

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.19.023

宫颈癌组织 miR-200b-5p、miR-424-5p 表达与临床病理特征、PI3K/AKT/mTOR 信号通路和预后的关系研究 *

王 燕¹ 高 婉¹ 王 聪¹ 李亚萍¹ 李冰琳¹ 张淑会^{2Δ}

(1 西安市中心医院妇产科 陕西 西安 710003; 2 陕西省蒲城县医院妇产科 陕西 渭南 715500)

摘要 目的:探讨宫颈癌组织微小核糖核酸(miRNA)-200b-5p、miR-424-5p 表达与临床病理特征、磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号通路和预后的关系。**方法:**选取 2016 年 7 月~2019 年 6 月西安市中心医院收治的 123 例宫颈癌患者,采用定量聚合酶链式反应(qPCR)检测癌组织与癌旁组织中 miR-200b-5p、miR-424-5p、PI3K 信使 RNA(mRNA)、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达。分析 miR-200b-5p、miR-424-5p 表达与 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达的相关性及与临床病理特征的关系。采用 K-M 法绘制不同 miR-200b-5p、miR-424-5p 表达宫颈癌患者生存曲线。**结果:**与癌旁组织比较,宫颈癌组织中 miR-200b-5p、miR-424-5p 表达降低,PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达升高($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示,宫颈癌组织中 miR-200b-5p、miR-424-5p 表达与 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达均呈负相关,PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达呈两两相关($P<0.05$)。miR-200b-5p、miR-424-5p 表达与宫颈癌分化程度、国际妇产科联盟(FIGO)分期和淋巴结转移有关($P<0.05$)。随访 3 年,123 例宫颈癌患者累积生存率为 62.60%(77/123)。K-M 生存曲线分析显示,miR-200b-5p、miR-424-5p 高表达组累积生存率分别高于 miR-200b-5p、miR-424-5p 低表达组($P<0.05$)。**结论:**宫颈癌组织中 miR-200b-5p、miR-424-5p 低表达,与分化程度、FIGO 分期、淋巴结转移、PI3K/AKT/mTOR 信号通路和预后有关。

关键词:宫颈癌;miR-200b-5p;miR-424-5p;病理特征;PI3K/AKT/mTOR 信号通路;预后

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)19-3714-05

Relationship Study between miR-200b-5p and miR-424-5p Expression in Cervical Cancer Tissues and Clinicopathological Features, PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway and Prognosis*

WANG Yan¹, GAO Wan¹, WANG Cong¹, LI Ya-ping¹, LI Bing-lin¹, ZHANG Shu-hu^{2Δ}

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710003, China;

2 Department of Obstetrics and Gynecology, Pucheng County Hospital of Shaanxi Province, Weinan, Shaanxi, 715500, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between microribonucleic acid (miRNA)-200b-5p and miR-424-5p expression in cervical cancer tissues and clinicopathological features, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/AKT/mTOR) signaling pathway and prognosis. **Methods:** 123 patients with cervical cancer who were admitted to Xi'an Central Hospital from July 2016 to June 2019 were selected. Quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect the expressions of miR-200b-5p, miR-424-5p, PI3K messenger RNA (mRNA), AKT mRNA and mTOR mRNA in cancer tissues and paracancer tissues. The correlation between the expressions of miR-200b-5p and miR-424-5p and the expressions of PI3K mRNA, AKT mRNA and mTOR mRNA and their relationship with clinicopathological features were analyzed. Survival curves of patients with cervical cancer with different expressions of miR-200b-5p and miR-424-5p were plotted by K-M method. **Results:** Compared with paracancer tissues, the expressions of miR-200b-5p and miR-424-5p in cervical cancer tissues were decreased, while the expressions of PI3K mRNA, AKT mRNA and mTOR mRNA were increased ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expressions of miR-200b-5p and miR-424-5p in cervical cancer tissues were negatively correlated with the expressions of PI3K mRNA, AKT mRNA and mTOR mRNA, the expressions of PI3K mRNA, AKT mRNA and mTOR mRNA were pairwise correlated ($P<0.05$). The expressions of miR-200b-5p and miR-424-5p were correlated with the degree of cervical cancer differentiation, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging and lymph node metastasis ($P<0.05$). Following up for 3 years, the cumulative survival rate of 123 patients with cervical cancer was 62.60% (77/123). K-M survival curve analysis showed that the cumulative survival rate of miR-200b-5p and miR-424-5p high-expression groups were higher than that of miR-200b-5p and miR-424-5p low-expression groups, respectively ($P<0.05$). **Conclusion:** The low expression of miR-200b-5p and miR-424-5p in cervical cancer tissues is related to differentiation degree, FIGO stage, lymph

* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(2121JM-563)

作者简介:王燕(1981-),女,硕士,副主任医师,研究方向:妇科肿瘤,E-mail: yzfld0406@126.com

Δ 通讯作者:张淑会(1971-),女,本科,副主任医师,研究方向:妇产医学,E-mail: 331611148@qq.com

(收稿日期:2023-03-07 接受日期:2023-03-28)

node metastasis, PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and prognosis.

Key words: Cervical cancer; miR-200b-5p; miR-424-5p; Clinicopathological features; PI3K/AKT/mTOR signaling pathway; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)19-3714-05

前言

2020年宫颈癌已成为全球最常见的女性生殖道恶性肿瘤之一,我国新发宫颈癌达11.0万例,死亡达5.9万例^[1]。虽然近年来随着多种宫颈癌筛查技术的成熟和预防性接种宫颈癌疫苗人群增加,我国宫颈癌发病率和死亡率已低于世界水平,但中晚期宫颈癌患者预后仍不理想^[2,3]。因此有必要进一步研究宫颈癌的分子机制。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)是宫颈癌恶性进展的重要信号通路^[4],研究该信号通路中促癌基因或抑癌基因可能为宫颈癌治疗提供新的研究方向。研究表明,微小核糖核酸(miRNA)参与宫颈癌发生发展^[5,6]。miR-200b-5p和miR-424-5p是两个高度保守的miRNA,有研究报道miR-200b-5p参与乳腺癌^[7]、骨肉瘤^[8]等肿瘤的恶性进展。miR-424-5p参与胃癌^[9]、食管鳞状细胞癌^[10]等肿瘤的恶性进展。但关于miR-200b-5p和miR-424-5p参与宫颈癌的研究鲜有报道,本研究旨在分析宫颈癌组织miR-200b-5p、miR-424-5p表达与临床病理特征、PI3K/AKT/mTOR信号通路和预后的关系,以期为宫颈癌诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年7月~2019年6月西安市中心医院收治的123例宫颈癌患者,年龄41~77(50.57±5.36)岁;病理类型:鳞癌100例、腺癌23例;人乳头瘤病毒(HPV)感染:阳性102例、阴性21例;肿瘤直径:≥4 cm 76例、<4 cm 47例;分化程度:低分化49例、中高分化74例;国际妇产科联盟(FIGO)分期^[11]:I期26例、II期32例、III期65例;有淋巴结转移55例。纳入标准:(1)经术后病理检查确诊为宫颈癌;(2)初诊且入院前未接受任何抗肿瘤治疗;(3)年龄≥18岁;(4)接受姑息性或根治性手术;(5)患者或家属知情并签署同意书。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤或有肿瘤史;(2)妊娠及哺乳期妇女;(3)合并全身性感染性疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病;(4)资料不完整、院内死亡、拒绝接受随访。本研究经西安市中心医院伦理委员会批准。

1.2 方法

术中切除部分宫颈癌组织和距离癌组织≥3 cm的正常癌旁组织,液氮冷冻后保存于-80℃冰箱中。取部分冻存组织,液氮下研磨成末,Trizol法提取组织总RNA,鉴定RNA纯度、浓度合格后,使用TaKaRa RNA聚合酶链式反应(PCR)Kit试剂盒[宝日医生物技术(北京)有限公司,编号:RR024A]合成互补脱氧核糖核酸(cDNA)。参考SYBR® Premix Ex Taq™试剂盒(北京智杰方远科技有限公司,编号:DRR041A)说明书和使用PCR仪(美国应用生物系统公司,型号:ABI7500)进行PCR扩增,反应条件:95℃ 90 s,95℃ 30 s,63℃ 30 s,72℃ 15 s,循环

40次后收集Ct值,miR-200b-5p、miR-424-5p以U6为内参,PI3K、AKT、mTOR以GAPDH为内参,2^{-ΔΔCT}法计算组织中miR-200b-5p、miR-424-5p相对表达量。引物设计和合成由北京环中睿驰科技有限公司完成:miR-200b-5p上游:5'-GTGC-CATTAGCCAAGGGAATTCAGC-3',下游:5'-GCGTTCCTGT-TCCACTCATAGGAGG-3';miR-424-5p上游:5'-AGGAAAG-TATAAATTTTCGGGTGC-3',下游:5'-ATAAACGACGTCTTT-CACCCCTTAC-3';内参U6上游:5'-CTCGCTTCGGCAGCA-CATATACT-3',下游:5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTC-3';PI3K上游:5'-CCACGACCATCATCAGGTGAA-3',下游:5'-CCACGACCATCATCAGGTGAA-3';AKT上游:5'-TCCTC-CTCAAGAATGATGGCA-3',下游:5'-GTGCGTTTCGAT-GACAGTGGT-3';mTOR上游:5'-CTGGGACTCAAATGTGT-GCAGTTC-3',下游:5'-GAACAATAGGGTGAATGATC-CGGG-3';GAPDH上游:5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAC-CT-3',下游:5'-GGCTGT TGTCATACTTCTCATG-3'。

1.3 随访和分组

患者出院后通过门诊或电话随访3年,随访截止2022年6月,随访终止事件为随访到期或患者死亡。根据宫颈癌组织中miR-200b-5p、miR-424-5p表达均值分为高、低表达组,统计不同组别患者生存情况。

1.4 统计学分析

应用SPSS 28.0统计学软件,计量资料均呈正态分布以表示和t检验;Pearson相关性分析宫颈癌组织中miR-200b-5p、miR-424-5p表达与PI3K信使RNA(mRNA)、AKT mRNA、mTOR mRNA表达的相关性;K-M法绘制不同miR-200b-5p、miR-424-5p表达宫颈癌患者生存曲线,组间生存率采用Log-rank检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌组织与癌旁组织中miR-200b-5p、miR-424-5p、PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA表达比较

宫颈癌组织中miR-200b-5p、miR-424-5p表达低于癌旁组织,PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA表达高于癌旁组织($P<0.05$)。见表1。

2.2 宫颈癌组织中miR-200b-5p、miR-424-5p表达与PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA表达的相关性

Pearson相关性分析显示,宫颈癌组织中miR-200b-5p、miR-424-5p表达与PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA表达均呈负相关,PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA表达呈两两相关($P<0.05$)。见表2。

2.3 miR-200b-5p、miR-424-5p表达与宫颈癌临床病理特征的关系

miR-200b-5p、miR-424-5p表达与宫颈癌分化程度、FIGO分期和淋巴结转移有关($P<0.05$)。见表3。

表 1 宫颈癌组织与癌旁组织中 miR-200b-5p、miR-424-5p、PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the expressions of miR-200b-5p, miR-424-5p, PI3K mRNA, AKT mRNA and mTOR mRNA in cervical cancer tissue and paracancer tissue($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	miR-200b-5p	miR-424-5p	PI3K mRNA	AKT mRNA	mTOR mRNA
Cervical cancer tissue	123	0.87± 0.21	0.95± 0.22	1.25± 0.24	1.18± 0.27	1.34± 0.26
Paracancer tissue	123	1.49± 0.26	1.63± 0.40	0.79± 0.19	0.87± 0.19	0.85± 0.23
t	-	-20.493	-16.550	16.982	10.568	15.658
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 宫颈癌组织中 miR-200b-5p、miR-424-5p 表达与 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达的相关性

Table 2 Correlation between the expressions of miR-200b-5p, miR-424-5p and PI3K mRNA, AKT mRNA and mTOR mRNA in cervical cancer tissues

Indexes	miR-200b-5p		miR-424-5p		PI3K mRNA		AKT mRNA		mTOR mRNA	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
PI3K mRNA	-0.578	<0.001	-0.575	<0.001	-	-	0.691	<0.001	0.623	<0.001
AKT mRNA	-0.615	<0.001	-0.577	<0.001	0.691	<0.001	-	-	0.669	<0.001
mTOR mRNA	-0.526	<0.001	-0.609	<0.001	0.623	<0.001	0.669	<0.001	-	-

表 3 miR-200b-5p、miR-424-5p 表达与宫颈癌临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Relationship between expression of miR-200b-5p and miR-424-5p and clinicopathological features of cervical cancer($\bar{x} \pm s$)

Items	n	miR-200b-5p	t	P	miR-424-5p	t	P
Age			0.040	0.968		0.080	0.937
≥50 years	57	0.87± 0.19			0.95± 0.22		
<50 years	66	0.87± 0.23			0.95± 0.23		
Pathological type			-0.507	0.613		-0.485	0.629
Squamous cell carcinoma	100	0.86± 0.22			0.94± 0.22		
Adenocarcinoma	23	0.89± 0.17			0.97± 0.23		
HPV infection			-1.188	0.237		-1.263	0.209
Positive	102	0.86± 0.22			0.94± 0.22		
Negative	21	0.92± 0.18			1.00± 0.23		
Tumor diameter			-1.592	0.114		-1.523	0.130
≥4 cm	76	0.84± 0.21			0.91± 0.22		
<4 cm	47	0.90± 0.21			0.99± 0.23		
Degree of differentiation			-2.693	0.008		-2.732	0.007
Poor differentiation	49	0.79± 0.17			0.86± 0.20		
Medium-high differentiation	74	0.89± 0.22			0.97± 0.23		
FIGO staging			2.424	0.017		2.535	0.013
I ~ II stage	58	0.91± 0.20			1.00± 0.22		
III stage	65	0.82± 0.22			0.90± 0.22		
Lymph node metastasis			3.572	0.001		3.429	0.001
Yes	55	0.79± 0.18			0.87± 0.22		
No	68	0.92± 0.22			1.01± 0.21		

2.4 miR-200b-5p、miR-424-5p 表达与宫颈癌患者预后的关系

123 例患者随访 3~36 个月,失访(截尾)7 例(按最后一次随访结果作截尾处理),3 年累积生存率为 62.60%(77/123)。K-M 生存曲线分析显示,miR-200b-5p 高表达组(≥ 0.87 , $n=64$)累积生存率 71.88%(46/64) 高于 miR-200b-5p 低表达组(<0.87 ,

$n=59$)52.54%(31/59);miR-424-5p 高表达组(≥ 0.95 , $n=60$)累积生存率 73.33%(44/60) 高于 miR-424-5p 低表达组(<0.95 , $n=63$)52.38% (33/63); (Log-rank $\chi^2=5.881, 6.515, P=0.015, 0.011$)。见图 1。

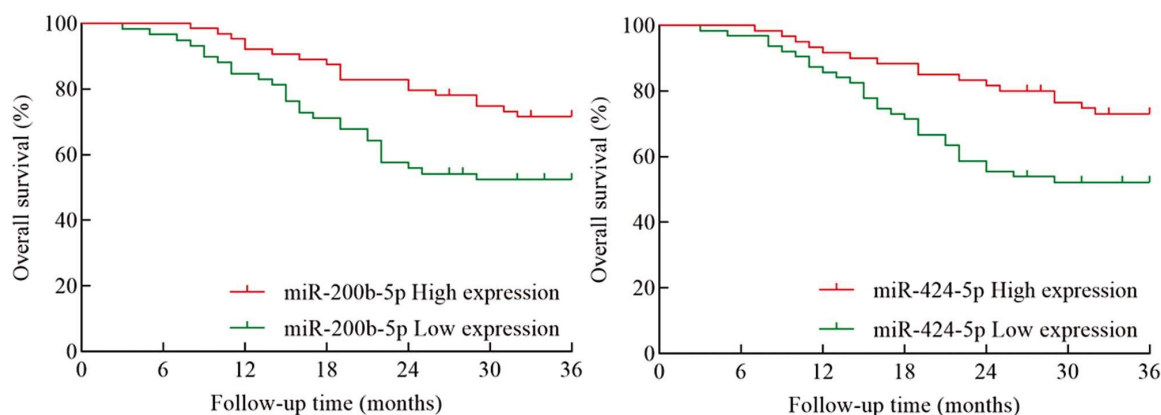


图 1 不同 miR-200b-5p、miR-424-5p 表达宫颈癌患者 K-M 生存曲线

Fig.1 K-M survival curve of patients with cervical cancer with different expressions of miR-200b-5p and miR-424-5p

3 讨论

宫颈癌是起源于宫颈上皮细胞的恶性肿瘤,高危型 HPV 感染是其主要病因,目前手术切除仍然是早期宫颈癌最有效的治疗手段,但绝大多数患者早期症状隐匿,导致大多数患者确诊时处于中晚期,尽管近年来放疗和同步放化疗取得较大进展,但仅有部分患者获得临床效益,中晚期宫颈癌患者生存率仍然较低^[12,13]。因此还需深入研究宫颈癌发生发展的分子机制,这对识别更多治疗靶点和预后评估具有重要意义。

PI3K/AKT/mTOR 信号通路是由受体酪氨酸激酶激活导致 PI3K 复合物活性增加,将磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸并激活 AKT,AKT 又通过一系列磷酸化反应激活 mTOR 复合物,是宫颈癌中经常被激活的信号通路之一^[14]。PI3K/AKT/mTOR 信号通路不仅能调控宫颈癌细胞生长、增殖、分化、迁移、侵袭、血管生成和存活等过程,还是宫颈癌 HPV 治疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗耐药的重要机制之一^[15]。本研究结果显示,宫颈癌组织中 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达显著上调,且 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达呈两两相关,印证了宫颈癌 PI3K/AKT/mTOR 信号通路中 PI3K、AKT、mTOR 呈级联激活状态。研究宫颈癌 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的分子机制,对推动 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂开发至关重要。

宫颈癌的发生发展是一个复杂和多因素共同参与的过程,近年随着生命科学的快速发展,越来越多研究证实 miRNA 能通过引发 mRNA 的降解或转录后的基因沉默参与宫颈癌发生发展^[16]。miR-200b-5p 定位于人染色体 1p36.33,近年来大量研究报道其与肿瘤的关系,如 Rhodes 等^[17]研究报道,miR-200b-5p 在三阴性乳腺癌中低表达,上调 miR-200b-5p 能抑制三阴性乳腺癌细胞上皮-间质转化。Wang 等^[18]研究报道,miR-200b-5p 在卵巢癌中低表达,能靶向含 ATPase 家族 AAA 结构域 2 抑制卵巢癌细胞增殖。上述研究提示,miR-200b-5p 可能是一种抑

癌基因。本研究结果显示,宫颈癌组织中 miR-200b-5p 表达下调,与分化程度、FIGO 分期和淋巴结转移有关,说明 miR-200b-5p 在宫颈癌中发挥抑癌作用。其机制可能是 miR-200b-5p 能通过抑制上皮-间质转化抑制宫颈癌细胞恶性进展,miR-200b-5p 表达下调导致抑制能力减弱,宫颈癌细胞上皮-间质转化,促进宫颈癌细胞侵袭和转移^[19]。结果还显示,宫颈癌组织中 miR-200b-5p 表达与 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达呈负相关,提示 miR-200b-5p 低表达可能与宫颈癌 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活有关。近期朱晓志等^[20]研究亦证实,上调 miR-200b-5p 能靶向 ATPase 家族 AAA 结构域 2 抑制 PI3K/AKT 信号通路活化,进而抑制宫颈癌细胞血管生成。

miR-424-5p 定位于人染色体 Xq26.3,作为 DNA 损伤相关 miRNA,多项研究也报道了其与其与肿瘤的关系,如 Chen 等^[21]研究报道,miR-424-5p 在肝胆管癌中低表达,能靶向 Y 盒结合蛋白 1 启动卷曲蛋白-7 转录促进肝胆管癌细胞增殖和转移。Wei 等^[22]研究报道,miR-424-5p 在前列腺癌中低表达,上调 miR-424-5p 能抑制信号传导及转录激活蛋白 3 激活抑制前列腺癌细胞增殖。这些研究提示,miR-424-5p 也可能在恶性肿瘤中发挥抑癌基因作用。本研究结果显示,宫颈癌组织中 miR-424-5p 表达下调,与分化程度、FIGO 分期和淋巴结转移有关,说明 miR-424-5p 在宫颈癌中发挥抑癌作用。其机制可能是 miR-424-5p 能通过抑制 DNA 损伤修复抑制宫颈癌细胞恶性进展,miR-424-5p 表达下调导致宫颈癌细胞 DNA 损伤修复,促进宫颈癌细胞侵袭和转移^[23]。结果还显示,宫颈癌组织中 miR-424-5p 表达与 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达呈负相关,提示 miR-424-5p 低表达可能与宫颈癌 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活有关。近年几项研究也显示,上调 miR-424-5p 能抑制宫颈癌 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活,进而抑制宫颈癌细胞恶性进展^[24,25]。最后本研究通过分析 miR-200b-5p、miR-424-5p 表达与宫颈癌患者预后的关系发现,

与 miR-200b-5p、miR-424-5p 低表达宫颈癌患者相比, miR-200b-5p、miR-424-5p 高表达宫颈癌患者 3 年累积生存率显著增加, 这提示 miR-200b-5p、miR-424-5p 还与宫颈癌患者预后密切相关, 有望成为宫颈癌患者预后潜在预测指标, 以指导临床制定治疗对策。

综上所述, 宫颈癌组织中 miR-200b-5p、miR-424-5p 表达降低, 且与宫颈癌患者分化程度、FIGO 分期和淋巴结转移及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路和预后有关。但本研究结果还需多中心研究验证, 并进一步研究 miR-200b-5p、miR-424-5p 参与宫颈癌的机制。

参考文献(References)

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249
- [2] 中国医师协会妇产科分会阴道镜及子宫颈癌病变专业委员会,《中华健康管理学杂志》编辑委员会. HPV DNA 检测应用于健康体检人群子宫颈癌初筛的专家共识 [J]. 中华健康管理学杂志, 2022, 16(10): 665-672
- [3] 张习习, 王雯, 宋伟凡, 等. 我国人乳头瘤病毒疫苗免疫策略的专家建议[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(9): 1165-1174
- [4] Bossler F, Hoppe-Seyler K, Hoppe-Seyler F. PI3K/AKT/mTOR Signaling Regulates the Virus/Host Cell Crosstalk in HPV-Positive Cervical Cancer Cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 2188
- [5] 徐洁欢, 廉萍, 李耀军, 等. miRNA 在宫颈癌中的表达及临床意义研究进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(27): 55-57
- [6] 王云洁, 张书筠, 朱维培. 微小 RNA-328 对人宫颈癌顺铂耐药 HeLa 细胞株耐药性的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(22): 2698-2701
- [7] Hamurcu Z, Sener EF, Taheri S, et al. MicroRNA profiling identifies Forkhead box transcription factor M1 (FOXM1) regulated miR-186 and miR-200b alterations in triple negative breast cancer [J]. Cell Signal, 2021, 33(83): 109979
- [8] 陈士伟. miR-200b-5p 在人骨肉瘤增殖、迁移、侵袭及凋亡中的作用及其机制研究[D]. 山西: 山西医科大学, 2022
- [9] Su J, Chen D, Ruan Y, et al. LncRNA MBNL1-AS1 represses gastric cancer progression via the TGF- β pathway by modulating miR-424-5p/Smad7 axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 6978-6995
- [10] 郑华山, 陈成辉, 蔡亲平, 等. lncRNA CASC9 通过调控 miR-424-5p/SOX9 分子轴对食管鳞状细胞癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(3): 18-25, 43
- [11] FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2014, 125(2): 97-98
- [12] 张云, 朱勇, 李晓花, 等. 奈达铂与紫杉醇联合同期放疗对中晚期宫颈癌的临床疗效分析 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(11): 2137-2139, 2161
- [13] 李道娟, 师金, 靳晶, 等. 宫颈癌的流行病学趋势[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(9): 912-916
- [14] 黄作香. Cripto-1、PI3K、AKT 及 mTOR 在宫颈癌组织中的表达及其意义[J]. 医学临床研究, 2020, 37(4): 598-600
- [15] 林勤, 刘璐, 吴韞韬. PI3K/Akt/mTOR 通路抑制剂提高宫颈癌对放疗敏感性的研究[J]. 世界临床药物, 2019, 40(1): 39-46, 72
- [16] Laengsri V, Kerdpin U, Plabplueng C, et al. Cervical Cancer Markers: Epigenetics and microRNAs [J]. Lab Med, 2018, 49(2): 97-111
- [17] Rhodes LV, Martin EC, Segar HC, et al. Dual regulation by microRNA-200b-3p and microRNA-200b-5p in the inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition in triple-negative breast cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(18): 16638-16652
- [18] Wang AQ, Lv M, Xu YH, et al. MiR-200b-5p inhibits proliferation of ovarian cancer cells by targeting ATAD2 and regulating PI3K/AKT signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(19): 9860-9868
- [19] Cheng YX, Zhang QF, Hong L, et al. MicroRNA-200b suppresses cell invasion and metastasis by inhibiting the epithelial-mesenchymal transition in cervical carcinoma [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(4): 3155-3160
- [20] 朱晓志, 王冬梅, 王丽蓉. miR-200b-5p 靶向 ATAD2 调控 PI3K/AKT 信号通路参与宫颈癌血管生成的作用机制 [J]. 中国性科学, 2019, 28(7): 42-46
- [21] Chen Q, Wang H, Li Z, et al. Circular RNA ACTN4 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression by recruiting YBX1 to initiate FZD7 transcription[J]. J Hepatol, 2022, 76(1): 135-147
- [22] Wei X, Hou Y, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA MAGI2-AS3 inactivates STAT3 pathway to inhibit prostate cancer cell proliferation via acting as a microRNA-424-5p sponge [J]. J Cancer, 2022, 13(1): 343-353
- [23] Zhou Y, An Q, Guo RX, et al. miR424-5p functions as an anti-oncogene in cervical cancer cell growth by targeting KDM5B via the Notch signaling pathway[J]. Life Sci, 2017, 45(171): 9-15
- [24] 王佳佳, 常明智, 罗强, 等. miR-424-5p 通过 PI3K/AKT/mTOR 通路调控宫颈癌细胞生物学行为机制的研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2022, 33(5): 7-13
- [25] 王佳佳, 丁佳, 常永霞, 等. hsa-miRNA-424-5p 靶向 GPR30 对宫颈癌恶性生物学行为的影响[J]. 山东医药, 2021, 61(28): 42-46