

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.36.013

miR-124 rs531564、miR-26A rs7372209 和 miR-126 rs4636297
基因多态性与结直肠癌患者预后的相关性研究*

刘剑荣, 陈小林

(江西省萍乡市人民医院检验科 337055)

[摘要] **目的** 评估微 RNA(miR)-124、miR-26A 和 miR-126 基因单核苷酸多态性(SNP)对结直肠癌(CRC)患者预后的影响。**方法** 以 2011 年 7 月至 2013 年 12 月该院收治的 724 例 CRC 住院患者为研究对象,利用 PCR-连接酶检测反应(PCR-LDR)技术对患者外周血 miR-124 rs531564、miR-26A rs7372209 和 miR-126 rs4636297 进行 SNPs 位点基因型分析。患者的总生存时间(OS)和无复发生存率(PFS)采用 Kaplan-Meier 法计算,单变量 log-rank 法比较 SNPs 不同的基因型和单倍体型对 OS 和 RFS 的影响。**结果** 携带 miR-124 rs531564 CG 基因型的 CRC 患者手术治疗后 3 年内 OS 较携带 CC 基因型的患者缩短,3 年内因肿瘤死亡风险增加[$HR_2 = 1.450, 95\%CI(1.043 \sim 2.017), P = 0.026$];携带 GG 基因型的患者较携带 CC 型的患者 3 年内因肿瘤死亡风险亦增加[$HR_2 = 2.339, 95\%CI(1.171 \sim 4.674), P = 0.024$];在显性基因模型中,携带 CG+GG 基因型的患者较携带 CC 基因型的患者预后 3 年内 OS 明显下降[$HR_2 = 1.532, 95\%CI(1.119 \sim 2.096), P = 0.008$];隐性基因模型中,携带 GG 基因型与携带 CC+CG 基因型患者的 OS 无明显差异[$HR_2 = 1.975, 95\%CI(1.000 \sim 3.900), P = 0.052$];共显性模型中,以 CC+CG 基因型为参照,携带 CG 基因型的患者 OS 降低,患者 3 年内因肿瘤死亡风险增加[$HR_2 = 1.395, 95\%CI(1.007 \sim 1.931)$]。未发现 miR-26A rs7372209 位点和 miR-126 rs 4636297 位点基因多态性与 CRC 术后 3 年内 OS 和 RFS 相关($P > 0.05$)。**结论** miR-124 rs531564 位点基因多态性是 CRC 患者预后的独立影响因素。

[关键词] miRNA-124;miRNA-26A;miRNA-126;多态性,单核苷酸;结直肠肿瘤;预后**[中图分类号]** R446.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)36-5076-05Correlation analysis of miR-124 rs531564, miR-26A rs7372209 and miR-126 rs4636297
polymorphisms to the prognosis of colorectal cancer*

Liu Jianrong, Chen Xiaolin

(Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Pingxiang City, Pingxiang, Jiangxi 337055, China)

[Abstract] **Objective** To assess the influence of miRNA(miR)-124, miR-26A and miR-126 single nucleotide polymorphism (SNPs) on the prognosis in patients with colorectal cancer (CRC). **Methods** A total of 724 cases of patients with CRC treated in this hospital from July 2011 to December 2013 served as the research subjects. The peripheral blood samples were collected, and genotype analysis of miR-124 rs531564, miR-26A rs7372209 and miR-126 rs4636297 SNPs locus were performed by using the PCR-LDR. The patient's overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were calculated by using Kaplan-Meier method, and the univariate log-rank method was used to analyse the influence of different genotypes and haplotypes of SNPs on OS and PFS. **Results** The OS after operation in CRC patient's carrying miR-124 rs531564 CG genotype was decreased compared with that in patients carrying CC genotype, and the patient's death risk was increased[$HR_2 = 1.450, 95\%CI(1.043 \sim 2.017), P = 0.026$]; the patient's death risk in patients carrying GG genotype was also increased compared with that in patients carrying CC genotype[$HR_2 = 2.339, 95\%CI(1.171 \sim 4.674)$]; in the dominant gene model, the OS in patients carrying CG+GG genotype was significantly decreased compared with patients carrying CC genotype[$HR_2 = 1.532, 95\%CI(1.119 \sim 2.096), P = 0.008$]; in the recessive gene model, no statistically significant difference was found in OS between patients carrying GG genotype and those carrying CC+CG genotype[$HR_2 = 1.975, 95\%CI(1.000 \sim 3.900), P = 0.052$]; in the co-dominant model, compared with patients carrying CC+CG genotype, the OS in patients carrying CG genotype was decreased and their death risk was increased[$HR_2 = 1.395, 95\%CI(1.007 \sim 1.931)$]. There was no correlation of miR-26A rs7372209 locus and miR-126 rs4636297 locus gene SNPs to OS and PFS in CRC patients ($P > 0.05$). **Conclusion** miR-124 rs531564 gene polymorphism might be an independent influence factor of the prognosis in CRC patients.

[Key words] miRNA-124;miRNA-26A;miRNA-126;polymorphism, single nucleotide;colorectal neoplasms;prognosis

虽然随着临床诊断和治疗水平的不断提高和更新,结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的治疗疗效日益显著,但其发病率和病死率依然排在我国常见恶性肿瘤前列^[1-2]。大量研究表明, CRC 是环境因素与相关基因交互作用的结果。探索相关

基因与 CRC 的关系,对揭示其分子发病机制、设计合理的治疗药物、筛选更为特异有效的临床诊断和预后判断指标,以及进一步提高 CRC 的治疗水平具有重要意义。随着微 RNA(mi-croRNA, miRNA)调控机制研究的深入,大量报道已证实 miR-

NA 的表达或生物学功能改变与 CRC 的发生、发展等病理生理过程密切相关,其中部分 miRNA 已被证实在 CRC 发生和发展过程中发挥癌基因或抑癌基因作用^[3-4]。miRNA 在 CRC 组织中的表达还呈现时序性、组织差异性、个体差异性和种族差异性等特点,但在各种不同组织来源和不同进展期的肿瘤中又具有一定的共性,使其可作为肿瘤早期诊断、鉴别诊断、分型分级及个体化治疗的重要标志物^[5-6]。CRC 相关的 miRNA 及其靶基因中存在大量的遗传多态性位点,如单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)位点能够影响 miRNA 和靶基因的转录和表达、二级空间结构及功能,是导致个体和种族间肿瘤发病风险和预后,以及药物治疗应答差异性的重要因素之一。因此,与 CRC 相关的 miRNA 和靶基因遗传多态性位点被认为是评估 CRC 发病风险、判断预后及预测药物应答的潜在分子遗传标志物。miRNA-124(miR-124)、miRNA-126(miR-126)和 miRNA-26A(miR-26A)是近年来在 CRC 发生、发展过程中被发现发挥重要作用的分子。上述 3 个 miRNA 分子在 CRC 进展中都发挥抑癌基因作用,笔者推测其基因及靶基因遗传多态性位点与判断 CRC 预后及预测药物应答有关联。国内外尚未见 miR-124、miR-126 和 miR-26A 基因遗传多态性与 CRC 患者预后相关性的研究报道,本研究进一步分析以上 3 个 miRNA 基因位点多态性与 CRC 手术治疗预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2011 年 7 月至 2013 年 12 月本院收治的 CRC 住院患者为研究对象。在所有被招募的 CRC 患者中,8 例患者由于以下原因被排除:其中缺失明确的诊断 3 例,样品不足 2 例,失访 1 例,基因分型不明确 2 例。最后共纳入符合标准的 CRC 患者 724 例,均为经组织病理确诊的新发病例,并获得患者基因分型数据和完整的基本临床资料。患者年龄 21~86 岁,平均(53.5±9.9)岁;其中男 415 例,女 309 例。本研究进行的现场面对面调查均征得患者本人的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 调查方法 采用回顾性调查结合前瞻性随访的研究方法,应用统一设计的调查问卷,通过查询患者住院病历和电话随访(直接联系患者或其家属)相结合的方式收集资料。电话随访截止日期为 2013 年 12 月 30 日。随访问隔:术后 1 年内为每 3 个月 1 次,1 年后为每 6 个月 1 次。以 3 年内的总生存时间(overall survival, OS)和无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)为最终评价指标,按月计算。OS 为确诊之日起到死亡(死于原发肿瘤或并发症)或末次随访的时间;RFS 为末次随访时间未出现死亡,确诊之日起到首次出现复发、转移或死亡的时间;复发转移均经影像学检查证实,出现复发灶、转移(近端和远端转移)为事件终点,至末次随访时间未出现复发或转移为截尾事件。

1.2.2 基因组 DNA 提取 问卷调查结束后,经患者知情同意,取静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝,按照 TIANamp 血液基因组 DNA 提取试剂盒说明抽提外周血基因组,提取的 DNA -80 °C 保存备用,采用 PCR-连接酶检测反应(LDR)方法检测 miR-124 rs531564、miR-26A rs7372209 和 miR-126 rs4636297 多态性基因分型,引物见表 1。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计分析,计数资料以例数或百分率表示。生存率计算采用 Kaplan-Meier 法,根据不同的基因型和单倍体型计算 OS 和 RFS,比较采用 log-rank 法。Cox 比例风险模型用于多变量生存分析,并计算不同

基因型和单倍体型的 OS 和 RFS 风险比(HR)及其 95%置信区间(95%CI)。采用 Logistic 回归分析并调整年龄、性别、肿瘤分化程度、肿瘤部位、化疗结果。所有的统计检验均为双侧检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本临床特征 随访显示,724 例患者中 224 例复发,210 例死亡。患者基本临床资料见表 2。

表 1 引物序列

引物	方向	序列(5'-3')
miR-124 rs531564	正向	GAG GGG AGG GGT CTG GAG
	反向	GCC CAG AGA AAA ATC TGC AC
miR-26A rs7372209	正向	TTT GCA AAA GCA TCA ACT GAA
	反向	ATA TCA CAG CAC AGC CAG GA
miR-126 rs4636297	正向	TAC TTT TGG TAC GCG CTG TG
	反向	CAG AGG TCT CAG GGC TAT GC

表 2 患者基本临床资料(n=724)

临床特征	例数(n)	构成比(%)
年龄(岁)		
21~<56	343	47.4
56~86	381	52.6
性别		
男	309	42.7
女	415	57.3
吸烟史		
有	400	55.2
无	324	44.8
饮酒史		
有	476	65.7
无	248	34.3
肿瘤分化程度		
低	378	52.2
中	271	37.4
高	75	10.4
肿瘤位置		
结肠	308	42.5
直肠	416	57.5
肿瘤分期		
0	8	1.1
I	158	21.8
II	182	25.1
III	190	26.2
IV	186	25.8
化疗		
是	580	80.1
否	144	19.9
复发		
是	224	22.8
否	500	77.2
死亡		
是	210	29.0
否	514	71.0
不良事件(复发/死亡)		
是	334	46.1
否	390	53.9

2.2 miRNA 基因多态性与 CRC 患者术后 3 年内 OS 的相关性 在风险模型分析中,经过调整性别、年龄、吸烟史、饮酒史、肿瘤分化程度等因素后对 miRNA 位点进行 3 年内的 OS 分析,多因素 Cox 回归分析结果显示,携带 miR-124 rs531564 CG 基因型的 CRC 患者手术治疗后 OS 较携带 CC 基因型的患者下降,患者术后 3 年内由于肿瘤死亡的风险增加 [$HR_2 = 1.450, 95\%CI(1.043 \sim 2.017), P=0.026$];携带 GG 基因型的患者较携带 CC 基因型的患者死亡风险亦增加 [$HR_2 = 2.339, 95\%CI(1.171 \sim 4.674), P=0.024$],见表 3。在显性基因模型中,携带 miR-124 rs531564 CG+GG 基因型的患者较携带 CC 基因型的患者 OS 明显下降,3 年内由于肿瘤死亡的风险增加 [$HR_2 = 1.532, 95\%CI(1.119 \sim 2.096), P=0.008$];隐性基因模型中,携带 GG 基因型的患者与携带 CC+CG 基因型的患者术后 3 年内 OS 无明显差异 [$HR_2 = 1.975, 95\%CI(1.000 \sim 3.900), P=0.052$];共显性模型中,携带 CG 基因型的患者 OS 较携带 CC+CG 基因型的患者降低,患者 3 年内由于肿瘤死亡的风险增加 [$HR_2 = 1.395, 95\%CI(1.007 \sim 1.931), P=0.045$];未发现 miR-26A rs7372209 和 miR-126 rs4636297 基

因多态性与 CRC 术后 3 年内 OS 的相关性,见表 4。

2.3 miRNA 基因多态性与 CRC 患者术后 3 年内 RFS 的相关性 多因素 COX 回归分析结果显示,携带 miR-124 rs531564 GG 基因型的 CRC 患者手术治疗后 RFS 较携带 CC 基因型患者降低,患者 3 年内由于复发死亡的风险增加 [$HR_2 = 2.920, 95\%CI(1.605 \sim 5.311), P<0.001$];携带 CG 基因型的患者与携带 CC 基因型的患者由于复发死亡的风险无明显差异 [$HR_2 = 1.343, 95\%CI(0.998 \sim 1.808), P=0.05$],见表 5。在显性基因模型中,携带 miR-124 rs531564 CG+GG 基因型的患者较携带 CC 基因型的患者 RFS 明显下降 [$HR_2 = 1.470, 95\%CI(1.110 \sim 1.946), P=0.007$];隐性基因模型中,携带 GG 基因型较携带 CC+CG 基因型患者由于复发死亡的风险增加 [$HR_2 = 2.589, 95\%CI(1.438 \sim 4.660), P=0.001$];共显性模型分析中,携带 CG 基因型的患者由于复发死亡的风险与携带 CC+CG 基因型的患者比较无明显差异 [$HR_2 = 1.279, 95\%CI(0.954 \sim 1.715), P=0.098$];未发现 miR-26A rs7372209 和 miR-126 rs4636297 基因多态性与 CRC 患者 RFS 的相关性,见表 6。

表 3 3 个 miRNA 不同基因型基因多态性与 CRC 患者术后 OS 的相关性

SNP	基因型	n	病死率[n(%)]	校正 HR(95%CI)	P
miR-124 rs531564	CC	374	242(64.7)	1(参考值)	
	CG	126	93(73.8)	1.450(1.043~2.017)	0.026
	GG	12	10(83.3)	2.339(1.171~4.674)	0.024
miR-26A rs7372209	CC	384	260(67.7)	1(参考值)	
	CT	120	73(60.8)	0.959(0.698~1.319)	0.841
	TT	11	6(54.5)	0.622(0.301~1.286)	0.216
miR-126 rs4636297	GG	392	272(69.4)	1(参考值)	
	AG	118	72(61.0)	0.958(0.681~1.349)	0.729
	AA	8	7(87.5)	1.267(0.464~3.461)	0.569

表 4 3 个 miRNA 各基因模型中不同基因型与 CRC 患者术后 OS 的相关性

SNP	基因模型	基因型	校正 HR(95%CI)	P
miR-124 rs531564	显性	CC	1(参考值)	
		CG+GG	1.532(1.119~2.096)	0.008
	隐性	CC+CG	1(参考值)	
		GG	1.975(1.000~3.900)	0.052
	共显性	CC+GG	1(参考值)	
		CG	1.395(1.007~1.931)	0.045
miR-26A rs7372209	显性	CC	1(参考值)	
		CT+TT	0.969(0.712~1.318)	0.830
	隐性	CC+CT	1(参考值)	
		TT	0.618(0.303~1.259)	0.192
	共显性	CC+TT	1(参考值)	
		CT	1.087(0.795~1.485)	0.626
miR-126 rs4636297	显性	GG	1(参考值)	
		AG+AA	0.979(0.703~1.364)	0.832
	隐性	GG+GA	1(参考值)	
		AA	1.320(0.486~3.586)	0.521
	共显性	GG+AA	1(参考值)	
		AG	0.951(0.676~1.326)	0.689

表 5 3 个 miRNA 不同基因型基因多态性与 CRC 患者术后 RFS 的相关性

SNP	基因型	n	病死率[n(%)]	校正 HR(95%CI)	P
miR-124 rs531564	CC	374	148(39.6)	1(参考值)	
	CG	126	54(42.9)	1.343(0.998~1.808)	0.05
	GG	12	6(50.0)	2.920(1.605~5.311)	<0.001
miR-26A rs7372209	CC	384	186(48.4)	1(参考值)	
	CT	120	40(33.3)	1.147(0.865~1.520)	0.383
	TT	11	5(45.5)	0.798(0.448~1.420)	0.469
miR-126 rs4636297	GG	392	166(42.3)	1(参考值)	
	AG	118	40(33.9)	0.985(0.728~1.332)	0.789
	AA	8	4(50.0)	0.898(0.331~2.438)	0.981

表 6 3 个 miRNA 各基因模型中不同基因型与 CRC 患者术后 RFS 的相关性

SNP	基因模型	基因型	校正 HR(95%CI)	P
miR-124 rs531564	显性	CC	1(参考值)	
		CG+GG	1.470(1.110~1.946)	0.007
	隐性	CC+CG	1(参考值)	
		GG	2.589(1.438~4.660)	0.001
miR-26A rs7372209	共显性	CC+GG	1(参考值)	
		CG	1.279(0.954~1.715)	0.098
	显性	CC	1(参考值)	
		CT+TT	1.080(0.823~1.416)	0.593
miR-126 rs4636297	隐性	CC+CT	1(参考值)	
		TT	0.757(0.431~1.328)	0.352
	共显性	CC+TT	1(参考值)	
		CT	1.169(0.888~1.540)	0.286
miR-126 rs4636297	显性	GG	1(参考值)	
		AG+AA	0.981(0.731~1.318)	0.795
	隐性	GG+GA	1(参考值)	
		AA	0.940(0.348~2.541)	0.999
共显性	GG+AA	1(参考值)		
	AG	0.986(0.730~1.333)	0.791	

3 讨 论

近年来,miRNA 基因多态性与恶性肿瘤之间的关联性开始受到关注,并发现某些 miRNA 基因 SNPs 与乳腺癌、肺癌、结肠癌等恶性肿瘤的发生风险相关^[7-8]。虽然 miRNA 并不直接编码蛋白质,但是研究者普遍认为 miRNA 基因自身的多态性改变可能会通过影响 miRNA 的成熟及与下游靶基因的结合等过程,调控目的基因的转录、表达和生物学功能,最终影响个体对疾病的易感性及药物治疗的有效性等^[9-10]。相关研究结果表明,miRNA 基因 SNPs 与 CRC 的临床疗效和预后有一定的关联性。目前有关 miRNA 基因 SNPs 与 CRC 患者手术预后的报道很少,而 miRNA 表达水平与 CRC 发病风险和预后关系的研究较多。本研究结果显示,在校正年龄、性别、吸烟、饮酒等因素后,多因素 Cox 回归分析结果显示,携带 miR-124 rs531564 CG 基因型的 CRC 患者手术治疗后 OS 较 CC 基因型患者缩短,患者死亡风险增加;同时携带 GG 基因型患者较携带 CC 基因型患者的死亡风险亦增加。对 RFS 的分析结果显示,携带 miR-124 rs531564 GG 基因型的 CRC 患者手术

治疗后 RFS 较携带 CC 基因型的患者降低,患者由于复发死亡的风险增加;携带 CG 基因型的患者与携带 CC 基因型的患者由于复发死亡的风险无明显差异。本研究结果还显示,未发现 miR-26A rs7372209 和 miR-126 rs4636297 位点多态性与 CRC 患者术后 OS 及 RFS 的相关性($P>0.05$)。

miR-124、miR-126 和 miR-26A 是近年来在 CRC 发生、发展过程中新发现的发挥重要作用的分子。已有研究报道,miR-124 是一个潜在的肿瘤抑制因子,并且可能成为 CRC、前列腺癌和鼻咽癌等肿瘤预后的独立标记物^[11-12]。miR-124 基因位于染色体的 8p23,并有一个确定能影响 miR-124 表达的多态性位点(rs531564)。Pri-miR-124 rs531564 基因多态性与相关癌症发病风险的相关性已经有报道^[13]。PKM1/2 分子协助 HNF4a 转录因子结合 miR-214 基因的启动子区上调 miR-124 的转录水平,高表达的 miR-214 可进一步激活线粒体凋亡信号通路促进 CRC 细胞的凋亡^[14]。miR-124 还可以通过与靶基因 STAT3 基因 3'-UTR 结合,促进 CRC 细胞的凋亡并抑制肿瘤的生长,进而发挥抑癌基因作用,同时 miR-124 还可调控

PRRX1 基因的表达提高 CRC 细胞系对放疗的敏感性^[15]。另一项研究表明,在 CRC 组织和细胞系中 pri-miRNA-124 的表达明显下调,并且确定 pri-miRNA-124 是通过调控(iASPP) P53 抑癌体系,进而对 SW480 和 HT29 细胞的增殖产生抑制作用^[16]。这些结果阐明 pri-miRNA-124/iASPP 系统能调节 CRC 细胞的增殖,并认为 miR-124 可作为潜在的治疗 CRC 的靶点。目前研究已表明,pri-miR-124 rs531564 位点的基因多态性与 CRC 的发病风险增加相关^[17-18]。

综上所述,本研究通过对 miR-124 rs531564、miR-26A rs7372209 和 miR-126 rs4636297 多态位点与 CRC 患者术后的生存进行分析,发现 miR-124 rs531564 基因多态性是 CRC 患者术后的独立因素,而 miR-124 rs531564、miR-26A rs7372209 两个位点多态性均未发现与 CRC 的预后相关。本研究仍存在局限性与不足,由于 CRC 的发生是多基因及多环境因素联合作用的复杂过程,因此,试验结果仍需在更大地区人群和更大样本中进行验证,并对其预后发生机制进行深入研究。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2009[J]. Chin J Cancer, 2013, 32(3):106-112.
- [2] Stewart B, Wild C. World cancer report 2014[R]. Geneva: International Agency for Research on Canc, WHO Press, 2015.
- [3] Yang R, Chen B, Pfütze K, et al. Genome-wide analysis associates familial colorectal cancer with increases in copy number variations and a rare structural variation at 12p12.3[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(2):315-323.
- [4] Jia WH, Zhang B, Matsuo K, et al. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer[J]. Nat Genet, 2013, 45(2):191-196.
- [5] Hinoue T, Weisenberger DJ, Lange CP, et al. Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer[J]. Genome Res, 2012, 22(2):271-282.
- [6] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes[J]. Science, 2013, 339(6127):1546-1558.
- [7] Zhang Y, Zheng L, Huang J, et al. MiR-124 radiosensitizes human colorectal cancer cells by targeting PRRX1[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e93917.
- [8] Khella HWZ, Scorilas A, Mozes R, et al. Low expression of miR-126 is a prognostic marker for metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. Am J Pathol, 2015, 185(3):693-

703.

- [9] Boni V, Zarate R, Villa JC, et al. Role of primary miRNA polymorphisms in metastatic colon cancer patients treated with 5-fluorouracil and irinotecan[J]. Pharmacogenomics J, 2011, 11(6):429-436.
- [10] Ghanbari R, Mosakhani N, Asadi J, et al. Downregulation of plasma MiR-142-3p and MiR-26a-5p in patients with colorectal carcinoma[J]. Iran J Cancer Prev, 2015, 8(3):e2329.
- [11] Salzman DW, Weidhaas JB. SNPing cancer in the bud: microRNA and microRNA-target site polymorphisms as diagnostic and prognostic biomarkers in cancer[J]. Pharmacol Ther, 2013, 137(1):55-63.
- [12] Luan Y, Zuo L, Zhang S, et al. MicroRNA-126 acts as a tumor suppressor in glioma cells by targeting insulin receptor substrate 1 (IRS-1)[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9):10345-10354.
- [13] Görücü YŞ, Erdal ME, Avcı ÖA, et al. SNP variation in MicroRNA biogenesis pathway genes as a new innovation strategy for alzheimer disease diagnostics: a study of 10 candidate genes in an understudied population from the Eastern Mediterranean[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2016, 30(3):203-209.
- [14] Sun Y, Zhao X, Luo M, et al. The pro-apoptotic role of the regulatory feedback loop between miR-124 and PKM1/HNF4 α in colorectal cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(3):4318-4332.
- [15] Li N, Tang A, Huang S, et al. MiR-126 suppresses colon cancer cell proliferation and invasion via inhibiting RhoA/ROCK signaling pathway[J]. PLoS One, 2013, 8(11):e81203.
- [16] Gao X, Zhang S, Zhu Z. Lysyl oxidase rs1800449 polymorphism and cancer risk among Asians: evidence from a meta-analysis and a case-control study of colorectal cancer[J]. Mol Genet Genomics, 2015, 290(1):23-28.
- [17] Wang P, Chen L, Zhang J, et al. Methylation-mediated silencing of the miR-124 genes facilitates pancreatic cancer progression and metastasis by targeting Rac1[J]. Oncogene, 2014, 33(4):514-524.
- [18] Liu K, Zhao H, Yao H, et al. MicroRNA-124 regulates the proliferation of colorectal cancer cells by targeting iASPP[J]. BioMed Res Int, 2013(2013):867537.

(收稿日期:2017-08-18 修回日期:2017-09-26)

(上接第 5075 页)

- [13] Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease[J]. Circulation, 2008, 117(2):163-168.
- [14] Hu Z, Sun Y, Wang Q, et al. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease[J].

Clin Chem Lab Med, 2013, 51(7):1403-1408.

- [15] Hessien M, Ayad M, Ibrahim WM, et al. Monitoring coagulation proteins during progression of liver disease[J]. Indian J Clin Biochem, 2015, 30(2):210-216.

(收稿日期:2017-08-18 修回日期:2017-09-26)