

• 论 著 •

miR-34 和 IMP3 在卵巢癌组织中的表达及临床意义

叶芳丽, 将翡翎, 潘在兴, 魏小斌, 吴翔宇
(海口市人民医院检验科, 海南海口 570208)

摘要:**目的** 探讨微小 RNA-34(miR-34)和胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3(IMP3)在卵巢癌组织中的表达关系及临床意义。**方法** 收集 2016 年 2 月至 2018 年 12 月该院就诊卵巢癌患者手术切除后的癌组织标本 92 例为卵巢癌组,另取相应癌旁组织为对照组。采用实时荧光定量(qPCR)法检测 miR-34 与 IMP3 mRNA 相对表达量,采用免疫组化法检测 IMP3 蛋白表达。根据检测结果将 miR-34 分为高表达组(42 例)、低表达组(50 例),IMP3 阳性表达组(54 例)、阴性表达组(38 例),观察其与卵巢癌患者临床病理参数的关系。采用 Pearson 法分析卵巢癌患者 miR-34 与 IMP3 相关性;采用 Kaplan-Meier 分析卵巢癌患者 3 年生存情况。**结果** 卵巢癌组 miR-34 表达水平显著低于对照组,而 IMP3 mRNA 及蛋白表达均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);miR-34、IMP3 均与病理分级、淋巴结转移、临床分期、分化程度及腹腔积液转移有关($\chi^2_1=13.401,9.405,15.756,10.683,4.843;\chi^2_2=27.819,18.386,15.222,7.188,4.392,P<0.05$);miR-34 与 IMP3 呈显著负相关($r=-0.608,P=0.000$);Kaplan-Meier 分析显示 miR-34 高表达组患者 PFS 与 OS 均显著高于低表达组,IMP3 阴性表达组患者 PFS 与 OS 均显著高于阳性表达组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** miR-34 在卵巢癌中表达水平降低,而 IMP3 表达水平升高,两者均可作为卵巢癌诊断提供依据并可作为监测卵巢癌患者预后的重要生物学指标。

关键词:微小 RNA-34; 胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3; 卵巢癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.020 **中图法分类号:**R737.31

文章编号:1673-4130(2020)07-0856-06 **文献标识码:**A

Expressions and clinical significances of MiR-34 and IMP3 in ovarian cancer

YE Fangli, JIANG Feiling, PAN Zaixing, WEI Xiaobin, WU Xiangyu

(Department of Clinical Laboratory, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of micro RNA-34(miR-34) and insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3(IMP3) in ovarian cancer and its clinical significance. **Methods** From February 2016 to December 2018, 92 cases of ovarian cancer tissue specimens surgically resected from the patients were collected as ovarian cancer group, and the corresponding para cancerous tissues were taken as normal group. The relative expressions of miR-34 and IMP3 mRNA were detected by real-time fluorescence quantitative (qRT-PCR), immunohistochemistry was used to detect the expression of IMP3 protein. According to the test results, the patients were divided into miR-34 high expression group(42 cases) and low expression group(50 cases), IMP3 positive expression group(54 cases) and negative expression group(38 cases), observed their relationships with clinicopathological parameters of ovarian cancer patients. Pearson method was used to analyze the correlation between miR-34 and IMP3 in patients with ovarian cancer; Kaplan-Meier analysis was used to analyze the 3-year survival of patients with ovarian cancer. **Results** The expression level of miR-34 in ovarian cancer group was significantly lower than that in normal group, the expressions of IMP3 mRNA and protein were significantly higher than those in the normal group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); MiR-34 and IMP3 were related to pathological grade, lymph node metastasis, clinical stage, differentiation degree and ascites metastasis ($\chi^2_1=13.401, 9.405, 15.756, 10.683, 4.843; \chi^2_2=27.819, 18.386, 15.222, 7.188, 4.392, P<0.05$); there was a significant negative correlation between miR-34 and IMP3 ($r=-0.608, P=0.000$); Kaplan-Meier analysis showed that PFS and OS in miR-34 high expression group were significantly higher than those in low expression group, PFS and OS in IMP3 negative expression group were significant-

ly higher than those in positive expression group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$).
Conclusion The expression level of miR-34 in ovarian cancer is decreased, the expression level of IMP3 is increased, both of them can provide a basis for the diagnosis of ovarian cancer and can be used as an important biological indicator to monitor the prognosis of ovarian cancer patients.

Key words: micro RNA-34; insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3; ovarian cancer

卵巢癌是妇科常见恶性肿瘤之一,其以进展快及患者预后差为主要特点,由于患病初期症状不明显导致大部分患者确诊时已处于癌症晚期,严重危及女性健康^[1]。目前临床常采用手术并辅以放化疗治疗卵巢癌,但其副作用较大且严重降低术后患者生活质量,因而探寻早期诊断卵巢癌的特异性标志物对提高治疗效果及改善患者预后具有重要意义。微小 RNA (miRNA) 作为一类内源性非编码 RNA 分子,研究证实 miRNAs 与多种恶性肿瘤发生过程密切相关并可作为多种恶性肿瘤治疗的靶标基因^[2]。微小 RNA34 (miR-34) 是一种与肿瘤细胞增殖、凋亡有关的重要基因并可调节多种基因表达^[3]。研究显示胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3 (IMP3) 可通过与胰岛素样生长因子相互作用进而参与多种肿瘤细胞增殖过程^[4]。通过 Gene Cards 网站预测 IMP3 为 miR-34 的靶基因,关于 miR-34 与 IMP3 在卵巢癌中的表达研究尚未见报道,因此本研究主要探讨卵巢癌组织中 miR-34 与 IMP3 表达变化,分析其与患者临床参数及预后的关系,为临床早期诊断及治疗卵巢癌提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月至 2018 年 12 月本院收治的 92 例卵巢癌患者的手术中切除的癌组织标本为卵巢癌组,另选取距癌组织边缘大于 5 cm 的相应癌旁组织标本为对照组,所有患者均经病理证实为卵巢癌,将卵巢癌组织及癌旁组织标本冻存于 -80℃ 超低温冰箱。年龄 45~71 岁,平均 (52.51±7.15) 岁,收集卵巢癌患者临床病理资料,包括肿瘤大小、病理类型、病理分级、淋巴结转移、临床分期、分化程度、

腹腔积液转移等。按照世界卫生组织将卵巢癌患者病理类型进行分类,其中浆液性癌 23 例,黏液性癌 32 例,内膜样癌 37 例^[5]。临床分期为 I 期 16 例、II 期 25 例、III 期 51 例^[6]。分化程度:高分化 23 例、中分化 41 例、低分化 28 例;腹腔积液转移患者 53 例,未转移患者 39 例。纳入标准:(1)卵巢癌患者均经手术病理证实;(2)术前未接受化疗、放疗者;(3)癌旁组织经病理证实无癌细胞浸润者;(4)患者知情且签署同意书。排除标准:(1)自身免疫性疾病者;(2)肝肾功能严重损伤患者;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)临床资料不完整者;(5)心力衰竭及原发性高血压患者。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量 (qPCR) 检测卵巢癌组织中 miR-34 与 IMP3 mRNA 相对表达量 采用 qPCR 法检测卵巢癌组织中 miR-34 与 IMP3 mRNA 相对表达量。取出冻存卵巢癌组织及癌旁组织标本。(1)提取总 RNA:按照 Trizol 试剂盒说明书操作;(2)反转录:将 2 μg RNA 反转录为 cDNA (RNA 反转录试剂盒);(3)配 qPCR 反应体系:按照 SYBR Green RCR master mix 试剂说明配反应体系 (20 μL),其中 SYBR Premix Ex Taq II (2×) 10 μL, cDNA 2.0 μL,上下游引物各 0.8 μL, ROX Reference Dye II (50×) 0.4 μL, ddH₂O 6.0 μL。将其置于荧光定量 PCR 仪上进行反应,程序设定为:95℃ 2 min, 95℃ 15 s, 60℃ 15 s, 72℃ 15 s, 共 40 个循环。miR-34 以 U6 为内参基因, IMP3 以 β-actin 为内参基因,引物设计见表 1。反应结束后对所得数据循环阈值 (Ct 值) 进行分析,采用 2^{-ΔΔCt} 算法计算 miR-34 与 IMP3 mRNA 的相对表达量。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物 5'~3'	反向引物 5'~3'
miR-34	CAA TCG GGT ACT TGC TGG GCT TTC	GAG GGC CAT ACC TTA ACG CGT TAA TG
U6	ATT GGA ACG ATA CAG AGA AGA TT	GGA ACG CTT CAC GAA TTT G
IMP3	GAT GCA AGA CTT TCA ACT GAC TGG	AGC TTA GTG AGG CTC ATG ACA GTG
β-actin	CGG GAA ATC GTG CGT GAC	TAG AAG CAT TTG CGG TGG

1.2.2 免疫组化法检测卵巢癌组织中 IMP3 蛋白表达 将卵巢癌组织标本制作为石蜡切片并连续切片 (厚度为 4 μm),二甲苯脱蜡与不同浓度乙醇脱水后

进行热抗原修复,过氧化氢 (3%) 灭活后采用山羊血封闭,具体步骤均严格按照 SP 试剂盒说明书操作,其中 IMP3 抗体稀释比为 1:100 (美国 Abnova 公司),

DAB(北京中杉金桥生物技术有限公司)显色,苏木素复染并将其在不同浓度乙醇中脱水,中性树脂进行封片,置于显微镜下观察。结果判定:从每个切片中选取 5~10 个高倍视野并统计阳性染色细胞数量^[7]。(1)染色程度记分:无色 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分;(2)阳性细胞数评分:阳性细胞百分比≤10% 为 1 分,10%~50% 为 2 分,50%~75% 为 3 分,>75% 为 4 分。取两组计分之乘积:≤3 分为阴性,>3 分为阳性。

1.3 随访 通过打电话访问、门诊复查等方式对所有卵巢癌患者进行随访,随访 3 年后绘制 Kaplan-Meier 曲线并统计无生存进展期(PFS)与总体生存时间(OS)。

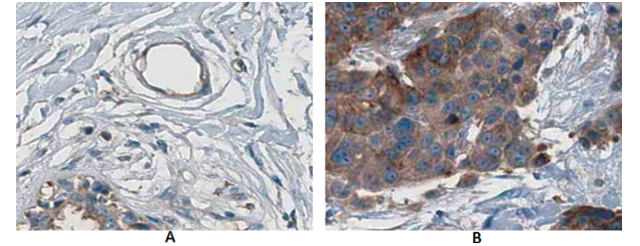
1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 对研究数据进行分析,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验;Pearson 法分析卵巢癌患者 miR-34 与 IMP3 的相关性;采用 Kaplan-Meier 对卵巢癌患者 3 年生存情况进行分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 miR-34 与 IMP3 mRNA 表达水平比较 与对照组相比,卵巢癌组患者 miR-34 表达水平显著降低,而 IMP3 mRNA 表达水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组 miR-34 与 IMP3 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-34/U6	IMP3/ β -actin
对照组	92	1.01±0.34	1.03±0.34
卵巢癌组	92	0.59±0.16	1.32±0.44
<i>t</i>		10.721	5.002
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 卵巢癌组织中 IMP3 蛋白表达结果 免疫组化显示 IMP3 定位于肿瘤细胞细胞质,染色呈黄色、棕黄色、棕褐色,见图 1。与对照组相比,卵巢癌组 IMP3 蛋白阳性表达率显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。



注:A 为阴性表达,B 为阳性表达。

图 1 卵巢癌组织中 IMP3 蛋白表达情况(×400)

表 3 卵巢癌组织中 IMP3 蛋白表达结果				
组别	<i>n</i>	IMP3(<i>n</i>)		阳性率(%)
		阴性	阳性	
对照组	92	62	30	32.61
卵巢癌组	92	38	54	58.70
<i>t</i>				12.617
<i>P</i>				0.000

2.3 miR-34、IMP3 表达与卵巢癌患者临床病理参数的关系 根据 miR-34 中位值分为高表达组 42 例,低表达组 50 例,IMP3 阳性表达 54 例,阴性表达 38 例。观察 miR-34、IMP3 表达与卵巢癌患者临床病理参数的关系,结果显示 miR-34、IMP3 均与病理分级、淋巴结转移、临床分期、分化程度及腹腔积液转移明显相关($\chi^2_1 = 13.401, 9.405, 15.756, 10.683, 4.843; \chi^2_2 = 27.819, 18.386, 15.222, 7.188, 4.392, P < 0.05$),而均与年龄、肿瘤大小、病理类型无关($P > 0.05$),见表 4。

表 4 miR-34、IMP3 表达与卵巢癌患者临床病理参数的关系[<i>n</i> (%)]									
临床病理参数	<i>n</i>	miR-34				IMP3			
		低表达 (<i>n</i> = 50)	高表达 (<i>n</i> = 42)	χ^2_1	<i>P</i>	阴性 (<i>n</i> = 38)	阳性 (<i>n</i> = 54)	χ^2_2	<i>P</i>
年龄(岁)				0.418	0.518			1.201	0.273
<60	47	24(51.06)	23(48.94)			22(46.81)	25(53.19)		
≥60	45	26(57.78)	19(42.22)			16(35.56)	29(64.44)		
肿瘤大小(cm)				2.933	0.087			0.248	0.619
≤4	48	22(45.83)	26(54.17)			21(43.75)	27(56.25)		
>4	44	28(63.64)	16(36.36)			17(38.64)	27(61.36)		
病理类型				3.090	0.213			2.513	0.285
浆液性癌	23	9(39.13)	14(60.87)			12(52.17)	11(47.83)		
黏液性癌	32	20(62.50)	12(37.50)			10(31.25)	22(68.75)		

续表 4miR-34、IMP3 表达与卵巢癌患者临床病理参数的关系[n(%)]

临床病理参数	n	miR-34		χ^2_1	P	IMP3		χ^2_2	P
		低表达 (n=50)	高表达 (n=42)			阴性 (n=38)	阳性 (n=54)		
内膜样癌	37	21(56.76)	16(43.24)			16(43.24)	21(56.76)		
病理分级				13.401	0.001			27.819	0.000
G1	20	4(20.00)	16(80.00)			17(85.00)	3(15.00)		
G2	35	20(57.14)	15(42.86)			16(45.71)	19(54.29)		
G3	37	26(70.27)	11(29.73)			5(5.41)	32(86.49)		
淋巴结转移				9.405	0.002			18.386	0.000
无	41	15(36.59)	26(63.41)			27(65.85)	14(34.15)		
有	51	35(68.63)	16(31.37)			11(21.57)	40(78.43)		
临床分期				15.756	0.000			15.222	0.000
I	16	4(25.00)	12(75.00)			11(68.75)	5(31.25)		
II	25	9(36.00)	16(64.00)			15(60.00)	10(40.00)		
III	51	37(72.55)	14(27.45)			12(23.53)	39(76.47)		
分化程度				10.683	0.005			7.188	0.027
高分化	23	8(34.78)	15(65.22)			13(56.52)	10(43.48)		
中分化	41	20(48.78)	21(51.22)			19(46.34)	22(53.66)		
低分化	28	22(78.57)	6(21.43)			6(21.43)	22(78.57)		
腹腔积液				4.843	0.028			4.392	0.036
未转移	39	16(41.03)	23(58.97)			21(53.85)	18(46.15)		
转移	53	34(64.15)	19(35.85)			17(32.08)	36(67.92)		

2.4 卵巢癌患者 miR-34 与 IMP3 表达的相关性
Pearson 法分析卵巢癌患者 miR-34 与 IMP3 表达的关系,结果显示 miR-34 与 IMP3 呈显著负相关($r = -0.608, P = 0.000$),见图 2。

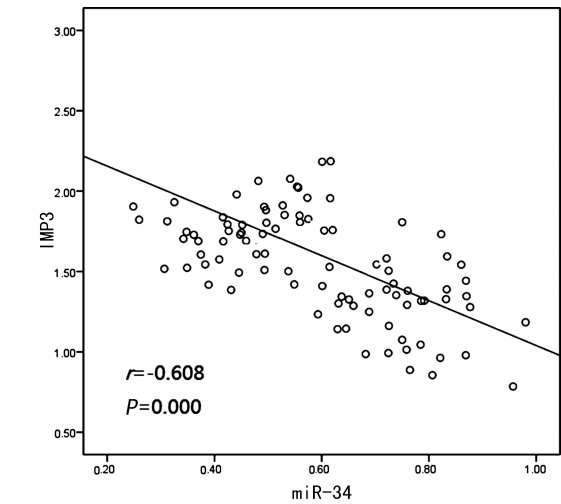
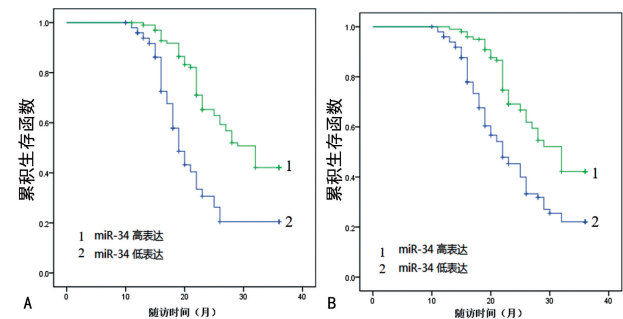


图 2 卵巢癌患者 miR-34 与 IMP3 表达的相关性分析

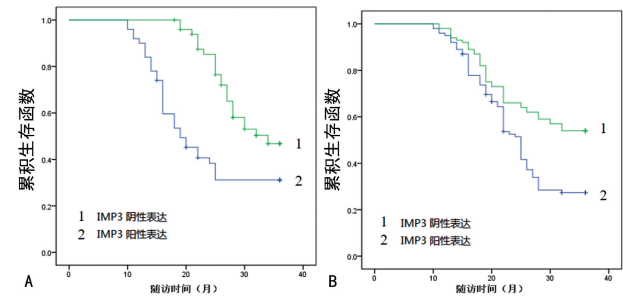
2.5 miR-34、IMP3 表达与卵巢癌患者预后的关系
Kaplan-Meier 法分析 miR-34、IMP3 表达与卵巢癌患者预后(PFS、OS)的关系,结果显示与 miR-34 低表达组 PFS(20.03%)、OS(21.02%)相比,miR-34 高表达组 PFS(41.20%)、OS(42.21%)均显著升高($P < 0.05$);与 IMP3 阴性表达组 PFS(45.13%)、OS(52.17%)相比,IMP3 阳性表达组 PFS(30.03%)、

OS(26.15%)均显著降低($P < 0.05$),见图 3、4。



注:A 为 PFS 曲线,B 为 OS 曲线。

图 3 卵巢癌患者 miR-34 表达与 PFS、OS 的关系



注:A 为 PFS 曲线,B 为 OS 曲线。

图 4 卵巢癌患者 IMP3 表达与 PFS、OS 的关系

3 讨 论

卵巢癌患者病死率极高,其发病机制尚未完全阐明,同时由于缺乏早期诊断卵巢癌的特异性标志物导致诊断及治疗效果不佳[8]。研究显示 miRNAs 可通

过调控下游靶基因的表达进而参与卵巢癌发生及其肿瘤细胞增殖、迁移过程^[9]。近来研究报道指出,部分 miRNAs 可用于早期诊断与评估癌症患者预后的重要标志物,同时也可作为肿瘤治疗靶点^[10]。因此,本研究主要分析 miR-34 及其预测靶基因 IMP3 在卵巢癌发生发展过程中的表达及其临床意义,旨在为临床早期诊疗卵巢癌及改善患者预后提供科学依据。

miR-34 的基因序列具有高度保守性,研究显示 miR-34 又可分为 miR-34a、miR-34b 并可作为抑癌基因通过调控细胞周期进而诱导细胞凋亡^[11]。研究证实 miR-34 在结肠癌组织中明显下调并与 TNM 分期及淋巴结转移紧密相关^[12]。食管鳞状细胞癌组织中 miR-34 过表达时可抑制肿瘤细胞生长^[13]。P53 可激活 miR-34 并促使其发挥其抑癌基因功能,同时 miR-34 可修复 p53 基因功能进而促进细胞增殖^[14]。P53/miR-34a 通路激活后可抑制肿瘤细胞增殖及分化并为治疗方案提供理论支撑^[15]。miR-34 在卵巢癌中的作用研究尚未见报道,本研究通过 qPCR 检测 miR-34 在卵巢癌组织中的表达,结果显示卵巢癌组 miR-34 表达水平显著低于对照组,说明卵巢癌组织中 miR-34 呈低表达,并可能参与卵巢癌的发生过程。卵巢癌患者临床病理参数显示卵巢癌组织中高分化 miR-34 表达显著低于中/低分化;病理分级 G1 期 miR-34 表达显著低于 G2、G3 期;临床分期 I、II 期患者 miR-34 表达显著低于 III 期患者;淋巴结转移与腹腔积液转移患者 miR-34 表达显著高于无淋巴结转移及无腹腔积液转移患者,提示 miR-34 表达与卵巢癌患者疾病进展有关,可能参与卵巢癌发展过程。

癌胚蛋白 IMP3 具有促进肿瘤细胞增殖及分化的功能,并与胃癌患者疾病进展及预后有关^[16]。研究显示 IMP3 主要通过调控胰岛素样生长因子 II 表达进而促进肿瘤细胞增殖,其在多种癌组织中呈高表达并可作为宫颈癌的标志物^[17]。IMP3 与 P53 共同作用可激活 P53/Cyc 信号通路进而提高癌细胞 DNA 增殖活性,同时可加快癌细胞早期分化调控因子的转录过程导致癌症发生^[18]。本研究结果显示卵巢癌组 IMP3 mRNA 表达水平显著高于对照组,免疫组化结果显示卵巢癌组织中 IMP3 蛋白阳性表达率显著高于对照组,说明 IMP3 在卵巢癌组织中呈高表达。进一步观察其与卵巢癌患者临床病理参数的关系,结果显示高临床分期、高病理分级、低分化、淋巴结转移及腹腔积液转移的卵巢癌组织中 IMP3 蛋白阳性表达率显著升高,提示 IMP3 蛋白表达与卵巢癌恶性程度有关并可参与肿瘤发生及发展过程。卵巢癌患者预后较差且生存率极低,本研究采用 Kaplan-Meier 法分析 miR-34、IMP3 表达与卵巢癌患者预后的关系,结

果显示 miR-34 低表达、IMP3 阳性表达患者生存期显著降低,说明 miR-34、IMP3 表达与患者预后密切相关。同时本研究结果显示 miR-34 与 IMP3 表达呈显著负相关($r = -0.608, P = 0.000$),分析其原因可能为 miR-34 低表达促使预测靶基因 IMP3 表达水平升高,IMP3 与 P53 相互作用进而促使癌细胞增殖及分化导致病情恶化。本研究结果提示 miR-34 与 IMP3 可能参与卵巢癌发生及发展过程,并与卵巢癌患者预后密切相关。

4 结 论

综上所述,卵巢癌组织中 miR-34 表达水平下调,IMP3 蛋白表达水平上调,两者呈负相关并均与患者临床病理特征密切相关,且均可能成为评估卵巢癌患者预后的重要指标。本研究存在不足之处,关于 miR-34 与 IMP3 靶基因功能验证及其具体作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 舒敏,杨英捷,訾聃,等. CXCR4 及 EMT 相关因子在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(13): 2074-2076.
- [2] 范昭,刘森,胡慧,等. miR-34 和 miR-19 与其靶基因在甲状腺乳头状癌中的表达[J]. 广东医学, 2017, 38(20): 3120-3122.
- [3] WANG L, YU J, XU J, et al. The analysis of microRNA-34 family expression in human cancer studies comparing cancer tissues with corresponding pericarcinoma tissues[J]. Gene, 2015, 554(1): 1-8.
- [4] GONG Y, WODA B A, JIANG Z. Oncofetal protein IMP3, a new cancer biomarker[J]. Adv Anat Pathol, 2014, 21(3): 191-200.
- [5] 杨文涛,朱雄增. 2012 版 WHO 乳腺肿瘤分类解读[J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(2): 78-80.
- [6] 郭晓英,王晓静,李炳霞,等. 卵巢恶性肿瘤风险值在卵巢癌及其 FIGO 分期中应用与诊断价值[J]. 国际免疫学杂志, 2015, 38(4): 329-332.
- [7] 冯彦丽. IMP3 与 p16 在宫颈癌中的表达及其临床意义[J]. 国际肿瘤学杂志, 2014, 41(12): 946-949.
- [8] KANEKURA K, NISHI H, ISAKA K, et al. MicroRNA and gynecologic cancers[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2016, 42(6): 612-617.
- [9] 马瀚博,李怀芳. MicroRNA 在卵巢癌早期诊断及预后中应用的研究进展[J]. 中华全科医学, 2018, 16(5): 826-829.
- [10] TUNG S L, HUANG W C, HSU F C, et al. miRNA-34c-5p inhibits amphiregulin-induced ovarian cancer stemness and drug resistance via downregulation of the AREG-EGFR-ERK pathway[J]. Oncogenesis, 2017, 6(5): e326.
- [11] FRITZ H K, GUSTAFSSON A, LJUNGBERG B, et al. The axl-regulating tumor suppressor miR-34a is(下转第 866 页)

- Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] MOMCILOVIC M, BAILEY S T, LEE J T, et al. The GSK3 signaling axis regulates adaptive glutamine metabolism in lung squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5):905-921.
- [3] DIMITROULIS D, DAMASKOS C, VALSAMI S, et al. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(29):5282-5294.
- [4] BLANCO I, KUCHENBAECKER K, CUADRAS D, et al. Assessing associations between the AURKA-HMMR-TPX2-TUBG1 functional module and breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0120020.
- [5] MAXWELL C A, BENITEZ J, GOMEZ-BALDO L, et al. Interplay between BRCA1 and RHAMM regulates epithelial apicobasal polarization and may influence risk of breast cancer[J]. *PLoS Bio*, 2011, 9(11):e1001199.
- [6] WANG S M, OOI L L, HUI K M. Identification and validation of a novel gene signature associated with the recurrence of human hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(21):6275-6283.
- [7] NAGY A, LANCZKY A, MENYHART O, et al. Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9227.
- [8] 鲁光平. 中晚期肝细胞肝癌非手术疗法新进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2014, 41(12):925-929.
- [9] TILGHMAN J, WU H, SANG Y, et al. HMMR maintains the stemness and tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11):3168-3179.
- [10] BIDADI B, LIU D, KALARI K R, et al. Pathway-based analysis of genome-wide association data identified SNPs in HMMR as biomarker for chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(1):158.
- [11] MISSINATO M A, TOBITA K, ROMANO N, et al. Extracellular component hyaluronic acid and its receptor Hmmer are required for epicardial EMT during heart regeneration[J]. *Cardio Res*, 2015, 107(4):487-498.
- [12] CONNELL M, CHEN H, JIANG J, et al. HMMR acts in the PLK1-dependent spindle positioning pathway and supports neural development[J]. *Elife*, 2017, 6(1):e28672.
- [13] LI J, JI X, WANG H. Targeting long noncoding RNA HMMR-AS1 suppresses and radiosensitizes glioblastoma[J]. *Neoplasia*, 2018, 20(5):456-466.
- (收稿日期:2019-08-25 修回日期:2019-12-16)
-
- (上接第 860 页)
- increased in ccRCC but does not correlate with axl mRNA or axl protein levels[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0135991.
- [12] LEE Y J, KANG Y R, LEE S Y, et al. Ginkgetin induces G2-phase arrest in HCT116 colon cancer cells through the modulation of b Myb and miRNA34a expression[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(4):1331-1342.
- [13] YANG L, SONG X, ZHU J, et al. Tumor suppressor microRNA-34a inhibits cell migration and invasion by targeting MMP-2/MMP-9/FNDC3B in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(1):378-388.
- [14] 许新才, 林海, 张旺, 等. 胃癌组织中 miRNA-21 和 miRNA-34 的表达及其意义[J]. *新疆医科大学学报*, 2016, 39(7):854-857.
- [15] 郭敏, 刘佩, 郑国华, 等. p53/miR-34a 通路介导羽扇豆醇的抑制人膀胱癌 T24 细胞增殖作用[J]. *中国药师*, 2016, 19(9):1629-1632.
- [16] KIM H J, KIM G E, LEE J S, et al. Insulin-like growth factor-II mRNA-binding protein 3 expression in effusion cytology: a marker for metastatic adenocarcinoma cells and a potential prognostic indicator in gastric adenocarcinoma[J]. *Acta Cytol*, 2014, 58(2):167-173.
- [17] DEL GOBBO A, BONOLDI E, CRIBIU F M, et al. Insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 (IMP3) expression in cervical intraepithelial neoplasia and its relationship with HIV-infection status[J]. *Sex Health*, 2015, 12(1):22-26.
- [18] 华馥, 李长华, 高迎春. 子宫内膜癌发生发展与 IMP3、P53 蛋白表达的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(18):4533-4535.
- (收稿日期:2019-08-08 修回日期:2019-12-24)