

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.23.030

结直肠癌组织 miR-137-3p、miR-410-3p 表达水平与上皮间充质转化和预后的关系分析*

季从飞 倪婷婷 王建红 于 洋 苏小琴[△]

(南通大学附属肿瘤医院北院肿瘤内科 江苏 南通 226006)

摘要 目的: 探讨结直肠癌(CRC)组织微小 RNA-137-3p(miR-137-3p)、微小 RNA-410-3p(miR-410-3p)的表达与上皮间充质转化(EMT)和预后的关系。**方法:** 选取2017年2月至2019年2月本院收治的115例接受CRC根治术治疗的患者,采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测癌组织及癌旁组织中 miR-137-3p、miR-410-3p 表达、EMT 标志物 E-钙粘蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)的 mRNA 表达并进行相关性分析,分析癌组织中 miR-137-3p、miR-410-3p 表达与 CRC 临床病理特征的关系。术后随访3年,采用Kaplan-Meier法分析 miR-137-3p、miR-410-3p 高表达和低表达患者的预后情况。**结果:** 癌组织中 miR-137-3p 表达及 E-cadherin mRNA 表达水平低于癌旁组织,miR-410-3p 表达及 Vimentin mRNA 表达水平高于癌旁组织($P<0.05$)。癌组织中 miR-137-3p 表达与 E-cadherin mRNA 表达水平、miR-410-3p 表达与 Vimentin mRNA 表达水平分别呈正相关($P<0.05$),癌组织中 miR-137-3p 表达与 Vimentin mRNA 表达水平、miR-410-3p 表达与 E-cadherin mRNA 表达水平分别呈负相关($P<0.05$)。miR-137-3p、miR-410-3p 表达与 TNM 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移有关($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,miR-137-3p 低表达、miR-410-3p 高表达患者3年累积生存率下降($P<0.05$)。**结论:** CRC 组织中 miR-137-3p 表达下调、miR-410-3p 表达上调,miR-137-3p、miR-410-3p 表达水平与 EMT 密切相关,且 miR-137-3p 高表达、miR-410-3p 低表达患者的预后更好。

关键词: 结直肠癌;微小 RNA-137-3p;微小 RNA-410-3p;临床病理特征;上皮间充质转化;预后

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-7283(2023)23-4550-05

Analysis of the Relationship between the Expression Levels of miR-137-3p and miR-410-3p in Colorectal Cancer Tissue and Epithelial Mesenchymal Transition and Prognosis*

JI Cong-fei, NI Ting-ting, WANG Jian-hong, YU Yang, SU Xiao-qin[△]

(Department of Medical Oncology, Nantong University Affiliated Cancer Hospital North Hospital, Nantong, Jiangsu, 226006, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of microRNA-137-3p (miR-137-3p) and microRNA-410-3p (miR-410-3p) in colorectal cancer (CRC) tissue and epithelial mesenchymal transition (EMT) and prognosis. **Methods:** 115 patients who received CRC radical surgery in our hospital from February 2017 to February 2019 were selected. Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expression of miR-137-3p, miR-410-3p, and the mRNA expression of EMT markers E-cadherin, Vimentin in cancer tissues and adjacent tissues. The relationship between miR-410-3p expression and clinical pathological characteristics of CRC were analyzed. Follow up for 3 years after surgery, Kaplan Meier method was used to analyze the prognosis of patients with high and low expression of miR-137-3p and miR-410-3p. **Results:** The expression levels of miR-137-3p and E-Cadherin mRNA in cancer tissues were lower than those in adjacent tissues, while the expression levels of miR-410-3p and Vimentin mRNA were higher than those in adjacent tissues ($P<0.05$). The expression of miR-137-3p in cancer tissue was positively correlated with the expression level of E-cadherin mRNA, and the expression level of miR-410-3p was positively correlated with the expression level of Vimentin mRNA, respectively ($P<0.05$). The expression level of miR-137-3p in cancer tissue was negatively correlated with the expression level of Vimentin mRNA, and the expression level of miR-410-3p was negatively correlated with the expression level of E-cadherin mRNA, respectively ($P<0.05$). The expression of miR-137-3p and miR-410-3p was related to TNM staging, tumor differentiation, and lymph node metastasis ($P<0.05$). Kaplan Meier survival curve analysis showed that patients with low expression of miR-137-3p and high expression of miR-410-3p had a decreased 3-year cumulative survival rate ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of miR-137-3p is down regulated and miR-410-3p is up regulated in CRC tissues. The expression levels of miR-137-3p and miR-410-3p are closely related to EMT, and patients with high expression of miR-137-3p and low expression of miR-410-3p have

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20191208)

作者简介:季从飞(1985-),男,硕士,主治医师,研究方向:消化道及乳腺肿瘤,E-mail: 17312321012@163.com

△ 通讯作者:苏小琴(1979-),女,硕士,副主任医师,研究方向:消化道及乳腺肿瘤,E-mail: 1877976471@qq.com

(收稿日期:2023-06-01 接受日期:2023-06-24)

better prognosis.

Key words: Colorectal cancer; Micro RNA-137-3p; Micro RNA-410-3p; Clinical pathological characteristics; Epithelial mesenchymal transformation; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)23-4550-05

前言

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是世界范围内常见的恶性肿瘤之一,在癌因死亡病例中排名第二^[1]。目前我国CRC年新增病例数持续上升,对患者生命健康造成巨大威胁,给医疗事业造成巨大负担^[2]。目前临床中CRC的治疗方法主要包括手术、放化疗、新辅助化疗、免疫及靶向治疗等,在改善患者预后方面取得了一定进展,但仍未寻找到理想的治疗方案,大多数患者生存期较短,预后不佳^[3]。研究证实,约15.3%的CRC患者在初诊时即发现肝转移^[4],CRC转移机制十分复杂,上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transition,EMT)是其重要机制之一^[5]。EMT是细胞的上皮特征逐渐被间充质特征取代的过程,导致细胞间黏附作用减小,侵袭及远处转移能力增加^[6]。因此,寻找与EMT及CRC术后生存密切相关的标志物对改善CRC预后具有重要临床意义。微小核糖核酸(microribonucleic acid,miRNA)是一类多功能非编码RNA,其对EMT的调控作用是临床研究的热点^[7,8]。有研究显示,miR-137-3p在胃癌细胞中显著下调,且过表达后对胃癌细胞的侵袭和转移发挥抑制作用^[9]。Ding等^[10]在体外细胞实验中发现,miR-137-3p在CRC细胞系中低表达,上调miR-137-3p表达能够抑制癌细胞迁移。另有结果显示^[11],miR-410-3p过表达能够逆转环状RNA TMEM59对CRC增殖和迁移的抑制作用,具有促进CRC恶性行为学的功能。本研究前瞻性纳入CRC患者作为研究对象,旨在分析miR-137-3p和miR-410-3p表达与EMT及CRC患者预后的关系,为CRC早期诊断及预后判断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2017年2月至2019年2月本院收治的115例接受CRC根治术的患者,其中男65例,女50例;年龄40~78岁,平均(62.90±8.41)岁;病灶部位:左半结肠40例,右半结肠21例,

直肠54例;TNM分期:I期30例,II期49例,III期36例;肿瘤分化程度:高分化11例,中分化91例,低分化13例;伴淋巴结转移36例。本研究获得本院伦理委员会审批,患者签署知情同意书。

1.2 病例选择标准

纳入标准:①符合中华医学会肿瘤学分会制定的CRC诊断标准^[12],且经病理检查确诊;②年龄18周岁以上,既往未接受任何肿瘤相关治疗;③拟接受根治性切除手术者;④TNM分期I~III期。排除标准:①伴其他部位原发肿瘤者;②伴急性肠梗阻等严重并发症者;③伴全身感染性疾病者;④伴肠结核、肠穿孔、消化道大出血等疾病者;⑤存在认知或沟通障碍者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 所有患者均接受根治性切除手术,包括开腹手术72例,腹腔镜手术43例。术后根据CRC诊疗规范^[12]进行术后化疗者83例,化疗方案:氟尿嘧啶单药者14例、卡培他滨治疗28例、FOLFOX6方案24例、XELOX方案17例。

1.3.2 miR-137-3p、miR-410-3p表达及EMT标志物mRNA表达水平检测 术中取癌组织,另取距离癌灶边缘2cm的肠黏膜作为癌旁组织,置于-80℃保存备用。取待测组织,置于液氮中研磨,以RNA提取试剂盒(德国QIAGEN公司)提取总RNA,采用紫外分光光度计(瑞士METTLER TOLEDO公司,UV5Nano)测定RNA浓度,鉴定RNA纯度(A260/A280在1.8~2.1之间)和完整性(琼脂糖凝胶电泳28s、18s rRNA条带亮度比值≥1.5)。将获取的RNA反转录获得cDNA,进行实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR),按照SYBR Premix Ex Taq试剂盒(日本TAKARA公司)步骤操作,反应体系设定25 μL,反应条件:95℃预变性3 min;(95℃变性30 s,59℃退火45 s,72℃延伸60 s),共40 cycle。miR-137-3p、miR-410-3p以U6为内参,E-钙粘蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)以GAPDH为内参,计算基因相对表达量($2^{-\Delta\Delta CT}$ 法)。所有引物设计及合成由生工生物工程(上海)股份有限公司完成。见表1。

表1 引物序列
Table 1 Primer Sequences

Gene	Primer Sequences	Gene	Primer Sequences
miR-137-3p	F:5' -TAGCGGCTAGCGTAGCTGAC-3'	E-cadherin	F:5' -CATGGTGTGGAGGCATGCA-3'
	R:5' -GGATTGAGTAGGCTCTTCAC-3'		R:5' -AGCAGTAGTGCGTGCGTGC-3'
miR-410-3p	F:5' -CGTAGAGGCCGTGGGTAGC-3'	Vimentin	F:5' -CGGGCATATGTGCTGTGCTAT-3'
	R:5' -CACGTCTGTGTAGAAGCGA-3'		R:5' -AGCGAGGCGTACTGCGATGTA-3'
U6	F:5' -CGGAAGCTGTGGAGGCCAG-3'	GAPDH	F:5' -TAGGCTGCCTAATGGGAGTC-3'
	R:5' -ATGGAGAGCTGCTATCGCA-3'		R:5' -GCGGGCTTGAGATGCTGTGA-3'

1.3.3 随访 所有患者出院后以电话或复诊方式进行为期3年的随访,第1年每3个月随访1次,之后每半年随访1次。以全因死亡、失访或随访时间截止为终点事件,总生存期(overall

survival,OS)定义为从术后随访开始至终点事件发生的时间。

1.4 统计学方法

采用SPSS26.0软件处理数据,以($\bar{x}\pm s$)表示正态分布计量

资料,比较采用 t 检验;以[n(%)]表示计数资料,比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;Pearson 法分析 miR-137-3p、miR-410-3p 表达与 EMT 标志物 mRNA 表达水平的相关性;Kaplan-Meier 法绘制 miR-137-3p、miR-410-3p 不同表达水平的 CRC 患者的累积生存率。校验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

表 2 各组织 miR-137-3p、miR-410-3p 和 EMT 标志物 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of mRNA expression levels of miR-137-3p, miR-410-3p, and EMT markers in different tissues($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	miR-137-3p mRNA	miR-410-3p mRNA	E-cadherin mRNA	Vimentin mRNA
Cancer tissues	115	0.13 $\pm$ 0.04	2.26 $\pm$ 0.60	0.42 $\pm$ 0.10	3.12 $\pm$ 0.93
Paracancerous tissue	115	0.46 $\pm$ 0.08	1.05 $\pm$ 0.32	1.05 $\pm$ 0.26	0.90 $\pm$ 0.14
t		-39.566	18.837	24.253	-25.314
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 miR-137-3p、miR-410-3p 表达与 EMT 标志物的相关性分析

癌组织中 miR-137-3p 与 E-cadherin mRNA 表达水平及 miR-410-3p 与 Vimentin mRNA 表达水平均呈正相关 ($P<$

2.1 癌组织与癌旁组织中 miR-137-3p、miR-410-3p 表达及 EMT 标志物 mRNA 表达水平比较

癌组织中 miR-137-3p 表达及 E-cadherin mRNA 表达水平低于癌旁组织,miR-410-3p 表达及 Vimentin mRNA 表达水平高于癌旁组织,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

0.05), 癌组织中 miR-137-3p 与 Vimentin mRNA 表达水平及 miR-410-3p 与 E-cadherin mRNA 表达水平均呈负相关 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 miR-137-3p、miR-410-3p 与 EMT 标志物 mRNA 的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between miR-137-3p, miR-410-3p and mRNA of EMT markers

Projects	miR-137-3p		miR-410-3p	
	r	P	r	P
E-cadherin	0.417	<0.001	-0.594	0.002
Vimentin	-0.580	<0.001	0.627	<0.001

2.3 癌组织 miR-137-3p、miR-410-3p 表达水平与临床病理特征的关系

以癌组织中 miR-137-3p 平均值 0.13、miR-410-3p 平均值 2.26 作为分界点划分为高表达和低表达。TNM 分期为Ⅲ期、肿瘤低分化、有淋巴结转移患者中 miR-137-3p 低表达占比和 miR-410-3p 高表达占比分别高于 TNM 分期Ⅰ、Ⅱ期、肿瘤中高分化、无淋巴结转移的患者($P<0.05$)。不同性别、年龄、病灶部位的 miR-137-3p、miR-410-3p 表达情况比较无统计学差异($P>0.05$)。见表 4。

2.4 miR-137-3p、miR-410-3p 不同表达患者的生存曲线分析

随访 3 年,115 例患者 4 例失访,总生存率为 82.89% (92/111)。miR-137-3p 低表达与高表达患者分别有 2 例失访,miR-410-3p 低表达与高表达患者分别失访 1 例和 3 例。依据各生存资料建立 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示:miR-137-3p 低表达与高表达患者 3 年累积生存率为 75.47%(40/53)、89.66%(52/58),miR-137-3p 低表达与高表达患者累积生存率比较,差异具有统计学意义(LogRank $\chi^2=4.598$, $P=0.026$)。miR-410-3p 低表达与高表达患者 3 年累积生存率为 91.38%(53/58)、73.58%(39/53),miR-410-3p 低表达与高表达患者累积生存率比较,差异具有统计学意义(LogRank $\chi^2=4.396$, $P=0.036$)。见图 1。

3 讨论

手术切除配合术后化疗依然是 CRC 患者的主要治疗手

段,但术后仍存在较大的复发或转移风险^[13,14]。CRC 发病机制至今尚未完全阐明,研究证实,EMT 与 CRC 癌细胞的侵袭或转移表型密切相关,当癌细胞发生 EMT 时其细胞骨架会进行重组,细胞丢失上皮表型,细胞之间的黏附蛋白如 E-cadherin 表达减少,间质细胞标志物如 Vimentin 表达增加,从而导致细胞间黏附丧失,获得更强的游走、降解细胞外间质、抗凋亡的能力,这是癌细胞浸润及转移的重要生物学过程^[15]。位于非编码区的 miRNA 具有多种内源性调控功能,对细胞 EMT 过程同样发挥调控作用,为探究 CRC 术后复发或转移的机制提供可能^[16]。寻找与 CRC 癌细胞 EMT 过程密切相关的 miRNA 差异表达基因,对 CRC 临床诊治及预后均有重要意义。

肿瘤增殖、侵袭及 EMT 过程在 CRC 恶性进展中发挥重要作用,也是导致 CRC 复发或转移的重要原因^[17]。miR-137 广泛表达于机体组织和器官中,miR-137-3p 是由 miR-137 的 3' 端臂加工而来,其作为肿瘤抑制因子在多种恶性肿瘤中发挥调控作用^[18]。Ding 等^[19]的基础实验指出 miR-137-3p 低表达促进了 CRC 细胞恶性行为学。另有报道发现^[9],miR-137-3p 在口腔鳞状细胞癌组织和细胞中表达均下调,且在细胞模型和抗肿瘤模型中证实 miR-137-3p 低表达能加速口腔鳞状细胞癌的进展。Ma 等^[20]的基础实验显示,miR-410-3p 能够通过激活核因子- κ B 通路促进 CRC 细胞的迁移、侵袭过程。Sun 等^[21]研究显示,miR-410-3p 在癌症相关恶病质患者血清和脂肪组织中高表达,且能抑制脂肪细胞的分化而导致患者脂肪组织丢失。也有报

表 4 癌组织 miR-137-3p、miR-410-3p 表达水平与临床病理特征的关系[n(%)]

Table 4 Relationship between expression levels of miR-137-3p and miR-410-3p in cancer tissues and clinicopathological features[n(%)]

Clinicopathological characteristics	n	miR-137-3p		χ^2	P	miR-410-3p		χ^2	P
		High expression (n=60)	Low expression (n=55)			High expression (n=56)	Low expression (n=59)		
Gender				1.203	0.273			0.257	0.612
Male	65	31(47.69)	34(52.31)			33(50.77)	32(49.23)		
Female	50	29(58.00)	21(42.00)			23(46.00)	27(54.00)		
Age				0.492	0.483			0.245	0.620
≤ 60 years	52	29(55.77)	23(44.23)			24(46.15)	28(53.85)		
> 60 years	63	31(49.21)	32(50.79)			32(50.79)	31(49.21)		
Location of the lesion				0.392	0.695			0.990	0.322
Left colon	40	21(52.50)	19(47.50)			22(55.00)	18(45.00)		
Right hemicolon	21	10(47.62)	11(52.38)			10(47.62)	11(52.38)		
Rectum	54	29(53.70)	25(46.30)			24(44.44)	30(55.56)		
TNM stage				9.110	0.011			12.598	0.002
I stage	30	21(70.00)	9(30.00)			8(26.67)	22(73.33)		
II stage	49	27(55.10)	22(44.90)			21(42.86)	28(57.14)		
III stage	36	12(33.33)	24(66.67)			25(69.44)	11(30.56)		
Degree of tumor differentiation				3.690	0.000			2.866	0.004
Well differentiated	11	9(81.82)	2(18.18)			3(27.27)	8(72.73)		
Moderately differentiated	91	50(54.95)	41(45.05)			42(46.15)	49(53.85)		
Poorly differentiated	13	1(7.69)	12(92.31)			11(84.62)	2(15.38)		
Lymph node metastasis				6.032	0.014			9.815	0.002
No	79	48(60.76)	31(39.24)			30(37.97)	49(62.03)		
Yes	36	13(36.11)	23(63.89)			25(69.44)	11(30.56)		

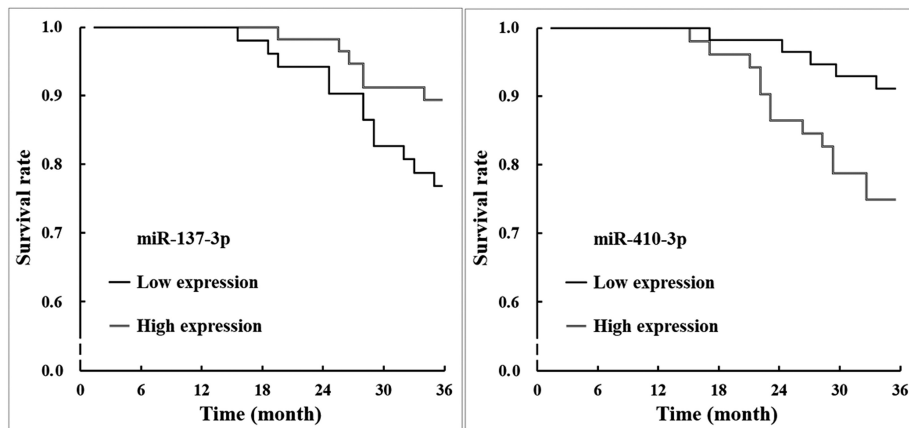


图 1 miR-137-3p、miR-410-3p 不同表达患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier survival curves of patients with different expressions of miR-137-3p and miR-410-3p

道^[22]发现,miR-410-3p 在非小细胞肺癌中表达下调,说明在 miR-410-3p 不同恶性肿瘤中发挥的作用可能存在差异。本研究 CRC 组织中 miR-137-3p 异常低表达、miR-410-3p 异常高表达

发挥促癌作用,推测其与增殖、侵袭、EMT 等相关靶基因 mRNA 的 3' 端非编码区结合或加快 mRNA 降解的方式使 mRNA 翻译蛋白过程受阻有关,参与调控 CRC 的恶性生物行

为学。

EMT 是与肿瘤耐药、侵袭或转移表型改变等密切相关的过程^[23]。有研究显示^[24],miR-137-3p 过表达能够抑制前列腺癌细胞迁移和侵袭能力,并且能够抑制 EMT 过程的关键蛋白。Liu 等^[25]在乳腺癌中发现 miR-410-3p 表达与 EMT 相关蛋白有关。本研究经相关性分析显示,癌组织中 miR-137-3p 与 E-cadherin 及 miR-410-3p 与 Vimentin mRNA 表达水平均呈正相关,miR-137-3p 与 Vimentin 及 miR-410-3p 与 E-cadherin mRNA 表达水平均呈负相关,提示 miR-137-3p、miR-410-3p 可能参与调控 CRC 细胞 EMT 过程,但具体调控机制仍需深入研究。

本研究发现,TNM 分期越高、分化程度越低及有淋巴结转移患者 miR-137-3p 低表达占比和 miR-410-3p 高表达占比更高,说明 miR-137-3p、miR-410-3p 与肿瘤恶性进展有关。本研究还发现,miR-137-3p 和 miR-410-3p 不同表达水平患者累积生存率比较均存在统计学差异,提示 miR-137-3p 高表达与 miR-410-3p 低表达的 CRC 患者接受根治手术的预后较好。有研究在细胞水平上发现 miR-137-3p 低表达促进前列腺癌细胞恶性行为学,并且在临床横断面研究中发现 miR-137-3p 与肿瘤分期及预后相关^[26]。Hu 等^[27]研究显示,miR-410-3p 在缺氧 CRC 细胞外泌体中富集,含高水平 miR-410-3p 的外泌体被转移至常氧细胞中以促进肿瘤的恶性行为学。推测 miR-137-3p 低表达和 miR-410-3p 高表达促进 CRC 癌灶中的细胞发生 EMT,具有侵袭或转移表型的癌细胞更多,有利于癌细胞向远处迁移,根治术后更易复发,生存预后更差。

综上所述,CRC 组织中 miR-137-3p 表达下调、miR-410-3p 表达上调,miR-137-3p、miR-410-3p 表达与 EMT 标志物密切相关,且 miR-137-3p 高表达、miR-410-3p 低表达患者预后生存期更长,或许能够为 CRC 的诊断及靶向治疗提供潜在靶点。

参考文献(References)

- [1] Baidoun F, Elshiw Y, Elkeraie Y, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes[J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(9): 998-1009
- [2] 田传鑫, 赵磊. 结直肠癌及结直肠癌肝转移流行病学特点 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(13): 1033-1038
- [3] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467-1480
- [4] Tang M, Wang H, Cao Y, et al. Nomogram for predicting occurrence and prognosis of liver metastasis in colorectal cancer: a population-based study[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(2): 271-282
- [5] Zhang N, Ng AS, Cai S, et al. Novel therapeutic strategies: targeting epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): e358-e368
- [6] Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84
- [7] Escalante PI, Quiñones LA, Contreras HR. Epithelial-Mesenchymal Transition and MicroRNAs in Colorectal Cancer Chemoresistance to FOLFOX[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(1): 75
- [8] 章萧, 艾芬, 张莉红, 等. 微小 RNA-30e 调控 EMT 对胃癌侵袭和转移影响的研究[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(22): 4208-4212
- [9] Yang M, Lu Z, Yu B, et al. COL5A1 Promotes the Progression of Gastric Cancer by Acting as a ceRNA of miR-137-3p to Upregulate FSTL1 Expression[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(13): 3244
- [10] Ding X, Zhang J, Feng Z, et al. MiR-137-3p Inhibits Colorectal Cancer Cell Migration by Regulating a KDM1A-Dependent Epithelial-Mesenchymal Transition[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(7): 2272-2282
- [11] Liu J, Li J, Su Y, et al. CircTMEM59 Serves as miR-410-3p Sponge to Inhibit the Proliferation and Metastasis of Colorectal Cancer by Regulating HOXD8[J]. *Biochem Genet*, 2022, 60(6): 2399-2415
- [12] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(10): 783-799
- [13] Bananzadeh A, Daneshvar Jahromi A, Emami Meybodi A, et al. Prognostic Factors of Recurrence and Survival in Operated Patients with Colorectal Cancer[J]. *Middle East J Dig Dis*, 2022, 14(1): 44-50
- [14] 王景娜. 结直肠癌新辅助化疗患者术后预后的相关影响因素分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(8): 1342-1344, 1351
- [15] Cao H, Xu E, Liu H, et al. Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer metastasis: A system review [J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(8): 557-569
- [16] Zhou XY, Luo B, Jiang ZK, et al. Non-coding RNAs and colorectal cancer liver metastasis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 475(1-2): 151-159
- [17] Wang R, Su Q, Yan ZP. Reconsideration of recurrence and metastasis in colorectal cancer[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(24): 6964-6968
- [18] 蔡冰玉, 慕长文. miR-137 在精神疾病和肿瘤中的研究进展 [J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(8): 977-982
- [19] Che H, Che Y, Zhang Z, et al. Long Non-Coding RNA LINC01929 Accelerates Progression of Oral Squamous Cell Carcinoma by Targeting the miR-137-3p/FOXC1 Axis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(4): 657876
- [20] Ma ZH, Shi PD, Wan BS. MiR-410-3p activates the NF-κB pathway by targeting ZCCHC10 to promote migration, invasion and EMT of colorectal cancer[J]. *Cytokine*, 2021, 33(140): 155433
- [21] Sun D, Ding Z, Shen L, et al. miR-410-3p inhibits adipocyte differentiation by targeting IRS-1 in cancer-associated cachexia patients[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 115
- [22] Wang H, Feng L, Zheng Y, et al. LINC00680 Promotes the Progression of Non-Small Cell Lung Cancer and Functions as a Sponge of miR-410-3p to Enhance HMGB1 Expression [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13(1): 8183-8196
- [23] Manfioletti G, Fedele M. Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) 2021[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5848
- [24] Wang Y, Guo Y, Lu Y, et al. The effects of endosulfan on cell migration and invasion in prostate cancer cells via the KCNQ1OT1/miR-137-3p/PTP4A3 axis [J]. *Sci Total Environ*, 2022, 51(845): 157252
- [25] Liu X, Yao W, Xiong H, et al. LncRNA NEAT1 accelerates breast cancer progression through regulating miR-410-3p/ CCND1 axis[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 29(2): 277-290
- [26] Zang Y, Zhu J, Li Q, et al. miR-137-3p Modulates the Progression of Prostate Cancer by Regulating the JNK3/EZH2 Axis[J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13(1): 7921-7932
- [27] Hu X, Mu Y, Liu J, et al. Exosomes Derived from Hypoxic Colorectal Cancer Cells Transfer miR-410-3p to Regulate Tumor Progression[J]. *J Cancer*, 2020, 11(16): 4724-4735