

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.21.009

miR-106a-5p 及其靶基因在结肠癌患者手术前后的表达差异及临床意义*

田 衍^{1,2,3},舒 若^{1,2,4},曾玉剑^{1,2,4},王昆华^{2,3,4},罗华友^{1,2,△}

(1. 昆明医科大学第一附属医院胃肠与疝外科,昆明 650032;2. 云南省消化病研究所,昆明 650032;

3. 昆明医科大学第一附属医院云南省工程技术研究中心,昆明 650032;

4. 昆明医科大学第一附属医院昆明市消化病工程技术研究中心,昆明 650032)

【摘要】目的 探讨 miR-106a-5p 及其靶基因在结肠癌患者手术前后的表达变化及其与临床病理的关系。

方法 选取 2010 年 8 月至 2014 年 8 月在昆明医科大学第一附属医院接受完整系膜切除术(CME)治疗的结肠癌患者(实验组)和健康体检志愿者(对照组)各 100 例,收集结肠癌患者手术前后的血浆和健康志愿者的血浆。利用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测血浆中 miR-106a-5p、FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 的表达量。统计分析其与结肠癌病理特征和手术疗效的相关性。结果 相比于对照组,实验组血浆中 miR-106a-5p 的表达显著上升($P < 0.01$),而 FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 的表达则显著下降($P < 0.01$)。行 CME 术后,miR-106a-5p 的表达量显著下调($P < 0.01$),而 FER1L4、TGFB2 和 FASTK 的表达量则显著上调($P < 0.05$)。miR-106a-5p 的表达水平与结肠癌肿瘤分化程度、TNM 分期和转移有显著相关性($P < 0.05$)。miR-106a-5p 高表达组患者的术后肿瘤复发率高于低表达组($P < 0.05$)。结论 结肠癌患者血浆中 miR-106a-5p 与其靶基因的表达呈负相关,与肿瘤分化、分期、转移和复发具有一定相关性,具有预测临床诊断和治疗预后的潜力。

【关键词】结肠肿瘤;miR-106a-5p;血浆;完整系膜切除术;靶基因

【中图法分类号】R735.3

【文献标识码】A

【文章编号】1671-8348(2018)21-2799-05

Expression difference and clinical significance of miR-106a-5p and its target genes before and after operation in patients with colon cancer*

TIAN Yan^{1,2,3}, SHU Ruo^{1,2,4}, ZENG Yujian^{1,2,4}, WANG Kunhua^{2,3,4}, LUO Huayou^{1,2,△}

(1. Department of Gastroenterology and Hernia Surgery, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Yunnan Provincial Institute of Digestive Disease, Kunming, Yunnan 650032, China; 3. Yunnan Provincial Engineering Technology Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China; 4. Kunming Municipal Engineering Technology Center of Digestive Disease, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

【Abstract】Objective To investigate the expression change of miR-106a-5p and its target genes before and after operation, and their relationship with clinicopathological characteristics. Methods One hundred patients with colon cancer receiving complete mesocolic excision (CME, experiment group) in this hospital, and 100 volunteers undergoing healthy physical examination contral group were selected. Plasma before and after operation in the patients with colon cancer and plasma in healthy volunteers were collected. Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to detect the expression levels of miR-106a-5p, FER1L4, TGFB2, FASTK, and PTEN. Then their correlation with the clinicopathological characteristics of colon cancer and operative effect was statistically analyzed. Results Compared with the control group, the plasma expression level of miR-106a-5p in the experiment group was significantly increased ($P < 0.05$), while the plasma expression levels of FER1L4, TGFB2, FASTK, and PTEN were significantly decreased ($P < 0.01$). After conducting CME, the expression level of miR-106a-5p was significantly down-regulated ($P < 0.01$), but the expression levels of FER1L4, TGFB2 and FASTK were significantly up-regulated ($P < 0.05$). The expression level of miR-106a-5p was significantly correlated with the tumor differentiation degree,

* 基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学联合专项面上项目[2017FE467(-038)];云南省卫生计生厅内设机构项目(2017NS002 和 2017NS003);云岭学者项目。作者简介:田衍(1973-),副主任医师,硕士,主要从事胃肠肿瘤及腹外疝的研究。△ 通信作者,E-mail:1677546296@qq.com。

TNM stages and metastasis of colon cancer ($P < 0.05$). The tumor recurrence rate in the miR-106a-5p high expression group was higher than that in the low expression group ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of plasma miR-106a-5p has the negative correlation with target genes expressions and has a certain correlation with the tumor differentiation, stages, metastasis and recurrence, so which has the potential for predicting clinical diagnosis and treatment prognosis.

[Key words] colonic neoplasms; miR-106a-5p; plasma; CME; target gene

近年来,参与调节基因表达的微小 RNA (miRNA) 在癌症研究方面取得了许多新的进展,并证实其参与了多种肿瘤的发生、发展、侵袭和转移等过程。结肠癌是世界范围内死亡率位居前三的恶性肿瘤,其发病机制仍不明确。目前,结肠癌的治疗主要依赖于完整系膜切除术(CME)这类外科手术^[1-2]。但是,结肠癌患者术后局部复发和远处转移情况时有发生,生存率也十分堪忧。近期研究表明,miRNA 在结肠癌的早期诊断、治疗预后和生物靶标等方面可能存在潜在的临床价值^[3-5]。miR-106a-5p 作为 miR-17 家族的一员,在胃癌^[6-7]、大肠癌^[8-9]、结直肠癌^[10-11]、食管鳞癌^[12]、卵巢癌^[13]和乳腺癌^[14]等肿瘤的相关研究中均有报道。新近研究还发现了一些 miR-106a-5p 的新靶向基因,如长链非编码 RNA FER1L4^[15-16]、转化生长因子 II 型受体(TGFBR2)^[17-18]、Fas 激活的丝氨酸/苏氨酸激酶(FASTK)^[19]和磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN)^[20-21]等。本研究比较分析 miR-106a-5p 及其靶基因在结肠癌患者和健康人群血浆中的表达水平差异,以及行 CME 手术后在结肠癌患者血浆中的表达变化,旨在为结肠癌的临床诊断和治疗提供一些参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 8 月至 2014 年 8 月在昆明医科大学第一附属医院接受 CME 治疗的结肠癌患者 100 例作为实验组,术前均未行放疗或化疗。同时选取 100 例健康志愿者作为对照组。实验组平均年龄(57.21 ± 8.74)岁,其中男 53 例,女 47 例。对照组平均年龄(55.02 ± 7.95)岁,其中男 48 例,女 52 例。两组人群的年龄和性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血浆采集 静脉抽取实验组手术前血液,手术后第 7 天血液,对照组血液各 2 mL。血液标本快

速转入乙二胺四乙酸(EDTA)采血管,室温静置约 30 min 后,4 °C 下 $1\ 200 \times g$ 离心 10 min,转移上清液至新的离心管。然后,4 °C 下 $12\ 000 \times g$ 离心 10 min,去除细胞成分,收集上层血浆至新的离心管,-80 °C 保存备用。

1.2.2 血浆总 RNA 提取及逆转录 各取 200 μ L 上述血浆样本,按 GenElute™ Plasma/Serum RNA Purification Mini Kit (SIGMA-ALDRICH)的方法步骤抽提血浆中的总 RNA,利用荧光分光光度计(Thermo Fisher)测定血浆 RNA 浓度。提取的 RNA 置于-80 °C 保存备用。参照 Taq-Man miRNA Reverse Transcription 试剂盒(Applied BioSystems)的说明合成 cDNA。

1.2.3 RT-qPCR 检测 利用 SYBR Master mix 试剂盒(Toyobo)在 ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪(Applied BioSystems)上对上述合成的 cDNA 进行 RT-qPCR 检测。每个反应重复 3 次。待检测 mRNA 或基因的引物序列见表 1。以 U6 小环 RNA 作为内参^[22-23],结果采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 相对定量法计算^[24]。

1.3 CME 手术方法及术后随访 结肠癌患者遵循 CME 结肠癌根治原则进行手术治疗^[1-2]。分别按 miR-106a-5p、FER1L4、TGFBR2、FASTK 和 PTEN 的相对表达水平将结肠癌患者划分为高值组和低值组。相对表达水平大于或等于平均相对表达水平的患者归为高值组,相对表达值小于平均相对表达值的患者归为低值组。术后 3 年内平均每 3 个月随访 1 次,记录高值组与低值组肿瘤局部复发、远处转移和患者死亡等情况。

1.4 统计学处理 所有数据应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组数据的比较采用单因素方差分析。计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 用于 RT-qPCR 检测用的引物序列

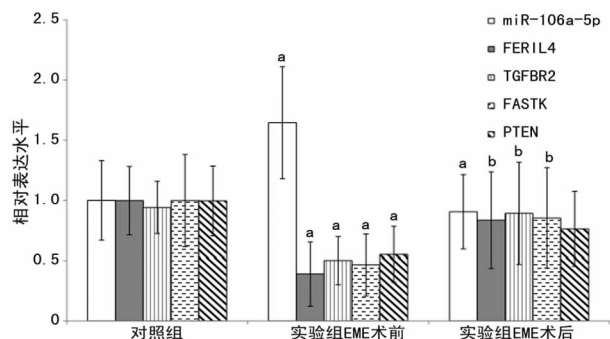
项目	正向引物	反向引物
miR-106a-5p	5'-AAAAGTGCTTACAGTGCAGGTAG-3'	5'-GAAAAGTGCTTACAGTGCAGGT-3'
FER1L4	5'-CCGTGTTGAGGTGCTGTTC-3'	5'-GGCAAGTCCACTGTGATG-3'
TGFBR2	5'-GTAGCTCTGATGAGTGCAATGAC-3'	5'-CAGATATGGCAACTCCCAGTG-3'
FASTK	5'-GGTGGGCAAGGTTGGAAG-3'	5'-CTGCTGAGTTGCGTTTCT-3'
PTEN	5'-CACCTATTCCTCAGCCCTTAT-3'	5'-AACCTCATTGACACTTAC-3'
U6	5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'	5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGCAT-3'

2 结 果

2.1 结肠癌患者手术前后 miR-106a-5p 及其靶基因的表达式比较 在实施手术前,实验组结肠癌患者血液中 miR-106a-5p 的表达式显著高于对照组,而结肠癌患者血液中 FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 的表达式则显著低于对照组,差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$)。行 CME 后,miR-106a-5p 的表达式显著下调 ($P < 0.01$),而 FER1L4、TGFB2 和 FASTK 的表达式则显著上调 ($P < 0.05$),PTEN 的表达变化差异无统计学意义。见图 1。

2.2 结肠癌患者血浆中 miR-106a-5p 及其靶基因的表达式与临床病理特征的关系 结肠癌患者血浆中 miR-106a-5p、FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 的相对表达式与性别、年龄和肿瘤发生部位均无关,见表 2。miR-106a-5p 与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移和远处转移有关 ($P < 0.05$);FER1L4 与分化

程度和淋巴结转移有关 ($P < 0.05$);TGFB2 与分化程度和远处转移有关 ($P < 0.05$);FASTK 与淋巴结转移有关 ($P < 0.05$);PTEN 与肿瘤大小、分化程度、TNM 分期和淋巴结转移有关 ($P < 0.05$)。



a: $P < 0.01$; b: $P < 0.05$, 与对照组相比

图 1 两组血液中 miR-106a-5p、FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 的表达式

表 2 结肠癌临床病理特征与 miR-106a-5p、FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 的相对表达式 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	miR-106a-5p	P	FER1L4	P	TGFB2	P	FASTK	P	PTEN	P
性别			0.288		0.168		0.517		0.224		0.167
男	53	1.571 ± 0.527		0.419 ± 0.269		0.518 ± 0.189		0.480 ± 0.252		0.564 ± 0.226	
女	47	1.709 ± 0.549		0.360 ± 0.234		0.485 ± 0.217		0.451 ± 0.229		0.544 ± 0.215	
年龄			0.574		0.783		0.218		0.324		0.244
≥55 岁	58	1.696 ± 0.614		0.382 ± 0.245		0.455 ± 0.184		0.441 ± 0.234		0.537 ± 0.217	
<55 岁	42	1.599 ± 0.587		0.398 ± 0.286		0.545 ± 0.193		0.489 ± 0.247		0.571 ± 0.220	
肿瘤部位			0.865		0.769		0.698		0.886		0.604
回盲部	14	1.608 ± 0.439		0.352 ± 0.198		0.438 ± 0.199		0.439 ± 0.244		0.616 ± 0.194	
横结肠	14	1.689 ± 0.514		0.329 ± 0.172		0.572 ± 0.163		0.496 ± 0.192		0.499 ± 0.187	
升结肠	31	1.680 ± 0.461		0.427 ± 0.265		0.509 ± 0.191		0.393 ± 0.203		0.510 ± 0.203	
乙状结肠	15	1.605 ± 0.435		0.431 ± 0.270		0.463 ± 0.174		0.457 ± 0.222		0.490 ± 0.194	
降结肠	11	1.705 ± 0.474		0.420 ± 0.262		0.525 ± 0.191		0.454 ± 0.236		0.597 ± 0.209	
结肠肝区	10	1.719 ± 0.418		0.335 ± 0.183		0.527 ± 0.192		0.499 ± 0.207		0.604 ± 0.183	
结肠脾区	5	1.525 ± 0.494		0.429 ± 0.267		0.467 ± 0.176		0.520 ± 0.225		0.560 ± 0.191	
肿瘤大小			0.234		0.527		0.361		0.660		0.041
<5 cm	37	1.534 ± 0.573		0.406 ± 0.285		0.531 ± 0.206		0.476 ± 0.251		0.589 ± 0.217	
≥5 cm	63	1.737 ± 0.554		0.375 ± 0.248		0.471 ± 0.186		0.455 ± 0.237		0.519 ± 0.208	
分化程度			0.048		0.049		0.041		0.284		0.048
低分化	25	1.341 ± 0.514		0.491 ± 0.285		0.618 ± 0.188		0.549 ± 0.218		0.670 ± 0.207	
中分化	55	1.646 ± 0.547		0.379 ± 0.267		0.463 ± 0.177		0.437 ± 0.210		0.529 ± 0.196	
高分化	20	1.976 ± 0.572		0.296 ± 0.193		0.410 ± 0.174		0.409 ± 0.181		0.463 ± 0.177	
TNM 分期			0.026		0.308		0.106		0.542		0.042
I 期	11	1.966 ± 0.589		0.359 ± 0.230		0.429 ± 0.177		0.422 ± 0.193		0.451 ± 0.179	
II 期	46	1.528 ± 0.512		0.380 ± 0.247		0.471 ± 0.180		0.449 ± 0.219		0.532 ± 0.198	
III 期	43	1.446 ± 0.495		0.430 ± 0.256		0.603 ± 0.193		0.524 ± 0.221		0.678 ± 0.219	
淋巴结转移			0.037		0.032		0.085		0.043		0.002
有	18	1.906 ± 0.582		0.309 ± 0.181		0.450 ± 0.175		0.402 ± 0.195		0.512 ± 0.211	
无	82	1.377 ± 0.516		0.468 ± 0.293		0.551 ± 0.191		0.529 ± 0.249		0.596 ± 0.216	
远处转移			0.033		0.111		0.045		0.166		0.147
是	13	1.876 ± 0.537		0.335 ± 0.232		0.437 ± 0.181		0.422 ± 0.202		0.532 ± 0.211	
否	87	1.416 ± 0.496		0.444 ± 0.252		0.564 ± 0.195		0.510 ± 0.217		0.576 ± 0.214	

2.3 高值组和低值组结肠癌患者复发率和生存率比较 miR-106a-5p 低值组患者的复发率低于高值组 ($P < 0.05$), 生存率优于高值组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 的高值组患者的复发率低于低值组, 生存率优于低值组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 miR-106a-5p 及其靶基因的表达与复发率
和生存率的关系

名称	总例数	复发		死亡	
		n(%)	P	n(%)	P
miR-106a-5p			0.021		0.080
高值组	50	11(22.00)		43(86.00)	
低值组	50	3(6.00)		48(96.00)	
FER1L4			0.188		0.634
高值组	52	5(9.62)		48(92.31)	
低值组	48	9(18.75)		43(89.58)	
TGFB2			0.136		0.389
高值组	47	4(8.51)		44(93.62)	
低值组	53	10(18.87)		47(88.68)	
FASTK			0.116		0.355
高值组	48	4(8.33)		45(93.75)	
低值组	52	10(19.23)		46(88.46)	
PTEN			0.055		0.149
高值组	45	3(6.67)		43(95.55)	
低值组	55	11(20.00)		48(87.27)	

3 讨 论

结肠癌的发病需要经历不典型增生、腺瘤、癌变及肿瘤转移等过程, miRNA 及其靶基因在每一个阶段均表现出差异的表达模式。研究 miRNA 与靶基因之间的相互调控关系, 可以了解肿瘤的发生机制, 为癌症治疗提供新的靶点^[4-5]。目前, 在结肠癌方面研究较多的 miRNA 主要是 miR-21^[22] 和 miR-106a^[18,25]。而在胃癌和结直肠癌等癌症报道中, miR-106a 可能与抑癌基因 FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 等存在相互调控关系^[15,18-19]。

本研究利用 RT-qPCR 技术对 miR-106a-5p、FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 在结肠癌患者血浆中的表达进行了检测。结果显示, 实验组结肠癌患者手术前血浆中 miR-106a-5p 的表达显著高于对照组, 而 FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 的表达显著低于对照组。这与它们分别在胃癌和结直肠癌等癌症中的表达情况基本类似^[8-9]。实验组结肠癌患者行 CME 手术后, 检测其血浆中 miR-106a-5p、FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 的表达量, 结果显示, 术后 miR-106a-5p 的表达量比术前显著下调 ($P < 0.01$), 术后 FER1L4、TGFB2 和 FASTK 的表

达量比术前显著上调 ($P < 0.05$)。这说明 miR-106a-5p 与抑癌基因 FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 的表达水平是负调控关系, 与之前报道的 miR-106a-5p 与 FER1L4 在肿瘤组织中竞争表达的结果是一致的^[15-16]。这些结果说明 miR-106a-5p、FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 可能参与了结肠癌的发生和发展等过程。

本研究进一步分析了 miR-106a-5p 及其靶基因的表达量与临床病理特征的关系。结果显示, miR-106a-5p、FER1L4、TGFB2 和 FASTK 的相对表达量与患者性别、年龄、肿瘤发生部位和肿瘤大小均无关 ($P > 0.05$), 只有 PTEN 的相对表达量与肿瘤大小可能有一定的相关性 ($P < 0.05$)。miR-106a-5p 的相对表达量与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移和远处转移均有关 ($P < 0.05$)。其余 4 个靶基因的相对表达量则主要与分化程度 (FER1L4、TGFB2 和 PTEN) 和淋巴结转移 (FER1L4、FASTK 和 PTEN) 有关 ($P < 0.05$)。按相对表达量分组分析结果显示, miR-106a-5p 低表达组的术后复发率低, 生存率高; FER1L4、TGFB2、FASTK 和 PTEN 高表达组的术后复发率低, 生存率高。以上分析表明, miR-106a-5p 及其靶基因具有作为检测肿瘤生物标志物的潜力^[25]。由于无创、稳定性好、检测结果可靠等特点^[26], 对 miR-106a-5p 及其靶基因的检测可能有助于结肠癌的早期诊断、辅助治疗和患者预后。

参考文献

- [1] 葛翠翠, 秦贤举. 完整结肠系膜切除临床研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(8): 909-911.
- [2] 吴凤云, 黄景昊, 张东昌, 等. 完整结肠系膜切除与传统结肠癌手术的对比研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(2): 140-142.
- [3] 马钦, 杨烈, 王存, 等. 应用微阵列芯片分析结肠癌组织中 miRNA 差异性表达[J]. 四川大学学报(医学版), 2011, 42(3): 344-348.
- [4] CEKAITE L, EIDE P W, LIND G E, et al. MicroRNAs as growth regulators, their function and biomarker status in colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(6): 6476-6505.
- [5] HOLLIS M, NAIR K, VYAS A, et al. MicroRNAs potential utility in colon cancer: early detection, prognosis, and chemosensitivity[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(27): 8284-8292.
- [6] 王套瑞, 李珉珉. 新型胃癌相关循环肿瘤标志物的临床应用[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(9): 679-681.
- [7] 熊真. 胃癌组织中 miRNAs 及下游靶基因表达量分析及其与临床病理分期的关系探究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(8): 732-735.
- [8] 马群英, 王新颖, 李钊, 等. miR-106a 在大肠癌中的表达及其与肠癌细胞侵袭的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(34): 3370-3374.
- [9] 张丽静, 孟丽敏, 樊智彬, 等. 大肠癌患者血浆 miR-106a

- 的表达及意义[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(3): 354-357.
- [10] 全天一, 徐学虎, 伍尚标, 等. 血液中 miRNA 用于结直肠癌早期诊断的前期研究[J]. 临床军医杂志, 2013, 41(4): 355-356.
- [11] 郑建建, 俞富军, 董培红, 等. 结直肠癌患者血浆中的 miR-106a 表达及其与预后的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(9): 2071-2073.
- [12] 吕望, 袁小帅, 汪路明, 等. miR-106a 在食管鳞癌中的表达及对耐药基因的调控作用[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(5): 582-587.
- [13] 李敏, 张向宁, 魏媛, 等. microRNA-106a 促进上皮性卵巢癌细胞系迁移和侵袭的研究[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(11): 809-813.
- [14] 夏丽琴, 冯忠明, 陈旭, 等. 网络筛选乳腺癌相关 miRNAs 及 miR-106a-5p 对乳腺癌细胞侵袭迁移能力的影响[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(2): 130-136.
- [15] YUE B, SUN B, LIU C, et al. Long non-coding RNA Fer-1-like protein 4 suppresses oncogenesis and exhibits prognostic value by associating with miR-106a-5p in colon cancer[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(10): 1323-1332.
- [16] XIA T, LIAO Q, JIANG X, et al. Long noncoding RNA associated-competing endogenous RNAs in gastric cancer[J]. *Sci Rep*, 2014(4): 6088.
- [17] 方唯意, 江庆萍, 刘真, 等. TGFBR2 表达下调可能是鼻咽癌的恶性生物标志[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(24): 3588-3591.
- [18] FENG B, DONG T T, WANG L L, et al. Colorectal cancer migration and invasion initiated by microRNA-106a [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43452.
- [19] ZHI F, ZHOU G X, SHAO N Y, et al. miR-106a-5p inhibits the proliferation and migration of astrocytoma cells and promotes apoptosis by targeting FASTK[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72390.
- [20] 黄许森, 王宇, 黄海舸, 等. PTEN 基因在结肠癌患者不同组织中表达的意义[J]. 结直肠肛门外科, 2016, 35(2): 113-115.
- [21] WANG Z, HOU X, QU B, et al. Pten regulates development and lactation in the mammary glands of dairy cows [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102118.
- [22] 鲍欣, 杨艳明, 刘念, 等. miR-21 在结肠癌与癌旁组织中的表达及其临床意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2013, 39(2): 318-321.
- [23] 李秋娟, 王晓华, 魏亚明, 等. miR-106a 和 miR-24-1 在结肠癌中的表达及意义[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(3): 303-306.
- [24] SCHMITTGEN T D, LIVAK K J. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method[J]. *Nat Protoc*, 2008, 3(6): 1101-1108.
- [25] HE Y Z, WANG G Q, ZHANG L, et al. Biological effects and clinical characteristics of microRNA-106a in human colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1, B): 830-836.
- [26] HOFSLI E, SJURSEN W, PRESTVIK W S, et al. Identification of serum microRNA profiles in colon cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(8): 1712-1719.

(收稿日期: 2017-12-25 修回日期: 2018-02-26)

(上接第 2798 页)

- estrogen receptors alpha, and beta (ESR1, ESR2) with the occurrence of male infertility and semen parameters[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 122(4): 193-203.
- [13] CHIMENTO A, SIRIANNI R, CASABURI I, et al. Role of estrogen receptors and g protein-coupled estrogen receptor in regulation of hypothalamus-pituitary-testis axis and spermatogenesis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014(5): 1.
- [14] CARREAU S, BOURAIMA-LELONG H, DELALANDE C. Estrogen, a female hormone involved in spermatogenesis[J]. *Adv Med Sci*, 2012, 57(1): 31-36.
- [15] FILIPIAK E, SULIBORSKA D, LASZCZYNSKA M A, et al. Estrogen receptor alpha localization in the testes of men with normal spermatogenesis[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2012, 50(3): 340-345.
- [16] ROYER C, LUCAS T F, LAZARI M F, et al. 17 Beta-Estradiol signaling and regulation of proliferation and apoptosis of rat sertoli cells[J]. *Biol Reprod*, 2012, 86(4): 108.
- [17] CORREIA S, CARDOSO H J, CAVACO J E, et al. Oestrogens as apoptosis regulators in mammalian testis; angels or devils? [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2015(17): e2.
- [18] DOSTALOVA P, ZATECKA E, DVORAKOVA-HORTOVA K. Of oestrogens and sperm; a review of the roles of oestrogens and oestrogen receptors in male reproduction[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): E904.
- [19] LUCAS T F, SIU E R, ESTEVES C A, et al. 17 beta-estradiol induces the translocation of the estrogen receptors ESR1 and ESR2 to the cell membrane, MAPK3/1 phosphorylation and proliferation of cultured immature rat Sertoli cells[J]. *Biol Reprod*, 2008, 78(1): 101-114.
- [20] 李江源. 精子发生的内分泌激素调节[J]. 生殖医学杂志, 2014, 23(9): 697-702.
- [21] 李冬梅, 韩晓冬. 雌激素对雄性生殖功能的影响[J]. 中华男科学, 2004, 10(3): 211-214.
- [22] 宋明哲, 叶丽君, 尹彪, 等. 精浆和血清生殖激素与精液质量的关系[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(4): 341-346.

(收稿日期: 2017-10-06 修回日期: 2018-01-11)