doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.04.021

miR-145、miR-186 表达与非小细胞肺癌组织临床病理特征和 PI3K/Akt/ mTOR 信号通路的关系 *

隋 倩 胡海舰 刘洁琼 刘冀衡 曹永清△

（长沙市第一医院血液肿瘤科 湖南 长沙 410005）

摘要 目的：探讨微小核糖核酸（miR）-145、miR-186 表达与非小细胞肺癌（NSCLC）临床病理特征和磷脂酰肌醇 3- 激酶（PI3K）/ 蛋白激酶 B（Akt）/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路的关系。**方法：**选择 2020 年 3 月至 2023 年 3 月我院收治的 128 例行肺癌根治手术治疗的 NSCLC 患者，取其术中癌组织和癌旁组织（距离癌组织 5 cm 以上），采用实时荧光定量聚合酶链式反应（qRT-PCR）检测 miR-145、miR-186 以及 PI3K mRNA、Akt mRNA、mTOR mRNA 表达。分析 miR-145、miR-186 表达与 NSCLC 患者临床病理特征的关系；Pearson 检验分析 NSCLC 患者癌组织 miR-145、miR-186 表达与 PI3K mRNA、Akt mRNA、mTOR mRNA 表达的相关性。**结果：**癌组织 miR-145、miR-186 表达低于癌旁组织（$P<0.05$），低分化、TNM ⅢA 期、淋巴结转移的 NSCLC 组织 miR-145、miR-186 表达低于中高分化、TNM Ⅰ～Ⅱ期、未发生淋巴结转移的 NSCLC 组织（$P<0.05$）。癌组织 PI3K mRNA、Akt mRNA 、mTOR mRNA 表达均高于癌旁组织（$P<0.05$），癌组织 miR-145、miR-186 表达与 PI3K mRNA、Akt mRNA、mTOR mRNA 表达均呈负相关（$P<0.05$）。**结论：**NSCLC 组织中 miR-145、miR-186 表达下调，miR-145、miR-186 表达下调可能激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促使 NSCLC 进展，且与 NSCLC 患者癌组织低分化、TNM ⅢA 期、淋巴结转移有关。

关键词：非小细胞肺癌；微小核糖核酸 -145；微小核糖核酸 -186；PI3K/Akt/mTOR 信号通路；病理特征

中图分类号：R734.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2024)04-708-05

Relationship between the Expression of miR-145 and miR-186 and Clinical Pathological Characteristics and PI3K/Akt/ mTOR Signaling Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer Tissues*

SUI Qian, HU Hai-jian, LIU Jie-qiong, LIU Ji-heng, CAO Yong-qing△

(Department of Hematology and Oncology, Changsha First Hospital, Changsha, Hunan, 410005, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of micro ribonucleic acid (miRNA)-145, miR-186 and clinical pathological characteristics and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues. **Methods:** 128 NSCLC patients who underwent radical surgery for lung cancer in our hospital From March 2020 to March 2023 were selected, the intraoperative cancer tissues and cancer adjacent tissues (more than 5cm from the cancer tissues) were taken, the expression of miR-145, miR-186, PI3K mRNA, Akt mRNA and mTOR mRNA was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR). The relationship between the expression of miR-145 and miR-186 and the clinical pathological characteristics of NSCLC patients was analyzed. The correlation between the expression of miR-145, miR-186 and the expression of PI3K mRNA, Akt mRNA and mTOR mRNA in NSCLC patients were analyzed by Pearson test. **Results:** The expression of miR-145 and miR-186 in cancer tissues was lower than that in cancer adjacent tissues ($P<0.05$), the expression of miR-145 and miR-186 in NSCLC tissues with low differentiation, TNM IIIA stage and lymph node metastasis was lower than that in NSCLC tissues with medium to high differentiation, TNM I～II stage and without lymph node metastasis ($P<0.05$). The expression of PI3K mRNA, Akt mRNA and mTOR mRNA in cancer tissues was higher than that in cancer adjacent tissues ($P<0.05$), the expression of miR-145 and miR-186 in cancer tissues was negatively correlated with the expression of PI3K mRNA, Akt mRNA and mTOR mRNA ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of miR-145 and miR-186 in NSCLC tissues is down-regulate, the down-regulate of miR-145 and miR-186 expression may activate the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway to promote the progression of NSCLC, and is associate with poor differentiation of cancer tissue, TNM IIIA stage and lymph node metastasis in NSCLC patients.

Key words: Non-small cell lung cancer; Micro ribonucleic acid-145; Micro ribonucleic acid-186; PI3K/Akt/mTOR signaling pathway; Pathological characteristics

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)04-708-05

* 基金项目：湖南省卫健委科研计划项目（202303016809）

作者简介：隋倩（1987-），女，硕士，主治医师，研究方向：实体瘤综合治疗，E-mail: sapling22@163.com

△ 通讯作者：曹永清（1964-），女，本科，主任医师，研究方向：实体瘤综合治疗，E-mail: 461179016@qq.com

（收稿日期：2023-06-08 接受日期：2023-06-30）

前言

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,国际癌症研究机构报告显示,2020 年我国新诊断肺癌患者约 82 万例,肺癌相关死亡为 72 万例[1,2]。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要病理类型,约占肺癌的 85%,由于缺乏典型的临床症状且筛查效果不佳,多数 NSCLC 患者确诊即处于中晚期,预后较差[3]。研究显示,NSCLC 发病与磷脂酰肌醇 3- 激酶(PI3K)/ 蛋白激酶 B(Akt)/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)激活有关,该信号通路激活后可促使 NSCLC 细胞生长、凋亡抑制、血管生成、上皮间质转化和组织侵袭、转移[4,5]。微小核糖核酸(miRNA)是一种长度为 22 个核苷酸的单链 RNA,在细胞生物基因表达调控中起关键作用,多项研究证实 miRNA 与 PI3K/ Akt/mTOR 信号通路相互作用促使癌症进展[6]。miR-145 是一种抑癌基因,其过表达可抑制上皮间质转化降低癌细胞增殖和侵袭活性,研究显示,肺腺癌患者体内 miR-145 异常表达,其水平下调有助于肺腺癌细胞生长形成脑转移[7]。miR-186 作为肿瘤抑制因子,在肺腺癌患者中表达下调,参与肺腺癌细胞的增殖、侵袭[8]。本研究拟检测 NSCLC 患者癌组织中 miR-145、miR-186 以及 PI3K mRNA、Akt mRNA、mTOR mRNA 表达,分析 miR-145、miR-186 与 NSCLC 临床病理特征以及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的关系,旨在为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2020 年 3 月至 2023 年 3 月我院收治的 128 例行肺癌根治手术治疗的 NSCLC 患者,纳入标准:(1)均行肺癌根治手术,术后病理结果证实为 NSCLC 的单肺病变患者;(2)TNM 分期Ⅰ～ⅢA 期;(3)临床资料完整;(4)患者或其家属均知情同意签署同意书。排除标准:(1)合并其它部位原发恶性肿瘤;(2)严重心、肝、肾功能不全;(3)合并血液疾病、感染性疾病或免疫性疾病;(4)术后病理显示肿瘤切缘、支气管残端阳性。其中男性 72 例,女性 56 例;年龄 50～76 岁,平均年龄(65.84± 8.48)岁;吸烟史 83 例;肿瘤部位:左肺 42 例,右肺 86 例;肿瘤直径≥3 cm 69 例,<3 cm 59 例;病理类型:鳞癌 89 例,腺癌 39 例;分化程度:低分化 52 例,中高度分化 76 例;TNM 分期:Ⅰ～Ⅱ期 43 例,ⅢA 期 85 例;淋巴结转移 61 例。本研究已经获得我院伦理委员会批准。

1.2 方法

取 NSCLC 患者手术切除的癌组织和癌旁组织(距离癌组织 5 cm 以上,经病理结果证实为正常组织),使用 TRIzol 试剂盒(美国 Invitrogen 公司)提取总 RNA,使用 NanoDrop ND-1000 分光光度计(美国赛默飞世尔公司)测量 RNA 浓度,使用 SuperScript® III RT-PCR 试剂盒(美国赛默飞世尔公司)将总 RNA 逆转录为 cDNA。ABI VeritiPro PCR 基因扩增仪(美国赛默飞世尔公司)进行实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)。以 U6、GAPDH 为内参。引物序列如下:miR-145:上游引物:5'-CGCGCTCGAGCCCAGAGCAATAAGCCA-CAT-3',下游引物:5'-GGTGTCGTGGAGTCG-GCAATTCAGTTGAG-3';U6:上游引物:5'-CTCGCTTCG-GCAGCACA-3',下游引物:5'-AACGCTTCAC-GAATTTGCGT-3'。miR-186:上游引物,5'-CCCGATA-AAGC-TAGATAACC-3',下游引物,5'-CAGT-GCGTGTCGTG-GAGT-3',GAPDH:上游引物:5'-CATCTTCTTTTGCGTCGC-CA -3',下游引物:5'-TTAAAAGCAGCCCTGGTGACC-3'。PI3K mRNA:上游引物:5'-CATCACTTCCTCCTGCTCTAT-3',下游引物:5'-CAGTTGTTGGCAATCTTCTTC-3';Akt mRNA:上游引物:5'-GGACAA CCGCCATCCAGACT-3',下游引物:5'-GCCAGGGACACCTCCATCTC-3';mTOR mRNA:上游引物:5'-CGCTGTCATCCCTTTATCG-3',下游引物:5'-ATGCT-CAAACACCTCCACC-3'。引物由北京环中睿驰科技有限公司设计合成。PCR 扩增反应参数为:95℃ 2 min, 95° C 15 s, 60℃ 30 s, 40 个循环。PCR 反应体系:PrimeScript RT Enzyme Mix1 1.0 μL,RT Primer Mix 1.0 μL,5× PrimeScript Buffer 2 4.0 μL,RNase Free dH_2O 4.0 μL,cDNA 模板 2 μL,上下游引物各 1 μL,加水至 20 μL。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-145、miR-186、PI3K mRNA、Aktm RNA、mTOR mRNA 相对表达量。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 软件 25.00 进行统计分析。正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,使用 student-t 检验进行组间比较;计数资料以百分比表示,使用卡方检验进行比较。Pearson 检验分析癌组织 miR-145、miR-186 表达与 PI3K mRNA、Akt mRNA、mTOR mRNA 表达的相关性。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 癌组织和癌旁组织 miR-145、miR-186 表达比较

癌组织 miR-145、miR-186 表达低于癌旁组织(P<0.05),见表 1。

表 1 癌组织和癌旁组织 miR-145、miR-186 表达比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of miR-145 and miR-186 expression in cancer tissues and cancer adjacent tissues($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	miR-145	miR-186
Cancer tissues	128	3.65± 1.49	0.65± 0.21
Cancer adjacent tissues	128	7.35± 2.05	1.36± 0.32
t value		-16.518	-20.987
P value		0.000	0.000

2.2 miR-145、miR-186 表达与 NSCLC 患者临床病理特征的关系

低分化、TNM ⅢA 期、淋巴结转移的 NSCLC 组织 miR-145、miR-186 表达低于中高分化、TNM Ⅰ～Ⅱ期、未发生淋巴结转移的 NSCLC 组织(P<0.05),不同年龄、性别、肿瘤直

径、肿瘤部位、病理类型 NSCLC 组织的 miR-145、miR-186 表达比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同临床病理特征 NSCLC 组织 miR-145、miR-186 表达比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of miR-145 and miR-186 expression in NSCLC tissues with different clinical pathological characteristics($\bar{x}\pm s$)

Pathological characteristics	n	miR-145	t	*P* value	miR-186	t value	*P* value
Gender							
Male	72	3.60± 1.53	-0.423	0.673	0.63± 0.21	-1.479	0.142
Female	56	3.71± 1.36			0.68± 0.16		
Age							
≥60 years	80	3.63± 1.51	-0.192	0.848	0.62± 0.23	-1.975	0.050
<60 years	48	3.68± 1.28			0.69± 0.11		
Tumor diameter							
≥3 cm	69	3.58± 1.53	-0.599	0.550	0.63± 0.26	-0.963	0.337
<3 cm	59	3.73± 1.26			0.67± 0.20		
Tumor site							
Left lung	42	3.69± 1.51	0.222	0.825	0.67± 0.20	0.824	0.411
Right lung	86	3.63± 1.40			0.64± 0.19		
Pathology type							
Squamous cell carcinoma	89	3.59± 1.49	-0.749	0.456	0.64± 0.25	-0.669	0.505
Adenocarcinoma	39	3.79± 1.13			0.67± 0.19		
TNM stage							
Ⅰ～Ⅱ stage	43	4.21± 0.64	8.063	0.000	0.72± 0.10	4.865	0.000
ⅢA stage	85	3.37± 0.51			0.61± 0.13		
Degree of differentiation							
Poor differentiation	52	2.65± 0.61	-17.751	0.000	0.56± 0.14	-6.488	0.000
Medium to high differentiation	76	4.33± 0.46			0.71± 0.12		
Lymph node metastasis							
Yes	61	2.96± 0.37	-16.842	0.000	0.55± 0.11	-9.308	0.000
No	67	4.28± 0.50			0.74± 0.12		

2.3 癌组织和癌旁组织 PI3K mRNA、Akt mRNA 、mTOR mRNA 表达比较

癌组织 PI3K mRNA、Akt mRNA 、mTOR mRNA 表达均高于癌旁组织($P<0.05$),见表 3。

表 3 癌组织和癌旁组织 PI3K mRNA、Akt mRNA 、mTOR mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of PI3K mRNA, Akt mRNA and mTOR mRNA expression in cancer tissues and cancer adjacent tissues($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	PI3K mRNA	Akt mRNA	mTOR mRNA
Cancer tissues	128	6.32± 2.03	7.12± 2.41	4.32± 1.29
Cancer adjacent tissues	128	2.35± 0.45	1.32± 0.26	2.03± 0.47
t value		21.601	27.071	18.871
P value		0.000	0.000	0.000

2.4 癌组织 miR-145、miR-186 与 PI3K mRNA、Akt mRNA、mTOR mRNA 表达的相关性

癌组织 miR-145、miR-186 表达与 PI3K mRNA、Akt mRNA、mTOR mRNA 表达均呈负相关($P<0.05$),见表 4。

表 4 癌组织 miR-145、miR-186 表达与 PI3K mRNA、Akt mRNA、mTOR mRNA 的相关性(r,P)

Table 4 Correlation between miR-145, miR-186 expression and PI3K mRNA, Akt mRNA, mTOR mRNA in cancer tissues(r, P)

Index	miR-145		miR-186	
	r	P	r	P
PI3K mRNA	-0.462	0.000	-0.512	0.000
Akt mRNA	-0.365	0.008	-0.326	0.012
mTOR mRNA	-0.479	0.000	-0.418	0.000

3 讨论

PI3K/Akt/mTOR 信号通路在肺癌发生和疾病进展起重要作用,活化 Akt 可直接磷酸化激活 mTOR,促进细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)与细胞周期蛋白依赖性激酶结合启动细胞分裂,诱导细胞周期由 G1 期向 S 期转变,加速肿瘤增殖、分化,mTOR 还有助于调节蛋白质、核苷酸、脂质等生物大分子的合成,为癌细胞生长提供必要的物质,Akt 激活诱导缺氧诱导因子 -1(HIF-1)表达,上调血管内皮生长因子表达促进血管生成,最终促进癌细胞侵袭和转移[9,10]。miRNAs 是通过多种机制调节基因表达的非编码 RNA 分子,主要通过靶向 mRNA 影响基因表达水平,执行转录后基因调控,miRNAs 表达异常与恶性肿瘤增殖、侵袭和进展有关,其中部分 miRNAs 已被证实可通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,调节癌细胞的增殖、存活、分化、粘附、侵袭和迁移等,在 NSCLC 发生和进展中发挥重要作用[11]。

miR-145 在胃癌[12]、卵巢癌[13]、肺腺癌[14]等多种类型的恶性肿瘤中表达下调,上调 miR-145 表达可诱导细胞周期阻滞和凋亡,减少细胞增殖,阻止肿瘤侵袭和进展。本研究结果显示,miR-145 在 NSCLC 癌组织中表达下调,且与 NSCLC 癌组织低分化、TNM ⅢA 分期、淋巴结转移有关,表明 miR-145 下调可能在 NSCLC 中发挥促癌作用。研究显示,miR-145 表达上调可降低基质金属蛋白酶 -2、9 和凋亡相关基因 Bcl-2 的表达,增加促凋亡基因 Bax 的表达,抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移,并诱导细胞凋亡[15]。miR-145 还可靶向负性调控粘蛋白 1 促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[16]。因此 miR-145 表达下调可能导致 NSCLC 细胞增殖、侵袭和迁移,引起 NSCLC 进展和不良预后。进一步相关性分析结果显示,miR-145 低表达与 NSCLC 患者 PI3K mRNA、Akt mRNA、mTOR mRNA 高表达呈负相关,提示 miR-145 可能通过负向调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与 NSCLC 的发病发展。研究显示,miR-145 存在 Akt 3 结合位点,miR-145 可直接靶向 Akt 3 调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,上调 miR-145 可抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,当 miR-145 被沉默时 PI3K/Akt/mTOR 通路再次被激活,促进肿瘤发病进展[17,18]。可见 miR-145 表达下调可能导致 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活,促使 NSCLC 癌细胞增殖侵袭,导致疾病进展。

miR-186 位于染色体 1q31.1 上,目前已被证实可通过靶向下调非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 11 抑制肝癌细胞增殖[19]。miR-186 可通过靶向下调 CDK6 表达抑制肾癌细胞增殖、迁移、侵袭,诱导细胞凋亡[20]。本研究结果显示,miR-186 在 NSCLC 癌组织中呈低表达,且与 NSCLC 癌组织低分化、TNM ⅢA 分期、淋巴结转移有关,miR-186 表达下调在 NSCLC 中可能发挥促癌作用。研究显示,Dicer1 可增强肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力[21,22]。Dicer1 是 miR-186 的靶标,miR-186 可直接降低 Dicer1 在肺癌细胞中的表达,降低癌细胞增殖、迁移和侵袭能力[23]。细胞分裂周期蛋白(Cdc42)通过特异性影响丝状足定位增强癌细胞极性和迁移粘附能力,促使上皮间质转化[24,25]。miR-186 还可靶向 Cdc42 mRNA 的 3'UTR,并通过转录方式下调 Cdc42 蛋白水平,抑制上皮间质转化,降低癌细胞粘附和侵袭能力[26]。本研究相关性分析结果显示,miR-186 表达与 PI3K mRNA、Akt mRNA、mTOR mRNA 表达呈负相关。研究显示,miR-186 可负向调控含 SH2 结构域的Ⅱ型 5' 肌醇磷酸酶 2 介导 PI3K/Akt/mTOR 信号通路失活[27],分析原因为 miR-186 表达下调可激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,促使 NSCLC 细胞增殖、侵袭和迁移[28]。

综上所述,NSCLC 癌组织中 miR-145、miR-186 表达降低,miR-145 和 miR-186 低表达与 NSCLC 癌组织低分化、TNMⅢA 期、淋巴结转移有关,miR-145、miR-186 可能通过负向调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 NSCLC 中发挥癌基因作用。

参考文献(References)

[1] Chen P, Liu Y, Wen Y, et al. Non-small cell lung cancer in China[J]. Cancer Commun (Lond), 2022, 42(10): 937-970.

[2] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.

[3] Stahel R, Peters S, Baas P, et al. Strategies for improving outcomes in NSCLC: a look to the future[J]. Lung Cancer, 2013, 82(3): 375-382.

[4] Tan AC. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(3): 511-518.

[5] Yuan R, Fan Q, Liang X, et al. Cucurbitacin B inhibits TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in NSCLC through regulating ROS and PI3K/Akt/mTOR pathways [J]. Chin Med, 2022, 17(1): 24.

[6] Akbarzadeh M, Mihanfar A, Akbarzadeh S, et al. Crosstalk between miRNA and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in cancer [J]. Life Sci, 2021, 49(285): 119984.

[7] Zhao C, Xu Y, Zhang Y, et al. Downregulation of miR-145 contributes

to lung adenocarcinoma cell growth to form brain metastases [J]. Oncol Rep, 2013, 30(5): 2027-2034.

[8] Cai J, Wu J, Zhang H, et al. miR-186 downregulation correlates with poor survival in lung adenocarcinoma, where it interferes with cell-cycle regulation[J]. Cancer Res, 2013, 73(2): 756-766.

[9] Iksen, Pothongsrisit S, Pongrakhananon V. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Lung Cancer: An Update Regarding Potential Drugs and Natural Products[J]. Molecules, 2021, 26(13): 4100.

[10] Quan Z, Yang Y, Zheng H, et al. Clinical implications of the interaction between PD-1/PD-L1 and PI3K/AKT/mTOR pathway in progression and treatment of non-small cell lung cancer [J]. J Cancer, 2022, 13(13): 3434-3443.

[11] Lü X, Li CY, Han P, et al. MicroRNA-520a-3p inhibits cell growth and metastasis of non-small cell lung cancer through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(8): 2321-2327.

[12] 彭伟辉, 黄江生, 段伦喜, 等. miRNA-145 调控靶基因 c-Myc 抑制胃癌增殖、侵袭[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(5): 60-64.

[13] Zong ZH, Du YP, Guan X, et al. CircWHSC1 promotes ovarian cancer progression by regulating MUC1 and hTERT through sponging miR-145 and miR-1182[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38 (1): 437.

[14] Misono S, Seki N, Mizuno K, et al. Dual strands of the miR-145 duplex (miR-145-5p and miR-145-3p) regulate oncogenes in lung adenocarcinoma pathogenesis [J]. J Hum Genet, 2018, 63 (10): 1015-1028.

[15] Pan Y, Ye C, Tian Q, et al. miR-145 suppresses the proliferation, invasion and migration of NSCLC cells by regulating the BAX/BCL-2 ratio and the caspase-3 cascade[J]. Oncol Lett, 2018, 15 (4): 4337-4343.

[16] Ye Z, Shen N, Weng Y, et al. Low miR-145 silenced by DNA methylation promotes NSCLC cell proliferation, migration and invasion by targeting mucin 1 [J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(7): 1071-1079.

[17] Boufraqech M, Zhang L, Jain M, et al. miR-145 suppresses thyroid cancer growth and metastasis and targets AKT3 [J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21(4): 517-531.

[18] Wang Z, Liu Q, Lu J, et al. Lidocaine promotes autophagy of SH-SY5Y cells through inhibiting PI3K/AKT/mTOR pathway by upregulating miR-145[J]. Toxicol Res (Camb), 2020, 9(4): 467-473.

[19] 杨鹏生, 宋黎明, 段希斌, 等. LncRNA SNHG6 调控 miR-186 表达对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及机制 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(19): 3319-3324.

[20] Guo Z, Lv X, Jia H. MiR-186 represses progression of renal cell cancer by directly targeting CDK6 [J]. Hum Cell, 2020, 33 (3): 759-767.

[21] Antoniali G, Dalla E, Mangiapane G, et al. APE1 controls DICER1 expression in NSCLC through miR-33a and miR-130b [J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(8): 446.

[22] Czubak K, Lewandowska MA, Klonowska K, et al. High copy number variation of cancer-related microRNA genes and frequent amplification of DICER1 and DROSHA in lung cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(27): 23399-23416.

[23] Wang J, Zhang Y, Ge F. MiR-186 Suppressed Growth, Migration, and Invasion of Lung Adenocarcinoma Cells via Targeting Dicer1[J]. J Oncol, 2021, 14(1): 6217469.

[24] Menezes ME, Shen XN, Das SK, et al. MDA-9/Syntenin (SDCBP) modulates small GTPases RhoA and Cdc42 via transforming growth factor β1 to enhance epithelial-mesenchymal transition in breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(49): 80175-80189.

[25] 刘颖, 蔡黔, 乔如丽, 等. Rac1 和 Cdc42 在乳腺癌中的表达和临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(1): 92-95.

[26] Dong Y, Jin X, Sun Z, et al. MiR-186 Inhibited Migration of NSCLC via Targeting cdc42 and Effecting EMT Process [J]. Mol Cells, 2017, 40(3): 195-201.

[27] Ren L, Chen S, Yao D, et al. OxLDL-stimulated macrophage exosomes promote proatherogenic vascular smooth muscle cell viability and invasion via delivering miR-186-5p then inactivating SHIP2 mediated PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Mol Immunol, 2022, 44(146): 27-37.

[28] 付民, 尹星, 常欢, 等. miR-186 通过 Shp2 和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对肺腺癌细胞的抑制作用 [J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(3): 349-354.

(上接第 707 页)

[21] 马晓平, 闫红娟, 徐丹, 等. 血清 ProGRP 和 NSE 在晚期非小细胞肺癌中的表达及其临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(4): 811-814.

[22] 高洁, 史明鹏, 孟姝彤, 等. EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 EGFR-TKI 治疗研究进展[J]. 精准医学杂志, 2021, 36(6): 555-558, 564.

[23] Kato Y, Tanaka Y, Hino M, et al. ProGRP as early predictive marker of non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer transformation after EGFR-TKI treatment [J]. Respir Med Case Rep, 2019, 9(27): 100837.

[24] 凌云志, 沈益青. 甲状腺癌血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 的表达及与疾病严重程度的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(8): 1406-1409.

[25] 颜根霞, 沈预程, 陆滢滢. AFP-L3 和 TSGF 水平对中晚期原发性肝癌行 TACE 联合 RFA 治疗的疗效和预后评估的价值 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(2): 197-201.

[26] 田含含, 周锡垒, 陈炜, 等. 调强放疗联合化疗对晚期非小细胞肺癌血清三种因子表达变化的队列研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, 30(10): 1007-1012.