

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.13.001
文章编号: 1005-8982 (2023) 13-0001-06

结直肠疾病专题·论著

结直肠癌患者 microRNA-101、microRNA-182 表达与病理特征及预后的关系*

刘显妮¹, 张兰兰², 戴婷丽¹, 李筱玥¹, 陈海雯¹, 辛建国¹, 张梦岚¹, 杨梅¹
(1. 青海省人民医院 病理科, 青海 西宁 810007; 2. 西安大兴医院 病理科, 陕西 西安 710016)

摘要: 目的 探讨结直肠癌组织中 microRNA-101(miR-101)、microRNA-182(miR-182)表达与临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取2015年4月—2018年1月青海省人民医院收治的83例拟行结直肠癌根治术患者, 术后随访5年。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测所有患者癌组织及癌旁组织 miR-101、miR-182的表达; 分析不同临床病理特征结直肠癌患者癌组织 miR-101、miR-182的表达; 采用多因素 Cox 比例风险模型分析影响结直肠癌患者术后复发转移的因素; 分析结直肠癌患者癌组织 miR-101、miR-182 表达与术后复发转移的关系。**结果** 癌组织 miR-101 mRNA 相对表达量低于癌旁组织, miR-182 mRNA 相对表达量高于癌旁组织($P < 0.05$); 低分化、病理分期Ⅲ期、有浆膜浸润、有淋巴结转移的结直肠癌患者癌组织 miR-101 mRNA 相对表达量低于中高分化、病理分期Ⅱ期、无浆膜浸润、无淋巴结转移者($P < 0.05$), miR-182 mRNA 相对表达量的比较结果则相反($P < 0.05$); 多因素 Cox 比例风险模型分析结果显示, 病理分期[RR = 7.294 (95% CI: 3.001, 17.726)、分化程度[RR = 5.150 (95% CI: 2.119, 12.516)]、miR-101[RR = 4.477 (95% CI: 1.842, 10.881)]、miR-182[RR = 4.495 (95% CI: 1.850, 10.925)]是影响结直肠癌患者术后复发转移的因素($P < 0.05$); miR-101 高表达患者的无病生存率高于低表达患者($P < 0.05$), miR-182 低表达患者的无病生存率高于高表达患者($P < 0.05$)。**结论** 结直肠癌患者癌组织 miR-101、miR-182 的表达与临床病理特征及预后有关, miR-101 低表达、miR-182 高表达患者治疗后复发转移风险高。

关键词: 结直肠癌; microRNA-101; microRNA-182; 临床病理; 预后
中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A

Relationship of microRNA-101 and microRNA-182 expression with pathological features and prognosis in patients with colorectal cancer*

Liu Xian-ni¹, Zhang Lan-lan², Dai Ting-li¹, Li Xiao-yue¹, Chen Hai-wen¹,
Xin Jian-guo¹, Zhang Meng-lan¹, Yang Mei¹

(1. Department of Pathology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China;
2. Department of Pathology, Xi'an Daxing Hospital, Xi'an, Shaanxi 710016, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship of tissue miR-101 and miR-182 levels with clinicopathologic features and prognosis in patients with colorectal cancer. **Methods** Eight three patients who were admitted to the hospital from April 2015 to January 2018 for radical resection of colorectal cancer were selected and followed up for 5 years. The relative expression levels of miR-101 and miR-182 in cancer tissues and adjacent tissues of all patients were detected. The relative expression levels of miR-101 and miR-182 in cancer tissues and

收稿日期: 2023-03-01

* 基金项目: 青海省自然科学基金(No: 2020419)

adjacent tissues were compared. The expressions of miR-101 and miR-182 in cancer tissues of colorectal cancer patients with different clinicopathological characteristics were analyzed. Factors influencing postoperative recurrence and metastasis in patients with colorectal cancer were analyzed. The relationship between the expression of miR-101 and miR-182 and postoperative recurrence and metastasis in cancer tissues of colorectal cancer patients was analyzed. **Results** The relative expression level of miR-101 in cancer tissue was lower than that in paracancer tissue, and that of miR-182 was higher than that in paracancer tissue ($P < 0.05$). The relative expression level of miR-101 in cancer tissues of colorectal cancer patients with low differentiation, stage III, serous invasion, and lymph node metastasis was lower than that of patients with medium and high differentiation, stage II, no serous invasion, and lymph node metastasis, respectively ($P < 0.05$). The relative expression level of miR-182 in cancer tissues of colorectal cancer patients with low differentiation, stage III, serous invasion, and lymph node metastasis was higher than that of patients with medium and high differentiation, stage II, no serous invasion, and lymph node metastasis, respectively ($P < 0.05$). Cox regression analysis showed: pathological stage [$\hat{R}R = 7.294$ (95% CI: 3.001, 17.726)], differentiation degree [$\hat{R}R = 5.150$ (95% CI: 2.119, 12.516)], relative expression level of miR-101 [$\hat{R}R = 4.477$ (95% CI: 1.842, 10.881)], and relative expression of miR-182 [$\hat{R}R = 4.495$ (95% CI: 1.850, 10.925)] were factors affecting postoperative recurrence and metastasis of colorectal cancer patients ($P < 0.05$). The disease-free survival curve of patients with high expression of miR-101 was better than that of patients with low expression ($P < 0.05$). The disease-free survival curve of patients with low expression of miR-182 was better than that of patients with high expression ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of miR-101 and miR-182 in cancer tissues of colorectal cancer patients is related to clinicopathological features and prognosis, and patients with low expression of miR-101 and high expression of miR-182 have a high risk of recurrence and metastasis after treatment.

Keywords: colorectal neoplasms; microRNA-101; microRNA-182; clinicopathology; prognosis

结肠直肠癌是全球第3大常见癌症,也是癌症相关死亡的第2大原因,我国结肠直肠癌发生率为3.1/10万~10.7/10万,其中70%左右为直肠癌^[1-2]。结肠直肠癌症状隐匿,多数患者就诊时已发展至中晚期,根治术仍是目前可能彻底治愈结肠直肠癌的首选治疗方案。虽然目前手术、辅助放化疗等一系列综合医疗措施可增强结肠直肠癌患者抗肿瘤疗效,使患者获得生存收益,但治疗后复发转移造成的病情进展仍是结肠直肠癌患者死亡的主要原因^[3]。临床迫切需要寻找可高效评估结肠直肠癌预后的新靶点指标,以期改善结肠直肠癌患者预后。

近年来,随着对癌症发生、发展中表观遗传学研究的不断深入,从基因领域探寻癌症发生及预后的相关生物学标志物已成为现阶段热门研究项目^[4]。MicroRNA参与人体细胞增殖、分化、凋亡等基因调控过程,与肿瘤细胞生长、迁移、浸润紧密相关^[5]。多项研究证实 microRNA-101(miR-101)、microRNA-182(miR-182)参与宫颈癌、膀胱癌、胃癌等多种癌症的病理过程,且影响癌细胞增殖、凋亡、黏附、迁移、化疗抗性等生物学行为^[6-8]。目前关于结肠直肠癌患者 miR-101、miR-182 表达与临床病理特征及预后的关系尚缺乏报道。本研究通过检测结

直肠癌组织与癌旁组织 miR-101、miR-182 的表达,探讨其与临床病理特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年4月—2018年1月青海省人民医院收治的83例拟行结肠直肠癌根治术患者为研究对象。纳入标准:①符合结肠直肠癌诊断标准^[9];②首次诊疗且行结肠直肠癌根治术;③年龄>18岁;④术后采用标准FOLFOX化疗方案(奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶)。排除标准:①伴传染性疾病、血液系统疾病、免疫缺陷;②重要脏器功能障碍;③伴其他部位恶性肿瘤;④医患沟通障碍;⑤远处转移;⑥伴活动性出血、溃疡、肠穿孔、肠梗阻;⑦术前血栓高度风险、术前行新辅助化疗;⑧伴手术禁忌证,既往有结肠直肠手术史;⑨依从性差、自然失访者。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术及取材 患者行腹腔镜结肠直肠癌根治术,将距肿瘤组织>2cm的组织作为癌旁组织,行快速病理检测。术后根据个体情况行放化疗。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 miR-101、miR-182 表达 结直肠癌组织和癌旁组织在液氮中研碎, 匀浆后使用 QIAGEN RNeasy Mini 试剂盒(日本 TaKaRa 公司)分别提取癌及癌旁组织总 RNA, 分离 miRNA, 逆转录成 cDNA, 行 qRT-PCR, 总反应体系 20 μ L, 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 93 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 53 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 共 40 个循环。以 U6 为内参基因, 绘制熔解曲线。2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 miR-101、miR-182 mRNA 相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	引物序列	长度/ bp
U6	正向: 5'-GCGGCTTGCTCCCGCTCCGG-3'	31
	反向: 5'-GGGGCCCTGCGGCGCGCGGCC-3'	
miR-101	正向: 5'-GCGGCGCTGTATGCGGGCGC-3'	47
	反向: 5'-GGGTGCGGCTTCGCTGGGTTGC-3'	
miR-182	正向: 5'-GCTCGCGGCTTCCGCTGCGG-3'	38
	反向: 5'-GGCGCGGCTCCCGCTCTGGCC-3'	

1.2.3 随访 术后以门诊复查、住院治疗、电话等方式随访 5 年(放化疗期间每周门诊随访 1 次, 直至放化疗结束), 放化疗结束后每个月随访 1 次; 放化疗结束后, 前 2 年复查, 每 3 个月随访 1 次; 统计随访期间的复发转移情况(结直肠镜检查发现肿瘤新发结节和/或肿大淋巴结, 或出现远处转移病灶为复发转移), 出现复发转移则为病情进展并终止随访。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 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; 计数资料以构成比或率(%)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; 影响因素的分析采用多因素 Cox 比例风险模型。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织与癌旁组织 miR-101、miR-182 mRNA 相对表达量比较

癌组织与癌旁组织 miR-101、miR-182 mRNA 相对表达量比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义(P <

0.05)。癌组织 miR-101 mRNA 相对表达量低于癌旁组织; 癌组织 miR-182 mRNA 相对表达量高于癌旁组织。见表 2。

表 2 癌组织与癌旁组织的 miR-101、miR-182 mRNA 相对表达量比较 (n=83, $\bar{x} \pm s$)

组别	miR-101 mRNA	miR-182 mRNA
癌旁组织	1.87 \pm 0.34	1.08 \pm 0.19
癌组织	1.13 \pm 0.21	1.95 \pm 0.36
<i>t</i> 值	16.870	19.471
<i>P</i> 值	0.000	0.000

2.2 不同病理特征结直肠患者癌组织 miR-101、miR-182 mRNA 相对表达量的比较

不同性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤直径、病理类型的结直肠癌患者癌组织 miR-101、miR-182 mRNA 相对表达量比较, 差异均无统计学意义(P > 0.05)。不同分化程度、病理分期、浆膜浸润、淋巴结转移的结直肠癌患者癌组织 miR-101、miR-182 mRNA 相对表达量比较, 差异均有统计学意义(P < 0.05)。低分化、病理分期 III 期、有浆膜浸润、有淋巴结转移的结直肠癌患者癌组织中 miR-101 mRNA 相对表达量分别低于中高分化、病理分期 II 期、无浆膜浸润、无淋巴结转移者(P < 0.05); miR-182 mRNA 相对表达量的比较结果相反(P < 0.05)。见表 3。

2.3 影响结直肠癌患者术后复发转移的因素

截至随访结束, 13 例因失访剔除, 剩余 70 例结直肠癌患者中 49 例无病生存, 21 例复发转移。单因素分析显示, 病理分期、分化程度、浆膜浸润、淋巴结转移、miR-101 表达、miR-182 表达是影响结直肠癌患者复发转移的影响(P < 0.05)(见表 4)。以结直肠癌患者术后是否出现复发转移为因变量(否 = 0, 是 = 1), 以病理分期(II 期 = 0, III 期 = 1)、分化程度(中高分化 = 0, 低分化 = 1)、浆膜浸润(无 = 0, 有 = 1)、淋巴结转移(无 = 0, 有 = 1), 以及 miR-101 和 miR-182 表达(赋值为实际数值)为自变量, 多因素 Cox 比例风险模型分析结果显示: 病理分期[$\hat{R}R = 7.294$ (95% CI: 3.001, 17.726)、分化程度[$\hat{R}R = 5.150$ (95% CI: 2.119, 12.516)]、miR-101[$\hat{R}R = 4.477$ (95% CI: 1.842, 10.881)]、miR-182[$\hat{R}R = 4.495$ (95% CI: 1.850, 10.925)]是影响结直肠癌患者术后复发转移的因素(P < 0.05)。见表 5。

表 3 不同病理特征结直肠癌患者癌组织 miR-101、miR-182 mRNA 相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	miR-101 mRNA	t 值	P 值	miR-182 mRNA	t 值	P 值	临床病理特征	miR-101 mRNA	t 值	P 值	miR-182 mRNA	t 值	P 值
性别							分化程度						
男 (n=43)	1.11 ± 0.18			1.88 ± 0.32			中高分化 (n=51)	1.39 ± 0.21			1.73 ± 0.37		
		1.067	0.289		1.875	0.064	低分化 (n=32)	0.72 ± 0.15	15.695	0.000	2.31 ± 0.42	6.596	0.000
女 (n=40)	1.15 ± 0.16			2.02 ± 0.36			病理分期						
年龄							浆膜浸润						
≥ 60 岁 (n=49)	1.14 ± 0.19	0.492	0.624	1.90 ± 0.31	1.528	0.130	Ⅱ期 (n=36)	1.38 ± 0.22	10.551	0.000	1.53 ± 0.29	11.081	0.000
< 60 (n=34)	1.12 ± 0.17			2.01 ± 0.34			Ⅲ期 (n=47)	0.94 ± 0.16			2.27 ± 0.31		
肿瘤部位							淋巴结转移						
结肠 (n=42)	1.10 ± 0.14	1.745	0.085	1.92 ± 0.36	0.791	0.431	有 (n=38)	0.94 ± 0.18	7.195	0.000	2.23 ± 0.36	6.965	0.000
直肠 (n=41)	1.15 ± 0.12			1.98 ± 0.33			无 (n=45)	1.29 ± 0.25			1.71 ± 0.32		
病理类型							肿瘤直径						
腺癌 (n=69)	1.12 ± 0.18	0.972	0.334	1.94 ± 0.28	0.595	0.554	≥ 4 cm (n=39)	1.14 ± 0.16	0.628	0.532	1.96 ± 0.34	0.289	0.773
其他 (n=14)	1.17 ± 0.15			1.99 ± 0.32			< 4 cm (n=44)	1.12 ± 0.13			1.94 ± 0.29		

表 4 影响结直肠癌患者复发转移的单因素分析

自变量	P 值	OR	95% CI	
			下限	上限
性别	0.429	0.597	0.191	1.823
年龄	0.303	0.802	0.224	2.018
体质量指数	0.441	0.586	0.180	1.776
肿瘤部位	0.309	0.847	0.309	2.341
吸烟史	0.427	0.603	0.206	1.962
饮酒史	0.063	1.391	0.738	3.301
高血压	0.068	1.245	0.687	3.110
糖尿病	0.489	0.510	0.151	1.598
高脂血症	0.501	0.495	0.142	1.519
术前卡氏功能状态评分	0.103	1.212	0.592	3.007
术前癌胚抗原水平	0.069	1.241	0.685	2.952
病理分期	0.000	6.872	4.241	15.984
肿瘤直径	0.491	0.498	0.145	1.567
分化程度	0.000	4.021	2.563	11.099
浆膜浸润	0.000	5.038	3.275	13.259
淋巴结转移	0.000	4.981	3.092	12.925
miR-101 表达	0.000	5.012	3.184	13.007
miR-182 表达	0.000	5.031	3.205	13.148
术后放疗	0.072	1.235	0.611	2.970

2.4 结直肠癌患者癌组织 miR-101、miR-182 的表达与术后复发转移的关系

以癌组织中 miR-101 mRNA 相对表达量的平均值为分界线,将 miR-101 mRNA 相对表达量 > 1.13 计为高表达患者,miR-101 mRNA 相对表达量 ≤ 1.13 计为低表达患者。41 例 miR-101 高表达患者无病生存 34 例,无病生存率为 82.9% (34/41), 29 例 miR-101 低表达患者无病生存 15 例,无病生存率为 51.7% (15/29); miR-101 高表达患者与 miR-101 低表达患者的无病生存率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2=5.045, P=0.025$); miR-101 高表达患者的无病生存率高于低表达患者。见图 1。

以癌组织中 miR-182 相对表达量的平均值为分界线,将 miR-182 mRNA 相对表达量 > 1.95 计为高表达患者,miR-182 mRNA 相对表达量 ≤ 1.95 计为低表达患者。28 例 miR-182 高表达患者无病生存 14 例,无病生存率为 50% (14/28), 42 例 miR-182 低表达患者无病生存 35 例,无病生存率为 83.3% (35/42); miR-182 高表达患者与 miR-182 低表达患者的无病生存率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2=5.625, P=0.018$); miR-182 低表达患者的无病生存率高于高表达患者。见图 2。

表 5 影响结直肠癌患者术后复发转移的多因素 Cox 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	RR	95% CI	
						下限	上限
病理分期	1.987	0.698	8.104	0.000	7.294	3.001	17.726
分化程度	1.639	0.647	6.417	0.000	5.150	2.119	12.516
miR-101	1.499	0.306	23.997	0.000	4.477	1.842	10.881
miR-182	1.503	0.314	22.912	0.000	4.495	1.850	10.925

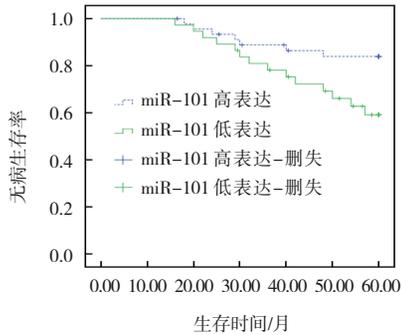


图 1 不同 miR-101 表达的结直肠癌患者的无病生存曲线

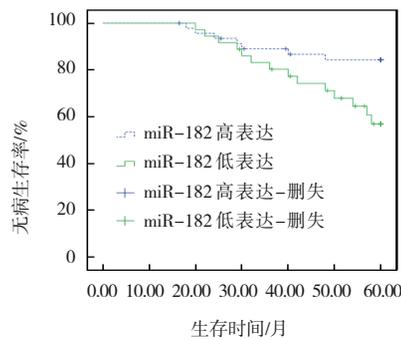


图 2 不同 miR-182 表达的结直肠癌患者的无病生存曲线

3 讨论

结直肠癌是源自大肠上皮黏膜的一种胃肠道癌症,以直肠和直肠、乙状结肠交界处为主要发病位置,早期癌肿仅局限于黏膜及黏膜下层,之后沿肠壁蔓延,并浸润至深层浆膜外,直接向腹腔内播散,或转移至结肠平行淋巴结,沿肠系膜血管侵犯起始部淋巴结,再蔓延至直肠静脉丛后血行转移至肝脏^[10-11]。结直肠癌早期临床症状并不明显,多表现为腹部隐痛、便秘、气胀及贫血,后期则根据癌组织所在位置表现为肠穿孔、局限性脓肿、黄疸、尿血、肠梗阻等^[12]。目前关于结直肠癌的发病机制尚未完全阐明,多认为与 microRNA 异常表达、微卫星 DNA 不稳定、染色体数量结构改变及岛甲基化等遗传因素相关^[13]。癌细胞的复发转移涉及癌细胞浸

润、入侵血管、增殖分化等一系列病理生理过程, microRNA 是调节基因表达的表观遗传机制,其表达变化可作为恶性肿瘤诊断、预后评估的高效生物标志物。

本研究结果显示,癌组织中 miR-101 mRNA 相对表达量低于癌旁组织, miR-182 mRNA 相对表达量高于癌旁组织,提示结直肠癌患者存在 miR-101、miR-182 异常表达现象。本研究还发现结直肠癌组织中 miR-101、miR-182 表达与患者病情相关的病理参数有关。MicroRNA 可通过碱基配对与靶基因结合,转录后可调节多个基因的表达使靶基因降解或抑制靶基因翻译。MicroRNA 能够通过识别目标 mRNA 的 3'-非翻译区末端的非必要互补序列来与许多基因结合,控制基因表达并影响细胞代谢、增殖、DNA 修复和细胞凋亡等过程。MicroRNA 属于抑癌分子,具有 2 个前体,分别位于 1 号与 9 号染色体上,其成熟序列表现出高保守状态, miR-101 通过调节表皮生长因子受体/丝裂原活化蛋白激酶激酶/细胞外信号调节激酶信号通路阻止癌细胞侵袭。SYLLAIOS 等^[14]研究显示, miR-101 在食管癌和胃癌中异常低表达。HUANG 等^[15]研究显示, miR-101 通过调控 zeste 同系物 2 抑制结肠癌细胞迁移。肿瘤相关巨噬细胞的表型转换介导肿瘤细胞免疫逃逸, miR-182 可通过调节 TLR4/NF κ B 信号以驱动肿瘤相关巨噬细胞极化, miR-182 还可以诱导调节性 T 细胞分化,直接靶向 TLR4 并抑制下游 NF κ B 信号以调节巨噬细胞极化,因此 miR-182 在癌细胞和肿瘤微环境中发挥多种作用。MA 等^[16]研究指出, miR-182 基因座普遍染色体扩增,其在肿瘤患者中表达上调, miR-182 高表达也与乳腺癌细胞复发转移风险高、患者生存期短相关,抑制 miR-182 可靶向重编程肿瘤相关巨噬细胞表达,可抑制癌细胞进展。

本研究 Cox 回归分析结果显示:病理分期、分化程度、miR-101 mRNA、miR-182 mRNA 是影响结直

肠癌患者术后复发转移的因素,提示并印证结直肠癌患者癌组织中 miR-101、miR-182 表达与其预后相关,癌组织中 miR-101、miR-182 表达作为结直肠癌患者潜在的预后标志物具有一定价值。高侵袭性及高转移性是结直肠癌主要特征,亦是其预后不佳的主要原因之一,其是一个多阶段、多步骤的复杂过程,受多个因素影响,其中肿瘤细胞外基质异常被认为是其重要机制之一^[17]。细胞外基质是限制肿瘤生长的一道天然屏障,可黏附肿瘤细胞使之无法远端转移,miR-182 则可促进肿瘤细胞分泌多种基质金属蛋白酶,并降解其基质与基底膜,诱导细胞转移。SOUZA 等^[18]认为,抑制 miR-182 表达可下调细胞基质金属蛋白酶及血管内皮生长因子,进而抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭。miR-101 高表达患者的无病生存率高于低表达患者,miR-182 低表达患者的无病生存率高于高表达患者,再次印证结直肠癌患者癌组织中 miR-101、miR-182 表达与其预后有关。

综上所述,结直肠癌患者癌组织中 miR-101、miR-182 表达与临床病理特征及预后有关,miR-101 低表达、miR-182 高表达患者治疗后复发转移风险高。miR-101、miR-182 作为潜在结直肠癌预后标志物和治疗靶点具有一定价值。miR-101、miR-182 在结直肠癌发病中的具体作用机制将作为笔者下一步研究重点,后期仍需要更多基础与临床研究成果完善研究。

参 考 文 献 :

- [1] SHAH S C, ITZKOWITZ S H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 715-730.e3.
- [2] CIARDIELLO F, CIARDIELLO D, MARTINI G, et al. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(4): 372-401.
- [3] GANESH K. Optimizing immunotherapy for colorectal cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(2): 93-94.
- [4] GUNEL N S, BIRDEN N, KURT C C, et al. Effect of valproic acid on miRNAs affecting histone deacetylase in a model of anaplastic thyroid cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(8): 6085-6091.
- [5] YAMADA N O, SENDA T. Circulating microRNA-92a-3p in colorectal cancer: a review[J]. *Med Mol Morphol*, 2021, 54(3): 193-202.
- [6] 木叶斯尔·买买提, 聂磊, 徐梦伟, 等. 宫颈癌患者血清中 miR-101 的表达及其通过 Rac1 调控宫颈癌细胞丝状伪足的形成[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(7): 783-788.
- [7] YU X Y, MA C Q, SHENG Y H. circRNA CRIM1 regulates the migration and invasion of bladder cancer by targeting miR182/Foxo3a axis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(6): 1195-1203.
- [8] 刘强, 孙少明, 王文俊. miR-101-3p 在胃癌中的表达及其靶向 STC-1 基因调控 PI3K/AKT 信号通路对癌细胞侵袭转移和血管生成的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(12): 1223-1231.
- [9] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014 年, 北京)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32(6): 341-360.
- [10] 王硕, 杨其贤, 殷旭薇, 等. RasGRF1 在结直肠癌细胞中的表达及其对癌细胞生物学行为的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(6): 44-48.
- [11] OKAMOTO T. Malignant biliary obstruction due to metastatic non-hepato-pancreato-biliary cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(10): 985-1008.
- [12] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会, 等. 中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识[J]. *中华消化内镜杂志*, 2022, 39(1): 1-18.
- [13] PATEL S G, KARLITZ J J, YEN T, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 262-274.
- [14] SYLLAIOS A, SAKELLARIOU S, GARMPIIS N, et al. The role of miR-101 in esophageal and gastric cancer[J]. *Per Med*, 2021, 18(5): 491-499.
- [15] HUANG Z R, WU X M, LI J. miR-101 suppresses colon cancer cell migration through the regulation of EZH2[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2021, 113(4): 255-260.
- [16] MA C X, HE D S, TIAN P, et al. miR-182 targeting reprograms tumor-associated macrophages and limits breast cancer progression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(6): e2114006119.
- [17] TAN T, HIROKAWA Y, CLARKE J, et al. Low-viscosity matrix suspension culture for human colorectal epithelial organoids and tumoroids[J]. *Bio Protoc*, 2022, 12(8): e4394.
- [18] SOUZA M F, CÓLUS I M S, FONSECA A S, et al. MiR-182-5p modulates prostate cancer aggressive phenotypes by targeting EMT associated pathways[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2): 187.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 刘显妮, 张兰兰, 戴婷丽, 等. 结直肠癌患者 microRNA-101、microRNA-182 表达与病理特征及预后的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(13): 1-6.

Cite this article as: LIU X N, ZHANG L L, DAI T L, et al. Relationship of microRNA-101 and microRNA-182 expression with pathological features and prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(13): 1-6.