

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.13.004

文章编号 : 1005-8982(2021)13-0017-06

肿瘤研究与临床专题·论著

MicroRNA-122-5p、microRNA-33a-3p 在胃癌患者中的表达及与临床病理特征和预后的关系*

张伟¹, 蔡振花², 周瑞轻³, 刘小慧¹, 江麒麟¹, 刘红波¹, 董永杰¹, 冯运章¹

(邯郸市中心医院 1.普外二科, 2.手术室, 河北 邯郸 056001;
3.邯郸市邯山区疾病预防控制中心, 河北 邯郸 056008)

摘要: 目的 探究胃癌患者血清 microRNA-122-5p(miR-122-5p)、microRNA-133a-3p(miR-133a-3p) mRNA 相对表达量与临床病理特征及预后的关系。方法 采集胃癌患者血清标本 94 例, 以相同例数的健康体检者的血清样本作为对照。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-qPCR)技术检测血清 miR-122-5p、miR-133a-3p mRNA 相对表达量, 同时分析两者与胃癌患者临床病理特征的关系; 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 分析 miR-122-5p、miR-133a-3p 的表达与胃癌患者预后的关系。结果 胃癌患者血清 miR-122-5p、miR-133a-3p mRNA 相对表达量低于健康体检者 ($P < 0.05$); 有淋巴结转移、分化程度低、浸润至浆膜层的患者血清 miR-122-5p mRNA 相对表达量低于无淋巴结转移, 中、高分化程度、浸润至黏膜下各层的患者 ($P < 0.05$); 有淋巴结转移、低分化程度、浸润至浆膜层、TNM 分期为 III+IV 期的患者血清 miR-133a-3p mRNA 相对表达量低于无淋巴结转移, 中、高分化程度, 浸润至黏膜下各层, TNM 分期为 I+II 期的患者 ($P < 0.05$); Kaplan-Meier 生存曲线结果显示, miR-122-5p 低表达胃癌患者 5 年生存率低于 miR-122-5p 高表达胃癌患者 ($P < 0.05$); miR-133a-3p 低表达胃癌患者的 5 年生存率低于 miR-133a-3p 高表达胃癌患者 ($P < 0.05$)。结论 胃癌患者血清 miR-122-5p、miR-133a-3p mRNA 相对表达量呈低表达, 并且两者与胃癌的恶性程度和患者不良预后密切相关, 血清 miR-122-5p、miR-133a-3p 可能成为胃癌患者预后预测的潜在生物标志物。

关键词: 胃肿瘤; microRNA-122-5p; microRNA-133a-3p; 临床病理特征; 预后

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Relationship of miR-122-5p and miR-133a-3p with clinicopathological parameters and prognosis in patients with gastric cancer*

Wei Zhang¹, Zhen-hua Cai², Rui-qing Zhou³, Xiao-hui Liu¹, Qi-lin Jiang¹,
Hong-bo Liu¹, Yong-jie Dong¹, Yun-zhang Feng¹

(1. Department of General Surgery, 2. Department of Operation Room, Handan Central Hospital of Hebei Province, Handan, Hebei 056001, China; 3. Disease Prevention and Control Center of Hanshan District, Handan, Hebei 056008, China)

Abstract: Objective To investigate the expression levels of miR-122-5p and miR-133a-3p in the serum of patients with gastric cancer, and to analyze the relationship of the two with the clinicopathological parameters and prognosis of patients with gastric cancer. Methods Serum samples from 94 patients with gastric cancer were collected, and serum samples from healthy volunteers with the same number were used as controls. Real-time

收稿日期: 2020-12-09

* 基金项目: 2019 年度河北省医学科学研究课题 (No: 20191831)

[通信作者] 冯运章, E-mail:feixiangban666@163.com

quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression levels of miR-122-5p and miR-133a-3p in serum samples, and the relationship between the two and clinical pathological parameters of gastric cancer patients was analyzed; Kaplan-Meier survival curve analysis was used; relationship of miR-122-5p and miR-133a-3p with the prognosis of patients with gastric cancer was analyzed. **Results** The expression levels of miR-122-5p and miR-133a-3p in the serum of patients with gastric cancer were significantly lower than those in healthy volunteers ($P < 0.05$). The serum miR-122-5p level in patients with lymph node metastasis, low differentiation, invasion of serous layer was lower than that in patients with none-lymph node metastasis, moderate and high differentiation, invasion of layers under mucous layer ($P < 0.05$), while the serum miR-133a-3p level in patients with lymph node metastasis, low differentiation, invasion of serous layer, III+IV TNM stage was lower than that in patients with none-lymph node metastasis, moderate and high differentiation, invasion of layers under mucous layer, I+II TNM stage ($P < 0.05$). Kaplan Meier survival curve showed that the 5-year survival rate of patients in miR-122-5p low expression gastric cancer was lower than that of patients in miR-122-5p high expression gastric cancer ($P < 0.05$). The 5-year survival rate of patients in miR-133a-3p low expression gastric cancer was significantly lower than that of patients in miR-133a-3p high expression gastric cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of miR-122-5p and miR-133a-3p in serum of patients with gastric cancer are low, and they are closely related to the malignant degree of gastric cancer and the poor prognosis of patients. MiR-122-5p and miR-133a-3p may become a potential biomarker for the prognosis of gastric cancer patients.

Keywords: stomach neoplasms; microRNA-122-5p; microRNA-133a-3p; clinical characteristics; prognosis

胃癌是人类常见的恶性肿瘤之一，高发病率和高病死率严重威胁人类的健康。中国是胃癌的高发地区，由于多数胃癌患者被诊断时已经处于胃癌晚期，因此胃癌患者的生存率较低且预后较差^[1]。一些原癌基因和抑癌基因的异常表达是导致胃癌发生的主要原因^[2]，因此阐明胃癌的发病机制，为胃癌的早期诊断和治疗提供特异的生物标志物显得尤为重要。microRNA是一类长度为22~28个核苷酸序列的保守非编码RNA分子，广泛存在于真核生物中，参与人类将近1/3的基因表达调控。其在细胞周期、凋亡调控及发育时序的控制等过程中发挥重要作用^[3]。microRNA-122-5p(miR-122-5p)参与多种肿瘤的发生、发展过程，研究^[4-5]表明在胃癌和乳腺癌细胞中过表达miR-122-5p会抑制细胞的生长、侵袭和迁移，miR-122-5p主要发挥抑癌基因的作用。miR-122-5p在黑色素瘤清中异常高表达，提示其在黑色素瘤的发生和发展过程中发挥重要作用^[6]。microRNA-133a-3p(miR-133a-3p)在多种肿瘤中存在异常表达，如膀胱癌^[7]、结直肠癌等^[8]恶性肿瘤。有研究发现，miR-133a-3p在胃癌组织中异常表达，并抑制胃癌发生、发展^[9]；miR-133a-3p与胃癌的发生、发展密切相关，有研究报道miR-133a-3p能够抑制胃癌细胞SGC-7901的增殖和迁移^[10]。本研究主要检测miR-122-5p和miR-133a-3p在胃癌患者血清中的表达，

分析两者与胃癌患者临床病理特征及预后的关系，为胃癌的预测和预后判定提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2011年1月—2014年4月邯郸市中心医院94例胃癌患者的血清标本，以相同例数的健康体检者的血清标本作为对照。纳入标准：所有胃癌患者临床资料及随访资料完整；术后病理学诊断为胃癌；患者术前未进行任何放疗和辅助治疗。排除标准：合并其他恶性肿瘤；术前已接受抗肿瘤治疗者；全身感染性疾病，肝、肾疾病者。本研究胃癌患者年龄25~71岁，<60岁患者53例，≥60岁患者41例；男性65例，女性29例；低分化48例，中、高分化46例；淋巴结转移55例，无淋巴结转移39例；浸润深度：黏膜下各层36例（黏膜层8例，黏膜下层9例，肌层19例），浆膜层58例；TNM分期：I+II期43例，III+IV期51例。本研究经医院医学伦理委员会批准，患者家属签署同意书。

1.2 标本采集及检测

体检当日采集健康体检者空腹静脉血5 ml，胃癌患者于住院第2天采集空腹静脉血5 ml，将采集的静脉血标本放至促凝管中，温度4℃，1 600 r/min离心10 min，取上清液进行分装标记，置入-80℃

冰箱冷冻保存待用。

1.3 血清总RNA提取及实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)

Trizol (TaKaRa) 提取来自受试者血清中的总RNA。琼脂糖凝胶电泳鉴定总RNA纯度和浓度。按HiScript II Reverse Transcriptase(Vazyme)说明书步骤进行操作, 将总RNA逆转录为cDNA。然后以cDNA为模板, 按LC480 SYBR Green Master Mix(Roche) 进行PCR扩增。所有引物序列由上海捷瑞生物工程有限公司设计合成。反应条件:95°C预变性2 min, 95°C变性30 s, 65°C退火1 min, 70°C延伸90 s, 共45个循环。*U6*为内参基因。miR-122-5p正向引物: 5'-GGACTGTGACAATGGTG-3'; 反向引物: 5'-GAACATGTCTCGCTATCTC-3'; miR-133a-3p正向引物: 5'-CGAGCCTTGGTCCCCTCAAC-3'; 反向引物: 5'-TCAACTGCTGGTGTCCGTGGAGTCGGC-3'; *U6*正向引物: 5'-CTTCGGCAGCACATATACT-3', 反向引物: 5'-AAAATATGGAACGCTTCACG-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-122-5p和miR-133a-3p mRNA相对表达量。所有实验均重复3次。

1.4 随访

以电话或门诊复查的方式对所有患者进行随访, 2~3个月进行1次随访, 随访时间为患者确诊后1~60个月至患者死亡或截止随访时间。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS24.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用t检验; 绘制Kaplan-Meier生存曲线, 比较采用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-122-5p与miR-133a-3pmRNA相对表达量的比较

胃癌患者与健康体检者血清miR-122-5p和miR-133a-3p mRNA相对表达量比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 胃癌患者低于健康体检者。见表1。

表1 两组血清miR-122-5p、miR-133a-3pmRNA相对表达量比较 ($n = 94$, $\bar{x} \pm s$)

组别	miR-122-5p mRNA	miR-133a-3p mRNA
健康体检者	1.15 ± 0.22	1.05 ± 0.19
胃癌患者	0.33 ± 0.12	0.45 ± 0.13
t值	27.855	22.635
P值	0.000	0.000

2.2 不同临床病理特征胃癌患者血清miR-122-5p和miR-133a-3pmRNA相对表达量比较

不同临床病理特征胃癌患者血清miR-122-5pmRNA相对表达量比较, 有淋巴结转移、低分化程度、浸润至浆膜层的患者低于无淋巴结转移、分化程度中高、浸润至黏膜下各层的患者($P < 0.05$); 不同年龄、性别、TNM分期患者血清miR-122-5p mRNA相对表达量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同临床病理特征胃癌患者血清miR-133a-3p mRNA相对表达量比较, 有淋巴结转移、低分化程度、浸润至浆膜层、TNM分期为Ⅲ+Ⅳ期的患者低于无淋巴结转移, 中、高分化程度中、浸润至黏膜下各层, TNM分期为Ⅰ+Ⅱ期的患者($P < 0.05$); 不同年龄、性别患者血清miR-133a-3p mRNA相对表达量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 不同临床病理特征胃癌患者血清miR-122-5p和miR-133a-3pmRNA相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	miR-122-5p mRNA	t值	P值	miR-133a-3p mRNA	t值	P值
年龄							
<60岁	53	0.36 ± 0.22			0.47 ± 0.15		
≥60岁	41	0.29 ± 0.19	1.634	0.053	0.42 ± 0.17	1.512	0.067
性别							
男	65	0.32 ± 0.12			0.44 ± 0.12		
女	29	0.35 ± 0.16	-1.007	0.158	0.47 ± 0.17	-0.979	0.165
淋巴结转移							
有	55	0.31 ± 0.11			0.40 ± 0.20		
无	39	0.36 ± 0.14	-1.937	0.028	0.52 ± 0.17	-3.046	0.002

续表2

临床病理特征	n	miR-122-5p mRNA	t值	P值	miR-133a-3p mRNA	t值	P值
分化程度							
低	48	0.29 ± 0.13	-2.569	0.006	0.39 ± 0.11	-4.080	0.000
中、高	46	0.37 ± 0.17			0.51 ± 0.17		
浸润深度							
黏膜下各层	36	0.41 ± 0.21	3.391	0.001	0.48 ± 0.14	1.841	0.034
浆膜层	58	0.28 ± 0.16			0.43 ± 0.12		
TNM分期							
I + II期	43	0.34 ± 0.13	0.775	0.220	0.51 ± 0.16	3.804	0.000
III + IV期	51	0.32 ± 0.12			0.40 ± 0.12		

2.3 胃癌患者血清 miR-122-5p、miR-133a-3p 表达水平与患者预后的关系

以 miR-122-5p mRNA 相对表达量均值(0.33)为界, 将胃癌患者分为 miR-122-5p 低表达组和 miR-122-5p 高表达组, 每组 47 例。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, miR-122-5p 低表达组与高表达组术后 5 年生存率分别为 17.02% (8/47) 和 29.79% (14/47), 两组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.135$, $P = 0.023$), miR-122-5p 低表达患者 5 年生存

率低于 miR-122-5p 高表达患者。见图 1。

以 miR-133a-3p mRNA 相对表达量均值(0.45)为界, 将胃癌患者分为 miR-133a-3p 低表达组和 miR-133a-3p 高表达组, 每组 47 例。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, miR-133a-3p 低表达组与高表达组的术后 5 年生存率分别为 19.15% (9/47) 和 27.66% (13/47), 两组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.492$, $P = 0.034$), miR-133a-3p 低表达患者 5 年生存率低于 miR-122-5p 高表达患者。见图 2。

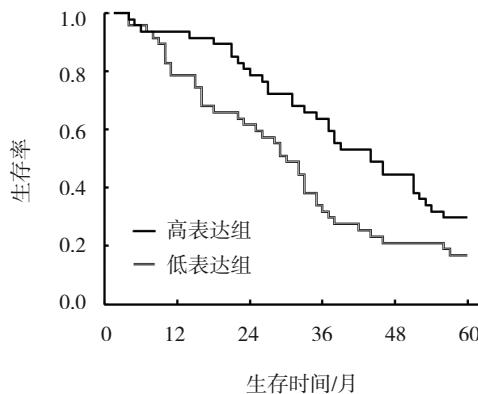


图1 miR-122-5p 表达与患者预后的 Kaplan-Meier 生存曲线

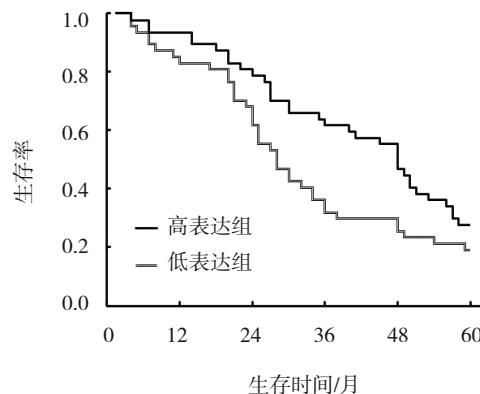


图2 miR-133a-3p 表达与患者预后的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 恶性肿瘤主要来自胃黏膜上皮。目前手术切除是治疗胃癌的主要策略。虽然手术切除可极大提高胃癌患者生存率, 但是, 由于胃癌在早期阶段无明显的临床症状, 大多数患者确诊时已处于癌症晚期, 因此胃癌患者普遍具有较差的预后^[11]。虽然世界范围内胃癌

的发病率和病死率近几年出现下降趋势, 但胃癌仍然是威胁人类健康的恶性程度很高的肿瘤之一。根据研究者的统计数据, 胃癌是第 5 大最常见的恶性肿瘤, 2012 年新增近 100 万的胃癌病例, 占总数的 6.8%^[12]。此外, 越来越多的人死于胃癌, 使其成为死亡的第 3 大原因。由于缺乏有效的治疗方法, 准确预测胃癌患者的预后对其治疗十分重要。因此, 寻找胃癌的具体发病机制, 为胃癌的早期诊断和

治疗及预后提供特异性的生物学标志物是目前研究的重中之重。

MicroRNA (miRNA) 是一类序列高度保守的单链非编码 RNA, 这类非编码 RNA 分子参与人类将近 1/3 的基因表达调控过程, 在多种癌症的发生、发展过程中发挥着不可替代的作用^[13]; 同时已有研究表明, 在多种肿瘤中, miRNA 可以作为特异性的分子标志物在癌症的早期和治疗过程中以及患者的预后检测方面发挥不可替代的作用^[14]。根据目前的研究报道, miRNA 在乳腺癌、肺癌、前列腺癌等多种肿瘤中存在差异性表达^[15-17]。miR-122-5p 在调控肿瘤的发生、发展中发挥重要作用, 如在肝癌中 miR-122-5p 异常高表达可以抑制癌细胞的生长、侵袭和迁移, 同时诱导细胞发生凋亡^[18]。在人透明细胞肾细胞癌中, miR-122-5p 高表达可以促进细胞的侵袭和迁移, 进而发挥促癌基因的功能^[19]。研究表明, 异常高表达的 miR-122-5p 可能通过 NOP14 调控黑色素瘤细胞系 SK-ME1-110 和 A-375 的细胞周期, 进而导致细胞增殖抑制^[20]。miR-133 序列在小鼠体内首次被发现, 人类基因组中存在 3 个已知的 miR-133: miR-133a-1、miR-133a-2 和 miR-133b^[21]。有研究表明 miR-133a 在胃癌细胞系 SGC-7901、MNK-45 和原发胃癌组织中均表现为下调, 证实了 miR-133a 在胃癌的发生、发展过程中发挥不可替代的功能和作用^[8]。在胃癌组织和细胞中, miR-133a-3p 表现为异常表达, 主要通过靶向 Bcl-xL、Mcl-1 从而促进细胞发生凋亡^[9]。

本文主要通过 qRT-PCR 检测 miR-122-5p 和 miR-133a-3p 在 94 例胃癌患者血清和健康体检者血清中的表达水平, 实验结果显示, miR-122-5p 和 miR-4317 在胃癌患者血清中表达较健康体检者均下调。同时对胃癌患者的临床病理特征进行分析, 结果显示, 当胃癌患者血清 miR-122-5p 低表达时, 发生明显的淋巴结转移, 并且肿瘤出现低度分化和较深的浸润, 浸润至浆膜层, 结果表明 miR-122-5p 在胃癌的发生、发展中主要发挥抑癌的作用, 其低表达与肿瘤的恶性程度有关。同时 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, miR-122-5p 高表达的患者具有较高的术后生存率, 可以作为辅助判断患者预后的一项指标。本研究还发现,

当胃癌患者血清 miR-133a-3p 低表达时, 具有较晚的 TNM 分期, 且发生明显的淋巴结转移, 同时肿瘤出现高度分化和较深的浸润, 浸润至浆膜层, 结果表明 miR-133a-3p 在胃癌的发生、发展中主要发挥抑癌功能, 其低表达与肿瘤的恶性程度有关。同时 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, miR-133a-3p 高表达的患者具有较高的术后生存率, 也可以作为辅助判断患者预后的一项指标。

综上所述, 在胃癌的发生和发展过程中, miR-122-5p、miR-133a-3p 可能发挥着抑癌基因的功能, miR-122-5p、miR-133a-3p 的高表达能够抑制胃癌的形成和恶性进展过程, 且均与患者的预后密切相关。因此 miR-122-5p、miR-133a-3p 可能作为胃癌预测和预后的潜在靶点。

参 考 文 献 :

- [1] 章萧, 艾芬, 张莉红, 等. 微小 RNA-30e 调控 EMT 对胃癌侵袭和迁移影响的研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(22): 4208-4212.
- [2] EBERT M S, SHARP P A. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes[J]. Cell, 2012, 149(3): 515-524.
- [3] PEI Z J, ZHANG Z G, HU A X, et al. miR-122-5p inhibits tumor cell proliferation and induces apoptosis by targeting MYC in gastric cancer cells[J]. Pharmazie, 2017, 72(6):344-347.
- [4] MENG L, CHEN Z M, JIANG Z, et al. MiR-122-5p suppresses the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting LYN[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2020, 52(1): 49-57.
- [5] ERGÜN S, ULASLI M, IGCI Y Z, et al. The association of the expression of miR-122-5p and its target ADAM10 with human breastcancer[J]. Mol Biol Rep, 2015, 42(2): 497-505.
- [6] BYRNES C C, JIA W, ALSHAMRANI A A, et al. miR-122-5p expression and secretion in melanoma cells is amplified by the LPAR3 SH3-binding domain to regulate wnt1[J]. Mol Cancer Res, 2019, 17(1): 299-309.
- [7] GAO L, LI S H, TIAN Y X, et al. Role of downregulated miR-133a-3p expression in bladder cancer: a bioinformatics study[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10(3): 3667-3683.
- [8] YU X F, WANG D, WANG X H, et al. CXCL12/CXCR4 promotes inflammation-driven colorectal cancer progression through activation of RhoA signaling by sponging miR-133a-3p[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 32.
- [9] ZHANG X, LI Z, XUAN Z, et al. Novel role of miR-133a-3p in repressing gastric cancer growth and metastasis via blocking autophagy-mediated glutaminolysis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 320.

- [10] 周欣亮, 吴昊, 李丹, 等. miR-133a-3p在胃癌组织和血浆中的表达及其对胃癌细胞增殖的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(6): 613-619.
- [11] 陈曦. miR-204在胃癌组织中的表达及对胃癌细胞凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(8): 1840-1842.
- [12] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.
- [13] KONG Q R, JI D M, LI F R, et al. MicroRNA-221 promotes myocardial apoptosis caused by myocardial ischemia-reperfusion by down-regulating PTEN[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(9): 3967-3975.
- [14] 鄢俊, 钟志宏, 施华球, 等. miRNA-520a-3p调控MAP3K2表达对肺癌干细胞凋亡的影响[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(13): 2051-2056.
- [15] 舒耀, 吴斌, 宋俊, 等. 乳腺癌患者血清中miRNA-21、miRNA-210、miRNA-1246的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(12): 36-42.
- [16] 唐夏莉, 焦德敏, 陈君, 等. miRNA-126对肺癌A549细胞的增殖、迁移、侵袭及EGFR/AKT/mTOR信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(3): 458-463.
- [17] PASHAEI E, PASHAEI E, AHMADY M, et al. Meta-analysis of miRNA expression profiles for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179543.
- [18] UEN Y H, WANG J W, WANG C C, et al. Mining of potential microRNAs with clinical correlation - regulation of syndecan-1 expression by miR-122-5p altered mobility of breast cancer cells and possible correlation with liver injury[J]. Oncotarget, 2018, 9(46): 28165-28175.
- [19] XU X, GAO F, WANG J, et al. MiR-122-5p inhibits cell migration and invasion in gastric cancer by down-regulating DUSP4[J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(5): 427-435.
- [20] 李璟蓉, 赵瑞, 方锐华, 等. miR-122-5p通过靶向NOLP14抑制黑素瘤的细胞增殖[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(11): 1360-1365.
- [21] YU H, LU Y H, LI Z F, et al. MicroRNA-133: expression, function and therapeutic potential in muscle diseases and cancer[J]. Curr Drug Targets, 2014, 15(9): 817-828.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 张伟, 蔡振花, 周瑞轻, 等. MicroRNA-122-5p、microRNA-133a-3p在胃癌患者中的表达及与临床病理特征和预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(13): 17-22.

Cite this article as: ZHANG W, CAI Z H, ZHOU R Q, et al. Relationship of miR-122-5p and miR-133a-3p with clinicopathological parameters and prognosis in patients with gastric cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(13): 17-22.