

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.03.016

胃癌组织 miR-203、miR-4317 的表达及临床意义*

王晓芳 徐新宇 许里 钱冰 高玲

(江苏省肿瘤医院病理科 江苏 南京 210009)

摘要 目的:探讨胃癌组织中微小核糖核酸(miR)-203、miR-4317 的表达情况及其临床意义。**方法:**选择 2014 年 1 月至 2016 年 12 月我院收治的胃癌患者 92 例,应用实时定量荧光 PCR(qRT-PCR)检测患者胃癌组织及其相应癌旁组织中 miR-203、miR-4317 的表达情况,分析 miR-203、miR-4317 表达与胃癌患者临床病理参数的关系,所有患者随访 3 年,根据 miR-203、miR-4317 在胃癌组织中的中位表达量将患者分为 miR-203 高表达组(49 例)、miR-203 低表达组(43 例)、miR-4317 高表达组(51 例)、miR-4317 低表达组(41 例)。分析 miR-203、miR-4317 与预后的关系及预后的影响因素。**结果:**胃癌组织中 miR-203、miR-4317 相对表达量显著低于癌旁组织($P<0.05$)。不同性别、年龄、肿瘤大小胃癌患者胃癌组织中 miR-203、miR-4317 相对表达量比较无统计学差异($P>0.05$),中低分化、TNM 分期为 III~IV 期、有淋巴结转移胃癌患者胃癌组织中 miR-203、miR-4317 相对表达量显著低于高分化、TNM 分期为 I~II 期、无淋巴结转移胃癌患者($P<0.05$)。miR-203 高表达组 3 年生存率显著高于 miR-203 低表达组($P<0.05$),miR-4317 高表达组 3 年生存率显著高于 miR-4317 低表达组($P<0.05$)。COX 多因素分析显示,中低分化、TNM 分期为 III~IV 期、有淋巴结转移、miR-203 低表达、miR-4317 低表达是影响胃癌患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论:**胃癌组织中 miR-203、miR-4317 异常低表达,其水平与胃癌预后密切相关,且胃癌患者预后与分化程度、临床分期、淋巴结转移等相关。

关键词:胃癌;miR-203;miR-4317;生存率;预后;危险因素

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)03-480-05

Expression and Clinical Significance of miR-203 and miR-4317 in Gastric Cancer*

WANG Xiao-fang, XU Xin-yu, XU Li, QIAN Bing, GAO Ling

(Department of Pathology, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210009, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinical significance of MicroRNA (miR)-203 and miR-4317 in gastric cancer. **Methods:** 92 cases of gastric cancer in our hospital from January 2014 to December 2016 were selected. The expression of miR-203 and miR-4317 in gastric cancer and its adjacent tissues were detected by real-time quantitative PCR (qRT-PCR). The relationship between the expression of miR-203 and miR-4317 and the clinicopathological parameters of gastric cancer was analyzed. All patients were followed up for 3 years. According to the median expression of miR-203 and miR-4317 in gastric cancer, the patients were divided into miR-203 high expression group (49 cases), miR-203 low expression group (43 cases), miR-4317 high expression group (51 cases), miR-4317 low expression group (41 cases). The relationship between miR-203, miR-4317 and prognosis and the influencing factors of prognosis were analyzed. **Results:** The expression of miR-203 and miR-4317 in gastric cancer were significantly lower than those in adjacent tissues ($P<0.05$). There were no significant differences in the relative expression of miR-203 and miR-4317 in gastric cancer tissues of different gender, age and tumor size ($P>0.05$). The relative expression of miR-203 and miR-4317 in gastric cancer tissues of moderately low differentiation, TNM stage III-IV, and with lymph node metastasis were significantly lower than those of high differentiation, TNM stage I-II, and no lymph node metastasis ($P<0.05$). The 3-year survival rate of miR-203 high expression group was significantly higher than that of miR-203 low expression group ($P<0.05$). The 3-year survival rate of miR-4317 high expression group was significantly higher than that of miR-4317 low expression group ($P<0.05$). Cox multivariate analysis showed that moderately low differentiation, TNM stage III-IV, with lymph node metastasis, miR-203 low expression and miR-4317 low expression were independent risk factors ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of miR-203 and miR-4317 are abnormally low in gastric cancer, and the levels of miR-203 and miR-4317 are closely related to the prognosis of gastric cancer. And the prognosis of gastric cancer patients are related to the degree of differentiation, clinical stage and lymph node metastasis.

Key words: Gastric cancer; miR-203; miR-4317; Survival rate; Prognosis; Risk factors

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)03-480-05

* 基金项目:江苏省卫生和计划生育委员会科研项目(Z2017624)

作者简介:王晓芳(1976-),女,硕士,住院医师,研究方向:病理学与病理生理学,E-mail: 18951732985@126.com

(收稿日期:2020-04-19 接受日期:2020-05-16)

前言

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤。有报道显示,全球每年新发胃癌病例约为 93 万例,其发病率仅次于肺癌位于全部恶性肿瘤的第二位,病死率位于第三位^[1]。近年来,随着诊断、手术技术的不断提高以及化疗及分子靶向治疗等方面的进展,大量胃癌患者均得到了有效的治疗,但胃癌的 5 年生存率仍然低于 30%,患者预后仍不容乐观^[2]。对患者预后进行风险评估及预后判断,可以有效指导胃癌的精准治疗,提高患者预后。微小核糖核酸(MicroRNA, miR)是一类由 18~22 个核苷酸构成的非编码 RNA,它可以与 mRNA 3' 非编码序列结合,起到调节基因表达的作用^[3]。近年来,有研究表明 miRNA 在包括胃癌的肿瘤发生、发展中起到重要作用^[4,5]。其中 miR-203、miR-4317 是近年来新发现的 miRNA,与细胞增殖、分化、凋亡有密切关系^[6,7]。研究发现,miR-203、miR-4317 在非小细胞肺癌、结肠癌等存在异常表达^[8,9]。本研究探讨胃癌组织中 miR-203、miR-4317 的表达情况及其临床意义,旨在为胃癌的诊断及治疗提供帮助,现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 1 月至 2016 年 12 月我院收治的胃癌患者 92 例,纳入标准:(1)所有患者均符合国际抗癌联盟组织制定的胃癌诊断标准,并经病理学诊断确诊^[10];(2)患者初次发病,并经手术治疗;(3)术中同时切取胃癌组织及其距离病灶 3 cm 处癌旁组织;(4)病历资料完整,患者及家属对本研究知情同

意。排除标准:(1)失访患者;(2)确诊时已存在远处转移,无法手术者;(3)合并自身免疫疾病、血液疾病及感染者。其中男 55 例、女 37 例,年龄 38~78 岁,平均(61.33±8.12)岁;肿瘤大小 2.35 cm~8.91 cm,平均(4.38±1.22)cm,分化程度:高分化 48 例、中低分化 44 例;TNM 分期:I~II 期 42 例、III~IV 期 50 例;存在淋巴结转移 48 例、无淋巴结转移 44 例。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本的采集及保存 所有患者于术中切取胃癌组织及距离病灶 3 cm 处癌旁组织标本,将标本置于 Trizol 试剂中,-80℃保存。

1.2.2 胃癌组织及癌旁组织 miR-203、miR-4317 的检测 (1)总 RNA 的提取和纯化:将胃癌组织及癌旁组织在冰上研磨,通过 Trizol 法提取胃癌组织及癌旁组织总 RNA,试剂盒购自美国 Invitrogen 公司,并应用 BioPhtometer Plus 分光光度计测量 RNA 浓度。(2)cDNA 的制备:反应体系为血清 RNA 2 μL,引物 0.8 μL,反转录酶 0.3 μL,dNTP 0.4 μL,RNase 抑制剂 0.4 μL,缓冲液 4 μL,加入 DEPC 水至反应体系 20 μL,混匀后 37℃水浴 1 h。(3)实时定量荧光 PCR(qRT-PCR):应用 qRT-PCR 法测定组织 miR-203、miR-4317 表达情况,试剂盒购自美国 Invitrogen 公司,引物由美国 Invitrogen 公司设计,内参为 U6,见表 1。反应体系为:cDNA 5 μL,上下游引物 1 μL,Taq DNA 聚合酶 0.4 μL,PCR 反应液至 25 μL。反应条件:95℃ 30 s,95℃ 5 s,60℃ 30 s,共计 40 个循环。根据反应结果计算 miR-203、miR-4317 相对表达量。

表 1 miR-203、miR-4317 及 U6 引物序列

Table 1 Primer sequences of miR-203, miR-4317 and U6

miRNA	Forward primer(5'-3')	Reverse primer(5'-3')
miR-203	TCCGATCATCACCAGGAT	GTCCAGGGTGCAAGGTAGC
miR-4317	ATCCAGTGCCTGTCGTGA	TGCGTCACATTGCCAGGAG
U6	TCTCGGTTTCGGCAGGACA	ACTCCTGGTTGGTGATCCAG

1.2.3 随访 所有患者术后通过门诊或电话进行随访,随访时间 3 年,随访截止日期为 2019 年 12 月,无失访,随访终止事件为患者死亡,计算患者生存率。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,计数资料以率表示,实施 χ^2 检验,计量资料用均数±标准差表示,实施 t 检验,并应用 Kaplan-Meier 分析患者生存曲线,经 Log-rank 检验患者预后情况,COX 多因素分析预后影响因素, $P<0.05$ 表明数据具

有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织及相应癌旁组织中 miR-203、miR-4317 的表达情况

胃癌组织中 miR-203、miR-4317 相对表达量显著低于癌旁组织($P<0.05$),见表 2。

表 2 胃癌组织及相应癌旁组织中 miR-203、miR-4317 的表达情况($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Expressions of miR-203 and miR-4317 in gastric cancer tissues and adjacent tissues($\bar{x}\pm s$)

Tissue types	n	miR-203	miR-4317
Gastric cancer tissues	92	0.39±0.08	0.32±0.06
Adjacent tissues	92	1.06±0.12	0.88±0.09
t		44.559	49.658
P		0.000	0.000

2.2 胃癌组织中 miR-203、miR-4317 的表达情况与患者临床病理参数的关系

不同性别、年龄、肿瘤大小胃癌患者胃癌组织中 miR-203、miR-4317 相对表达量比较无统计学差异($P>0.05$),中低分化、

TNM 分期为 III~IV 期、有淋巴结转移胃癌患者胃癌组织中 miR-203、miR-4317 相对表达量显著低于高分化、TNM 分期为 I~II 期、无淋巴结转移胃癌患者($P<0.05$),见表 3。

表 3 胃癌组织中 miR-203、miR-4317 的表达情况与患者临床病理参数的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Relationship between the expression of miR-203 and miR-4317 in gastric cancer tissues and the clinicopathological parameters of patients($\bar{x} \pm s$)

Factors	n	miR-203	t	P	miR-4317	t	P
Gender			1.881	0.063		1.903	0.060
Male	55	0.38± 0.05			0.31± 0.07		
Female	37	0.40± 0.05			0.34± 0.08		
Age(years)			1.312	0.193		1.472	0.145
<60	39	0.40± 0.06			0.31± 0.07		
≥ 60	53	0.38± 0.08			0.33± 0.06		
Tumor size(cm)			1.552	0.124		1.775	0.079
<5	50	0.41± 0.09			0.34± 0.07		
≥ 5	42	0.37± 0.08			0.30± 0.09		
Degree of differentiation			5.012	0.000		4.728	0.000
High differentiation	48	0.48± 0.04			0.41± 0.02		
Moderately low differentiation	44	0.29± 0.02			0.22± 0.01		
TNM stages			5.527	0.000		5.162	0.000
I~II stages	42	0.53± 0.03			0.47± 0.02		
III~IV stages	50	0.27± 0.02			0.20± 0.01		
Lymph node metastasis			5.302	0.000		5.032	0.000
Yes	48	0.29± 0.03			0.22± 0.01		
No	44	0.50± 0.03			0.43± 0.03		

2.3 miR-203、miR-4317 的表达情况与胃癌患者预后的关系

所有患者完成 3 年随访,无失访,死亡 29 例,存活 63 例。以 0.39 为分界点,将胃癌患者分为 miR-203 高表达组(49 例)和 miR-203 低表达组(43 例),以 0.32 为分界点,将胃癌患者分为 miR-4317 高表达组(51 例)和 miR-4317 低表达组(41 例),并绘制 3 年生存曲线,miR-203 高表达组 3 年生存率为 81.63%

(40/49),miR-203 低表达组 3 年生存率为 53.49%(23/43),miR-4317 高表达组 3 年生存率为 80.39%(41/51),miR-4317 低表达组 3 年生存率为 53.66%(22/41)。经 Kaplan-Meier 分析显示 miR-203 高表达组 3 年生存率显著高于 miR-203 低表达组($\chi^2=10.225, P=0.001$),miR-4317 高表达组 3 年生存率显著高于 miR-4317 低表达组($\chi^2=13.889, P=0.000$),见图 1。

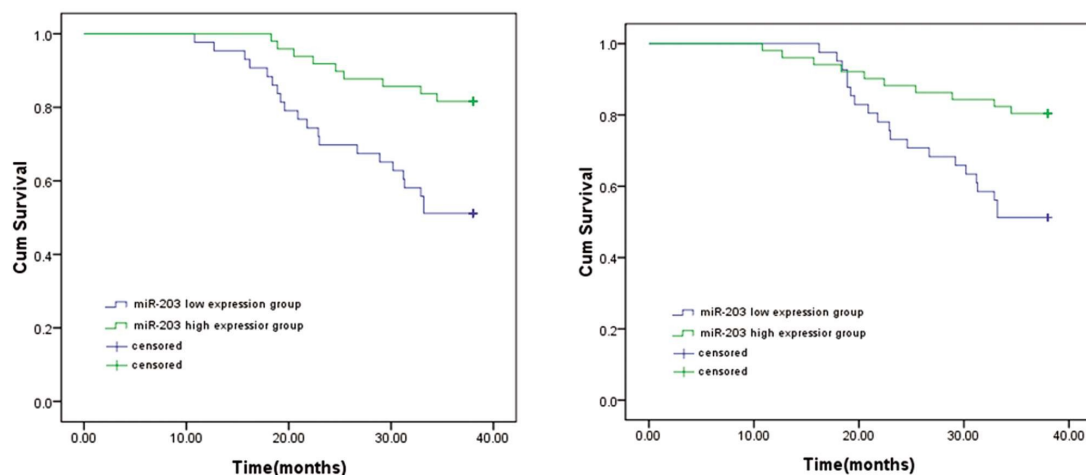


图 1 不同 miR-203、miR-4317 表达水平胃癌患者 3 年生存曲线

Fig.1 3-year survival curve of gastric cancer patients with different expression levels of miR-203 and miR-4317

2.4 胃癌患者预后的 COX 多因素分析

以本研究对象资料为样本,以胃癌患者预后为因变量,以分化程度、TNM 分期、淋巴结转移、miR-203 表达水平、

miR-4317 表达水平为自变量并进行赋值,见表 4,纳入影响胃癌患者预后 COX 多因素分析模型。

表 4 影响胃癌患者预后 COX 多因素分析模型变量赋值情况

Table 4 Cox multivariate analysis model variable assignment for prognosis of gastric cancer patients

Factors	Variable	Assignment
Prognosis of gastric cancer	Y	Death=1, Survival=0
Degree of differentiation	X1	Moderately low differentiation=1, High differentiation=0
TNM stages	X2	III~IV stages=1, I~II stages=0
Lymph node metastasis	X3	Yes=1, No=0
Expression level of miR-203	X4	Low expression=1, High expression=0
Expression level of miR-4317	X5	Low expression=1, High expression=0

自变量剔除 α 退出 =0.05,结果显示,中低分化、TNM 分期为 III~IV 期、有淋巴结转移、miR-203 低表达、miR-4317 低表达

是影响胃癌患者预后的独立危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 5 胃癌患者预后的 COX 多因素分析

Table 5 Cox multivariate analysis of prognosis in patients with gastric cancer

Influence factors	HR	95%CI	P
Moderately low differentiation	1.327	1.127~1.529	0.000
TNM stage III~IV	2.482	2.193~2.762	0.000
With lymph node metastasis	1.633	1.428~1.892	0.000
miR-203 low expression	1.532	1.302~1.727	0.000
miR-4317 low expression	1.746	1.552~1.937	0.000

3 讨论

胃癌是原发于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,具有死亡率高、易复发和转移等特点,预后判断对于指导胃癌治疗具有重要意义^[11-13]。目前临床上通常采用 TNM 分期、淋巴结转移、临床分期等对胃癌患者进行预后判断^[14-16]。这些方法在多年的临床实践中虽然具有很好的应用价值,但同时具有主观性强,临床特征不够明显等缺点,不能满足临床工作的需要。目前对于胃癌的发病机制仍未完全明确,大量研究证实胃癌的发生是一个多因素共同参与、多步骤发生,涉及到多基因参与的复杂过程^[17-19]。miRNA 是一类内生型单链非编码小 RNA 分子,它可以与靶基因 mRNA 3' 非编码序列结合,引起靶基因 mRNA 降解或不表达,进而起到调节基因表达的作用^[20,21]。目前已有研究证实,miRNA 在调控机体发育、肿瘤发生、蛋白质表达等方面起到重要作用^[22,23]。由于 miRNA 能够在组织中稳定表达,通过对组织中 miRNA 表达水平的检测可能对疾病诊断和预后判断提供信息。

miR-203 和 miR-4317 均是与细胞异常增殖密切相关的 miRNA。Hu D 等报道^[24],miR-203 可以通过抑制 SMAD3 抑制肝卫星细胞增殖。Yang CH 等报道^[25],miR-203 可以抑制胶质母细胞瘤原发性 STAT1 的表达抑制神经母细胞瘤的发生,miR-203 高表达导致神经母细胞瘤的预后不良。Wu X 等报道^[26],胃癌患者血清 miR-203 异常降低,其水平与 D 二聚体和

CD147 密切相关,并认为 miR-203 可以为胃癌的早期诊断提供帮助。miR-4317 是近年来新发现的 miRNA,研究发现,miR-4317 可以通过抑制成纤维细胞生长因子 9、cyclin D2,导致细胞增殖能力降低,抑制非小细胞肺癌发生和发展^[27]。Zhang J 等报道^[28],在胃癌组织中存在 miR-4317 的异常低表达,并认为 miR-4317 与胃癌患者的预后相关。本研究通过对胃癌和癌旁组织中 miR-203、miR-4317 表达情况分析显示,胃癌组织中 miR-203、miR-4317 相对表达量显著低于癌旁组织,表明胃癌组织中存在 miR-203、miR-4317 异常低表达,提示 miR-203、miR-4317 与胃癌的发生有密切关系。可能的原因是胃癌患者 miR-203 表达水平降低,导致 miR-203 对 STAT1、上皮间质转化等抑制能力降低,而 miR-4317 表达水平降低,导致其对成纤维细胞生长因子 9、cyclin D2 抑制能力降低,从而促进胃癌的发生、发展^[29,30]。进一步分析显示,miR-203、miR-4317 的表达与胃癌的分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有密切关系,而与性别、年龄、肿瘤大小无关。分化程度、TNM 分期、淋巴结转移是目前评价胃癌患者预后的重要因素,提示 miR-203、miR-4317 可能对患者预后判断提供依据。从不同 miR-203、miR-4317 的表达情况的胃癌患者术后生存情况来看,miR-203 高表达组 3 年生存率显著高于 miR-203 低表达组,miR-4317 高表达组 3 年生存率显著高于 miR-4317 低表达组。表明 miR-203、miR-4317 与胃癌患者的预后有密切关系,提示临床上通过检测胃癌组织中 miR-203、miR-4317 表达情况,可以为胃癌患者

的预后判断提供依据。

本研究还应用 COX 多因素分析对影响患者预后的因素进行了分析,结果显示中低分化、TNM 分期为 III~IV 期、有淋巴结转移、miR-203 低表达、miR-4317 低表达是影响胃癌患者预后的独立危险因素。结果提示临床上对于中低分化、TNM 分期为 III~IV 期、有淋巴结转移、miR-203 低表达、miR-4317 低表达的患者应予以重视,以提高患者预后。

综上所述,胃癌组织中 miR-203、miR-4317 异常低表达,其水平与胃癌预后密切相关,中低分化、TNM 分期为 III~IV 期、有淋巴结转移、miR-203 低表达、miR-4317 低表达是影响胃癌患者预后的独立危险因素,miR-203 和 miR-4317 对胃癌患者预后判断具有一定价值。

参考文献(References)

- [1] Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors[J]. J Surg Oncol, 2013, 107(3): 230-236
- [2] 吴道凤, 李奉喜, 黄道来, 等. 利用 TCGA 数据库分析识别胃癌预后相关的特异性 miRNA[J]. 中国实用医药, 2019, 14(9): 34-36
- [3] Rupaimoole R, Slack FJ. 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] Alessandrini L, Manchi M, De Re V, et al. Proposed Molecular and miRNA Classification of Gastric Cancer [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1683
- [5] Song WM, Lin X, Liao X, et al. Multiscale network analysis reveals molecular mechanisms and key regulators of the tumor microenvironment in gastric cancer[J]. Int J Cancer, 2020, 146(5): 1268-1280
- [6] 张伟强, 杨文萃, 丁立腾. 微小 RNA-203 通过 SNAI2 的靶向作用对胃癌细胞 SGC7901 侵袭和凋亡的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(4): 618-620
- [7] Hu X, Zhang M, Miao J, et al. miRNA-4317 suppresses human gastric cancer cell proliferation by targeting ZNF322 [J]. Cell Biol Int, 2018, 42(8): 923-930
- [8] Xue YB, Ding MQ, Xue L, et al. CircAGFG1 sponges miR-203 to promote EMT and metastasis of non-small-cell lung cancer by upregulating ZNF281 expression[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(8): 1692-1701
- [9] To KK, Leung WW, Ng SS. A novel miR-203-DNMT3b-ABCG2 regulatory pathway predisposing colorectal cancer development [J]. Mol Carcinog, 2017, 56(2): 464-477
- [10] In H, Solsky I, Palis B, et al. Validation of the 8th edition of the AJCC TNM staging system for gastric cancer using the national cancer database[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(12): 3683-3691
- [11] Strong VE. Progress in gastric cancer [J]. Updates Surg, 2018, 70(2): 157-159
- [12] Wang M. ImmunoScore predicts gastric cancer postsurgical outcome [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(2): e68
- [13] Klute KA. Moving Away From a One-Size-Fits-All Approach to Gastric Cancer[J]. J Oncol Pract, 2018, 14(4): 225-226
- [14] Song Z, Wu Y, Yang J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2017, 39(7): 1010428317714626
- [15] Baretton GB, Aust DE. Aktuelle Biomarker beim Magenkarzinom Current biomarkers for gastric cancer [J]. Pathologe, 2017, 38(2): 93-97
- [16] Ma Z, Chen M, Yang X, et al. The Role of Cancer-associated Fibroblasts in Tumorigenesis of Gastric Cancer [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(28): 3297-3302
- [17] 董峰, 马君俊, 孙晶, 等. miR-124a、let-7 表达与胃癌临床病理特征和化疗疗效的相关性 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(24): 4643-4646, 4627
- [18] 宋锦添, 杨建伟, 许春伟. 胃癌分子分型及免疫靶向治疗[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(2): 435-442
- [19] Polom K, Marrelli D, D'Ignazio A, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: how to look for and how to manage it[J]. Updates Surg, 2018, 70(2): 161-166
- [20] Qi R, Wang DT, Xing LF, et al. miRNA-21 promotes gastric cancer growth by adjusting prostaglandin E2 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(7): 1929-1936
- [21] Cheng J, Zhuo H, Xu M, et al. Regulatory network of circRNA-miRNA-mRNA contributes to the histological classification and disease progression in gastric cancer[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 216
- [22] 殷立奎, 徐广晓, 朱新兴, 等. miRNA-203 联合 TSGF、CEA 检测在胃癌诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(6): 821-824
- [23] 陈林昊, 林达佳, 王襄瑜. 微小 RNA-203 通过锌指神经转录因子 2 的靶向作用对胃癌细胞 SGC7901 侵袭和凋亡的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(9): 2147-2150
- [24] Hu D, Hu Y, Xu W, et al. miR-203 inhibits the expression of collagen-related genes and the proliferation of hepatic stellate cells through a SMAD3-dependent mechanism [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2): 1248-1254
- [25] Yang CH, Wang Y, Sims M, et al. MiRNA203 suppresses the expression of protumorigenic STAT1 in glioblastoma to inhibit tumorigenesis[J]. Oncotarget, 2016, 7(51): 84017-84029
- [26] Wu X, Liu X. Analysis of the expression of D-dimer, CD147 and miR203 and their correlation in gastric cancer [J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(2): 443-447
- [27] He X, Chen SY, Yang Z, et al. miR-4317 suppresses non-small cell lung cancer (NSCLC) by targeting fibroblast growth factor 9 (FGF9) and cyclin D2 (CCND2) [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 230
- [28] Zhang J, Tian ZL, Zhang WT, et al. Clinicopathological and prognostic significance of miR-4317 expression in gastric cancer patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(7): 2803-2808
- [29] Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Slingerland M, et al. Heterogeneity of first-line palliative systemic treatment in synchronous metastatic esophagogastric cancer patients: A real-world evidence study[J]. Int J Cancer, 2020, 146(7): 1889-1901
- [30] Han N, Xu H, Yu N, et al. MiR-203a-3p inhibits retinal angiogenesis and alleviates proliferative diabetic retinopathy in oxygen-induced retinopathy (OIR) rat model via targeting VEGFA and HIF-1 α [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(1): 85-94