

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.12.017

非小细胞肺癌患者血清 miR-146a、miR-141 的表达及临床意义 *

王湘芸 陈 杨 施晓倩 靳 钰 方 正[△]

(上海长征医院呼吸与危重症学科 上海 210003)

摘要 目的:研究非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清微小 RNA-146a(miR-146a)、miR-141 的表达及临床意义。**方法:**选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月我院收治的 106 例 NSCLC 患者记为 NSCLC 组,另选取同期于我院进行体检的 40 例健康体检者记为健康对照组。采用荧光实时定量 PCR(qRT-PCR)检测两组血清 miR-146a、miR-141 的表达水平,分析 NSCLC 患者血清 miR-146a、miR-141 表达水平与临床病理参数的关系,比较血清 miR-146a、miR-141 单一诊断及联合诊断 NSCLC 的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度。**结果:**NSCLC 组患者的血清 miR-146a、miR-141 表达水平高于健康对照组($P<0.05$)。NSCLC 患者血清 miR-146a 表达水平与病理分期有关($P<0.05$),与年龄、性别、吸烟史、病理类型、病理分级、肿瘤直径及是否伴有淋巴结转移无关($P>0.05$)。NSCLC 患者血清 miR-141 表达水平与病理分期、病理分级及是否伴有淋巴结转移有关($P<0.05$),与年龄、性别、吸烟史、病理类型、肿瘤直径无关($P>0.05$)。血清 miR-146a、miR-141 单一诊断及两者联合诊断 NSCLC 的 AUC 分别为 0.841、0.772、0.921,敏感度分别为 85.1%、80.5%、93.5%,特异度分别为 84.2%、75.3%、89.8%。**结论:**NSCLC 患者血清 miR-146a、miR-141 表达水平升高,且与部分临床病理参数有关,两者联合检测对 NSCLC 诊断具有较高的诊断价值。

关键词:非小细胞肺癌;miR-146a;miR-141;临床意义

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)12-2283-04

Expression and Clinical Significance of Serum miR-146a and miR-141 in Patients with Non-small Cell Lung Cancer*

WANG Xiang-yun, CHEN Yang, SHI Xiao-qian, JIN Yu, FANG Zheng[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai, 210003, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression and clinical significance of serum microRNA-146a (miR-146a) and miR-141 in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 106 cases of NSCLC who were treated in our hospital from January 2015 to January 2018 were recorded as NSCLC group, another 40 healthy persons who were examined in our hospital during the same period were recorded as healthy control group. Fluorescence real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression levels of miR-146a and miR-141 in two groups. The relationship between serum miR-146a and miR-141 expression and clinicopathological parameters in NSCLC patients was analyzed. Comparison of the area under curve (AUC), sensitivity and specificity of serum miR-146a and miR-141 for single and combined diagnosis of NSCLC. **Results:** The serum levels of miR-146a and miR-141 in the NSCLC group were significantly higher than those in the healthy control group ($P<0.05$). The level of serum miR-146a in patients with NSCLC was related to pathological stage ($P<0.05$). It was not related to age, sex, smoking history, pathological type, pathological grade, tumor diameter and lymph node metastasis ($P>0.05$). The expression level of serum miR-141 in NSCLC patients was related to pathological stage, pathological grade and lymph node metastasis ($P<0.05$). It was not related to age, sex, smoking history, pathological type and tumor diameter($P>0.05$). The AUC of serum miR-146a and miR-141 and the combined diagnosis of NSCLC were 0.841, 0.772 and 0.921 respectively. The sensitivity were 85.1%, 80.5% and 93.5% respectively. The specificity were 84.2%, 75.3% and 89.8% respectively. **Conclusion:** The expression level of miR-146a and miR-141 increased in NSCLC patients, it is related to some clinicopathological parameters. The combined detection of these two methods has high diagnostic value for NSCLC diagnosis.

Key words: Non-small cell lung cancer; miR-146a; miR-141; Clinical significance

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)12-2283-04

前言

肺癌是一种发病率和病死率均较高的恶性肿瘤,我国肺癌发病率为 5.88/万,并且有逐年增高的趋势,且 5 年生存率仅为

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81602618)

作者简介:王湘芸(1981-),女,博士,主治医师,从事肺癌方面的研究,E-mail: miss_wang86@sina.com

△ 通讯作者:方正(1965-),男,硕士,副主任医师,从事肺癌方面的研究,E-mail: fzczy@163.com

(收稿日期:2018-11-23 接受日期:2018-12-18)

20.99%,预后较差^[1]。非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的类型,目前临床上尚缺乏敏感度和特异度较高的 NSCLC 早期筛查手段,以致 NSCLC 患者被发现时多为晚期,并已出现远处转移^[2]。近年来研究表明,肿瘤患者血液中的循环肿瘤标志物,如 DNA、RNA、蛋白质及外泌体等均存在异常改变,其有助于肿瘤早期诊断、治疗方式选择及观察随访等,具有重要的临床意义^[3]。微小 RNA(micro RNAs)是一类由 18~25 个核苷酸组成的小型内源非编码 RNA,其参与了细胞分化、细胞周期和凋亡调控。近年来研究表明,miR-141 可通过对靶基因表观遗传学修饰,进而调节前列腺癌肿瘤细胞的增殖、浸润及转移^[4]。既往研究也显示,胃癌患者 miR-146a 能与原癌基因启动子区结合,从而可以抑制原癌基因的表达,发挥抑制肿瘤细胞增殖、转移的作用^[5]。另外有研究表明,在肿瘤患者免疫细胞中 miR-146a、miR-141 均具有负性调控某些炎症因子表达的作用^[6,7]。本研究通过检测 NSCLC 患者血清 miR-146a、miR-141 表达水平,并分析其与 NSCLC 患者临床病理参数之间的关系及两者联合诊断的价值,以初步探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月我院收治的 106 例 NSCLC 患者记为 NSCLC 组,纳入标准:(1)NSCLC 患者均经病理诊断确诊;(2)符合原发性 NSCLC 的诊断;(3)无严重心肝肾功能障碍;(4)不伴有其它恶性肿瘤及急性传染病。排除标准:(1)合并心脑血管疾病者;(2)合并传染性疾病者;(3)有精神疾病病史或药物滥用史者。NSCLC 组患者年龄 34~71 岁,平均年龄(58.21±7.34)岁,男性 71 例,女性 35 例;病理类型:腺癌 68 例,鳞癌 38 例;病理分期:I 期 21 例,II 期 27 例,III 期 32 例,IV 期 26 例;病理分级:高中分化 71 例,低分化 35 例;吸烟史:有吸烟史者 60 例,无吸烟史者 46 例;淋巴结转移:有淋巴结转移者 65 例,无淋巴结转移者 41 例;肿瘤直径:>3 cm 者 66 例,≤3 cm 者 40 例。另选择同期于我院进行健康体检的 40 例健康志愿者作为健康对照组。健康对照组受试者年龄 35~70 岁,平均年龄(57.63±6.15)岁,男性 27 例,女性 13 例。NSCLC 组与健康对照组在年龄、性别之间比较无明显差异($P>0.05$)。所有研究对象对本研究知情同意并签署同意书,且本研究已获我院伦理委员会通过。

1.2 实验方法

采集所有研究对象(NSCLC 组入院时采集,健康对照组于体检时采集)清晨空腹静脉血 3 mL,置于枸橼酸钠抗凝管中,4℃下,转速 3000 r/min,离心 10 min 后取上清液,置于-80℃冰箱保存。血清 miRNA 严格按照 miRNeasy Mini 试剂盒说明书(德国 Qiagen 公司)提取,而后将提取的 RNA 置于-80℃冰箱保存。以总 RNA 5 μL 为模板,用 Taq Man MicroRNA Reverse Transcription 试剂盒(购自 ABI 公司)进行逆转录合成 cDNA。总反应体系为 15 μL,反应条件如下:16℃ 30 min,42℃ 30 min,85℃ 5 min。miR-141 的正向引物序列为:5'-GCGGCTCGAG-CATTGGGCTTGTCTTATC-3',反向引物序列为:5'-AAT-GCGGCCGCCAGACTTTTCCCTTACTTT-3'。miR-146a 的正向

引物序列为:5'-GCGAGGTCAAGTCACTAGTGGT-3',反向引物序列为:5'-CGAGAAGCTTGCATCACCAGAGAACG-3'。内参基因 U6 上游序列为:5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3',下游序列为:3'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-5'。以 cDNA 为模板,采用 SYBR Green PCR Master Mix 进行实时荧光定量 PCR(real-time quantitative PCR)扩增。扩增条件为 95℃ 10 min,95℃ 45 s,58℃ 20 s,40 个循环。以 U6 为内参照,计算 miR-NA-141 的相对定量表达水平($\Delta Ct=Ct_{miRNA-141}-Ct_{U6}$)以及 miR-146a 的相对定量表达水平($\Delta Ct=Ct_{miR-146a}-Ct_{U6}$)。

1.3 观察指标

比较 NSCLC 组与健康对照组血清 miR-146a、miR-141 的表达水平,分析 NSCLC 患者血清 miR-146a、miR-141 表达水平与临床病理参数的关系,并比较血清 miR-146a、miR-141 单一诊断及联合诊断 NSCLC 的接收者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(Area under curve, AUC)、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析。观测数据中的计数资料以例数及率表示,组/层间比较采用卡方检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,均通过正态性检验,组/层间比较采用两独立样本 t 检验。有关指标对 NSCLC 中的诊断价值的分析,采用 ROC 曲线分析法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 组与健康对照组血清 miR-146a、miR-141 表达水平比较

NSCLC 组与健康对照组血清 miR-146a 的相对表达量分别为 2.64 ± 1.53 、 1.10 ± 0.32 ,血清 miR-141 的相对表达量分别为 2.52 ± 0.43 、 1.00 ± 0.22 ,NSCLC 组血清 miR-146a、miR-141 的相对表达量高于健康对照组($t=6.301$ 、 21.297 , $P=0.000$ 、 0.000)。

2.2 NSCLC 患者 miR-146a、miR-141 表达水平与临床病理参数的关系

NSCLC 患者血清 miR-146a 与年龄、性别、吸烟史、病理类型、病理分级、肿瘤直径及是否伴有淋巴结转移无关($P>0.05$),与病理分期有关($P<0.05$),病理分期为 III~IV 期的患者血清 miR-146a 水平高于病理分期为 I~II 期患者($P<0.05$)。血清 miR-141 表达水平与年龄、性别、吸烟史、病理类型、肿瘤直径无关($P>0.05$),与病理分期、病理分级及是否伴有淋巴结转移有关($P<0.05$),病理分期为 III~IV 期、低分化、有淋巴结转移的患者血清 miR-141 水平高于病理分期为 I~II 期、高中分化、无淋巴结转移的患者($P<0.05$)。见表 1。

2.3 血清 miR-146a、miR-141 在 NSCLC 中的诊断价值比较

血清 miR-146a、miR-141 单一诊断及两者联合诊断 NSCLC 的 AUC 分别为 0.841、0.772、0.921,敏感度分别为 85.1%、80.5%、93.5%,特异度分别为 84.2%、75.3%、89.8%,阳性预测值分别为 88.5%、84.2%、87.3%,阴性预测值分别为 85.2%、80.4%、89.5%。与单个指标诊断相比,两者联合诊断具有较高的敏感度与特异度。见表 2。

表 1 NSCLC 患者血清 miR-146a、miR-141 表达水平与临床病理参数的关系

Table 1 Relationship between serum miR-146a and miR-141 expression and clinicopathological parameters in NSCLC patients

Parameters		n	miR-146a	t	P	miR-141	t	P
Age (years)	≤ 60	43	2.48± 1.40	1.025	0.308	2.46± 0.40	0.732	0.465
	>60	63	2.76± 1.75			2.61± 0.57		
Sexes	Male	71	2.68± 1.52	0.589	0.557	2.57± 0.63	0.824	0.411
	Female	35	2.65± 1.46			2.41± 0.87		
Smoking history	Yes	60	2.61± 1.50	0.527	0.599	2.57± 0.68	0.607	0.545
	No	46	2.70± 1.73			2.45± 0.56		
Pathological type	Adenocarcinoma	68	2.67± 1.56	0.754	0.452	2.50± 0.49	0.750	0.454
	Squamous cell carcinoma	38	2.62± 1.23			2.55± 0.47		
Pathological stage	I ~ II	48	2.01± 0.83	2.274	0.025	1.92± 0.43	2.354	0.020
	III ~ IV	58	3.20± 1.53			3.01± 0.75		
Pathological grade	High and middle differentiated	71	2.65± 1.35	0.807	0.421	2.31± 0.48	2.125	0.035
	Poorly differentiated	35	2.63± 1.49			2.94± 0.84		
Lymph node metastasis	Yes	65	2.66± 1.90	0.635	0.526	3.01± 0.70	2.420	0.017
	No	41	2.62± 1.67			1.74± 0.68		
Tumor diameter (cm)	>3	66	2.62± 1.37	0.620	0.536	2.60± 0.64	0.458	0.647
	≤ 3	40	2.69± 1.79			2.39± 0.50		

表 2 血清 miR-146a、miR-141 在 NSCLC 中的诊断价值比较

Table 2 Diagnostic value of serum miR-146a and miR-141 in NSCLC

Indexes	AUC(95%CI)	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Positive predictive value(%)	Negative predictive value(%)
miR-146a	0.841(0.801~0.951)	85.1	84.2	88.5	85.2
miR-141	0.772(0.647~0.875)	80.5	75.3	84.2	80.4
Joint detection	0.921(0.850~0.987)	93.5	89.8	87.3	89.5

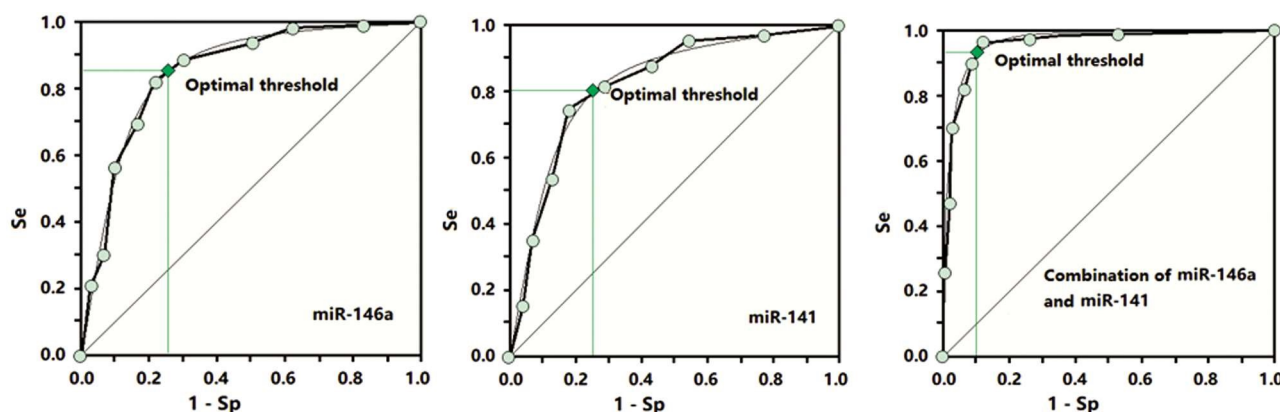


图 1 血清 miR-146a、miR-141 及其联合应用在 NSCLC 中诊断价值的 ROC 分析曲线

Fig.1 ROC analysis curve of serum microRNA-146a, microRNA-141 and their combined diagnostic value in NSCLC

3 讨论

近年来研究发现许多 miRNA 变化参与了调节多条肿瘤细胞信号转导通路,如 notch 信号转导通路、mTOR 信号转导通路等,与肿瘤细胞增殖、凋亡、浸润转移等恶性生物学行为密切相关。miRNA 可以与靶基因 3'UTR 区域的特定靶点结合,从而改变靶基因 mRNA 的生物稳定性,诱导 mRNA 降解;同时也可直接抑制靶基因 mRNA 的翻译过程,引起下游细胞信号传

导分子表达异常,从而参与炎症、免疫、代谢及肿瘤等多个病理生理过程^[8]。研究表明,在前列腺癌^[9]、结直肠癌^[10]、乳腺癌^[11]和鼻咽癌^[12]等多种肿瘤患者血清中均存在 miR-141、miR-146a 异常表达现象,因此联合多种循环 miRNA 有可能成为早期无创诊断肿瘤的生物标志^[13,14]。

miR-146a 在乳腺癌、胰腺癌和胃癌中表达下调^[15-17],而在黑色素瘤、宫颈癌中表达上调^[18,19],但目前在 NSCLC 中的表达尚不明确。本研究,NSCLC 组患者血清 miR-146a 的相对表

达量高于健康对照组,与以往报道一致^[20]。有研究表明,miR-146a能与靶基因MIF结合并抑制其表达,MIF的编码蛋白是T淋巴细胞分泌的一种细胞因子,能够抑制肿瘤组织中巨噬细胞的招募、迁徙及浸润,从而抑制巨噬细胞功能,进而促进肿瘤的发展^[21]。尚有研究表明,miR-146a能够影响JNK2基因表达,从而参与调控NSCLC肿瘤细胞的增殖、凋亡等过程^[22]。本研究发现,NSCLC患者的血清miR-146a水平与病理分期有关,与年龄、性别、吸烟史、病理类型、病理分级、肿瘤直径及是否伴有淋巴结转移无关,且病理分期越高者的miR-146a水平越高,表明miR-146a可能在NSCLC中起到促癌基因的作用。本研究中,NSCLC组患者血清miR-141的相对表达量高于健康对照组,与以往报道一致^[23]。有体外及体内实验研究表明,NSCLC患者中miR-141高表达,miR-141能促进肿瘤细胞G₁/S期转换,进而促进肿瘤细胞增殖,其具体作用机制是miR-141能结合到PHLPP1和PHLPP2基因3'UTR区域,并抑制基因表达,PHLPP1和PHLPP2编码蛋白可以使AKT去磷酸化,从而抑制PI3K/AKT信号通路,进而抑制肿瘤细胞的增殖、转移等^[24]。miR-141可与长链非编码RNA(LncRNA)XIST相互结合,可以增加转化生长因子 β 的表达,从而促进NSCLC发生上皮间质转化^[25]。LncRNA MIR22G可通过抑制miR-141-3p表达以促进DAPK1基因表达,进而促进肿瘤细胞增殖^[26]。本研究结果显示,血清miR-141表达水平与病理分期、病理分级及是否伴有淋巴结转移有关,而与年龄、性别、吸烟史、病理类型、肿瘤直径无关,病理分期为III~IV分期、低分化及有淋巴结转移患者血清miR-141表达水平高于病理分期为I~II期、高中分化及无淋巴结转移患者,与以往报道一致^[27]。分析其机制可能与较高分期、低分化及伴有淋巴结转移患者的肿瘤负荷较大有关,肿瘤负荷较大的患者可能会有更多的miR-141释放入血液循环,进而使得miR-141呈高表达。由于miR-146a、miR-141参与了NSCLC的发生发展过程,因而有可能成为NSCLC新的诊断和治疗的生物学标志。近年来研究表明,单一miRNA作为诊断指标的敏感度与特异度较低,而多种miRNA联合检测具有较高的诊断价值^[28-30]。本研究中,进一步探讨二者联合诊断在NSCLC诊断中的价值,结果表明血清miR-146a、miR-141联合诊断NSCLC的AUC高于任一单个指标的AUC,并且与单个指标诊断相比,联合诊断具有更高的敏感度与特异度,分别为93.5%,89.8%。然而本研究样本量较少,并且两者联合检测对NSCLC每种病理亚型的诊断价值尚不明确,均有待进一步深入研究。

综上所述,NSCLC患者血清miR-146a、miR-141表达水平升高,并与患者部分临床病理参数相关,两者联合检测具有较高的敏感度和特异度,因而两者联合检测有可能成为诊断、治疗NSCLC的新的生物学标志。

参考文献(References)

- [1] 施博文,乔文亮,韩玉栋,等.非小细胞肺癌免疫治疗的研究进展[J].现代生物医学进展,2016,16(20):3969-3973
- [2] Hung WY, Chang JH, Cheng Y, et al. Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2 Retards Non-Small Cell Lung Cancer Progression Through Antagonizing MET and EGFR Activities [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(1): 337-355
- [3] Du Q, Yu R, Wang H, et al. Significance of tumor-associated autoantibodies in the early diagnosis of lung cancer[J]. Clin Respir J, 2018, 12(6): 2020-2028
- [4] Lynch SM, O'Neill KM, McKenna MM, et al. Regulation of miR-200c and miR-141 by Methylation in Prostate Cancer[J]. Prostate, 2016, 76(13): 1146-1159
- [5] Shomali N, Mansoori B, Mohammadi A, et al. MiR-146a functions as a small silent player in gastric cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96(13): 238-245
- [6] 王丽萍,郭雪琪,闫勇勇,等.miR-146a在口腔鳞癌组织及细胞中的表达及功能研究[J].口腔医学研究,2017,33(11):1204-1208
- [7] Kim MK, Moon YA, Song CK, et al. Tumor-suppressing miR-141 gene complex-loaded tissue-adhesive glue for the locoregional treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Theranostics, 2018, 8(14): 3891-3901
- [8] Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing[J]. Nat Rev Genet, 2015, 16(7): 421-433
- [9] Lynch SM, O'Neill KM, McKenna MM, et al. Regulation of miR-200c and miR-141 by Methylation in Prostate Cancer[J]. Prostate, 2016, 76(13): 1146-1159
- [10] Long ZH, Bai ZG, Song JN, et al. miR-141 Inhibits Proliferation and Migration of Colorectal Cancer SW480 Cells [J]. Anticancer Res, 2017, 37(8): 4345-4352
- [11] Li P, Xu T, Zhou X, et al. Downregulation of miRNA-141 in breast cancer cells is associated with cell migration and invasion: involvement of ANP32E targeting[J]. Cancer Med, 2017, 6(3): 662-672
- [12] Liu F, Wang W, Li S, et al. MicroRNA 141 represses nasopharyngeal carcinoma growth through inhibiting BMI1 [J]. Oncol Lett, 2018, 16(5): 6479-6487
- [13] Kachakova D, Mitkova A, Popov E, et al. Combinations of serum prostate-specific antigen and plasma expression levels of let-7c, miR-30c, miR-141, and miR-375 as potential better diagnostic biomarkers for prostate cancer [J]. DNA Cell Biol, 2015, 34(3): 189-200
- [14] Wang C, Guan S, Liu F, et al. Prognostic and diagnostic potential of miR-146a in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. Br J Cancer, 2016, 114(3): 290-297
- [15] Zavala V, Pérez-Moreno E, Tapia T, et al. miR-146a and miR-638 in BRCA1-deficient triple negative breast cancer tumors, as potential biomarkers for improved overall survival [J]. Cancer Biomark, 2016, 16(1): 99-107
- [16] Ali S, Ahmad A, Aboukameel A, et al. Deregulation of miR-146a expression in a mouse model of pancreatic cancer affecting EGFR signaling[J]. Cancer Lett, 2014, 351(1): 134-142
- [17] Soleimani A, Ghanadi K, Noormohammadi Z, et al. The correlation between miR-146a C/G polymorphism and UHRF1 gene expression level in gastric tumor[J]. J Dig Dis, 2016, 17(3): 169-74
- [18] Pu W, Shang Y, Shao Q, et al. miR-146a promotes cell migration and invasion in melanoma by directly targeting SMAD4 [J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 7111-7117
- [19] Sathyanarayanan A, Chandrasekaran KS, Karunakaran D. microRNA-146a inhibits proliferation, migration and invasion of human cervical and colorectal cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 480(4): 528-533

- 109-110, 112
- [15] 黄真, 李明. 发育中婴幼儿的运动评估—Alberta 婴儿运动量表[M]. 北京: 北京大学出版社, 2009: 163-166
- [16] Yildirim ZH, Aydinli N, Ekici B, et al. Can Alberta infant motor scale and milani comparetti motor development screening test be rapid alternatives to Bayley Scales of Infant Development- II at high-risk infants [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2012, 15(3): 196-199
- [17] 王柏林, 蒋晓宏. 早期综合康复治疗对高危儿智能及精神运动发育的影响观察[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(16): 2185-2186
- [18] Chen YP, Kang LJ, Chuang TY, et al. Use of virtual re-ality to improve upper-extremity control in children with cerebral palsy: a single-subject design[J]. Phys-ical Therapy, 2014, (10): 741-743
- [19] 徐开寿, 麦坚凝, 何璐, 等. 不同出生体重脑瘫高危儿婴儿期粗大与精细运动技能发育特征及其相关性研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(7): 604-606
- [20] Kari Anne I. Evensen Predictive value of early motor evaluation in preterm very low birth weight and term small for gestational age children Early Human Development [J]. Annals of Tropical Paediatrics, 2014, (6): 83-86
- [21] Cromwell EA, Dube Q, Cole SR, et al. Validity of US norms for the Bayley Scales of Infant Development-III in Malawian children[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2014, 18(2): 223-230
- [22] Lee SY, Chow CB, Ma PY, et al. Gross motor skills of premature very low-birth weight Chinese children [J]. Annals of Tropical Paediatrics, 2014, (7): 84-86
- [23] 霍洪亮, 顾琴, 师晓燕, 等. Alberta 评分联合婴幼儿语言评定量表在脑性瘫痪患儿康复训练中的应用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(23): 1825-1827
- [24] 程冰梅, 肖华, 何璐, 等. Alberta 婴儿运动量表与 Gesell 发育量表在高危儿运动评估中的一致性[J]. 广东医学, 2017, 38(20): 3158-3159
- [25] Albuquerque PL, Mqf G, LimaMC, et al. Concurrent validity of the Alberta Infant Motor Scale to detect delayed gross motor development in preterm infants: A comparative study with the Bayley III[J]. Developmental Neurorehabilitation, 2017, 21(01): 134-135
- [26] 牛文静. 全身运动质量评估在早产脑损伤高危儿发育结局预测中的临床应用[J]. 中国保健营养, 2016, 26(18): 126-127
- [27] PiperMC, DarrahJ. 发育中婴儿的运动评估: Alberta 婴儿运动量表 [M]. 黄真, 李明主译. 北京: 北京大学医学出版社, 2009
- [28] 席冰玉, 吴卫红, 邹丽萍. 早产儿早期两种神经系统评估方法的比较[J]. 中国康复医学理论与实践, 2010, 16(7): 605-607
- [29] Deroma L, Bin M, Tognin V, et al. Interrater reliability of the Bayley III test in the Italian Northern-Adriatic Cohort II [J]. Epidemiol Prev, 2013, 37(4-5): 297-302
- [30] Harris SR, Backman CL, Mayson TA. Comparative predictive validity of the Harris Infant Neuromotor Test and the Alberta Infant Motor Scale[J]. Dev Med Child Neurol, 2010, 52(5): 462-467

(上接第 2286 页)

- [20] 高永彩, 李强, 谢灿果, 等. 非小细胞肺癌患者血清微小 RNA-146a 水平及其临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(2): 132-136
- [21] Wang WM, Liu JC. Effect and molecular mechanism of mir-146a on proliferation of lung cancer cells by targeting and regulating MIF gene[J]. Asian Pac J Trop Med, 2016, 9(8): 806-811
- [22] Pang L, Lu J, Huang J, et al. Upregulation of miR-146a increases cisplatin sensitivity of the non-small cell lung cancer A549 cell line by targeting JNK-2[J]. Oncol Lett, 2017, 14(6): 7745-7752
- [23] Fu WF, Chen WB, Dai L, et al. Inhibition of miR-141 reverses cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells via upregulation of programmed cell death protein 4 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(12): 2565-2572
- [24] Mei Z, He Y, Feng J, et al. MicroRNA-141 promotes the proliferation of non-small cell lung cancer cells by regulating expression of PHLPP1 and PHLPP2[J]. FEBS Lett, 2014, 588(17): 3055-3061
- [25] Li C, Wan L, Liu Z, et al. Long non-coding RNA XIST promotes TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition by regulating miR-367/141-ZEB2 axis in non-small-cell lung cancer [J]. Cancer Lett, 2018, 41(8): 185-195
- [26] Cui Z, An X, Li J, et al. LncRNA MIR22HG negatively regulates miR-141-3p to enhance DAPK1 expression and inhibits endometrial carcinoma cells proliferation [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 10(4): 223-228
- [27] 林文科, 吴吉芳, 郑志昂. 非小细胞肺癌患者血清 miR-141 及 miR-224 的表达及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2): 46-50
- [28] 张伟, 张燕, 刘伟良, 等. 血清 miR-141 和 miR-145 联合检测非小细胞肺癌[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(4): 585-588
- [29] 李芳琼, 刘波, 刘丹, 等. 联合检测非小细胞肺癌患者支气管肺泡灌洗液中 miR-205 和 miR-21 对肺癌诊断价值 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(12): 1419-1421, 1425
- [30] Ahmed Ismail, Ahmed I, Abulsoud, et al. Diagnostic significance of miR-639 and miR-10b in breast cancer patients[J]. Meta Gene, 2018, 12: 2214-5400