抑癌基因作用<sup>[14]</sup>。MOZAMMEL 等<sup>[15]</sup>报道显示,miR-145 在结直肠癌中被下调,进而导致细胞生长、侵袭、转移和耐药性增加。YU 等<sup>[16]</sup>研究表明,宫颈癌组织中 miR-145 相对表达水平降低,且淋巴结转移是 miR-145 表达的独立影响因素。本研究结果显示,OSCC 患者血清 miR-145 相对表达水平降低,且与颈部淋巴结转移、肿瘤分化程度、TNM 分期有关。推测 miR-145 在 OSCC 中可能发挥抑癌基因作用。LI 等<sup>[17]</sup>研究结果显示,长链非编码 RNA 肌动蛋白丝相关蛋白 1 反义 RNA 1 通过抑制 miR-145 促进 OSCC 细胞增殖、迁移和侵袭。表明 miR-145 可能通过抑制 OSCC 细胞增殖、迁移发挥抑癌基因作用。miR-195 是一种在多个肿瘤组织中呈低表达的 miRNA,CAO 等<sup>[18]</sup>研究显示,OSCC 组织和细胞中,miR-195-5p 表达下调。BARQUET-MUÑOZ 等<sup>[19]</sup>研究发现,miR-195 等多个 miRNA 表达下调与宫颈癌淋巴结转移相关。本研究结果显示,OSCC 患者血清中 miR-195 表达下调,且其表达下调与颈部淋巴结转移、肿瘤低分化、TNM 分期增加有关。基于既往研究推测 miR-195 表达下调可能通过调控其下游靶基因的翻译,使得细胞信号转导过程紊乱,进而促进 OSCC 细胞的增殖和迁移。

本研究结果显示,miR-145、miR-195 评估 OSCC 患者颈部淋巴结转移时均有较高的特异度,但灵敏度稍低,而联合检测不仅能提高诊断灵敏度,还可提高诊断 AUC。表明 miR-145、miR-195 联合检测对于 OSCC 患者颈部淋巴结转移的评估效果更高,可辅助临床早期确诊,进而改善 OSCC 患者预后。

综上所述,OSCC 患者血清 miR-145、miR-195 均低表达,血清 miR-145、miR-195 相对表达水平与颈部淋巴结转移、肿瘤分化程度、TNM 分期有关。血清 miR-145、miR-195 联合对 OSCC 患者颈部淋巴结转移具有较优的评估效能,对临床治疗有重要的提示作用。但由于本研究采用的实验方法较为单一,未能明确指标 miR-145、miR-195 在 OSCC 细胞增殖、转移中的具体作用机制。此外,本研究为单中心的小样本研究,所选样本均来自同一家医院,因此可能不具有普遍性,仍需多中心、大样本的前瞻性研究验证。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and

mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 王雨, 刘霞, 贾永峰, 等. 口腔鳞状细胞癌中 CXCL12/CXCR4 和 PI3K/AKT 蛋白表达与淋巴结转移的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(5): 977-983.

[3] WANG Y, MAO M, LI J, et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in cervical lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2022, 133(5): 582-592.

[4] SAKAI T, SAITO Y, TATEISHI Y, et al. Tumor-stroma ratio can predict lymph-node metastasis in cT1/2N0 oral tongue squamous cell carcinoma independent of tumor budding grade[J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(12): 1818-1827.

[5] 任晓彦, 谢慧静, 南欣荣. 口腔鳞状细胞癌中 miRNA 调控机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(18): 3628-3633.

[6] AI Y L, SONG J, WEI H G, et al. circ\_0001461 promotes oral squamous cell carcinoma progression through miR-145/TLR4/NF- $\kappa$ B axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 566(1): 108-114.

[7] WANG J G, SONG R Y, WANG C M, et al. miR-195 inhibits proliferation and enhances apoptosis of OSCC cells via targeting TLR4[J]. *J Healthc Eng*, 2022, 9(1): 1-6.

[8] MUMTAZ M, BIJNSDORP I V, BÖTTGER F, et al. Secreted protein markers in oral squamous cell carcinoma (OSCC)[J]. *Clin Proteomics*, 2022, 19(1): 4-17.

[9] LI H, ZHANG Y, XU M, et al. Current trends of targeted therapy for oral squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(9): 2169-2186.

[10] 樊彤海, 邹媚, 巫遂燕, 等. 口腔鳞状细胞癌患者血清白细胞介素-4, 细胞间黏附分子的表达情况及其与淋巴结转移的关系研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(12): 1477-1483.

[11] SUN Q, ZHANG T, XIAO Q, et al. Procyanidin B2 inhibits angiogenesis and cell growth in oral squamous cell carcinoma cells through the vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor 2 (VEGFR2) pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 6500-6508.

[12] VOSS J O, FREUND L, NEUMANN F, et al. Prognostic value of lymph node involvement in oral squamous cell carcinoma[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(11): 6711-6720.

[13] MAZUMDER S, DATTA S, RAY J G, et al. Liquid biopsy: miRNA as a potential biomarker in oral cancer[J]. *Cancer Epidemiol*, 2019, 58(1): 137-145.

[14] 范雁东, 罗坤, 丁崇学, 等. miR-145 在垂体腺瘤患者中的表达及其临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(2): 109-111.

[15] MOZAMMEL N, AMINI M, BARADARAN B, et al. The function of miR-145 in colorectal cancer progression; an updated review on related signaling pathways[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 242(1): 154290.

[16] YU F, LIU J, DONG W, et al. The diagnostic value of miR-145 and miR-205 in patients with cervical cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(3): 1825-1832.

[17] LI M, YU D, LI Z, et al. Long non-coding RNA AFAP1-AS1 facilitates the growth and invasiveness of oral squamous cell carcinoma by regulating the miR-145/HOXA1 axis[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(3): 1094-1104.

[18] CAO C, ZHANG X, XU Y. Propofol prevents the aggressive progression of oral squamous cell carcinoma via regulating circ\_0005623/miR-195-5p/HOXB7 axis[J]. *Bio-technol Appl Biochem*, 2022, 69(3): 1015-1028.

[19] BARQUET-MUÑOZ S A, PEDROZA-TORRES A, PEREZ-PLASENCIA C, et al. microRNA profile associated with positive lymph node metastasis in early-stage cervical cancer[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(1): 243-254.

(收稿日期: 2023-06-25 修回日期: 2024-01-11)

(上接第 451 页)

et al. Cytokine cascade in Kawasaki disease versus Kawasaki-like syndrome[J]. *Physiol Res*, 2022, 71(1): 17-27.

[14] YAO F, JIN Z, ZHENG Z, et al. HDAC11 promotes both NLRP3/caspase-1/GSDMD and caspase-3/GSDME pathways causing pyroptosis via ERG in vascular endothelial cells[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 112-120.

[15] BEACON T H, DELCUVE G P, DAVIE J R. Epigenetic regulation of ACE2, the receptor of the SARS-CoV-2 virus[J]. *Genome*, 2021, 64(4): 386-399.

[16] LI Q, GRANT M B, RICHARDS E M, et al. ACE2 as therapeutic agent[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(19): 2581-2595.

[17] LAN J, GE J, YU J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor[J]. *Nature*, 2020, 581(7807): 215-220.

[18] WANG J, HE W, GUO L, et al. The ACE2-Ang (1-7)-Mas receptor axis attenuates cardiac remodeling and fibrosis in post-myocardial infarction[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1973-1981.

[19] ARMAROLI G, VERWEYEN E, PRETZER C, et al. Monocyte-derived interleukin-1 $\beta$  as the driver of S100A12-induced sterile inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells; implications for the pathogenesis of Kawasaki disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(5): 792-804.

[20] PILANIA R K, JINDAL A K, BHATTARAI D, et al. Cardiovascular involvement in Kawasaki disease is much more than mere coronary arteritis[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8(6): 5269-5279.

(收稿日期: 2023-06-12 修回日期: 2024-01-12)