

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.15.004

miR-155-TP53INP1 调节轴在结直肠癌化疗药物敏感性中的作用机制 *

杨 乐 李传昌 刘小双 黄建平 刘兆龙[△]

(上海中医药大学附属曙光医院普外科 上海 201210)

摘要 目的:初步揭示 miR-155 通过靶向调节 TP53INP1 表达水平影响结直肠癌细胞对 5-FU 化疗敏感性。**方法:**将人结肠直肠癌细胞系 HCT116 进行培养,提取细胞总 RNA 后,采用 miR-155 逆转录特异性引物构建反转录体系进行 PCR 扩增,通过 qRT-PCR 检测 miR-155 在 5-FU 耐药细胞 HCT116/FU 及敏感细胞株 HCT116 中的表达情况;取对数生长期细胞,分别转染 miR-155mimics、miR-155 抑制剂、miR-155 阴性对照后,采用 CCK-8 法检测 miR-155 对细胞 5-FU 药物敏感性的影响,双荧光素酶报告基因系统验证 miR-155 与 TP53INP1 的靶基因关系,Western blot 检测 miR-155 对 TP53INP1 表达的影响。**结果:**miR-155 在 HCT116/FU 细胞中的表达量是 HCT116 细胞的 7.25 倍;在相同 5-FU 浓度时,HCT116+ 阴性对照的细胞生长抑制率均高于 HCT116+mimics、半数抑制浓度显著低于 HCT116+mimics,差异均具有统计学意义($P<0.05$);TP53INP1 是 miR-155 的靶基因,能显著降低野生型 TP53INP1 3'-UTR 的荧光素酶活性;转染 miR-155 mimics 后,TP53INP1 的相对表达量显著下降,转染 miR-155 抑制剂后,TP53INP1 的相对表达量显著升高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**miR-155 水平升高使 HCT116 细胞对 5-FU 的敏感性降低,miR-155 可能通过靶向调节 TP53INP1 的表达水平,从而影响结直肠癌细胞对 5-FU 的敏感性。

关键词:miR-155; TP53INP1; 结直肠癌; 耐药

中图分类号:R-33; R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)15-2818-04

Mechanism of miR-155-TP53INP1 Axis in Chemosensitivity of Colorectal Cancer*

YANG Le, LI Chuan-chang, LIU Xiao-shuang, HUANG Jian-ping, LIU Zhao-long[△]

(Department of general surgery, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of traditional Chinese medicine, Shanghai, 201210, China)

ABSTRACT Objective: To preliminarily reveal the mechanism of miR-155 affects the sensitivity of colorectal cancer cells to 5-FU chemotherapy by targeting the expression level of TP53INP1. **Methods:** The human colorectal cancer cell line HCT116 was cultured, and the total RNA was extracted, then the reverse transcription system was constructed with miR-155 reverse transcription specific primer for PCR amplification, the expression of miR-155 in HCT116/FU and HCT116 was detected by qRT PCR; Logarithmic growth cells were transfected with miR-155 mimics, miR-155 inhibitor and miR-155 negative control respectively, the effect of miR-155 on 5-FU drug sensitivity was detected by CCK-8 method, and the dual-luciferase reporter assay was used to verify the relationship between miR-155 and TP53INP1, the effect of miR-155 on the expression of TP53INP1 was detected by Western blot. **Results:** The expression of miR-155 in HCT116/FU cells was 7.25 times higher than that in HCT116 cells; At the same 5-FU Concentration, the rate of cell growth inhibition of HCT116+negative control was higher than that of HCT116+mimics, and the half inhibitory concentration was significantly lower than that of HCT116+mimics ($P<0.05$); TP53INP1 was the target gene of miR-155, which could significantly reduce the luciferase activity of wild-type TP53INP1 3'-UTR; After transfection of miR-155 mimics, the relative expression of TP53INP1 decreased significantly, and after transfection of miR-155 inhibitor, the relative expression of TP53INP1 increased significantly (all $P<0.05$). **Conclusion:** The increased level of miR-155 decreased the sensitivity of HCT116 cells to 5-FU, miR-155 may affect the sensitivity of colorectal cancer cells to 5-FU by targeted regulating the expression level of TP53INP1.

Key words: miR-155; TP53INP1; Colorectal cancer; Drug resistance

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)15-2818-04

前言

随着我国社会经济的快速发展、人们生活方式和饮食结构的改变,以及人口结构老龄化的加剧,结直肠癌的发病率近年

* 基金项目:海军军医大学医学免疫学国家重点实验室开放课题(NKLMI-2017K11)

作者简介:杨乐(1979-),男,副主任医师,研究方向:普外科疾病的基础与临床研究,肿瘤分子靶向治疗临床研究,

E-mail: yangle20202@126.com

[△] 通讯作者:刘兆龙(1976-),男,硕士,副主任医师,研究方向:普外科疾病的基础与临床研究,肿瘤分子靶向治疗临床研究,

电话:021-20256322, E-mail: liuzhaolong7677@126.com

(收稿日期:2021-12-28 接受日期:2022-01-24)

来呈快速增长趋势,且趋于年轻化,对人们生命健康构成严重威胁^[1,2]。然而,临床治疗结直肠癌的疗效仍然有限、且预后较差,探寻新的有效的治疗方法仍然是临床亟需解决的首要问题。microRNA (miRNA) 是一类广泛存在于真核生物中的内源性短链 RNA 分子,长约 21~23nt,能直接作用于靶基因 mRNA 的 3'UTR,对众多蛋白的翻译过程起负性调节作用,在多种疾病的发生发展过程中发挥着重要作用^[3,4]。miR-155 是 miRNA 家族中的重要成员,近年来研究指出 miR-155 参与了结直肠癌的发生发展^[5,6],且其可以作为该疾病的潜在治疗靶点^[7,8]。TP53INP1 可介导肠癌细胞对 5 氟尿嘧啶(5-FU)化疗耐药^[9],而 TP53INP1 是 miR-155 的靶基因^[10]。因此,笔者推测 miR-155 可能是通过调节 TP53INP1 的表达水平影响肠癌细胞对化疗药物的敏感性,从而影响结直肠癌的病情进展。本研究旨在探讨 miR-155-TP53INP1 调节轴在结直肠癌化疗药物敏感性中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及材料

人胚肾上皮细胞系 293T 细胞(HEK293T),对 5-FU 敏感的人结肠直肠癌细胞系 HCT116、5-FU 耐药的 HCT116/Fu (均购自中科院上海细胞库),5-FU (购自 Sigma 公司),胎牛血清、RPMI 1640 及 DMEM 培养基 (购自 Gibco 公司),转染试剂 Lipofectamine 2000、总 RNA 提取试剂 Trizol(购自 Invitrogen 公司),兔源性 TP53INP1 多克隆抗体 (购自 Santa Cruz 公司), β -actin 单抗 (购自博士德公司),羊抗兔及羊抗鼠二抗、ECL、BCA 蛋白定量试剂盒、RT-PCR 及 CCK-8 等相关试剂(均购自碧云天公司),U6 逆转录特异性引物及扩增引物、miR-155、miR-155mimics/mimics NC、miR-155 inhibitor/inhibitor NC、miR-155 mimic/inhibitor NC、pmir-RB-REPORTTM 双荧光素酶报告载体(均购买于广州锐博公司)。

1.2 方法

1.2.1 qRT-PCR 检测 HCT116/FU 和 HCT116 中 miR-155 的表达 用 TRIzol 试剂提取细胞总 RNA 后,采用 miR-155 逆转录特异性引物构建反转录体系,在 16℃ 30 min、42℃ 42 min、85℃ 5 min 条件下,以 U6 为内参照,将 RNA 反转录成 cDNA。然后再利用 miR-155 扩增引物和染料分子 Sybr green 在 95℃

5 min、95℃ 10 s、60℃ 20 s、72℃ 20 s 反应条件下进行 PCR 扩增,扩增 40 个循环后再在 75℃ 反应 20 s。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法对数据进行分析,计算公式为 $\Delta Ct = Ct_{miR-155} - Ct_{U6}$ 。

1.2.2 CCK-8 法检测 miR-155 对细胞 5-FU 药物敏感性的影响 参照 Lipo-fectamine 2000 说明书的操作步骤,将 miR-155 mimics、阴性对照分别转染到取对数生长期的 HCT116 细胞。转染 24 h 后,制备单细胞悬液并调整细胞密度,接种于 96 孔板中继续培养,至细胞贴壁后,每孔加入 100 μ L 不同浓度的 5-FU,浓度梯度为 1、2、4、8、16 μ g/mL,每个浓度设置 5 个复孔,同时设置不加 5-FU 的对照组和未接种细胞的调零孔,继续培养 48 h。按照说明书,加入新鲜配置的 CCK-8 溶液,培养 4 h,尔后终止培养,采用 ELISA 法测定 490 nm 处各孔的吸光度(OD)值,取平均值计算细胞生长抑制率^[11]。

1.2.3 双荧光素酶报告基因检测 以 4×10^4 孔细胞密度在 96 孔板中培养 HEK293T 细胞 24 h 后,按实验分组分别与 miR-155mimics、miR-155 抑制剂、miR-155 阴性对照混合,分为野生型和突变型 pmiR-RB-REPORTTM-TP53INP1-3'-UTR 分别进行转染,操作按照 Lipofectamine 20000 试剂说明书进行,转染 24 h 后收集细胞,检测荧光素酶活性。

1.2.4 Western blot 检测 TP53INP1 表达情况 按照 Lipofectamine 20000 试剂说明书操作步骤,将 miR-155mimics、miR-155 抑制剂、miR-155 阴性对照分别转染到对数生长期的 HCT116 细胞,培养 48h。按照相应试剂说明书操作步骤,测定总蛋白浓度、进行 Western blot 实验,采用 ECL 化学发光法测定各条带的光密度值,以目的条带和对应内参 β -actin 的光密度值之比作为目的蛋白的相对表达量。

1.3 统计学方法

实验数据采用 IBM SPSS 26.0 进行统计处理,计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-155 在 HCT116/Fu 和 HCT116 中的表达差异

qRT-PCR 结果显示:miR-155 在 HCT116/Fu 细胞中的表达量是 HCT116 细胞的 7.25 倍,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 miR-155 在 HCT116/Fu 和 HCT116 中的表达情况

Table 1 Expression of miR-155 in HCT116/Fu and HCT116

Cell lines	ΔCt	$2^{-\Delta\Delta Ct}$
HCT116/Fu	4.47 $\pm$ 0.16	7.25
HCT116	7.73 $\pm$ 0.29*	1

Note: compared with the HCT116/Fu, * $P < 0.05$.

2.2 miR-155 水平改变对 HCT116 细胞对 5-FU 敏感性的影响

将 miR-155mimics、阴性对照分别转染到 HCT116 细胞后,在相同 5-FU 浓度时,HCT116+ 阴性对照的细胞生长抑制率均高于 HCT116+mimics、半数抑制浓度显著低于 HCT116+mimics,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),提示 miR-155 水平升高使 HCT116 细胞对 5-FU 的敏感性降低。见表 1。

2.3 TP53INP1 为 miR-155 的靶基因

利用 targetscan 软件预测 TP53INP1 为 miR-155 靶基因(图 1A),同时将野生型和突变型 pmiR-RB-REPORTTM-TP53INP1-3'-UTR 分别与 miR-155 mimics、miR-155 抑制剂、miR-155 阴性对照共转染后,荧光素酶活性情况见图 1B。野生型转染 miR-155 mimics 后荧光素酶活性显著降低($P < 0.05$),提示 miR-155 mimics 使野生型 TP53INP1 3'-UTR 的荧光素酶活性降低。

表 2 细胞生长抑制率情况
Table 2 The rate of cell growth inhibition

Concentration of 5-FU($\mu\text{g/mL}$)	rate of cell growth inhibition(%)	
	HCT116+mimics	HCT116+negative control
1	6.73 $\pm$ 1.34	11.17 $\pm$ 1.72*
2	9.94 $\pm$ 1.95	18.48 $\pm$ 2.59*
4	28.81 $\pm$ 3.55	48.73 $\pm$ 5.07*
8	42.57 $\pm$ 4.27	71.35 $\pm$ 7.72*
16	69.79 $\pm$ 6.64	92.35 $\pm$ 9.24*
Half inhibitory concentration($\mu\text{g/mL}$)	9.57 $\pm$ 0.33	4.51 $\pm$ 0.09*

Note: compared with HCT116+mimics, * $P<0.05$.

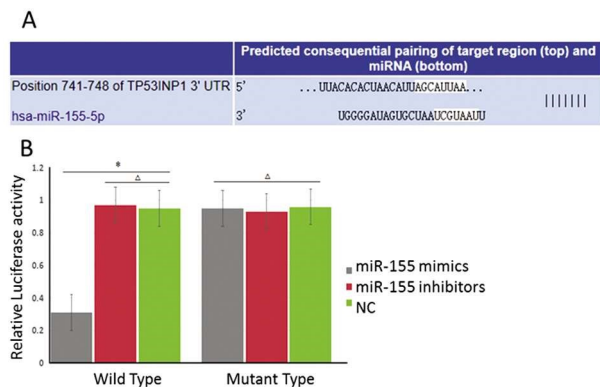


图 1 TP53INP1 为 miR-155 的靶基因

Fig. 1 TP53INP1 was the target gene of miR-155

Note: A: targetscanTargetscan software predicted that TP53INP1 was a miR-155 target gene; B: the luciferase activity of the cells after cotransfection with miR-155 mimics, miR-155 inhibitor and miR-155 negative control. $^{\Delta} P>0.05$, * $P<0.05$.

2.4 miR-155 降低 HCT116 细胞 TP53INP1 表达水平

转染 miR-155 mimics 后, TP53INP1 的相对表达量显著下降, 转染 miR-155 抑制剂后, TP53INP1 的相对表达量显著升高。见图 2。

3 讨论

结直肠癌是我国最为常见的消化系统恶性肿瘤之一, 近年来发病率呈上升趋势, 给人群造成沉重的负担^[1]。由于该病在早期往往症状不明显, 不足以引起患者注意, 使得早期发现和早期诊断率均较低, 患者就诊时往往病情已进展至中晚期了, 错失了手术根治术的良机^[12]。化疗是临床治疗中晚期结直肠癌的主要手段, 其中 5-FU 是该病重要的一线化疗药物, 对延长患者的生存期起着重要作用^[13-15]。然而, 一些患者对 5-FU 耐药导致其化疗效果不理想, 对预后不利。miRNAs 作为一种内源性非编码小 RNA 分子, 对靶基因表达起抑制作用, 对多种疾病的发生发展发挥着重要作用^[16]。有研究报道显示与结直肠癌相关的

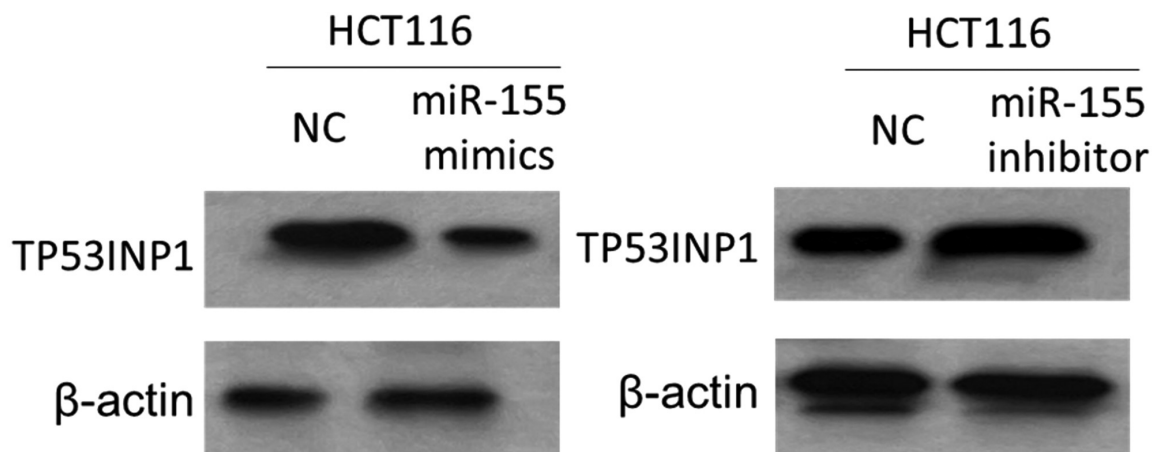


图 2 miR-155 对 HCT116 细胞 TP53INP1 表达水平的影响

Fig. 2 Effect of miR-155 on the expression of TP53INP1 in HCT116 cells

miRNA 分子多达数十种, 根据其在细胞中的表达情况及在细胞癌变进程中的作用方式, 呈现出促癌和抑癌的双重作用^[17-19]。近年来有研究指出 miR-155 在结肠癌组织中增高, 对肿瘤的进展具有促进作用^[5], 且研究发现 miR-155 与乳腺癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤的耐药性密切相关^[20,21]。因此, 本研究旨在研究

miR-155 在结直肠癌对 5-FU 耐药的影响并试图揭示其可能的作用机制。

miR-155 作为一个原癌基因, 与结直肠癌的淋巴结转移、远处转移及临床分期呈正相关^[22], 高表达 miR-155 往往提示患者的预后差^[23]。陈淑兰等^[24]研究发现 TP53INP1 可介导肠癌细

细胞对 5-FU 耐药,钟铁山等^[25]指出 TP53INP1 对胰腺癌细胞的细胞凋亡具有调控作用并可介导对吉西他滨产生耐药,关于 TP53INP1 介导癌细胞产生耐药相关的研究较多,在此不再一一赘述;另一方面,TP53INP1 作为 miR-155 的靶基因也已得到证实^[26],多项研究指出 miR-155 可调节 TP53INP1 的表达并对肿瘤的发生发展发挥着作用,如 Liu 等^[27]发现 miR-155 可通过调控 TP53INP1 表达对肝癌细胞上皮间质转化发挥作用、Shi 等^[10]研究指出 miR-155-5p 通过抑制 TP53INP1 的表达对胃癌细胞的增殖和迁移起到促进作用、Li 等^[28]最近报道的研究显示 miR-155-5p 在人乳腺癌中通过 TP53INP1 促进肿瘤进展并促进对紫杉醇耐药。因此,我们推测在结直肠癌中,miR-155 也可能通过 TP53INP1 介导对化疗药物耐药发挥作用。

本研究通过细胞实验研究,发现在 5-FU 耐药的 HCT116 细胞中,miR-155 的表达量显著升高;进一步对 HCT116 细胞转染 miR-155 mimics 或 miR-155 阴性对照后,发现 miR-155 水平升高使 HCT116 细胞对 5-FU 的敏感性降低,这证实了 miR-155 与 HCT116 细胞对 5-FU 耐药密切相关。为了揭示其可能作用机制,本研究进一步验证了 TP53INP1 是 miR-155 的靶基因,并对 HCT116 细胞转染 miR-155 抑制剂,检测 TP53INP1 表达情况,结果显示转染 miR-155 mimics 后,TP53INP1 的相对表达量显著下降,转染 miR-155 抑制剂后,TP53INP1 的相对表达量显著升高。目前研究发现 TP53INP1 是多种 miRNAs 的靶基因,TP53INP1 可调节 P53 蛋白的活性,而 P53 是介导细胞凋亡信号通路网络中的一个关键分子,在多种疾病的发生发展进程中起着重要的调节作用^[29,30]。因此,通过调节 TP53INP1 的表达水平,可能是 miR-155 影响结直肠癌细胞对 5-FU 耐药的作用途径。由于肿瘤耐药机制涉及到的信号通路网络十分复杂,本研究仅通过相对简单的实验进行了探索性观察,在后续工作中有必要进行更为严谨的实验研究,深入分析其可能涉及的具体信号通路。

综上所述,miR-155 可能通过靶向调节 TP53INP1 的表达水平,从而影响结直肠癌细胞对 5-FU 的敏感性。

参考文献(References)

[1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, 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: 394-424

[2] 黄明敏, 龚杨明, 吴春晓, 等. 2011-2015 年上海市结直肠癌发病及死亡特征分析[J]. 上海预防医学, 2019, 31(6): 484-489

[3] Suzuki H. Epigenetic alteration and microRNA dysregulation in cancer[J]. Methods and findings in experimental and clinical pharmacology, 2019, 24(10): 649-652

[4] Wu J C, Sun J, Xu J C, et al. Downregulated microRNA-199a-3p enhances osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by targeting Kdm3a in ovariectomized rats[J]. Biochemical Journal, 2021, 478(4): 721-734

[5] Shibuya H, Iinuma H, Shimada R, et al. Clinicopathological and Prognostic Value of MicroRNA-21 and MicroRNA-155 in Colorectal Cancer[J]. Oncology, 2010, 79(3-4): 313-320

[6] Urh K, Zidar N. Identification and Validation of New Cancer Stem Cell-Related Genes and Their Regulatory microRNAs in Colorectal

Cancerogenesis[J]. Biomedicines, 2021, 9(2): 179-201

[7] 常占国, 张晓冬, 袁博, 等. miR-155 和 TGF β R2 在结肠癌中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(12): 2107-2112

[8] Shirmohamadi M, Eghbali E, Najjary S, et al. Regulatory mechanisms of microRNAs in colorectal cancer and colorectal cancer stem cells [J]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235(2): 776-789

[9] 陈淑兰. miR19a 靶向作用 TP53INP1 介导结肠癌细胞 HCT8 对 5-Fu 耐药的机制研究[D]. 南昌大学, 2014

[10] Shi S S, Zhang H P, Yang C Q, et al. Exosomal miR-155-5p promotes proliferation and migration of gastric cancer cells by inhibiting TP53INP1 expression [J]. Pathology - Research and Practice, 2020, 216(6): 152986

[11] 刘进生, 黄良祥, 李建党, 等. miR-140-5p 调控 Nrf2 影响结肠癌细胞 5-FU 耐药性[J]. 中国癌症防治杂志, 2018, 10(3): 193-198

[12] 韩西, 刘君, 马麒, 等. 我国结直肠癌筛查方案的研究进展及筛查困境分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(33): 4172-4176, 4184

[13] 徐露, 王炯, 王宣璎, 等. 姜黄素介导 IL-6/STAT3 信号通路修复结肠癌 5-FU 化疗引起的肠黏膜损伤[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 670-677

[14] Paal J, Arild N, Halfdan S, et al. Survival and costs of colorectal cancer treatment and effects of changing treatment strategies: a model approach[J]. The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care, 2021, 21(3): 321-334

[15] Gmeiner W H. Fluoropyrimidine Modulation of the Anti-Tumor Immune Response-Prospects for Improved Colorectal Cancer Treatment [J]. Cancers, 2020, 12(6): 1641

[16] 李聪聪, 赵金艳, 吴姣, 等. miR-155 研究进展 [J]. 生物技术通报, 2018, 34(11): 70-82

[17] Niu L, Yang W, Duan L, et al. Biological Implications and Clinical Potential of Metastasis-Related miRNA in Colorectal Cancer [J]. Molecular Therapy-Nucleic Acids, 2021, 23(5): 42-54

[18] 吴忱思, 郭占军, 赵宇飞, 等. MicroRNA 生物合成相关蛋白基因 SNP 与结直肠癌患者预后关系 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(13): 5

[19] 朱丽, 严晶, 聂炜珏, 等. miRNA 检测在结直肠癌诊断及中医药研究中的应用[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(1): 1070-1074

[20] 李枫, 姚丽, 武红. 逆转 miR-155 对宫颈癌 Caski 细胞生长、侵袭及耐药性的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(17): 2607-2611

[21] Gao Y, Han T, Han C, et al. Propofol Regulates the TLR4/NF- κ B Pathway Through miRNA-155 to Protect Colorectal Cancer Intestinal Barrier[J]. Inflammation, 2021: 3181-3196

[22] Hakimian F, Ghouchian H. Ultrasensitive electrochemical biosensor for detection of microRNA-155 as a breast cancer risk factor[J]. Analytica Chimica Acta, 2020, 1136(11): 1-8

[23] 吴宏磊, 贺雪, 陈进宝, 等. 微小 RNA 与结直肠癌化疗敏感性的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(16): 1823-1825

[24] 陈淑兰, 刘利艳, 刘丽娟, 等. miR-19a 靶向 TP53INP1 介导结肠癌 5-Fu 耐药的机制[J]. 广东医学, 2013, 34(21): 3234-3237

[25] 钟铁山, 李晓斌, 林康强, 等. 微小 RNA-23a-5p/ 肿瘤蛋白 53 诱导的核蛋白 1 调控胰腺癌细胞吉西他滨耐药的实验研究[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(1): 23-26

[26] Li N, Cui T, Guo W, et al. MiR-155-5p accelerates the metastasis of cervical cancer cell via targeting TP53INP1[J]. OncoTargets and therapy, 2019, 12: 3181-3196

- [17] Mané V, Chehaibou I, Lehmann M, et al. Preoperative Optical Coherence Tomography Findings of Foveal-Splitting Rhegmatogenous Retinal Detachment[J]. *Ophthalmologica*, 2021, 244(2): 127-132
- [18] Li XJ, Yang XP, Lyu XB. Comparison of scleral buckling using wide-angle viewing systems and indirect ophthalmoscope for rhegmatogenous retinal detachment [J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9 (9): 1310-1314
- [19] Moharana B, Dogra M, Singh S R, et al. Outcomes of 25-gauge pars plana vitrectomy with encircling scleral band for acute retinal necrosis-related rhegmatogenous retinal detachment [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(3): 635-640
- [20] 周怀胜, 马海智, 晏世刚. 显微镜和间接眼底镜下外路手术治疗孔源性视网膜脱离的疗效[J]. *中国医药指南*, 2018, 16(3): 2
- [21] Obata S, Kakinoki M, Sawada O, et al. Effect of internal limiting membrane peeling on postoperative visual acuity in macula-off rhegmatogenous retinal detachment[J]. *PLoS One*, 2021, 16(8): e0255827
- [22] Choi SY, Lee Y, Kim M, et al. Scleral Buckling under a Slit-lamp Illumination System with a Contact Wide-angle Viewing Lens Compared with an Indirect Ophthalmoscope [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2018, 32(2): 126-133
- [23] 杨琼, 魏文斌. 巩膜扣带手术治疗孔源性视网膜脱离失败原因分析及再次扣带手术的有效性和安全性观察 [J]. *中华眼底病杂志*, 2021, 37(4): 4
- [24] Orazbekov L, Zhanbolat K, Ruslanuly K. Cases of spontaneous reattachment of rhegmatogenous retinal detachment [J]. *Oxf Med Case Reports*, 2021, 21(9): 76-79
- [25] Tetsumoto A, Hayashida M, Otsuka K, et al. Heads-up 3D viewing system in rhegmatogenous retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy - A prospective randomized trial[J]. *PLoS One*, 2021, 69 (2): 320-325
- [26] Patel D, Borkar D S, Madhava M, et al. Incidence of Management Changes at the Postoperative Day One Visit After Pars Plana Vitrectomy for Retinal Detachment [J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 222 (2): 271-276
- [27] Resch M D. Association between retinal vessel density and postoperative time after primary repair of rhegmatogenous retinal detachment [J]. *Clin Ophthalmol*, 2021, 16(10): e0258126
- [28] Shaver K, Yun S H, Kim D, et al. Unintentional Retinal Displacement in Eyes Treated for Rhegmatogenous Retinal Detachment Complicated by Proliferative Vitreoretinopathy with Pars Plana Vitrectomy and Silicone Oil[J]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2021, 18(3): 5532787
- [29] Douglass A, Cham KM, Jaworski A, et al. The Equivalency of the Binocular Indirect Ophthalmoscope Simulator to Peer Practice: A Pilot Study[J]. *Optom Vis Sci*, 2021, 98(11): 1239-1247
- [30] De Giacinto C, Paoloni M, Perrotta AA, et al. Controlled drainage of subretinal fluid during scleral buckling surgery for rhegmatogenous retinal detachment: the pigment stream sign[J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(8): 1695-1701
- [31] Fei P, Jin HY, Zhang Q, et al. Local dry vitrectomy combined with segmental scleral buckling and viscoelastic tamponade for rhegmatogenous retinal detachment with vitreous traction [J]. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(11): 1713-1719

(上接第 2821 页)

- [27] F Liu, Kong X, Lin L, et al. TGF- β 1 acts through miR-155 to down-regulate TP53INP1 in promoting epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotypes [J]. *Cancer Letters*, 2015, 359 (2): 288-298
- [28] Li Y, Zhang L, Dong Z, et al. MicroRNA-155-5p promotes tumor progression and contributes to paclitaxel resistance via TP53INP1 in human Breast Cancer [J]. *Pathology-Research and Practice*, 2021(3): 153405
- [29] Cheng H C, Chang T K, Su W C, et al. Narrative review of the influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on colorectal cancer risk and oncological outcomes [J]. *Translational Oncology*, 2021, 14(7): 101089
- [30] Cho Y H, Ro E J, Yoon J S, et al. 5-FU promotes stemness of colorectal cancer via p53-mediated WNT/ β -catenin pathway activation [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 5321