

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.11.002
文章编号: 1005-8982 (2021) 11-0007-06

结直肠癌专题·论著

结直肠癌患者血清microRNA-335、microRNA-497 表达与临床病理特征及预后的关系*

聂向荣¹, 武剑磊², 武永庆³

[邯郸市中心医院 1. 普外三科, 2. 邯郸市中心医院 急诊外科, 河北 邯郸 056001;
3. 武安市第一人民医院 骨科, 河北 武安 056399]

摘要: **目的** 探究结直肠癌患者血清 microRNA-335 (miR-335)、microRNA-497 (miR-497) 表达与临床病理特征及预后的关系。 **方法** 选取2013年2月—2014年9月于邯郸市中心医院诊治的99例结直肠癌患者作为结直肠癌组, 选择同期在该院体检的99例健康者作为健康组。采用实时荧光定量PCR (qRT-PCR) 检测两组的血清 miR-335、miR-497 表达水平, 比较不同临床病理特征患者血清 miR-335、miR-497 的表达水平, 采用 Kaplan-Meier 法估计不同血清 miR-335、miR-497 表达水平患者的生存率。 **结果** 结直肠癌组患者血清 miR-335、miR-497 表达水平低于健康组 ($P < 0.05$); 浸润深度 T₁、T₂, TNM 分期 I、II, 及无淋巴结转移患者血清 miR-497 表达水平高于浸润深度 T₃、T₄, TNM 分期 III, 及有淋巴结转移患者 ($P < 0.05$); TNM 分期 I、II 和中高分化患者血清 miR-335 表达水平高于 TNM 分期 III 和低分化患者 ($P < 0.05$); 血清 miR-335 和 miR-497 高表达的结直肠癌患者5年生存率分别高于血清 miR-497 和 miR-335 低表达患者 ($P < 0.05$)。 **结论** 结直肠癌患者血清 miR-335、miR-497 表达水平下降与结直肠癌的发生、发展, 病情恶化及预后不良有关。

关键词: 结直肠肿瘤; miR-335; miR-497; 临床病理特征; 预后

中图分类号: R735.34

文献标识码: A

Relationship of serum miR-335 and miR-497 expression with clinicopathological features and prognosis in patients with colorectal cancer*

Xiang-rong Nie¹, Jian-lei Wu², Yong-qing Wu³

(1. Third Department of General Surgery, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China;
2. Department of Emergency Surgery, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China;
3. Department of Orthopaedics, Wu'an First People's Hospital, Wu'an, Hebei 056399, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship of serum MicroRNA-335 (miR-335) and miR-497 expression in colorectal cancer patients with their clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** From February 2013 to September 2014, 99 colorectal cancer patients who were diagnosed and treated in our hospital were selected as the colorectal cancer group, and 99 healthy patients who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the healthy group. Fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression levels of serum miR-335 and miR-497 in the two groups, and the clinicopathological characteristics of patients with different serum miR-335 and miR-497 expression levels were compared. Kaplan-Meier method was used to analyze the prognosis of patients with different serum miR-335 and miR-497 expression levels. **Results** The expression levels of serum miR-335 and miR-497 in the colorectal cancer group were lower than those in the

收稿日期: 2020-12-12

* 基金项目: 河北省2017年度医学科学研究重点课题计划项目 (No: 20171138)

healthy group ($P < 0.05$). The expression level of serum miR-497 in patients with infiltrative depth T_1 - T_2 , TNM stage I/II, and without lymph node metastasis were higher than those in patients with infiltrative depth T_3 - T_4 , TNM stage III, and with lymph node metastasis ($P < 0.05$). The expression level of serum miR-335 in patients with TNM stage I/II, Medium and high differentiation were higher than those in patients with TNM stage III and low differentiation ($P < 0.05$). 5-year survival rates of colorectal cancer patients with high serum miR-497 expression and high miR-335 expression were higher than those with low serum miR-497 expression and low miR-335 expression respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** The decreased expression levels of serum miR-335 and miR-497 in colorectal cancer patients were correlated with the occurrence, development, deterioration, and poor prognosis of colorectal cancer.

Keywords: colorectal neoplasms; microRNA 335; microRNA 497; clinicopathological features; prognosis

2018年国际结直肠癌新发病例约为110万人,占恶性肿瘤新发病例的6.1%,而死亡人数约为55万人,占恶性肿瘤死亡人数的5.8%,发生率和病死率分别排在恶性肿瘤的第4位和第5位,对人们的生命健康造成严重威胁^[1]。目前对结直肠癌的发病过程仍然缺乏了解,已有研究报道在结直肠癌发生、发展过程中大量 microRNA(miRNA)的表达存在异常^[2]。miRNA 是一类长度在20~25 nt的单链RNA分子,不编码多肽和蛋白质,但是在细胞分裂、分化、细胞代谢、细胞物质运输等过程中均起到一定的调节作用^[3]。其中 microRNA-335(miR-335)与肿瘤的发生、发展密切相关,是一种抑癌基因,在肝癌和肺癌中低表达,并且能够抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[4]。microRNA-497(miR-497)同样是一种抑癌基因,在肝癌和喉鳞状细胞癌中低表达,并且miR-497低表达与肿瘤患者的不良预后密切相关^[5-6]。本研究通过检测血清 miR-335、miR-497表达水平,探讨其表达水平与结直肠癌患者临床病理特征和预后的关系。现报道结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年2月—2014年9月于邯郸市中心医院诊治的结直肠癌患者99例作为结直肠癌组。其中,男性59例,女性40例;年龄42~75岁,平均(58.67 ± 13.96)岁;肿瘤直径 <5 cm的52例,肿瘤直径 ≥ 5 cm的47例。32例肿瘤位于左半结肠,31例位于右半结肠,36例位于直肠。浸润深度 T_1 患者11例, T_2 患者16例, T_3 患者39例, T_4 患者33例。TNM分期I期患者41例,II期患者27例,III期患者31例。肿瘤低分化患者17例,肿瘤中分化患者51例,肿瘤高分化患者31例。有脉管浸润25例,有神

经浸润9例。淋巴结转移患者37例,无淋巴结转移患者62例。选择同期在该院体检的99例健康者作为健康组。其中,男性53例,女性46例。年龄40~71岁,平均(54.96 ± 12.87)岁。纳入标准:①患者经病理学诊断确诊为结直肠癌;②入院前6个月内无抗炎药物治疗史;③无放化疗治疗史;④患者适宜进行手术治疗。排除标准:①合并其他肿瘤;②存在全身性感染性疾病、系统性疾病和自身免疫性疾病;③临床病理资料不完整;④入院前3个月内有外科手术史。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有研究对象签署同意书。

1.2 实验试剂及仪器

miRNA分离试剂盒(商品编号:QA1290)、cDNA合成试剂盒(商品编号:QA2317)、mirVana™ qRT-PCR miRNA检测试剂盒(商品编号:QA1541)均购自德国Qiagen有限公司,引物均由苏州金唯智生物科技有限公司合成。台式高速离心机(型号:5810)购自美国Eppendorf科学仪器有限公司,荧光定量PCR仪(型号:VIA7)购自美国ABI科技有限公司。

1.3 血清miR-335、miR-497表达水平检测

1.3.1 血清总RNA提取 采集入组人员空腹静脉血5 ml(健康组体检时及结直肠癌组入院后),室温3 000 r/min离心20 min,半径10 cm,取上清液于另一干净离心管中,置入 -80°C 冰箱冷冻保存。采用miRNA分离试剂盒对血清中的总RNA进行提取,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 miRNA逆转录 使用cDNA合成试剂盒对miRNA进行逆转录,逆转录体系总体积为20 μl ,包括:总RNA 1 μl , miRNA-Script-缓冲液4 μl , 逆转录引物 Mix 2 μl , 蒸馏水13 μl 。逆转录条件:37 $^\circ\text{C}$ 逆转录1 h;98 $^\circ\text{C}$ 酶灭火10 min。

1.3.3 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测 使用 mirVana™ qRT-PCR miRNA 检测试剂盒对逆转录得到的 cDNA 进行定量检测, 反应体系总体积 20 μ l, 包括逆转录产物 2 μ l, 水 7 μ l, SYBR Mix 10 μ l, PCR 正反向引物各 0.5 μ l。反应条件: 95℃ 变性 20 s, 53℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 30 s, 循环 35 次。miR-335 正向引物: 5'-TAAAGGGGCTTTTGTATT-3', 反向引物: 5'-CCCACAACTACCCACAAAC-3'。miR-497 正向引物: 5'-GTCCTATCCAGTGCAGGGT-3', 反向引物: 5'-CCAGGTATCCCACTCGGATAC-3'。以 U6 基因作为内参, U6 引物序列, 正向: 5'-CGCTTCGG CAGCACATATAC-3', 反向: 5'-AAATATGGAACGCT TCACGA-3'。根据 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miR-335、miR-497 的相对表达量, $-\Delta\Delta C_{t_{miR-335}} = \Delta C_{t_{miR-335}} - \Delta C_{t_{U6}}$, $-\Delta\Delta C_{t_{miR-497}} = \Delta C_{t_{miR-497}} - \Delta C_{t_{U6}}$ 。以健康组和结直肠癌组血清 miR-335、miR-497 相对表达量的均值作为相应的分组依据, 其中, 血清 miR-335 相对表达量 ≥ 21.26 为高表达, < 21.26 为低表达。血清 miR-497 相对表达量 ≥ 18.06 为高表达, < 18.06 为低表达。

1.4 随访

随访方式以电话随访和门诊复查为主, 当患者出现复发或死亡时随访结束。患者的生存时间为治疗结束日至末次随访日或治疗结束日至患者死亡日。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或方差分析; 计数资料以例 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log rank χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 miR-335、miR-497 相对表达量的比较

两组血清 miR-335 和 miR-497 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 结直肠癌组低于健康组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 miR-335、miR-497 相对表达量比较

($n=99, \bar{x} \pm s$)

组别	miR-335	miR-497
健康组	29.73 $\pm$ 9.59	26.16 $\pm$ 8.44
结直肠癌组	12.79 $\pm$ 3.55	9.95 $\pm$ 2.76
t 值	16.483	18.163
P 值	0.000	0.000

2.2 结直肠癌患者不同因素血清 miR-335 和 miR-497 相对表达量的比较

不同年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤部位、浸润深度、脉管浸润、神经浸润、淋巴结转移患者的血清 miR-335 相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同 TNM 分期、分化程度的患者血清 miR-335 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), TNM 分期 I、II 和高分化患者血清 miR-335 相对表达量高于 TNM 分期 III 和低分化患者。

不同年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤部位、浸润深度、脉管浸润、神经浸润、淋巴结转移患者的血清 miR-497 相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同 TNM 分期、淋巴结转移患者血清 miR-497 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 浸润深度 T₁、T₂, TNM 分期 I、II, 及无淋巴结转移患者血清 miR-497 相对表达量高于浸润深度 T₃、T₄, TNM 分期 III, 及有淋巴结转移患者。见表 2。

表 2 结直肠癌患者不同因素间血清 miR-335 和 miR-497 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	miR-335	<i>t</i> / <i>F</i> 值	<i>P</i> 值	miR-497	<i>t</i> / <i>F</i> 值	<i>P</i> 值
年龄						
<60 岁	13.05 ± 4.21	1.165	0.247	10.21 ± 3.29	0.908	0.366
≥60 岁	12.29 ± 3.41			9.45 ± 2.63		
性别						
男	12.87 ± 4.15	0.273	0.786	10.02 ± 3.23	0.250	0.803
女	12.67 ± 3.52			9.85 ± 2.74		

续表 2

临床病理特征	miR-335	<i>t</i> / <i>F</i> 值	<i>P</i> 值	miR-497	<i>t</i> / <i>F</i> 值	<i>P</i> 值
肿瘤大小						
< 5 cm	13.22 ± 4.26	1.725	0.088	10.45 ± 3.37	1.322	0.189
≥ 5 cm	12.31 ± 3.38			9.40 ± 2.61		
肿瘤部位						
左半结肠	12.43 ± 4.01	0.084	0.919	10.08 ± 3.25	0.166	0.847
右半结肠	12.89 ± 3.58			9.86 ± 2.74		
直肠	13.02 ± 4.20			9.91 ± 3.20		
浸润深度						
T ₁ 、T ₂	13.87 ± 4.47	3.748	0.001	12.16 ± 3.92	1.752	0.083
T ₃ 、T ₄	12.39 ± 3.44			9.12 ± 2.53		
TNM分期						
I、II	15.97 ± 5.15	8.565	0.000	11.87 ± 3.83	10.712	0.000
III	5.81 ± 1.62			5.74 ± 1.59		
分化程度						
低分化	8.79 ± 2.84	1.788	0.077	8.83 ± 2.85	4.973	0.000
中、高分化	13.62 ± 3.78			10.18 ± 2.83		
脉管浸润						
是	11.93 ± 3.85	1.654	0.101	9.13 ± 2.95	1.349	0.181
否	13.08 ± 3.63			10.23 ± 2.84		
神经浸润						
是	11.55 ± 3.73	0.429	0.669	9.57 ± 3.09	1.080	0.283
否	12.91 ± 3.59			9.99 ± 2.77		
淋巴结转移						
有	11.89 ± 3.84	6.022	0.000	7.67 ± 2.47	1.847	0.068
无	13.33 ± 3.70			11.31 ± 3.14		

2.3 血清 miR-335、miR-497 表达水平与结直肠癌患者预后的关系

血清 miR-335 高表达组患者的中位生存时间为 55 个月,5 年生存率为 67.24%(39/58)。血清 miR-335 低表达组患者的中位生存时间 41 个月,5 年生存率为 48.78%(20/41)。两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.594$, $P=0.018$),血清 miR-335 高表达组患者

5 年生存率高于低表达组患者。血清 miR-49 高表达组患者的中位生存时间为 55 个月,5 年生存率为 65.45%(36/55)。血清 miR-497 低表达组患者的中位生存时间 42 个月,5 年生存率为 52.27%(23/44)。两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.046$, $P=0.044$),血清 miR-497 高表达组患者 5 年生存率高于低表达组患者。见图 1。

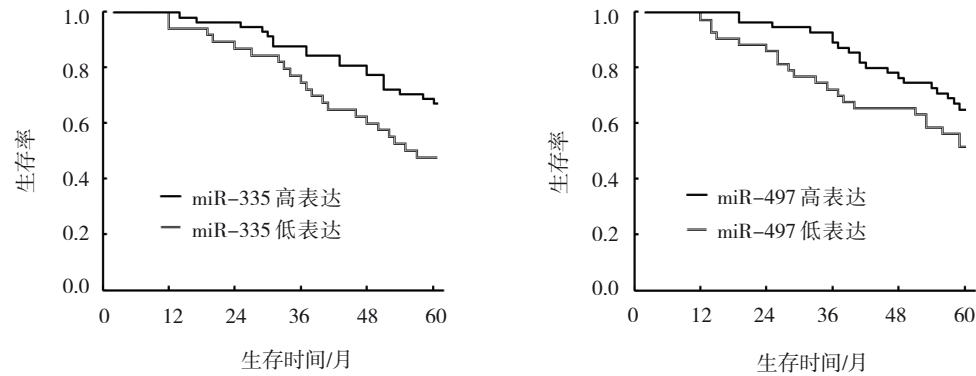


图 1 血清 miR-335、miR-497 高低表达组生存曲线图

3 讨论

miRNA 能够与基因的信使 RNA (mRNA) 非编码区结合, 促进 mRNA 的降解, 从而调控基因的表达水平^[7]。一种 miRNA 能够与多种基因的 mRNA 结合, 从而调控多种基因的表达, 并且 miRNA 之间也存在相互调控机制, 因此在细胞中存在复杂的 miRNA 调控途径^[8]。通过 RNA-seq 和基因芯片等高通量技术发现在结直肠癌发生、发展过程中 miRNA 途径发生紊乱, 部分 miRNA 的表达呈现显著上调和显著下调趋势, 导致细胞的恶性增殖和肿瘤发生^[9]。例如 XU 等^[10]通过 RNA-seq 技术对结直肠癌细胞进行 RNA 组学高通量测序, 发现众多 miRNA 表达异常, 并且存在十分复杂的 miRNA-mRNA 调控途径。对结直肠癌中 miRNA 的表达情况及其与预后的关系进行分析, 对制订针对性干预措施以提高和改善患者的预后和生存具有重要意义。

miR-335 能够抑制肿瘤的发生、发展, 在胃癌和甲状腺癌中 miR-335 表达水平均下调^[11]。首先, miR-335 能够抑制促癌基因的表达, 继而抑制肿瘤细胞的恶性增殖, 从而发挥抑癌基因的作用。如 LIU 等^[12]的研究发现在胃癌中 miR-335 能够抑制生存素促癌基因的表达, 进而促进胃癌细胞增殖。其次, miR-335 能够抑制肿瘤增殖相关信号通路的活化, 进而抑制肿瘤细胞的增殖。WANG 等^[13]发现在膀胱癌中细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 信号通路中 *ERK1* 和 *ERK2* 基因均是 miR-335 的直接作用靶点, miR-335 能够下调 *ERK1* 和 *ERK2* 基因表达, 进而抑制 ERK 信号通路的活化, 从而抑制膀胱癌细胞增殖。本研究发现在结直肠癌患者中血清 miR-335 表达水平下降, 表明 miR-335 可能起到抑癌基因的作用。进一步研究发现 miR-335 表达水平在 TNM 分期较高、分化程度较低的结直肠癌患者中降低, 表明 miR-335 低表达可能与结直肠癌的恶性增殖和低分化密切相关。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示 miR-335 低表达患者的总生存率下降, 表明 miR-335 表达水平与结直肠癌患者的预后相关, 并且 miR-335 低表达结直肠癌患者预后较差。推测其原因, 可能是由于人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因 (*PTEN*)、*ERK* 和多聚 ADP 核糖转移酶 (*PARP1*) 等基因均是 miR-335 的作用靶点, 而 *PTEN*、*ERK* 和 *PARP1* 是较强的促癌基

因, 能够有效促进肿瘤细胞增殖, 同时降低肿瘤的分化程度, 并且三者 in MAPK、ERK 和凋亡相关信号通路中均起到关键作用, 与肿瘤的恶性程度存在明显的正相关性, miR-335 抑制 *PTEN*、*ERK* 和 *PARP1* 表达能够有效降低结直肠癌的恶性程度, 从而抑制结直肠癌发生发展^[14-15]。

miR-497 是与肿瘤发病密切相关的 miRNA, 在骨肉瘤和乳腺癌中表达缺失, 能够抑制肿瘤的发生、发展, 并且 miR-497 低表达与骨肉瘤和乳腺癌患者的不良预后密切相关^[16]。miR-497 对肿瘤细胞的作用机制主要是通过调节癌基因表达完成的, miR-497 能够与癌基因 mRNA 的非编码区结合, 导致 mRNA 的稳定性下降并促进核糖核酸酶对 mRNA 的降解, 从而导致癌基因表达水平下降。例如 CHENG 等^[17]发现在肝癌细胞中胰岛素样生长因子受体 1 (*IGF1R*) 癌基因是 miR-497 的直接作用靶点, miR-497 能够下调 *IGF1R* 癌基因表达, 进而抑制肝癌发生发展。同时 miR-497 也可与 lncRNA 结合并介导 lncRNA 降解, 形成 lncRNA-miRNA-mRNA 调控途径, lncRNA 与 miR-497 的结合能够解除 miR-497 对癌基因的抑制作用, 从而促进肿瘤发生、发展。例如 MA 等^[18]研究发现在胃癌中 miR-497 能够与长链非编码 RNA X 染色体失活特异转录本 (lnc RNA XIST) 结合, 从而解除 miR-497 对人结肠癌转移关联基因 1 (*MACC1*) 的抑制作用, 进而促进胃癌细胞增殖和转移。其次, miR-497 能够同时抑制信号通路中多个基因的表达, 进而抑制肿瘤增殖和转移相关信号通路的活化, 导致肿瘤发生、发展受到抑制。例如 TAO 等^[19]发现在宫颈癌细胞中 miR-497 能够负调控丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 信号通路的活化, 进而促进宫颈癌细胞凋亡并抑制宫颈癌细胞的增殖、侵袭和转移。本研究结果发现, 在结直肠癌患者中血清 miR-497 表达水平下降, 表明 miR-497 表达水平可能与结直肠癌的发生、发展密切相关, 并且在结直肠癌中可能起到抑癌基因的作用。进一步研究发现 miR-497 表达水平在浸润深度较深、TNM 分期较高、有淋巴结转移的结直肠癌患者中降低, 表明 miR-497 低表达可能与结直肠癌的侵袭和转移密切相关。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示 miR-497 低表达患者的总生存率下降, 表明 miR-497 表达水平与结直肠癌患者的预后相关, 并且 miR-497 低表达结直肠癌患者预后较差。推测其原因, 可能是由

于 miR-497 作为抑癌基因在肿瘤当中具有普遍性, miR-497 在结直肠癌中低表达导致 miR-497 对 MAPK 信号通路的抑制作用下降, 使得 MAPK 信号通路异常活化, 而 MAPK 信号通路参与肿瘤侵袭、转移等过程, 因此结直肠癌 miR-497 表达下降会促进结直肠癌细胞侵袭和转移, 导致结直肠癌细胞在患者体内扩散并形成相应转移灶, 导致患者出现脏器衰竭而死亡^[20]。

综上所述, 血清 miR-335、miR-497 在结直肠癌患者中的表达水平下降, 且 miR-497 表达水平与结直肠癌的侵袭和转移有关, 而 miR-335 表达水平与结直肠癌的恶性增殖和分化程度有关, 两者的低表达与结直肠癌患者的不良生存预后有关。鉴于 miR-335、miR-497 在多种肿瘤中均低表达, 是否能作为结直肠癌的标志物还需要进一步深入研究, 并且对两者在结直肠癌发生、发展过程中的分子机制仍需要进一步深入探究。

参 考 文 献 :

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. 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] 蔡锐文, 梁伟成, 黄冀华, 等. MicroRNA-29a 在结直肠癌组织中的表达及意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(7): 43-47.
- [3] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 203-222.
- [4] LIU J, BIAN T T, FENG J, et al. miR-335 inhibited cell proliferation of lung cancer cells by target Tra2 β [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(2): 289-296.
- [5] 张猛, 张锐, 杨季红, 等. miR-497 对肝癌细胞增殖、凋亡的影响及机制[J]. *山东医药*, 2017, 57(17): 42-44.
- [6] 牛俊涛, 刘曙光, 黄永望, 等. miR-497 调控 PlexinA4 对喉鳞状细胞癌侵袭的影响[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(2): 124-130.
- [7] 张坤, 孙秀芹. MicroRNA 与多囊卵巢综合征关系的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(2): 66-71.
- [8] 丁婷婷, 张红, 罗杰, 等. 基于生物信息学技术对结直肠癌相关 lncRNA、miRNA 和 mRNA 的筛选及其部分生物学功能的分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(10): 1128-1133.
- [9] 陈峰, 陈佳松, 彭锐, 等. 基于 RNA-seq 分析美洲大蠊提取物对结直肠癌细胞信号通路的影响[J]. *四川动物*, 2017, 36(6): 649-656.
- [10] XU H C, WANG C Y, SONG H Y, et al. RNA-Seq profiling of circular RNAs in human colorectal Cancer liver metastasis and the potential biomarkers[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 8.
- [11] 陈利娜, 滕牧洲, 卢严方, 等. miR-335 在肿瘤组织中的表达及其预测靶基因的生物信息学分析[J]. *中国生物工程杂志*, 2016, 36(3): 23-30.
- [12] LIU Z F, LIANG Z Q, LI L, et al. miR-335 functions as a tumor suppressor and regulates survivin expression in osteosarcoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(7): 1251-1257.
- [13] WANG X L, WU G, CAO G X, et al. MicroRNA-335 inhibits bladder cancer cell growth and migration by targeting mitogen-activated protein kinase 1[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2): 1765-1770.
- [14] KAN Q, SU Y, YANG H H. MicroRNA-335 is downregulated in papillary thyroid cancer and suppresses cancer cell growth, migration and invasion by directly targeting ZEB2[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 7622-7628.
- [15] ZHOU X M, SUN R, LUO D H, et al. Upregulated TRIM29 promotes proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma via PTEN/AKT/mTOR signal pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 13634-13650.
- [16] 利定建, 林胡强, 孟丽琴, 等. miR-497 在乳腺癌中的表达及其机制研究[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(8): 629-632.
- [17] CHENG H H, XUE J, YANG S H, et al. Co-targeting of IGF1R/mTOR pathway by miR-497 and miR-99a impairs hepatocellular carcinoma development[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 47984-47997.
- [18] MA L, ZHOU Y J, LUO X J, et al. Long non-coding RNA XIST promotes cell growth and invasion through regulating miR-497/MACC1 axis in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 4125-4135.
- [19] TAO L, ZHANG C Y, GUO L, et al. MicroRNA-497 accelerates apoptosis while inhibiting proliferation, migration, and invasion through negative regulation of the MAPK/ERK signaling pathway via RAF-1[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6578-6588.
- [20] 徐菲菲, 陈昭华, 王亚南. MicroRNA-194 及 microRNA-497 在结直肠癌患者血清中的表达和临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(14): 1997-2000.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 聂向荣, 武剑磊, 武永庆. 结直肠癌患者血清 microRNA-335、microRNA-497 表达与临床病理特征及预后的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(11): 7-12.

Cite this article as: NIE X R, WU J L, WU Y Q. Relationship of serum miR-335 and miR-497 expression with clinicopathological features and prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(11): 7-12.