

• 论 著 •

胃癌组织 miR-597、miR-3188 表达与患者临床病理特征及预后的关系

袁志鹏^{1,2}, 郑锐年^{1,2△}, 袁淑卿^{3,4}, 陈镜塘², 吴依芬²1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 东莞市人民医院肿瘤内科, 广东东莞 523000;
3. 东莞市妇幼保健院超声科, 广东东莞 523000; 4. 汕头大学医学院, 广东汕头 515041

摘要:目的 探讨胃癌患者组织中微小 RNA-597(miR-597)、微小 RNA-3188(miR-3188)表达情况, 以及与临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 6 月在东莞市人民医院住院并行手术治疗的 96 例胃癌患者为研究对象, 收集患者术中切除的胃癌组织标本和癌旁组织标本, 同时整理收集患者的临床病理资料。采用实时荧光定量 PCR(qPCR)法检测组织中 miR-597、miR-3188 相对表达水平, 分析 miR-597、miR-3188 表达与患者临床病理特征的关系; 采用 Kaplan-Meier 法分析胃癌组织 miR-597、miR-3188 表达与患者预后的关系, 多因素 COX 回归分析胃癌患者预后的影响因素。结果 与癌旁组织相比, 胃癌组织中 miR-597 和 miR-3188 相对表达水平均显著低于癌旁组织($P < 0.05$)。胃癌组织中 miR-597 的表达与患者的肿瘤分化程度、TNM 分期和淋巴结转移有关($P < 0.05$), miR-3188 的表达与患者的浸润深度、肿瘤分化程度、TNM 分期和淋巴结转移有关($P < 0.05$)。胃癌组织 miR-597 高表达患者 3 年生存率高于低表达患者($P < 0.05$), 胃癌组织 miR-3188 高表达患者 3 年生存率也高于低表达患者($P < 0.05$)。肿瘤分化程度、TNM 分期和淋巴结转移是胃癌患者死亡的独立危险因素, miR-597 和 miR-3188 是胃癌患者的独立保护因素($P < 0.05$)。结论 miR-597 与 miR-3188 在胃癌组织中低表达, miR-597 与 miR-3188 可能是评估胃癌患者预后的重要指标。

关键词: 胃癌; 微小 RNA-597; 微小 RNA-3188; 临床病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.08.016 中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2024)08-0976-05

文献标志码:A

Relationship between the expression of miR-597 and miR-3188 in gastric cancer tissue and the clinical pathological characteristics and prognosis of patients

YUAN Zhipeng^{1,2}, ZHENG Ruinian^{1,2△}, YUAN Shuqing^{3,4}, CHEN Jingtang², WU Yifen²

1. Guangdong Medical University, Zhangjiang, Guangdong 523000, China; 2. Department of Oncology, Dongguan People's Hospital, Dongguan Guangdong 523000, China; 3. Department of Ultrasonic, Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, China; 4. Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong 515041, China

Abstract: Objective To investigate the expression of microRNA-597 (miR-597) and microRNA-3188 (miR-3188) in gastric cancer tissues and their relationship with clinical pathological features and prognosis. **Methods** From January 2019 to June 2020, a total of 96 gastric cancer patients who were hospitalized for surgical treatment in this hospital were collected as the research subjects. Gastric cancer tissue samples and adjacent tissue samples were collected during the surgery, and clinical and pathological data of the patients were also collected. qPCR method was applied to detect the relative expression levels of miR-597 and miR-3188 in tissues; the relationship between the expression of miR-597 and miR-3188 and the clinical and pathological characteristics of patients was analyzed. Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between the expression of miR-597 and miR-3188 in gastric cancer tissue and patient prognosis. Multivariate COX regression was applied to analyze the prognostic factors of gastric cancer patients. **Results** The relative expression levels of miR-597 and miR-3188 in gastric cancer tissue were obviously lower than those in adjacent tissues ($P < 0.05$). The expression of miR-597 in gastric cancer tissue was related to the degree of tumor differentiation, TNM staging, and lymph node metastasis of patients ($P < 0.05$). The expression of miR-3188 was related to the depth of infiltration, tumor differentiation, TNM staging, and lymph node metastasis of patients ($P < 0.05$). The 3-year survival rate of patients with high expression of miR-597 in gastric cancer tissue was higher than that of patients with low expression ($P < 0.05$), the 3-year survival rate of patients with high ex-

pression of miR-3188 in gastric cancer tissue was also higher than that of patients with low expression ($P < 0.05$). The degree of tumor differentiation, TNM staging, and lymph node metastasis were independent risk factors for death in gastric cancer patients, while miR-597 and miR-3188 were independent protective factors for gastric cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion** miR-597 and miR-3188 are low expressed in gastric cancer tissue, and miR-597 and miR-3188 may be important indicators for evaluating the prognosis of gastric cancer patients.

Key words: gastric cancer; microRNA-597; microRNA-3188; clinical pathological characteristics; prognosis

胃癌是常见恶性肿瘤之一,发病率在全球范围内居第五位,死亡率在癌症原因死亡中排第 3 位,全球胃癌发病率在地理分布上差异广泛,高发地区约是低发地区的 15~20 倍^[1]。在我国,胃癌是最常见的高发恶性肿瘤之一,其发病机制尚不明晰,但通常认为与幽门螺杆菌感染、遗传因素、环境因素和饮食习惯有关^[2]。近年来,尽管胃癌的诊断技术和治疗策略取得了较大的提升,但是胃癌患者术后 5 年生存率只有 25% 左右,临床评估患者预后的局限性是造成这种现象的主要原因之一^[3]。因此,寻找精准评估外患者预后的指标对提高患者生存率具有重要价值。

非编码 RNA 是细胞生物学重要的一员,其参与了肿瘤包括胃癌的发生和发展。胃癌中研究最多的非编码 RNA 包括微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA 和环状 RNA,它们具有调节细胞增殖、凋亡和侵袭及参与胃癌的转移的作用^[4]。其中,miRNA 在基因表达调控中发挥着重要作用,miR-597 位于人类染色体 8p23.1,已有研究表明 miR-597 可以抑制乳腺癌的发生和发展^[5]。miR-3188 可能是乳腺癌、胃癌的治疗靶点^[6]。目前关于胃癌组织中 miR-597 和 miR-3188 表达与患者预后的关系尚鲜见报道,因此,本研究分析胃癌患者组织中 miR-597 和 miR-3188 表达情况及其与患者临床病理特征的关系,并探讨了二者对患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 6 月在

东莞市人民医院住院并行手术治疗的 96 例胃癌患者作为研究对象,收集患者术中切除的胃癌组织和癌旁组织(距离癌组织 > 5 cm)标本。96 例胃癌患者年龄 44~78 岁、平均(61.27±8.33)岁,男 49 例、女 47 例。收集患者年龄、性别、肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移、组织分级等临床病理资料。纳入标准:(1)经胃镜和术后病理确诊为原发性胃癌;(2)首次确诊;(3)入组前 1 周未服用激素类药物;(4)年龄 > 18 岁,术中成功获取组织标本并保存完整,随访资料齐全;(5)患者入院前未进行过手术、放疗、化疗等治疗。排除标准:(1)合并有其他肿瘤;(2)伴有肝、肾或其他脏器功能障碍;(3)有自身免疫性疾病、全身感染性疾病。本研究获得东莞市人民医院伦理委员会审核批准后实施。所有研究对象详知此项研究内容,并自愿签署同意书。

1.2 方法 取研究对象术中胃癌组织和癌旁组织置于 -80 °C 冰箱保存待测。组织总 RNA 按照 Trizol 试剂(上海文韧生物科技有限公司)操作步骤进行分离提取,后进行浓度和纯度测定,按逆转录试剂盒(德国 Qiagen 公司)操作步骤逆转录合成 cDNA,采用 ABI 7500 型实时荧光定量 PCR(RT-PqCR)仪(美国 ABI 公司)检测组织中 miR-597、miR-3188 的相对表达量,U6 为内参。所有引物均由上海生工生物工程有限公司合成,引物序列见表 1。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法(Ct 为循环阈值)计算目的基因 miR-597、miR-3188 的相对表达量。

表 1 引物序列

基因名称	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
miR-597	ACACTCCAGCTGGGTGTGTCACCTCGATGAC	TGGTGTCTGGAGATCG
miR-3188	AGAGGCUUUGUGCGGAUACGGGG	UCUCCGAAACACGCCUAUGCCCC
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTACGAATTTGCGT

1.3 随访 所有患者均进行电话随访或门诊随访,第 1 年每 3 个月进行 1 次随访,主要以门诊复查的方式进行,第 2 年每 6 个月进行 1 次随访,主要以电话随访的方式进行,第 3 年每 1 年进行 1 次随访。当患者出现癌症复发或死亡时则随访终止,患者随访率为 100%。生存时间定义为术后至患者死亡或随访终止

的时间。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验进行组间比较;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验进行组间比较;采用 Kaplan-Meier 法分析胃癌组织 miR-597 和 miR-3188 表达与患者预后的关系,多因素 COX 回

归分析胃癌患者预后的影响因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织和癌旁组织 miR-597、miR-3188 表达比较 与癌旁组织相比,胃癌组织中 miR-597 和 miR-3188 表达水平明显降低($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 胃癌组织 miR-597、miR-3188 表达与患者临床病理特征的关系 以胃癌组织 miR-597(0.46)和 miR-3188(0.39)表达水平的中位数为临界值,将胃癌患者分为 miR-597 高表达 48 例,miR-597 低表达 48 例;miR-3188 高表达 48 例,miR-3188 低表达 48 例。结果显示,miR-597 表达水平与患者年龄、性别、肿瘤

最大径、浸润深度无相关性($P > 0.05$),与 TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度有关($P < 0.05$);miR-3188 表达水平与患者年龄、性别、肿瘤最大径无相关性($P > 0.05$),与 TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、肿瘤分化程度有关($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 胃癌组织和癌旁组织 miR-597、miR-3188 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组织	n	miR-597	miR-3188
癌旁组织	96	0.99 ± 0.28	1.01 ± 0.32
胃癌组织	96	0.45 ± 0.11	0.37 ± 0.09
t		17.588	18.864
P		<0.001	<0.001

表 3 胃癌组织 miR-597、miR-3188 表达与患者临床病理特征的关系[n(%)]

项目	n	miR-597		χ^2	P	miR-3188		χ^2	P
		低表达	高表达			低表达	高表达		
年龄(岁)				0.168	0.682			0.671	0.413
<60	44	23(52.27)	21(47.73)			20(45.45)	24(54.55)		
≥60	52	25(48.08)	27(51.92)			28(53.85)	24(46.15)		
性别				0.375	0.540			2.043	0.153
男	49	26(53.06)	23(46.94)			21(42.86)	28(57.14)		
女	47	22(46.81)	25(53.19)			27(57.45)	20(42.55)		
肿瘤最大径(cm)				3.448	0.063			2.086	0.149
<5	55	23(41.82)	32(58.18)			24(43.64)	31(56.36)		
≥5	41	25(60.98)	16(39.02)			24(58.54)	17(41.46)		
TNM 分期				28.971	<0.001			17.143	<0.001
I~II 期	56	15(26.79)	41(73.21)			18(32.14)	38(67.86)		
III~IV 期	40	33(82.50)	7(17.50)			30(75.00)	10(25.00)		
淋巴结转移				28.614	<0.001			10.836	0.001
否	42	8(19.05)	34(80.95)			13(30.95)	29(69.05)		
是	54	40(74.07)	14(25.93)			35(64.81)	19(35.19)		
浸润深度				1.604	0.302			22.521	<0.001
浅层	55	25(45.45)	30(54.55)			16(29.09)	39(70.91)		
深层	41	23(56.10)	18(43.90)			32(78.05)	9(21.95)		
分化程度				10.685	0.001			32.723	<0.001
中/高分化	50	17(34.00)	33(66.00)			11(22.00)	39(78.00)		
低分化	46	31(67.39)	15(32.61)			37(80.43)	9(19.57)		

2.3 胃癌组织 miR-597、miR-3188 表达与患者预后的关系 Kaplan-Meier 分析结果显示,胃癌组织 miR-597 高表达患者 3 年生存率(30/48,62.50%)高于 miR-597 低表达患者(14/48,29.17%),胃癌组织 miR-3188 高表达患者 3 年生存率(33/48,68.75%)高于 miR-3188 低表达患者(11/48,22.92%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1、2。

2.4 多因素 COX 回归分析胃癌患者预后的影响因

素 单因素分析显示,miR-597、miR-3188、TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度均与患者预后有关($P < 0.05$);以胃癌患者 3 年内是否死亡为因变量,以 miR-597、miR-3188、TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度为自变量进行多因素 COX 回归分析,结果显示,TNM 分期、淋巴结转移是胃癌患者死亡的独立危险因素($P < 0.05$),miR-597、miR-3188 是胃癌患者死亡的保护因素($P < 0.05$)。见表 4、5。

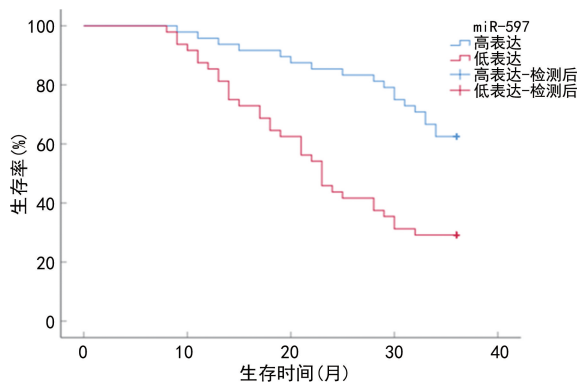


图 1 胃癌组织 miR-597 表达与患者 3 年总生存率的关系

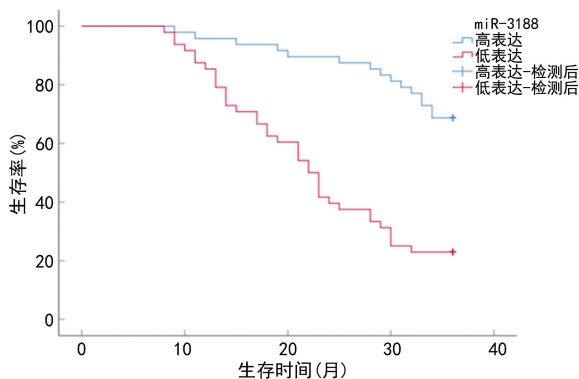


图 2 胃癌组织 miR-3188 表达与患者 3 年总生存率的关系

表 4 胃癌患者预后死亡的单因素分析

临床病理参数	n	生存(n=44)	死亡(n=52)	χ^2	P
年龄(岁)				2.483	0.115
<60	44	24(54.55)	20(45.45)		
≥60	52	20(38.46)	32(61.54)		
性别				0.357	0.550
男	49	21(42.86)	28(57.14)		
女	47	12(48.94)	24(51.06)		
肿瘤最大径(cm)				2.465	0.116
<5	55	29(52.73)	26(47.27)		
≥5	41	15(36.59)	26(63.41)		
TNM分期				9.284	0.002
I~II期	56	33(58.93)	23(41.07)		
III~IV期	40	11(27.50)	29(72.50)		
淋巴结转移				10.240	0.001
否	42	27(64.29)	15(35.71)		
是	54	17(31.48)	37(68.52)		
浸润深度				1.336	0.248
浅层	55	28(50.91)	27(49.09)		
深层	41	16(39.02)	25(60.98)		
肿瘤分化程度				6.222	0.013
中/高分化	50	29(58.00)	21(42.00)		
低分化	46	15(32.61)	31(67.39)		
miR-597				10.741	0.001
高表达	48	30(62.50)	18(37.50)		
低表达	48	14(29.17)	34(70.83)		
miR-3188				20.308	<0.001
高表达	48	33(68.75)	15(31.25)		
低表达	48	11(22.92)	37(77.08)		

表 5 多因素 COX 回归分析胃癌患者预后的影响因素

影响因素	B	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
miR-597	-0.050	0.023	4.772	0.029	0.951	0.909~0.995
miR-3188	-0.064	0.019	11.348	0.001	0.938	0.904~0.974
TNM分期	0.814	0.332	6.018	0.014	2.258	1.178~4.328
淋巴结转移	0.721	0.279	6.692	0.010	2.058	1.191~3.556
肿瘤分化程度	0.178	0.469	0.144	0.704	1.195	0.477~2.996

3 讨论

胃癌是导致癌症患者死亡的第三大因素,仅次于肺癌和肠癌,胃癌患者约占全世界癌症患者总数的6%。据统计,2020年全球范围内新增癌症病例超过100万,死亡病例约77万^[7]。胃癌的发展是一个长期的过程,主要是从正常黏膜发展到慢性胃炎再到黏膜萎缩、肠道化生、上皮内化脓最终发展成为胃癌。这一过程可能会持续数年,长期的炎症可能是导致胃癌发展的主要致病因素^[8]。临床中胃癌患者的治疗方式有化疗、分子靶向治疗、免疫治疗等^[9-10],尽管治疗手段和技术发展迅速,但是患者术后的生存情况仍不容乐观,因此,寻找与胃癌患者预后关系密切的指标具有重要意义。

miRNA 是一种非编码 RNA,近年来在肿瘤中被广泛研究,尤其是在癌症的诊断和预后中,miRNA 发挥着重要作用^[11]。研究表明,在胃癌的发展进程中,miRNA 会影响胃癌细胞的生长、侵袭和凋亡过程,其可激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路,促进胃癌细胞生长和迁移,并对胃癌细胞的凋亡也起到抑制效果^[12]。有研究显示,miR-4513 可以靶向抑制赖氨酸乙酰转移酶 6B,致使胃癌细胞增殖和上皮-间充质转化,从而增强胃癌细胞的抗凋亡能力^[13]。杜鑫等^[14]研究结果表明,miR-183 高表达和 miR-144-3p 低表达均是老年胃癌患者的独立影响因素,且与患者的预后较差有关。黄金丽等^[15]研究也发现,miR-501 通过靶向下调抑癌基因 eIF4E3 的表达,进一步促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,同时指出 miR-501 可能成为胃癌治疗的潜在靶点。此外,miRNA 可通过抑制 PTEN/PI3K/AKT 通路及其部分通路、上皮-间充质转化过程、Wnt/ β -连环蛋白信号通路等发挥抑癌作用。李欣等^[16]研究发现,miR-30a-5p 主要通过负调控靶基因 SNAIL1 的表达,抑制 BGC-823 胃癌细胞的迁移,从而发挥其抑癌作用。

目前,miR-597 在乳腺癌及胰腺癌组织中呈低表达,主要发挥抑癌作用^[17]。本研究结果显示,miR-597 在胃癌组织中低表达且 miR-597 高表达患者 3 年生存率可达 62.50%,显著高于 miR-597 低表达患者,这一结果与文献^[17]研究一致,进一步多因素 COX 分析结果表明,miR-597 是胃癌患者的保护因素,提示 miR-597 可能在作为抑癌因子在胃癌中发挥作用。

研究表明, miR-3188 可在多种癌症的发生和发展中发挥重要作用, 在鼻咽癌中 miR-3188 作为肿瘤抑制因子可以直接靶向 mTOR 参与 FOXO1 介导的细胞生长抑制、肿瘤发生和鼻咽癌化疗耐药等^[18]。miR-3188 在肝癌组织中呈高表达, miR-3188 在肝癌细胞中过表达促进了肝癌细胞的生长和增殖, 同时抑制了肝癌细胞的凋亡, miR-3188 可以靶向 Cxcl14 调节肝癌细胞的生长和凋亡^[19]。而王坤男等^[20]分析发现, miR-3188 在胃癌细胞中呈低表达, miR-3188 过表达能够抑制胃癌细胞 HGC-27 的侵袭、增殖和迁移并促使其进行凋亡, miR-3188 可能在胃癌的发生和发展过程起抑癌作用。本研究结果显示, miR-3188 在胃癌组织中呈低表达, miR-3188 高表达患者 3 年生存率显著高于 miR-3188 低表达患者, 这一结果与文献^[20]一致。多因素 COX 分析结果表明, miR-3188 是胃癌患者的保护因素, 提示 miR-3188 也可能在作为抑癌因子在胃癌组织中发挥作用。miR-597 和 miR-3188 表达与胃癌患者病理特征关系分析结果表明, miR-597 和 miR-3188 表达均与 TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度有关。多因素 COX 分析结果显示, TNM 分期、淋巴结转移均是胃癌患者死亡的独立危险因素, 因此, miR-597 和 miR-3188 可能参与了胃癌的发生和发展, 且与胃癌患者预后密切相关。

综上所述, miR-597 和 miR-3188 均在胃癌组织中低表达, 二者表达均与 TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度有关; miR-597 和 miR-3188 高表达患者的生存率高于低表达患者, 二者均是胃癌患者死亡的保护因素。miR-597 和 miR-3188 有可能是评估胃癌患者预后的重要指标。

参考文献

- [1] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric cancer, version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(2):167-192.
- [2] 蒋金玲, 周尘飞, 王超, 等. 2022 年度胃癌研究和诊疗新进展[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(4):303-314.
- [3] 杨子, 张浩, 徐梦宇, 等. 胃癌中 MLF1IP 表达的预后价值及其对肿瘤进展的调控作用[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(1):114-121.
- [4] ZENG X, XIAO J, BAI X, et al. Research progress on the circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA axis in gastric cancer[J]. Pathol Res Pract, 2022, 238:154030.
- [5] LI S, LI X, XING X, et al. miR-597-5p inhibits cell growth and promotes cell apoptosis by targeting ELK1 in pancreatic cancer[J]. Hum Cell, 2020, 33(1):1165-1175.
- [6] 王坤男, 张锦明, 张芸, 等. miR-3188 对胃癌细胞恶性生物学行为的作用及机制研究[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(4):545-551.
- [7] 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.
- [8] GULLO I, GRILLO F, MASTRACCI L, et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes[J]. Pathologica, 2020, 112(3):166-175.
- [9] 刘丰铭, 张群耀, 方云达, 等. 新辅助化疗联合达芬奇机器人手术治疗进展期胃癌的安全性及短期疗效的临床研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(3):349-356.
- [10] 赵雪松, 高志冬, 周静, 等. 免疫检查点抑制剂用于局部进展期胃癌新辅助治疗研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(4):453-460.
- [11] ZHANG C, SUN C, ZHAO Y, et al. Overview of microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for high-incidence cancers in 2021[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19):11389-11407.
- [12] ASHRAFIZADEH M, NAJAFI M, ANG H L, et al. PTEN, a barrier for proliferation and metastasis of gastric cancer cells: from molecular pathways to targeting and regulation[J]. Biomedicines, 2020, 8(8):264-281.
- [13] 徐慧慧, 董陆佳, 罗育骏, 等. 微小 RNA 在胃癌中的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(6):755-758.
- [14] 杜鑫, 付保芹, 李晓静, 等. 老年胃癌组织 miR-183、miR-144-3p 表达及其与预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(19):4677-4680.
- [15] 黄金丽, 关宏伟, 卢颖, 等. miR-501 通过下调 eIF4E3 促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(8):897-902.
- [16] 李欣, 张富蕊, 周文森, 等. miR-30a-5p 靶向与调控 SNAIL1 抑制人胃癌细胞 BGC-823 的迁移[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2023, 39(3):438-447.
- [17] LI S, LI X, XING X, et al. miR-597-5p inhibits cell growth and promotes cell apoptosis by targeting ELK1 in pancreatic cancer[J]. Hum Cell, 2020, 33(1):1165-1175.
- [18] ZHAO M, LUO R, LIU Y, et al. miR-3188 regulates nasopharyngeal carcinoma proliferation and chemosensitivity through a FOXO1-modulated positive feedback loop with mTOR-p-PI3K/AKT-c-JUN [J]. Nat Commun, 2016, 7(1):11309-11335.
- [19] XU J, LIU F, XIA Z, et al. MiR-3188 regulates the proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by targeting CXCL14[J]. Biomark Med, 2021, 15(17):1611-1621.
- [20] 王坤男, 张锦明, 张芸, 等. miR-3188 对胃癌细胞恶性生物学行为的作用及机制研究[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(4):545-551.