

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.08.013

非小细胞肺癌患者血浆 miR-17 和 miR-204 水平表达的临床意义 及其预测价值分析 *

张 茜¹ 宋志涛² 董 升² 王金霞³ 闫伏雨³ 孙 浩⁴

(1 首都医科大学附属北京朝阳医院检验科 北京 100043; 2 天津市肺癌研究所 / 天津医科大学总医院核医学科 天津 300052;

3 北京中医药大学东直门医院检验科 北京 100700; 4 北京中医药大学东直门医院病理科 北京 100700)

摘要 目的:检测非小细胞肺癌(NSCLC)患者血浆 miR-17 和 miR-204 表达,分析其表达与临床病理参数的关系及其对 NSCLC 预后的预测价值。**方法:**选择我院 2015 年 6 月至 2017 年 6 月期间收治的 117 例 NSCLC 患者(观察组)和同期于我院进行体检的 100 例健康者(对照组)作为研究对象,采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测血浆中 miR-17 和 miR-204 表达,分析血浆 miR-17、miR-204 表达与 NSCLC 患者临床病理参数的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 miR-17、miR-204 对 NSCLC 患者预后的预测价值。**结果:**观察组患者血浆 miR-17 表达高于对照组($P<0.05$)、miR-204 表达低于对照组($P<0.05$)、miR-17 表达与淋巴结转移、远处转移有关($P<0.05$)、miR-204 表达与 TNM 分期、远处转移有关($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示 miR-17、miR-204 预测 NSCLC 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.821、0.836。miR-17、miR-204 两指标的联合检测对 NSCLC 患者预后的预测价值更高:敏感度和特异度分别为 89.36%(42/47)、92.86%(65/70)。**结论:**NSCLC 患者血浆 miR-17、miR-204 均存在异常表达,且与患者临床病理参数有关,可能作为 NSCLC 患者预后预测的潜在生物学指标。

关键词:非小细胞肺癌;miR-17;miR-204;临床病理参数;预后

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)08-1460-05

Clinical Significance and Prognostic Value of Plasma miR-17 and miR-204 Expression in Patients with Non-small Cell Lung Cancer*

ZHANG Qian¹, SONG Zhi-tao², DONG Sheng², WANG Jin-xia³, YAN Fu-yu³, SUN Hao⁴

(1 Department of Clinical Laboratory, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100043, China;

2 Department of Nuclear Medicine, Tianjin Institute of Lung Cancer/Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin, 300052, China;

3 Department of Clinical Laboratory, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100700, China;

4 Department of Pathology, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100700, China)

ABSTRACT Objective: To detect the expression of plasma miR-17 and miR-204 in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), analyze the relationship between its expression and clinicopathological parameters and prognosis, and explore the predictive value of the expression of miR-17 and miR-204 in NSCLC prognosis. **Methods:** 117 NSCLC patients (observation group) and 100 healthy volunteers (control group) from June 2015 to June 2017 were selected as the research objects. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expressions of miR-17 and miR-204 in plasma, and to analyze the relationship between the expressions of miR-17 and miR-204 in plasma and the clinicopathological parameters of NSCLC. Receiver operator characteristics curve (ROC) analysis was used to evaluate the predictive value of plasma miR-17 and miR-204 for NSCLC prognosis. **Results:** The expression of plasma miR-17 in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$), and the expression of miR-204 was lower than that in the control group ($P<0.05$). The expression of miR-17 was associated with lymph node metastasis and distant metastasis ($P<0.05$), and the expression of miR-204 was associated with TNM staging and distant metastasis ($P<0.05$). ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of miR-17, miR-204 predict the prognosis of NSCLC was 0.821, 0.836 respectively. The combined application of miR-17 and miR-204 had a higher predictive value for NSCLC prognosis: the sensitivity and specificity were 89.36%(42/47), 92.86% (65/70) respectively. **Conclusion:** There were abnormal expression of miR-17 and miR-204 in plasma of NSCLC patients, which is related to clinicopathological parameters of NSCLC, and can be used as a biological indicator to predict the prognosis of NSCLC.

Key words: Non-small cell lung cancer; miR-17; miR-204; Clinicopathological parameters; Prognosis

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

Article ID: 1673-6273(2021)08-1460-05

* 基金项目:北京市自然科学基金面上项目(7162069)

作者简介:张茜(1987-),女,本科,初级检验师,研究方向:肿瘤诊断标记物,E-mail: nicezhang123@sina.com

(收稿日期:2020-10-02 接受日期:2020-10-24)

前言

非小细胞肺癌(NSCLC)是临床最常见、死亡率最高的肺癌类型,也是我国肿瘤患者死亡的首位病因^[1],5年生存率极低^[2]。由于疾病早期症状不甚明显,多数患者确诊时即为晚期,治愈可能性低,且目前仍缺少评估预后的有效手段,因此探讨与NSCLC恶性行为和预后相关的生物标记物有助于改善患者预后,微小RNA(miR)是一类由20-25个核苷酸组成的非编码单链RNA,参与细胞分化增殖、凋亡等多种病理生理过程,miRNA表达异常与肿瘤发生发展存在密切关联。血浆中miR含量稳定,因此miR有望作为NSCLC早期诊断的新型非侵入性肿瘤生物标志物^[3,4]。miR-17位于染色体13q31.3,miR-17表达与结直肠癌、脑肿瘤、乳腺癌发病和进展有关^[5-7]。miR-204在胃癌、食管癌中呈低度表达,并与肿瘤分期、转移有关^[8,9],上调miR-204可抑制肿瘤细胞增殖,侵袭和转移,提高对化疗药物敏感性。目前miR-17、miR-204表达与NSCLC患者临床病理参数的关系尚不明确,其对NSCLC患者预后是否具有预测价值尚待探讨,鉴于此,本研究通过对117例NSCLC患者进行血浆miR-17、miR-204检测,探讨其临床意义和预后预测价值,以期临床诊治NSCLC提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:①符合NSCLC的诊断标准^[10]且经病理活检确诊,病理资料完整;②配合完成了本研究的指标检测;③配合随访。排除标准:①其他类型肺癌患者;②入院前已接受对应治疗;③其它部位恶性肿瘤肺转移者;④感染、免疫或血液系统疾病;⑤随访失联者。选择2015年6月至2017年6月期间我院收治的117例NSCLC患者(观察组),观察组基线资料:男、女例数分别为73例和44例,年龄50-63岁,平均(58.35±4.25)岁;病理类型:腺癌59例,鳞癌58例;临床分期:I期10例,II期18例,III期50例,IV期39例;另随机选择100例同期于我院进行体检的健康者作为对照组,男、女例数分别为65例和35例,年龄54-69岁,平均(59.15±4.31)岁。两组性别、年龄比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。研究过程符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》的相关原则并征得受试者或其家属同意。

1.2 方法

所有受试者入组后均采集肘静脉血5 mL,注入EDTA抗

凝管,4℃、3000 r/min于北京白洋医用低速离心机B600A型(北京白洋医疗器械有限公司)离心10 min,取上层血浆于EP管置于-80℃超低温冰箱(Thermo Fisher公司)保存。取血浆样本,应用TRIzol法(美国Invitrogen公司)提取的总RNA,加入M-MLV逆转录酶(Epicentre公司)将其逆转录为cDNA,PCR反应体系共20 μL,PCR扩增反应条件:15℃ 30 min,45℃ 30 min,85℃ 5 min灭活。实时荧光PCR仪ABI7500(美国ABI公司)检测miR-17、miR-204表达水平,qRT-PCR流程:将cDNA样品分别加入qRT-PCR反应体系,反应液配制如下:0.4 μL PCR引物F(10 μmol/L),0.4 μL PCR引物R(10 μmol/L),1 μL PCR缓冲液($10\times$),1 μL dNTP(2.5 mmol/L),0.6 μL氯化镁溶液,0.5 U Taq聚合酶,0.2 μL ROX Reference Dye,2.5 μmol/L荧光染料Syber greenI,加水至8 μL。反应条件:95℃变性15 s,65℃退火20 s;75℃延伸15 s,共40个循环。引物设计和合成由金城科技有限公司完成,引物序列如下:miR-17,上游5'CAAAGU GCU UAC AGUGCA GGU AG-3',下游5'CUACCUGCACUGUAAGCACUUUG-3',miR-204,上游5'AACCUGAUCCCGUCUGAGAUUG-3',下游5'CCGGAU-CAAGAUUAGUUCGGUU-3'。U6:上游5'GCTTCGGCAGCA-CATATACTAAAAT-3',下游5'CGCTTCACGAATTTGCGT-GTCAT-3'。扩增反应结束后进行熔解曲线分析,共做3次平行试验。以U6 snRNA为内参, $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算miR-17、miR-204的相对表达量。

1.3 随访

所有NSCLC患者经门诊复查随访至2019年6月,如肿瘤复发、转移、死亡情况则归为预后不良。

1.4 统计学分析

数据的统计分析借助SPSS 25.0数据分析软件,独立样本t检验比较miR-17、miR-204等计量资料差异,卡方检验比较计数资料差异。受试者工作特征(ROC)曲线分析miR-17、miR-204对NSCLC患者预后的预测效能。以上检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血浆miR-17、miR-204表达比较

观察组血浆miR-17表达高于对照组($P<0.05$),miR-204表达低于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 两组血浆miR-17、miR-204表达水平差异($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Differences of plasma miR-17 and miR-204 expression levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	miR-17	miR-204
Observation group	117	0.92±0.24	0.45±0.15
Control group	100	0.49±0.15	0.71±0.26
t		15.511	9.178
P		0.000	0.000

2.2 血浆miR-17、miR-204表达与NSCLC患者临床病理参数之间关系

淋巴转移、远处转移患者血浆miR-17表达高于未发生淋

巴转移和远处转移患者($P<0.05$);III、IV期患者血浆miR-204表达低于I、II期患者($P<0.05$),发生远处转移患者血浆miR-204表达低于未发生远处转移患者($P<0.05$),血浆

miR-17、miR-204 表达与性别、年龄、吸烟、肿瘤直径、病理类型、分化程度均无关($P>0.05$),见表 2。

表 2 血浆 miR-17、miR-204 表达与 NSCLC 患者临床病理参数的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Relationship between plasma miR-17, miR-204 expression and clinicopathological parameters of NSCLC($\bar{x} \pm s$)

Factors	n	miR-17	t	P	miR-204	t	P
Age							
≥ 60 years	59	0.93± 0.21	0.491	0.624	0.43± 0.13	1.542	0.126
<60 years	58	0.91± 0.23			0.47± 0.15		
Gender							
Male	73	0.92± 0.24	0.088	0.930	0.44± 0.15	0.681	0.497
Female	44	0.92± 0.25			0.46± 0.16		
Smoking							
Yes	45	0.94± 0.26	0.849	0.398	0.42± 0.16	1.469	0.145
No	72	0.90± 0.24			0.47± 0.19		
Tumor diameter							
≥ 3 cm	53	0.95± 0.26	1.151	0.252	0.43± 0.17	1.227	0.222
<3 cm	64	0.90± 0.21			0.47± 0.18		
Pathological type							
Adenocarcinoma	59	0.94± 0.25	0.832	0.407	0.44± 0.16	0.616	0.539
Squamous cell carcinoma	58	0.90± 0.27			0.46± 0.19		
Differentiation degree							
Low and moderate differentiation	63	0.95± 0.27	1.325	0.188	0.46± 0.15	0.764	0.446
Highly differentiated	54	0.89± 0.21			0.44± 0.13		
TNM stages							
I 、II stage	28	0.93± 0.20	0.248	0.804	0.57± 0.15	6.841	0.000
III、IV stage	89	0.92± 0.21			0.39± 0.10		
Lymph node metastasis							
Yes	62	0.77± 0.17	7.164	0.000	0.43± 0.13	1.545	0.125
No	55	1.09± 0.29			0.47± 0.15		
Distant metastasis							
Yes	28	1.12± 0.27	4.919	0.000	0.32± 0.06	9.526	0.000
No	89	0.86± 0.13			0.49± 0.13		

2.3 miR-17、miR-204 单独及联合应用对 NSCLC 预后的预测价值分析

以死亡或出现转移/复发患者为阳性样本($n=47$),以存活患者为阴性样本($n=70$),建立 ROC 分析模型。结果显示:miR-17、miR-204 预测 NSCLC 患者预后不良的曲线下面积

(AUC)分别为 0.821、0.836,理论阈值(cut-off)分别为 0.56、0.32。联合诊断阈值选择二指标各阈值,结果显示:miR-17、miR-204 两指标的联合应用对 NSCLC 预后的预测价值:敏感度和特异度分别为 89.36%(42/47)、92.86%(65/70),均高于单一指标检测。见表 3,图 1。

表 3 miR-17、miR-204 预测 NSCLC 预后的效能分析

Table 3 The efficacy of miR-17 and miR-204 in predicting the prognosis of NSCLC

Indexes	Cut-off	AUC(95%CI)	Sensitivity(%)	Specificity(%)
miR-17	0.56	0.821(0.730~0.912)	78.79	86.90
miR-204	0.32	0.836(0.754~0.918)	72.73	89.29
Combined application	Each of the above thresholds	-	89.36	92.86

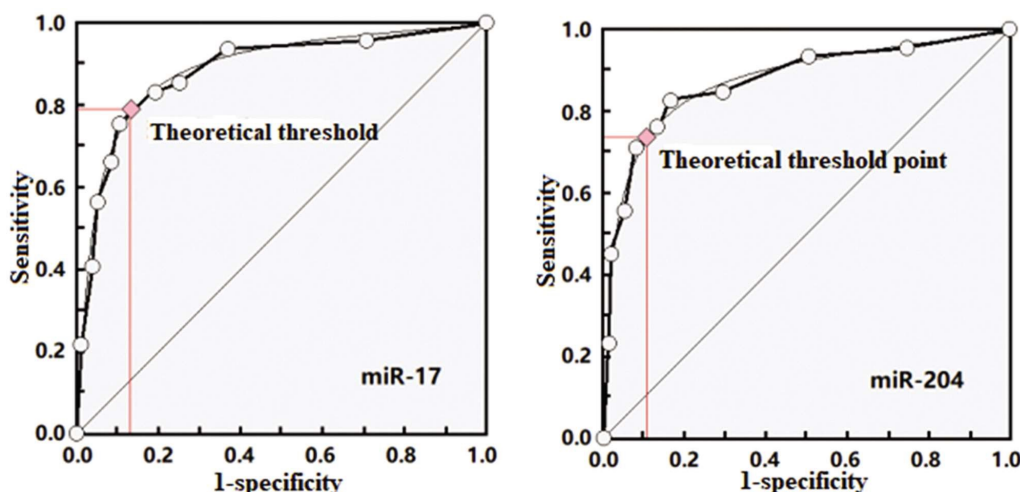


图1 miR-17、miR-204 预测 NSCLC 患者预后的 ROC 曲线图

Fig.1 ROC curve of miR-17 and mir-204 in predicting prognosis of NSCLC patients

3 讨论

临床报道显示约有 20% NSCLC 患者可获得早期有效手术切除^[11,12],即便如此其中仍有约 50%患者因复发,化疗耐药而死于 NSCLC,整体预后较差^[13]。一直以来医学界一直致力于寻找精确诊断 NSCLC、预测 NSCLC 患者预后的方法,血清生物学标志物无创,标本可反复获得,诊断灵敏度高,在 NSCLC 危险分层、疗效评估、预后预测中均有重要意义。miR 具有翻译、调控基因表达功能,是转录后调控网络的核心调控因子^[14]。miR 主要通过 3'UTR 配对降解或抑制靶基因 mRNA,调控细胞增殖分化和凋亡,据估计 miR 可调节人类约 1/3 基因表达^[15,16],其通过 mRNA 调控靶基因信号通路影响肿瘤的发生和发展,在肿瘤进展过程中发挥抑癌或促癌基因功能^[17,18]。

miR-17 是 miR-17-92 簇最显著的肿瘤调控因子,编码 7 个 miRNAs,其功能具有多面性和复杂性。miR-17 通过抑制促凋亡因子 Bim、调控细胞周期基因 CDKN1/P21、肿瘤抑制基因 PTEN 等多个信号通路参与靶基因调控^[19],在基因调控网络中,miR-17 在细胞周期 G1 期向 S 期转化过程中发挥关键作用^[20]。体外研究显示上调 miR-17 表达后肺癌细胞株增殖、转移、侵袭能力提升,而下调 miR-17 表达后,肺癌细胞株增殖、转移、侵袭能力出现下降,提示 miR-17 对肺癌增殖、侵袭、转移具有调控作用,miR-17 表达越高,肺癌增殖/侵袭能力越强。而部分乳腺癌、卵巢癌和黑素瘤患者表现为 miR-17 缺失,miR-17 过度表达则发挥抑制乳腺癌细胞增殖、浸润、转移作用^[21]。Chen 等人^[22]报道显示肺癌患者血浆 miR-17 过度表达与患者较短的生存时间有关,miR-17 被认为与肺癌患者生存率呈负性相关。李万祯等人^[23]的研究发现 miR-17 参与非小细胞肺癌放射抗拒的调控,其可能成为治疗放射抗拒的新靶点。本研究发现 NSCLC 患者血浆 miR-17 表达明显高于对照组,且与 NSCLC 淋巴转移、远处转移均有关,提示 miR-17 可能作为 NSCLC 早期示警和预后预测指标。进一步采用 ROC 曲线分析 miR-17 预测 NSCLC 患者预后的 AUC 为 0.821,灵敏度为 78.79%,特异度为 86.90%。

miR-204 是一种新发现的致癌基因或抑癌基因,miR-204 在前列腺癌中过表达,导致前列腺衍生上皮因子丢失,促使前

列腺癌发生,发挥致癌基因作用^[24],而在胃癌^[25]、乳腺癌^[26]、肾细胞癌^[27]、甲状腺乳头状癌^[28]等恶性肿瘤中对肿瘤细胞增殖均具有明显抑制作用,发挥抑癌基因作用。本研究观察 NSCLC 患者血浆 miR-204 水平低于对照组,miR-204 表达随着 TNM 分期增加而降低,远处转移患者血浆 miR-204 水平低于未发生远处转移患者,提示 miR-204 下调可能参与 NSCLC 的发生和发展,miR-204 在 NSCLC 中发挥其抑癌基因作用。相关研究显示 miR-204 缺失通过调控靶基因促进癌细胞迁移和侵袭^[29],miR-204 还可选择性作用于 SMAD4 直接调控上皮-间质转化(EMT)^[30],下调 Bcl-2、SIRT1 表达抑制癌细胞增殖。本研究通过 ROC 曲线分析获取 miR-204 预测 NSCLC 预后的 AUC 为 0.836,灵敏度和特异度分别为 72.73%、89.29%,说明 miR-204 可能是预测 NSCLC 预后具有一定前景的无创生物学标志物。miR-204 联合 miR-17 预测 NSCLC 预后,敏感度和特异度分别为 89.36%(42/47)、92.86%(65/70),其预测效能比单一指标有明显提高。

综上,NSCLC 患者血浆 miR-17 表达增高,在 NSCLC 中发挥致癌基因作用,miR-17 高表达与 NSCLC 癌细胞远处转移和不良预后有关。NSCLC 患者血浆 miR-204 表达明显降低,在 NSCLC 中发挥抑癌基因作用,其低表达与 NSCLCTNM 分期、远处转移有关。miR-17、miR-204 均可能作为 NSCLC 辅助预后预测的生物学标志物。

参考文献(References)

- [1] 侯伟良,吕中华,郑宏山,等.非小细胞肺癌脑转移综合治疗的预后影响因素分析[J].现代生物医学进展,2020,20(1):176-180
- [2] Gao Y, Chen J, Zhang J, et al. Radiofrequency ablation of primary non-small cell lung cancer: A retrospective study on 108 patients[J]. J BUON, 2019, 24(4): 1610-1618
- [3] 仰杰,尤青海,孟凡亮,等.非小细胞肺癌 miR-211 表达与功能初步研究[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(11):773-777
- [4] 崔胜金,曹朝鹏,郭伟权,等.非小细胞肺癌早期诊断的潜在生物标志物:血浆 miRNA-23a 和 miRNA-451 [J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(6): 705-711
- [5] Sun R, Liang Y, Yuan F, et al. Functional polymorphisms in the promoter region of miR-17-92 cluster are associated with a decreased

- risk of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82531-82540
- [6] Xu J, Meng Q, Li X, et al. Long noncoding RNA MIR17HG promotes colorectal cancer progression via miR-17-5p[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(19): 4882-4895
- [7] Li J, Lai Y, Ma J, et al. miR-17-5p suppresses cell proliferation and invasion by targeting ETV1 in triple-negative breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 745
- [8] 周保贞, 王大广, 郑雷振, 等. 胃癌患者血清中 miR-204 水平变化及与幽门螺杆菌感染的关系 [J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(3): 485-487
- [9] 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
- [10] 陆舜, 纪文翔, 虞永峰. 2014 版《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J]. *中国医师进修杂志*, 2015, 38(5): 318-320
- [11] Ko EC, Raben D, Formenti SC. The Integration of Radiotherapy with Immunotherapy for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 5792-5806
- [12] Hetta HF, Zahran AM, El-Mahdy RI, et al. Assessment of circulating miRNA-17 and miRNA-222 expression profiles as Non-Invasive biomarkers in Egyptian patients with Non-Small-Cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(6): 1927-1933
- [13] Ernani V, Stinchcombe TE. Management of Brain Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *J Oncol Pract*, 2019, 15(11): 563-570
- [14] Panwar B, Omenn GS, Guan Y. miRmine: a database of human miRNA expression profiles[J]. *Bioinformatics*, 2017, 33(10): 1554-1560
- [15] Orosz E, Kiss I, Gyöngyi Z, et al. Expression of Circulating miR-155, miR-21, miR-221, miR-30a, miR-34a and miR-29a: Comparison of Colonic and Rectal Cancer[J]. *In Vivo*, 2018, 32(6): 1333-1337
- [16] Ostadrahimi S, Abedi Valugardi M, Hassan M, et al. miR-1266-5p and miR-185-5p Promote Cell Apoptosis in Human Prostate Cancer Cell Lines[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(8): 2305-2311
- [17] Tang S, Liu B, Liu J, et al. A protein-mRNA feedback exists in miR-21-associated E-selectin expression [J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95(5): 580-584
- [18] Xin J, Zheng LM, Sun DK, et al. miR-204 functions as a tumor suppressor gene, at least partly by suppressing CYP27A1 in glioblastoma [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 1439-1448
- [19] Zhang X, Li Y, Qi P, et al. Biology of MiR-17-92 cluster and its progress in lung cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(13): 1443-1448
- [20] Li L, He L, Zhao JL, et al. MiR-17-5p up-regulates YES1 to modulate the cell cycle progression and apoptosis in ovarian cancer cell lines[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(6): 1050-1059
- [21] Moi L, Braaten T, Shibli KA, et al. Differential expression of the miR-17-92 cluster and miR-17 family in breast cancer according to tumor type; results from the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 334
- [22] Chen Q, Si Q, Xiao S, et al. Prognostic significance of serum miR-17-5p in lung cancer[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 353
- [23] 李万祯, 殷俊, 李萍, 等. miR-17 在非小细胞肺癌放射抗拒细胞中的表达及作用研究[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 32(5): 391-397
- [24] Wang X, Yang B, Ma B. The UCA1/miR-204/Sirt1 axis modulates docetaxel sensitivity of prostate cancer cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(5): 1025-1031
- [25] Chen X, Chen ZY, Yu SX, et al. Long noncoding RNA LINC01234 functions as a competing endogenous RNA to regulate CBFB expression by sponging miR-204-5p in gastric cancer [J]. *Clinical Cancer Research*, 2018, 24(8): 2002-2014
- [26] Shen SQ, Huang LS, Xiao XL, et al. miR-204 regulates the biological behavior of breast cancer MCF-7 cells by directly targeting FOXA1 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 368-376
- [27] Wang Z, Zhang Z, Zhang C, et al. Identification of potential pathogenic biomarkers in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8491-8499
- [28] 郝军舰, 郝丽娟. miR-204-5p 通过靶向 HMGB1 抑制甲状腺乳头状癌 K1 细胞增殖、侵袭和迁移 [J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(16): 1559-1565
- [29] Huang G, Lou T, Pan J, et al. MiR-204 reduces cisplatin resistance in non-small cell lung cancer through suppression of the caveolin-1/AKT/Bad pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(7): 2138-2150
- [30] Wang Y, Li WF, Zang XJ, et al. MicroRNA-204-5p regulates Epithelial-to-Mesenchymal transition during human posterior capsule opacification by targeting SMAD4[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 323-332

(上接第 1487 页)

- [27] Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure [J]. *Circulation*, 2015, 131(1): 54-61
- [28] 李江, 曹佳宁, 丹增洛布, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠片治疗高原地区高血压慢性心力衰竭患者的临床效果 [J]. *中国医药*, 2019, 14(3): 9-12
- [29] Savarese G, Trimarco B, Dellegrattaglie S, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2686 patients in 12 randomized trials[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58287
- [30] Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial[J]. *Eur J Heart Failure*, 2019, 21(1): 337-341
- [31] Hsiao FC, Chu PH. Prolonged First-Dose Hypotension Induced by Sacubitril/Valsartan[J]. *Acta Cardiologica Sinica*, 2018, 34(1): 96-98
- [32] Ulrik M Mogensen, Lars Køber, Pardeep S Hund, et al. Sacubitril/valsartan reduces serum uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in PARADIGM-HF [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(3): 514-522
- [33] Bohm M, Young R, Hund PS, et al. Systolic blood pressure cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM HF [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(15): 1132-1143