

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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>。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<sup>[4,5]</sup>。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<sup>[6,7]</sup>。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<sup>[8,9]</sup>。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<sup>[10]</sup>;(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,无法手术治疗者;(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 BioPhotometer 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	TCTCGGTTCCGCAGGACA	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  $\chi^2$  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。

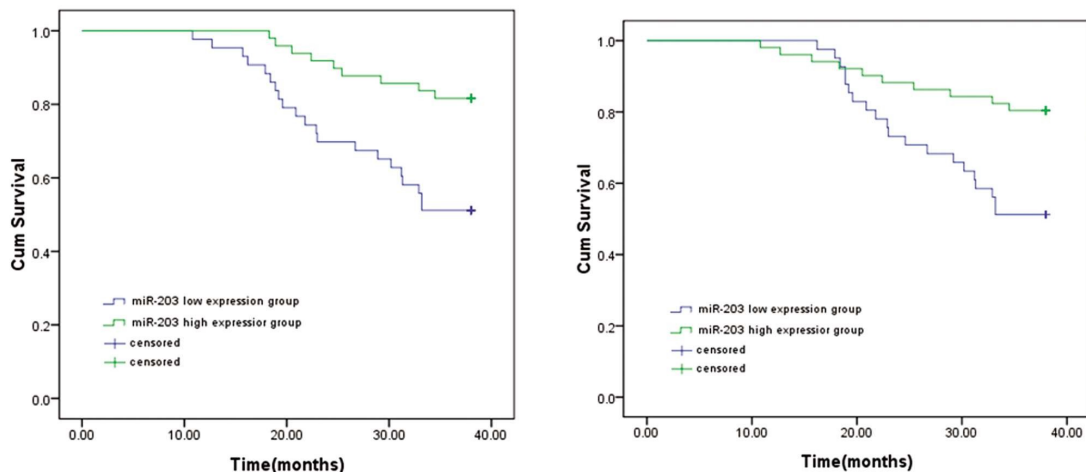


图 1 不同 miR-203、miR-4317 表达水平胃癌患者 3 年生存曲线

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  $\alpha$  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<sup>[11-13]</sup>。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<sup>[14-16]</sup>。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<sup>[17-19]</sup>。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<sup>[20,21]</sup>。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<sup>[22,23]</sup>。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<sup>[24]</sup>,miR-203 可以通过抑制 SMAD3 抑制肝卫星细胞增殖。Yang CH 等报道<sup>[25]</sup>,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<sup>[26]</sup>,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<sup>[27]</sup>。Zhang J 等报道<sup>[28]</sup>,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<sup>[29,30]</sup>。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 与胃癌患者的预后密切相关,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,杨文草,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 $\alpha$  [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(1): 85-94