

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.03.022

食管癌组织 miR-21、miR-182 表达与临床病理特征及预后的关系*

刘晓铃¹ 肖继业² 赵力威¹ 郑虹蕾¹ 徐蓉生¹

(1 四川省肿瘤医院核医学科 四川 成都 610041; 2 四川现代医院急诊科 四川 成都 610045)

摘要 目的: 探讨食管癌组织微小 RNA-21(miR-21)、微小 RNA-182(miR-182)表达与临床病理特征及预后的关系。方法: 选择 2010 年 10 月至 2014 年 2 月期间在我院治疗的 120 例食管癌患者为研究对象, 采集患者的食管癌组织及癌旁组织, 采用荧光定量 PCR 检测组织中 miR-21、miR-182 表达量, 采用 Kaplan-Meier 法分析患者生存情况。结果: 与癌旁组织相比, 食管癌组织中 miR-21、miR-182 表达量明显升高 ($P<0.05$)。食管癌组织中 miR-21、miR-182 表达均与 TNM 分期和淋巴结转移相关 ($P<0.05$)。miR-21 低表达患者的 5 年生存率明显高于高表达患者 ($P<0.05$), miR-182 低表达患者的 5 年生存率明显高于高表达患者 ($P<0.05$)。结论: miR-21、miR-182 表达量在食管癌中上调, 与食管癌 TNM 分期和淋巴结转移相关。miR-21 高表达以及 miR-182 高表达患者 5 年生存率下降, 检测 miR-21、miR-182 表达量在食管癌患者预后预测中具有一定临床意义。

关键词: 食管癌; 微小 RNA-21; 微小 RNA-182; 生存率; TNM 分期; 淋巴结转移

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)03-506-05

The Relationship between the Expression of miR-21 and miR-182 in Esophageal Carcinoma Tissues and the Clinicopathological Characteristics and Prognosis*

LIU Xiao-ling¹, XIAO Ji-ye², ZHAO Li-wei¹, ZHENG Hong-lei¹, XU Rong-sheng¹

(1 Department of Nuclear Medicine, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan, 610041, China;

2 Department of Emergency, Sichuan Modern Hospital, Chengdu, Sichuan, 610045, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of miRNA-21 (miR-21) and miRNA-182 (miR-182) in esophageal cancer tissues and the clinicopathological features and prognosis. **Methods:** A total of 120 patients with esophageal cancer who were treated in our hospital from October 2010 to February 2014 were selected as research objects. Esophageal cancer tissues and adjacent tissues of the patients were collected. Expressions of miR-21 and miR-182 in tissues were detected by fluorescence quantitative PCR. Kaplan-meier method was used to analyze patient survival. **Results:** Expression levels of miR-21 and miR-182 in esophageal cancer tissues were significantly higher than that in paracancer tissues ($P<0.05$). The expressions of miR-21 and miR-182 in esophageal cancer tissues were correlated with TNM staging and lymph node metastasis ($P<0.05$). The 5-year survival rate of patients with low miR-21 expression was significantly higher than that of patients with high miR-21 expression ($P<0.05$). The 5-year survival rate of patients with low miR-182 expression was significantly higher than that of patients with high miR-182 expression ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of miR-21 and miR-182 are up-regulated in esophageal cancer, which are related to TNM stage and lymph node metastasis of esophageal cancer. The 5-year survival rate of patients with high miR-21 expression and high miR-182 expression decreased, the detection of the expression levels of miR-21 and miR-182 has certain clinical significance in predicting the prognosis of patients with esophageal cancer.

Key words: Esophageal cancer; miRNA-21; miRNA-182; Survival rate; TNM stage; Lymph node metastasis

Chinese Library Classification(CLC): R735.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)03-506-05

前言

2018 年全球食管癌的发病人数约为 57 万人, 占癌症新发病例数的 3.2%。死亡人数约 51 万, 占癌症死亡人数的 5.3%。食管癌的发病率和死亡率分别排在恶性肿瘤的第 8 位和第 6 位, 并且呈逐年增长趋势, 对人们的生命健康造成严重影响^[1]。食管

癌的早期症状不明显, 并常常被误诊为慢性胃炎或者消化道溃疡, 严重影响食管癌患者的早期治疗, 导致病情进一步恶化^[2]。观察到消化道梗阻等症状时食管癌往往已处于晚期, 此时的食管癌治疗难度大大提高且预后较差, 因此食管癌的早诊断早治疗极其重要^[3]。微小 RNA(miRNA, miR)是一类长度在 20-25 个碱基之间的短链 RNA, 不负责编码蛋白质, 通过与基因的信使

* 基金项目: 四川省卫生厅科研项目(155457)

作者简介: 刘晓铃(1982-), 女, 本科, 初级检验技师, 研究方向: 医学检验与标记免疫分析, E-mail: liuxiaoling0912@163.com

(收稿日期: 2020-04-23 接受日期: 2020-05-17)

RNA(messenger RNA, mRNA)的非编码区结合调节基因的转录后修饰和翻译过程^[4]。miRNA 的表达与肿瘤的发生发展密切相关,能够调节肿瘤转移、增殖和化疗药物耐药性等,其在肿瘤诊断中的临床价值逐渐得到重视^[5]。其中微小 RNA-21(miRNA-21,miR-21)在正常组织中表达量较低,研究报道显示在卵巢癌和肺癌等肿瘤当中 miRNA-21 表达量上调,并且与肿瘤细胞的转移和增殖密切相关^[6,7]。微小 RNA-182(miRNA-182, miR-182)在前列腺癌和宫颈癌当中表达量异常上调,在肿瘤转移和肿瘤血管形成过程中起到重要作用,与患者的不良预后密切相关^[8,9]。目前对于 miR-21、miR-182 在食管癌中的作用仍然缺乏了解,本研究通过探讨 miR-21、miR-182 表达与食管癌患者临床病理特征及预后的关系,旨在为临床食管癌的早期诊断和预后评估提供一定的参考。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 10 月至 2014 年 2 月期间在我院治疗的 120 例食管癌患者作为研究对象,纳入标准:(1)经病理学诊断确诊为食管癌;(2)入院前未接受过放疗化疗治疗;(3)符合食管癌根治术的适应症;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并其它类型肿瘤;(2)肝肾功能严重损伤;(3)复发患者;(4)存在全身感染性疾病;(5)存在自身免疫性疾病。患者在入院后行食管癌根治术治疗,收集手术过程中切除的肿瘤组织及相应的癌旁组织(距离肿瘤组织 5 cm 以上)。患者年龄 35-74 岁,平均年龄(59.81±12.79)岁。男性 69 例,女性 51 例。肿瘤位于上段 29 例,位于中段 44 例,位于下段 47 例。肿瘤大小≤3 cm 的 81 例,>3 cm 的 39 例。高分化 46 例,中分化 43 例,低分化 31 例。TNM 分期 I 期 14 例,II 期 45 例,III 期 42 例,IV 期 19 例。82 例无淋巴结转移,38 例有淋巴结转移。患者均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

术前准备好液氮,切除组织后立即将组织放置到冻存管中并投入到液氮中快速冷冻保存。待所有入组患者的临床样本采集完全后,将所有肿瘤组织及其癌旁组织样本从液氮中取出,根据临床组织样本的重量加入足量的 Trizol 溶液,组织样本解冻后用枪头将组织捣碎,以便临床样本组织能够充分裂解。4℃裂解 15 min 后,10000 r/min 离心 10 min,离心半径 12 cm,吸取上清液于另一干净离心管中,按 1:1 的体积比加入 RNA 提取液,充分震荡混匀后室温 10000 r/min 离心 10 min,此时溶液分为三层,将上清液吸取至另一干净离心管中,避免吸到下层溶液。加入预冷的无水乙醇使 RNA 沉淀,-20℃放置 1-2 h 使 RNA 充分沉淀,3000 r/min 离心 15 min 并将上清液弃去,室温放置 20min 使多余的酒精充分挥发,最后加入 50 μL 去离子水进行溶解,并测定 RNA 的浓度。使用 cDNA 合成试剂盒(德国 Qiagen 有限公司,货号:QA2317)对 miRNA 进行逆转录,逆转录体系总体积为 20 μL,包括:总 RNA 1 μL,miRNA-Script-缓冲液 4 μL,逆转录引物 Mix 2 μL,蒸馏水 13 μL。逆转录条件:37℃,1 h;98℃,10 min。使用 mirVana™qRT-PCR miRNA 检测试剂盒(德国 Qiagen 有限公司,货号:QA1541)对逆转录得到的 cDNA 进行定量检测,反应体系总体积 20 μL,包括 cDNA

2 μL,水 7 μL,SYBR Mix 10 μL,PCR 上游及下游引物各 0.5 μL。反应条件:95℃,20 s;61℃,30 s,循环数为 35。miR-21 上游引物:5'-GTCCTATCCAGTGCAGGGT-3',下游引物:5'-CCAGGTATCCCACTCGGATAC-3'。miR-182 上游引物:5'-TAAAGGGGGTTTTGTTTATT-3',下游引物:5'-CCCA-CAAACACTACCCACAAAC-3',以 U6 基因作为内参基因,U6 上游引物:5'-CGCTTCGGCAGCACATATAC-3',下游引物:5'-AAATATGGAACGCTTCACGA-3'。根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-21、miR-182 的相对表达量, $\Delta\Delta Ct_{miR-21}=\Delta Ct_{miR-21}-\Delta Ct_{U6}$, $\Delta\Delta Ct_{miR-182}=\Delta Ct_{miR-182}-\Delta Ct_{U6}$ 。以食管癌组织中 miR-21、miR-182 表达均值作为相应的分组依据,其中 miR-21 相对表达量≥16.73 为高表达,反之为低表达。miR-182 相对表达量≥20.71 为高表达,反之为低表达^[10]。

1.3 观察指标

对比食管癌组织及癌旁组织中 miR-21、miR-182 表达量,分析其与食管癌患者临床病理特征和预后的关系。

1.4 随访

随访方式以电话随访和门诊复查为主,当患者出现复发或者死亡时则随访结束,末次随访日为 2019 年 12 月 28 日,患者的生存时间为治疗结束日期至末次随访日或治疗结束日期至患者死亡时间。

1.5 统计学分析

采用 SPSS20.0 进行数据分析。计量资料采用均值±标准差表示,采用独立样本 t 检验。计数资料采用例数或%表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,患者中位生存期比较采用 Log-rank 法,采用 Kaplan-Meier 法对食管癌患者进行生存分析, $P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 食管癌组织及癌旁组织中 miR-21、miR-182 表达量比较

食管癌组织中 miR-21、miR-182 表达量明显高于癌旁组织,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体数据见表 1。

2.2 食管癌组织中 miR-21、miR-182 表达与临床病理特征的关系

食管癌组织中 miR-21、miR-182 表达均与 TNM 分期和淋巴结转移相关($P<0.05$),而与性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小和分化程度无关($P>0.05$)。具体数据见表 2。

2.3 食管癌组织中 miR-21、miR-182 表达与预后的关系

Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,miR-21 低表达患者的 5 年生存率为 42.22%(19/45),明显高于 miR-21 高表达患者的 20.00%(15/75),中位生存期分别为 39 个月和 32 个月,差异具有统计学意义(Log-rank $\chi^2=10.765$, $P=0.001$)(图 1A)。miR-182 低表达患者的 5 年生存率为 45.83%(22/48),明显高于 miR-182 高表达患者的 16.67%(12/72),中位生存期分别为 40 个月和 32 个月,差异具有统计学意义(Log-rank $\chi^2=16.983$, $P=0.000$)(图 1B)。

3 讨论

食管癌是临床上较为常见的消化道恶性肿瘤,患者死亡率较高,并且预后较差^[11-13]。目前临床上对食管癌的发病机制仍然

缺乏了解,已有的研究报道显示肿瘤免疫逃逸、肠道微生物菌群失调、miRNA 调控网络紊乱以及促癌基因突变活化等因素均会造成食管癌的发生,其中 miRNA 调控网络在食管癌诊断和治疗中的临床价值得到广泛关注^[14-16]。细胞内存在复杂的 miRNA 调控网络,单个 miRNA 能够同时调节多个基因 mRNA

的转录和翻译,并且不同的 miRNA 之间也能够结合并调节彼此之间的表达水平,在细胞分裂、分化、代谢和信号转导等细胞活动过程中能够发挥精细的调节作用^[17-19]。寻求与食管癌发生发展密切相关的 miRNA 并将其应用于食管癌的诊断和治疗中是今后食管癌研究的重要方向。

表 1 食管癌组织及癌旁组织中 miR-21、miR-182 表达量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of expressions of miR-21 and miR-182 in esophageal cancer tissues and adjacent tissues($\bar{x} \pm s$)

Tissue types	n	miR-21	miR-182
Adjacent tissues	120	1.08± 0.16	1.03± 0.15
Esophageal cancer tissues	120	16.73± 2.74	20.71± 3.40
t		62.404	63.436
P		0.000	0.000

表 2 食管癌组织中 miR-21、miR-182 表达与临床病理特征的关系

Table 2 The relationship between the expressions of miR-21 and miR-182 in esophageal cancer tissues and the clinicopathological characteristics

Clinicopathological characteristics	n	miR-21		χ^2/U	P	miR-182		χ^2/U	P
		Low expression (n=45)	High expression (n=75)			Low expression (n=48)	High expression (n=72)		
Gender				0.111	0.739			0.961	0.327
Male	69	25	44			25	44		
Female	51	20	31			23	28		
Age(years)				0.271	0.603			0.559	0.454
≤ 60	65	23	42			28	37		
>60	55	22	33			20	35		
Tumor site				1.030	0.598			0.294	0.863
Upper segment	29	12	17			11	18		
Middle segment	44	18	26			19	25		
Lower segment	47	15	32			18	29		
Tumor size(cm)				2.130	0.144			1.070	0.301
≤ 3	81	34	47			35	46		
>3	39	11	28			13	26		
Degree of differentiation				0.107	0.948			0.058	0.971
Highly differentiation	46	18	28			19	27		
Moderately differentiation	43	16	27			17	26		
Poorly differentiation	31	11	20			12	19		
TNM stages				11.462	0.009			12.121	0.007
I	14	8	6			9	5		
II	45	22	23			22	23		
III	42	13	29			15	27		
IV	19	2	17			2	17		
Lymph node metastasis				11.184	0.001			8.318	0.004
No	82	39	43			40	42		
Yes	38	6	32			8	30		

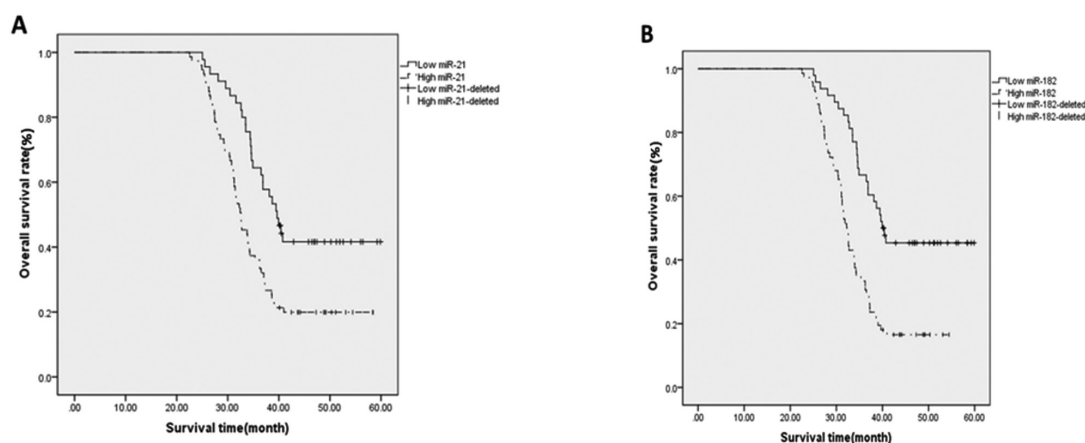


图1 不同 miR-21、miR-182 表达情况食管癌患者的生存曲线

Fig.1 Survival curve of esophageal cancer patients with different expression of miR-21 and miR-182

Note: (A) survival curve of patients with low and high expression of miR-21; (B) survival curve of patients with low and high expression of miR-182

本研究发现食管癌组织中 miR-21 表达上调,表明 miR-21 可能促进食管癌的发生发展。分析其原因,miR-21 能够作用于抑癌基因的信使 RNA,已有的研究报道显示在肝癌当中 Kruppel 样因子 5(kruppel-likefactor5,KLF5)抑癌基因是 miR-21 的直接作用靶点,miR-21 与 KLF5 信使 RNA 结合并诱导其降解,导致 KLF5 基因表达下调^[20]。因此在食管癌中 miR-21 可能抑制抑癌基因的表达,阻断抑癌基因对肿瘤发生发展的抑制作用,从而促进食管癌的发生发展。进一步研究发现食管癌中 miR-21 表达与 TNM 分期和淋巴结转移相关,表明 miR-21 可能促进食管癌的转移。究其原因,miR-21 能够活化肿瘤转移相关信号通路,进而促进肿瘤转移。Yao 等人^[21]的研究发现在胃癌当中 miR-21 能够活化核因子 κ B 信号通路,进而促进胃癌细胞的上皮-间质转化。同时,Shen 等人^[22]的研究发现在肺癌当中 miR-21 能够活化丝氨酸-苏氨酸激酶 (serine-threonine kinase,AKT)信号通路,使得 AKT 信号通路下游中与肿瘤转移密切相关的基质金属蛋白酶基因表达上调,进而促进肺癌细胞转移。因此在食管癌当中 miR-21 表达量上调能够活化 NF- κ B 和 AKT 等肿瘤转移密切相关的信号通路,使得食管癌细胞发生上皮-间质转化,同时导致胞外基质大量降解,细胞间黏附能力下降,肿瘤细胞逐渐发生转移。进一步研究发现 miR-21 高表达食管癌患者的生存率明显下降,分析其原因,miR-21 在肿瘤转移中起到促进作用,食管癌细胞转移后形成转移灶,对转移灶附近的组织器官造成影响,最终导致食管癌患者发生器官衰竭而死亡^[23,24]。

本研究发现 miR-182 也可能促进食管癌的发生发展。这可能是由于 miR-182 在肿瘤当中主要起到促癌作用。已有的研究报道显示在前列腺癌和非小细胞肺癌中 miR-182 均作为促癌基因发挥促进肿瘤作用^[25,26]。因此在食管癌中 miR-182 可能也作为促癌基因,参与食管癌细胞的癌变以及增殖过程。进一步研究表明 miR-182 可能促进食管癌的转移。分析其原因可能是 miR-182 能够促进肿瘤血管的形成。已有的研究报道显示 miR-182 能够促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor,VEGF)的表达,同时活化缺氧诱导因子-1 α 信号通路^[27]。由于 VEGF 是肿瘤血管新生的必需因子,是肿瘤转移的主要机制,肿瘤细胞借由肿瘤血管的运输作用发生转移,并

且肿瘤血管能够为转移后的肿瘤细胞提供营养物质及氧气,促进转移灶的形成。因此在食管癌当中 miR-182 表达上调会促进 VEGF 的表达,VEGF 表达上调会诱导肿瘤血管形成,进而促进食管癌细胞转移^[28]。进一步研究发现 miR-182 高表达食管癌患者的生存率明显下降,这可能是由于 miR-182 参与氧化应激过程,已有的研究报道显示在上皮细胞中 miR-182 能够促进氧化应激的形成^[29]。因此在食管癌患者中 miR-182 表达上调会促进氧化应激的形成,由于氧化应激过程中会产生大量的氧自由基,氧自由基具有较强的氧化性,其作用于细胞膜上的蛋白质分子会造成蛋白质的氧化变性,从而造成组织器官细胞损伤,最终导致患者脏器损伤而死亡^[30]。

综上所述,食管癌中 miR-21、miR-182 表达上调,并且与 TNM 分期和淋巴结转移相关。miR-21 高表达以及 miR-182 高表达患者预后较差,检测 miR-21、miR-182 表达量在食管癌患者早期诊断和预后预测中具有一定临床意义。

参考文献(References)

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424
- Kim JA, Shah PM. Screening and prevention strategies and endoscopic management of early esophageal cancer [J]. Chin Clin Oncol, 2017, 6(5): 50
- Alsop BR, Sharma P. Esophageal Cancer[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2016, 45(3): 399-412
- Romano G, Kwong LN. Diagnostic and therapeutic applications of miRNA-based strategies to cancer immunotherapy [J]. Cancer Metastasis Rev, 2018, 37(1): 45-53
- 李欣, 罗小玲. miRNA 调控肿瘤微环境的研究进展[J]. 现代免疫学, 2019, 39(3): 245-248
- 郝文涛, 杨亚玲, 张海雁. 血浆 miRNA-200b 及 miRNA-21 在浆液性卵巢癌中的表达特点分析 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(7): 1072-1075
- 翁克贵, 王颖, 蒋勇. miRNA-21 靶向调控 Wnt/ β -catenin 对非小细胞肺癌细胞增殖与侵袭的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2018, 27(6): 514-520
- Kurul NO, Ates F, Yilmaz I, et al. The association of let-7c, miR-21,

- miR-145, miR-182, and miR-221 with clinicopathologic parameters of prostate cancer in patients diagnosed with low-risk disease [J]. *Prostate*, 2019, 79(10): 1125-1132
- [9] 李佩, 胡静, 张莹, 等. miR-182 通过靶向抑制腺瘤性息肉病基因 (APC) 促进宫颈癌细胞增殖[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(2): 148-153
- [10] 郝雁冰, 王丽, 容宇, 等. E-钙黏蛋白在食管癌组织中的表达及其与食管癌术后复发的相关性 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(23): 2357-2360
- [11] Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment[J]. *Asian J Surg*, 2018, 41(3): 210-215
- [12] 何刚, 王洪斌, 刘海林, 等. 右胸入路三野清扫淋巴结治疗中晚期胸中段食管癌的疗效及预后观察[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(29): 5728-5731
- [13] Zhang M, Wu AJ. Radiation techniques for esophageal cancer [J]. *Chin Clin Oncol*, 2017, 6(5): 45
- [14] Khan AQ, Ahmed EI, Elareer NR, et al. Role of miRNA-Regulated Cancer Stem Cells in the Pathogenesis of Human Malignancies [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 840
- [15] Sun Z, Shi K, Yang S, et al. Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 147
- [16] Zhao MY, Wang LM, Liu J, et al. MiR-21 Suppresses Anoikis through Targeting PDCD4 and PTEN in Human Esophageal Adenocarcinoma[J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(2): 245-251
- [17] Chen H, Xu L, Wang L. Expression of miR-182 and Foxo3a in patients with bladder cancer correlate with prognosis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(11): 4193-4203
- [18] Chen F, Zhou H, Wu C, et al. Identification of miRNA profiling in prediction of tumor recurrence and progress and bioinformatics analysis for patients with primary esophageal cancer: Study based on TCGA database[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(12): 2081-2086
- [19] Zhang HC, Tang KF. Clinical value of integrated-signature miRNAs in esophageal cancer[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(8): 1893-1903
- [20] Wang J, Chu Y, Xu M, et al. miR-21 promotes cell migration and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting KLF5[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(2): 2221-2227
- [21] Yao SS, Han L, Tian ZB, et al. Celastrol inhibits growth and metastasis of human gastric cancer cell MKN45 by down-regulating microRNA-21[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(6): 1706-1716
- [22] Shen KH, Hung JH, Chang CW, et al. Solasodine inhibits invasion of human lung cancer cell through downregulation of miR-21 and MMPs expression[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 268(9): 129-135
- [23] Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 670-691
- [24] Xia Y, Wang Y, Wang Q, et al. Increased miR-203-3p and reduced miR-21-5p synergistically inhibit proliferation, migration, and invasion in esophageal cancer cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(1): 38-45
- [25] Baumann B, Acosta AM, Richards Z, et al. Association of High miR-182 Levels with Low-Risk Prostate Cancer [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(4): 911-923
- [26] Chen G, Yu L, Dong H, et al. MiR-182 enhances radioresistance in non-small cell lung cancer cells by regulating FOXO3 [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(2): 137-143
- [27] Chiang CH, Chu PY, Hou MF, et al. MiR-182 promotes proliferation and invasion and elevates the HIF-1 α -VEGF-A axis in breast cancer cells by targeting FBXW7 [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(8): 1785-1798
- [28] Itatani Y, Kawada K, Yamamoto T, et al. Resistance to Anti-Angiogenic Therapy in Cancer-Alterations to Anti-VEGF Pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1232
- [29] Liu Y, Qiang W, Xu X, et al. Role of miR-182 in response to oxidative stress in the cell fate of human fallopian tube epithelial cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(36): 38983-38998
- [30] Klaunig JE. Oxidative Stress and Cancer [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(40): 4771-4778
- (上接第 428 页)
- [24] L. Yu, Z. Xiao, H. Tu, et al. The expression and prognostic significance of Drp1 in lung cancer: A bioinformatics analysis and immunohistochemistry[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98: e18228
- [25] J. Liang, Y. Yang, L. Bai, et al. DRP1 upregulation promotes pancreatic cancer growth and metastasis through increased aerobic glycolysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019[Epub ahead of print]
- [26] S. Nagdas, J. A. Kashatus, A. Nascimento, et al. Drp1 Promotes KRas-Driven Metabolic Changes to Drive Pancreatic Tumor Growth [J]. *Cell Rep*, 2019, 28: 1845-1859, e1845
- [27] S. Kitamura, T. Yanagi, K. Imafuku, et al. Drp1 regulates mitochondrial morphology and cell proliferation in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 88: 298-307
- [28] Z. Zhang, T. E. Li, M. Chen, et al. MFN1-dependent alteration of mitochondrial dynamics drives hepatocellular carcinoma metastasis by glucose metabolic reprogramming [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122: 209-220
- [29] Y. Y. Park, S. Lee, M. Karbowski, et al. Loss of MARCH5 mitochondrial E3 ubiquitin ligase induces cellular senescence through dynamin-related protein 1 and mitofusin 1 [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123: 619-626
- [30] L. Fang, J. Li, J. Flammer, et al. MARCH5 inactivation supports mitochondrial function during neurodegenerative stress [J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 176