

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.21.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200717.1507.014.html\(2020-07-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200717.1507.014.html(2020-07-17))

## miRNA-133b 在胃癌组织中的表达及其对 MMP-9 的影响\*

马国明<sup>1</sup>,左卫微<sup>2</sup>,贾纯亮<sup>1</sup>,梁 磊<sup>1</sup>,姚 远<sup>1</sup>,李青科<sup>1</sup>,刘远廷<sup>1</sup>

(河北省唐山市人民医院:1. 胃肠外科;2. 妇产科 063000)

**[摘要]** **目的** 探讨微小 RNA-133b(miRNA-133b)在胃癌组织中的表达情况及其对基质金属蛋白酶 9(MMP-9)表达的影响。**方法** 选取 2015 年 12 月至 2018 年 1 月于该院胃肠外科住院行胃癌根治手术的患者 78 例,留取胃癌组织及癌旁组织(距肿瘤边界 6 cm 以上),实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 miRNA-133b 与 MMP-9 mRNA 在两组标本中的表达水平,免疫组织化学(IHC)方法检测 MMP-9 在两组标本中的蛋白表达,应用 Spearman 相关性分析法对 miRNA-133b 和 MMP-9 mRNA 的表达量进行相关性分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析胃癌组织中 miRNA-133b 表达水平对胃癌诊断的价值。**结果** 与癌旁组织比较,胃癌组织中 miRNA-133b 的相对表达量明显下调,MMP-9 mRNA 及蛋白表达水平明显升高,差异均有统计学意义( $1.01 \pm 0.30$  vs.  $0.45 \pm 0.19$ ,  $1.06 \pm 0.44$  vs.  $2.03 \pm 0.55$ ,  $20.51\%$  vs.  $65.38\%$ ,  $P < 0.05$ );且胃癌组织中 miRNA-133b 表达水平与 MMP-9 mRNA 表达量呈明显负相关性( $r = -0.667$ ,  $P < 0.05$ )。胃癌组织中 miRNA-133b 表达水平预测胃癌的 ROC 曲线下面积为  $0.942(95\%CI: 0.909 \sim 0.974)$ ,  $P < 0.05$ ,最优截断点为 0.78,预测胃癌的灵敏度和特异度分别为 91.02%和 80.77%。**结论** 胃癌组织中 miRNA-133b 表达降低可能通过靶向上调 MMP-9 的表达,促进胃癌细胞的浸润和转移,从而在胃癌发生、发展中起作用,且 miRNA-133b 表达水平对胃癌的诊断有重要价值。

**[关键词]** 胃肿瘤;微 RNA-133b;基质金属蛋白酶 9;受试者工作特征曲线;曲线下面积

**[中图分类号]** R735.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)21-3624-06

## Expression of miRNA-133b in gastric cancer tissue and its effect on MMP-9\*

MA Guoming<sup>1</sup>, ZUO Weiwei<sup>2</sup>, JIA Chunliang<sup>1</sup>, LIANG Lei<sup>1</sup>, YAO Yuan<sup>1</sup>, LI Qingke<sup>1</sup>, LIU Yuanting<sup>1</sup>

(1. Department of Gastrointestinal Surgery; 2. Department of Obstetrics and Gynecology,

Tangshan Municipal People's Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression level of microRNA-133b (miRNA-133b) in gastric cancer tissues and its effect on the expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). **Methods** A total of 78 cases of gastric cancer radical operation in the gastrointestinal surgery department of this hospital from December 2015 and January 2018 were selected. The gastric cancer tissue and paracancerous tissues (more than 6 cm from the tumor border) were obtained. RT-qPCR was used to detect the expression of miRNA-133b and MMP-9 mRNA in the samples, and the immunohistochemical(IHC) method was used to detect the protein expression of MMP-9 in the two groups of samples. The Spearman correlation analysis method was used to conduct the correlation analysis on the expression levels of miRNA-133b and MMP-9 mRNA. In addition, the ROC curve was used to analyze the value of miRNA-133b expression level for diagnosing gastric cancer. **Results** Compared with the paracancerous tissue, the expression level of miRNA-133b in the gastric cancer tissues was significantly down-regulated ( $P < 0.05$ ), and MMP-9 mRNA and protein expression levels were significantly increased, and the differences were statistically significant ( $1.01 \pm 0.30$  vs.  $0.45 \pm 0.19$ ,  $1.06 \pm 0.44$  vs.  $2.03 \pm 0.55$ ,  $20.51\%$  vs.  $65.38\%$ ,  $P < 0.05$ ). Moreover the miRNA-133b expression level in the gastric cancer tissue had the significantly negative correlation with the expression level of MMP-9 mRNA ( $r = -0.667$ ,  $P < 0.05$ ). The area under the ROC curve of the expression level of miRNA-133b in gastric cancer

\* 基金项目:2018 年度河北省医学科学研究重点课题计划(20181228)。 作者简介:马国明(1982-),主治医师,硕士,主要从事胃肠道肿瘤的诊治研究。

tissue for predicting gastric cancer was 0.942 (95%CI:0.909-0.974), and best cut-off point was 0.78, the sensitivity for predicting gastric cancer was 91.02%, and the specificity was 80.77%. **Conclusion** The decrease of miRNA-133b expression in gastric cancer tissue may be involved in the occurrence and development of gastric cancer possibly by up-regulating the expression of MMP-9 to promote the infiltration and metastasis of gastric cancer cells, moreover the miRNA-133b expression level has an important value for diagnosing gastric cancer.

**[Key words]** stomach neoplasms; microRNA-133b; matrix metalloproteinase 9; receiver operating characteristic curve; area under curve

胃癌是一种常见的恶性消化系统肿瘤,在我国其发病率和病死率均位居恶性肿瘤前列<sup>[1]</sup>。由于胃癌发病隐匿,早期无症状,且缺乏有效的筛查手段,多数患者确诊时已为中晚期,伴有临近部位或远处的转移,失去手术治疗机会。即使患者接受手术治疗,术后的高复发率和转移率也是影响其治疗结果的重要因素。胃癌细胞的浸润和侵袭涉及多个基因,其中基质金属蛋白酶 9(MMP-9)是参与胃癌细胞转移的重要介导因子<sup>[2]</sup>。MMP-9 为锌肽酶超级家族成员,能够特异性降解与破坏细胞外基质(ECM)及基底膜的重要成分Ⅳ型胶原,从而促进肿瘤细胞发生侵袭和转移。有研究发现,MMP-9 在胃癌组织中表达明显升高<sup>[3-5]</sup>,然而其表达上调的调控机制目前尚不明确。微小 RNAs(miRNAs)是一类非编码单链 RNA,片段长度为 19~25 个核苷酸,在调控基因表达方面起重要作用。通过生物信息学软件(targetscan、PicTar、miRanda)预测得知,miRNA-133b 可以靶向调控 MMP-9,且研究证实异常表达的 miRNA-133b 通过靶向调控 MMP-9 表达在大肠癌、肾癌发生中起重要作用<sup>[6-7]</sup>。由于 miRNA 对靶基因的调控作用具有组织特异性和时序特异性,胃癌组织中 MMP-9 异常表达是否由 miRNA-133b 的表达异常所致,目前尚少见报道。本研究通过检测胃癌组织及癌旁组织中 miRNA-133b 与 MMP-9 的表达情况,探讨其在胃癌发生中的作用及二者的相关性,并分析胃癌组织中 miRNA-133b 表达水平对胃癌的辅助诊断价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2015 年 12 月至 2018 年 1 月于本院胃肠外科行胃癌根治手术的患者 78 例,其中男 49 例,女 29 例,年龄 38~77 岁,中位年龄 57 岁。术中同时留取胃癌组织及癌旁组织标本(距肿瘤边界 6 cm 以上)。78 例患者术前均未接受放疗、化疗及分子靶向治疗,术后均经病理检查证实。所有手术切除的标本在离体后 30 min 内收集,分成两部分,一部分迅速放入含 RNAlater 的冻存管内,于 4 ℃ 冰箱过夜后转入 -20 ℃ 冰箱保存;另一部分福尔马林固定,然后制成蜡块保存。标本及资料收集均经患者本人知情同意,

该研究获得本院伦理学委员会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 主要试剂和仪器

TRIzol RNA 提取试剂盒、RNA 逆转录试剂盒购自北京天根生物有限公司;Quantinova™ SYBR green pcr Kit、miRNA 提取分离试剂盒、miScript II RT Kit 试剂盒、miScript SYBR Green PCR Kit 购自德国 QIAGEN 公司;PCR 引物序列合成购自上海生工生物公司;MMP-9 抗体购自英国 Ab-cam 公司;二抗购自美国 Proteintech Group 公司;7500 型荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司。

#### 1.2.2 总 RNA 提取及 cDNA 合成

应用 TRIzol 试剂按说明书操作抽提胃癌组织及癌旁组织的总 RNA,溶于无 RNase 水中,紫外分光光度计检测其纯度和浓度,1.5% 琼脂糖凝胶电泳鉴定其完整性,应用 RNA 逆转录试剂盒将总 RNA 逆转录合成 cDNA, -20 ℃ 保存备用。应用 miRNA 提取分离试剂盒提取上述组织的 miRNA,检测其纯度和浓度后,应用 miScript II RT Kit 试剂盒将其逆转录成 cDNA, -20 ℃ 保存备用。

#### 1.2.3 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 MMP-9 及 miRNA-133b 水平

目的基因 MMP-9 的 RT-qPCR 反应依据 QuantiNova TMSYBR Green PCR Kit 试剂盒说明书进行操作,目的基因 MMP-9 引物序列上游:5'-GGG ACG CAG ACA TCG TCA TC-3',下游:5'-TCG TCA TCG TCG AAA TGG GC-3';以 GAPDH 作为内参,GAPDH 基因引物序列上游:5'-ACC ACA GTC CAT GCC ATC AC-3',下游:5'-TCC ACC ACC CTG TTG CTG TA -3'。反应条件设定:95 ℃ 预变性 3 min;95 ℃ 变性 15 s、58 ℃ 退火 30 s、72 ℃ 延伸 25 s,35 个循环;最后 1 个循环 95 ℃ 变性 15 s、60 ℃ 退火 60 s、95 ℃ 延伸 30 s 建立产物的熔解曲线。目的基因 miRNA-133b 的 RT-qPCR 反应依据 miScript SYBR Green PCR Kit 试剂盒进行,目的基因 miRNA-133b 引物序列上游:5'-GCG GTT TGG UCC CCT TCA AC-3',下游:5'-GTG CAG GGT CCG AGG T -3';以 U6 作为内参,U6 基因引物序列

上游:5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3',下游:5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。反应条件设定:95℃预变性 10 min;95℃变性 15 s,60℃退火 30 s,72℃延伸 30 s,40 个循环。根据系统生成的样本 Ct 值,采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法进行分析,计算 MMP-9 和 miRNA-133b 的相对表达量,每个样本均设 3 个副孔,取 3 次结果平均值为实验结果。

#### 1.2.4 免疫组织化学(IHC)检测 MMP-9 蛋白表达水平

石蜡标本切成 4  $\mu\text{m}$  厚度切片,常规脱蜡水化,3% 过氧化氢( $\text{H}_2\text{O}_2$ )孵育 5 min,用微波抗原修复,滴加 10% 正常山羊血清,37℃孵育 15 min,倒去血清,滴入一抗,37℃孵育 30 min 后在 4℃冰箱内过夜[阴性对照用磷酸盐缓冲液(PBS)液取代一抗],滴加生物素标记的二抗,37℃孵育 30 min,加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的链霉亲和素,37℃孵育 30 min,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木精复染,常规脱水后用中性树胶封片。随机选择 5 个高倍镜视野( $\times 200$ )计算阳性细胞百分率:阳性细胞率小于 25% 为 0 分,25%~50% 为 1 分,>50%~75% 为 2 分,>75% 为 3 分,同时按多数阳性细胞呈现的染色强度计分:无显色为 0 分,浅棕黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。将上述 2 项得分相加,0 分为阴性(-),1~2 分为弱阳性(+),>2~4 分为中阳性(++),>4~6 分为强阳性(+++),将++、+++判定为阳性表达,将-、+判定为阴性表达,由 3 名有经验的临床病理医师阅片,采用双盲评估的方法,根据其评分的平均值判定结果。

#### 1.3 统计学处理

数据应用 SPSS 24.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用配对  $t$  检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;胃癌组织中 MMP-9 和 miRNA-133b 表达量的相关性分析应用

Spearman 相关性分析法;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析胃癌组织中 miRNA-133b 表达对胃癌的诊断意义,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组标本组织中 MMP-9 mRNA 和 miRNA-133b 表达水平比较

MMP-9 mRNA 在胃癌组织、癌旁组织中的相对表达量分别为  $2.03 \pm 0.55$ 、 $1.06 \pm 0.44$ ,胃癌组织中 MMP-9 mRNA 的表达量明显高于癌旁组织( $t = 10.899$ ,  $P < 0.001$ )。胃癌组织中 miRNA-133b 的相对表达量明显低于癌旁组织( $0.45 \pm 0.19$  vs.  $1.01 \pm 0.30$ ,  $t = -13.087$ ,  $P < 0.001$ )。

### 2.2 胃癌组织中 MMP-9 和 miRNA-133b 表达水平的相关性分析

胃癌组织中 miRNA-133b 表达水平与 MMP-9 mRNA 表达呈明显负相关关系( $r = -0.667$ ,  $P < 0.001$ ),见图 1。

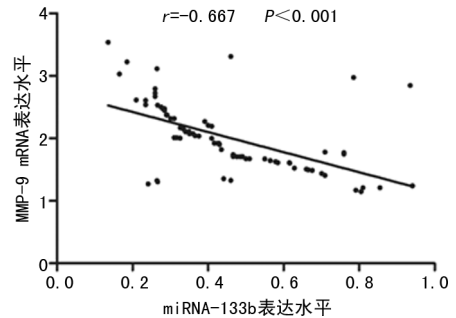


图 1 胃癌组织中 miRNA-133b 与 MMP-9 mRNA 表达的相关性分析

### 2.3 MMP-9 mRNA 和 miRNA-133b 表达水平与胃癌患者临床病理特征的关系

胃癌组织中 MMP-9 mRNA 和 miRNA-133b 的表达均与胃癌患者的淋巴结转移、临床分期明显相关( $P < 0.05$ ),而与患者的年龄、性别、分化程度及肿瘤大小无明显相关性( $P > 0.05$ ),见表 1。

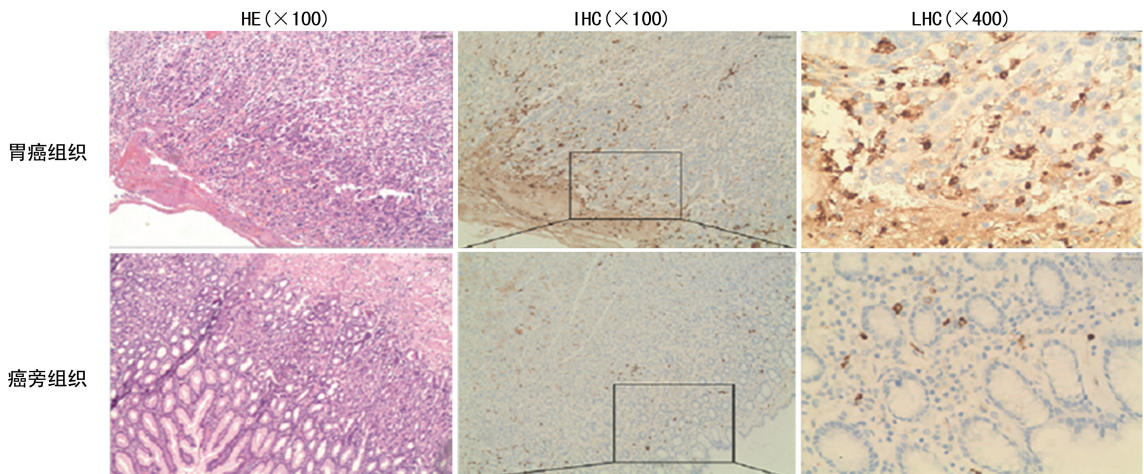


图 2 两组标本组织中 MMP-9 表达水平

表 1 MMP-9 mRNA 和 miRNA-133b 表达水平与胃癌患者临床病理特征的关系( $\bar{x} \pm s$ )

项目	n	MMP-9 mRNA			miRNA-133b		
		表达量	t	P	表达量	t	P
性别			-0.350	0.727		0.221	0.826
男	49	2.00±0.65			0.45±0.24		
女	29	2.04±0.49			0.44±0.17		
年龄(岁)			0.025	0.980		0.137	0.892
<60	41	2.03±0.59			0.45±0.23		
≥60	37	2.02±0.51			0.44±0.16		
分化程度			-1.561	0.123		1.400	0.165
高、中分化	31	1.91±0.55			0.49±0.23		
低、未分化	47	2.10±0.54			0.42±0.16		
临床分期			-3.655	0.001		2.330	0.022
I~II期	27	1.74±0.44			0.52±0.21		
III~IV期	51	2.18±0.54			0.41±0.18		
肿瘤直径(cm)			-1.888	0.063		1.692	0.095
<5	33	1.89±0.54			0.49±0.23		
≥5	45	2.13±0.55			0.42±0.16		
淋巴结转移			-3.472	0.001		2.506	0.014
阳性	57	2.15±0.54			0.41±0.18		
阴性	21	1.69±0.42			0.54±0.20		

表 2 MMP-9 蛋白表达与胃癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

临床资料	n	MMP-9		$\chi^2$	P
		阳性	阴性		
性别				1.008	0.315
男	49	30(61.12)	19(38.78)		
女	29	21(72.41)	8(27.59)		
年龄(岁)				0.148	0.700
<60	41	26(63.41)	15(36.59)		
≥60	37	25(67.57)	12(32.43)		
分化程度				1.218	0.270
高、中分化	31	18(58.06)	13(41.94)		
低、未分化	47	33(70.21)	14(29.79)		
临床分期				5.421	0.020
I~II期	27	13(48.15)	14(51.85)		
III~IV期	51	38(74.51)	13(25.49)		
肿瘤直径(cm)				2.969	0.085
<5	33	18(54.55)	15(45.45)		
≥5	45	33(73.33)	12(26.67)		
淋巴结转移				9.455	0.002
阳性	57	43(75.44)	14(24.56)		
阴性	21	8(38.10)	13(61.90)		

2.4 MMP-9 蛋白在两组标本组织中的表达及其与胃癌患者临床病理特征的关系

MMP-9 在胃癌组织中的阳性率为 65.38%(51/78),明显高于癌旁组织的 20.51%(16/78),两组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 32.04, P < 0.05$ );IHC 检测胃癌组织和癌旁组织中 MMP-9 结果,见图 2。MMP-9 蛋白表达与胃癌患者的淋巴结转移、临床分期明显相关( $P < 0.05$ ),而与患者年龄、性别、分化程度及肿瘤大小无明显相关性( $P > 0.05$ ),见表 2。

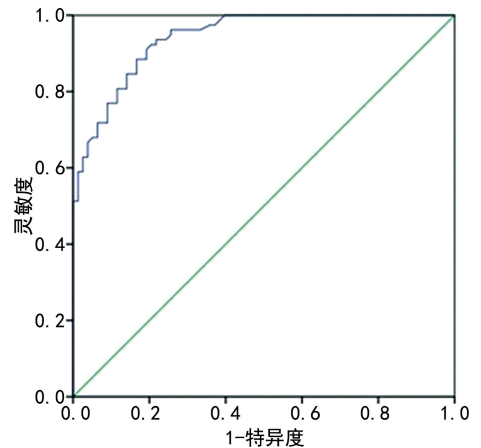


图 3 胃癌组织中 miRNA-133b 表达水平判断胃癌的 ROC 曲线

2.5 胃癌组织中 miRNA-133b 表达水平判断胃癌的 ROC 曲线

miRNA-133b 诊断胃癌的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.942, 95%CI: 0.909~0.974, 胃癌组织中 miRNA-133b 表达水平判断胃癌的 ROC 曲线, 见图 3。最优截断值为 0.78, 在最优截断点的灵敏度和特异度分别为 91.02% 和 80.77%; 漏诊率和误诊率分别为 8.98% 和 19.23%。

### 3 讨 论

胃癌是一种常见的恶性肿瘤, 占消化道恶性肿瘤首位, 严重危害人类健康。70% 以上患者早期无症状, 临床症状明显时大多已为中晚期, 已发生临近部位或远处的转移, 无法手术治疗。胃癌具有极强的侵袭和转移等生物学行为, 这造成其高的致死率。因此, 寻找有效抑制肿瘤细胞侵袭和转移的分子靶点是临床治疗胃癌的关键所在。肿瘤的侵袭和转移是一个涉及多基因、多步骤的复杂过程, 而肿瘤细胞发生脱落和转移的关键环节之一就是其 ECM 成分及基底膜的降解和破坏<sup>[8]</sup>。MMP 是一类锌依赖性的内肽酶家族, 主要由结缔组织分泌, 参与 ECM 降解及基底膜的破坏, 与肿瘤的侵袭和转移密切相关。MMP-9 是 MMP 家族重要成员之一, 可降解基底膜的主要成分 IV 型胶原, 从而促进肿瘤发生侵袭和转移。有研究表明, MMP-9 在多种肿瘤组织中的表达升高, 且随肿瘤分级的增加而增高<sup>[9-11]</sup>。LI 等<sup>[12]</sup> 研究发现, MMP-9 表达升高可以增加宫颈癌细胞的侵袭及迁移能力。在胃癌细胞株中, MMP-9 的过表达可增加胃癌细胞的增殖及侵袭能力<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, 胃癌组织中 MMP-9 mRNA 及其蛋白的表达水平明显高于癌旁组织, 且临床病理参数分析显示胃癌患者淋巴结转移及临床分期与 MMP-9 的表达水平明显相关。这些结果表明 MMP-9 基因表达增加可能增加胃癌细胞的侵袭及迁移能力, 在胃癌发生、发展中起重要作用。但有关胃癌组织中 MMP-9 表达下调的调控机制目前仍不明确。

miRNAs 是一类在细胞中非常保守的、内源性非编码小分子单链 RNA, 长度为 18~25 个核苷酸, 通过与靶信使 RNA 的 3' 非编码区 (3' UTR) 结合, 诱导沉默复合物形成来抑制或降解靶 mRNA 的翻译, 从而负性调节靶基因表达。近年来, 大量研究证实 miRNAs 是转录后基因表达调控的关键分子, 通过调控靶基因的表达在胃癌发生、发展过程中起重要作用<sup>[14-16]</sup>。本研究首先通过生物信息学在线软件 (targets can, PicTar, miRanda) 进行预测显示, miRNA-133b 与 MMP-9 存在靶向关系, 且研究报道了异常表达的 miRNA-133b 通过靶向调控 MMP-9 表达, 在大肠癌、肾癌的发生、发展过程中起重要作用<sup>[6-7]</sup>。本研究通过 RT-qPCR 检测了胃癌组织及癌旁组织中 miRNA-133b 的表达情况, 发现胃癌组织中 miRNA-

133b 的表达明显低于癌旁组织; 临床病理参数分析显示, miRNA-133b 的表达水平与胃癌患者淋巴结转移及临床分期显著相关, 表明 miRNA-133b 表达可能与胃癌细胞的侵袭、转移相关, 低表达的 miRNA-133b 通过增加胃癌细胞的浸润和转移能力, 从而促进胃癌的发生和发展。Spearman 相关性分析显示, 胃癌组织中 miRNA-133b 的表达量与 MMP-9 mRNA 表达水平呈明显负相关性, 表明胃癌组织中 miRNA-133b 和 MMP-9 可能存在靶向关系, 表达下调的 miRNA-133b 通过靶向调控 MMP-9 的表达在胃癌发生、发展中起作用。

本研究还采用 ROC 曲线分析了胃癌组织中 miRNA-133b 表达对胃癌的诊断价值, 结果显示 miRNA-133b 对胃癌的诊断具有较高的准确性, 可以作为胃癌的一个诊断预测指标。经过分析最优截断值为 0.78, 其灵敏度和特异度分别为 91.02% 和 80.77%; 在这一最优截断值下所作出的诊断漏诊率非常低。考虑到胃癌组织标本的不易获得性, 在后续研究中, 本课题组将进一步研究胃癌患者外周血中 miRNA-133b 的表达情况, 明确外周血中 miRNA-133b 表达水平对于胃癌诊断的价值。此外, 本课题组还将应用荧光素酶报告基因载体实验进一步验证 miRNA-133b 与 MMP-9 的靶向关系。

综上所述, 胃癌组织中 miRNA-133b 表达降低可能通过靶向上调 MMP-9 的表达, 促进胃癌细胞的浸润和转移, 从而在胃癌发生、发展中起作用, 且 miRNA-133b 表达水平对胃癌的诊断有重要价值。进一步探索其在胃癌发生、发展中的分子机制, 可为胃癌的早期诊断、预防及治疗提供新的思路。

### 参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAAD P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] VELINOV N, POPTODOROV G, GABROVSKI N, et al. The role of matrix metalloproteinases in the tumor growth and metastasis [J]. Khirurgiia (Sofia), 2010, 45 (1): 44-49.
- [3] 陈后良, 陶玉, 田丹杏. MMP-9 和 TIMP-1 在胃癌肿瘤细胞浸润和转移过程中的调节作用分析 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27 (5): 361-366.
- [4] 李程亮, 辛宏, 王敏娟, 等. 血管通透因子、DCC 基因及 MMP-9 蛋白在胃癌患者中的表达水平研究 [J]. 川北医学院学报, 2019, 34 (3): 337-340.

- [5] 张静怡,单丽珠,张洁,等. LAPTM4B-35 和 MMP-9 在胃癌中表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(24):1226-1231.
- [6] 刘亚彬,孔德贤,李秉慧. 微小 RNA-133b 靶向基质金属蛋白酶-9 抑制结直肠癌细胞增殖[J]. 中华实验外科杂志,2019,36(2):212-214.
- [7] WU D, PAN H, ZHOU Y, et al. MicroRNA-133b downregulation and inhibition of cell proliferation, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase-9 in renal cell carcinoma[J]. Mol Med Rep,2014,9(6):2491-2498.
- [8] GUPTA G P, MASSAGUE J. Cancer metastasis: building a framework [J]. Cell, 2006, 127(4):679-695.
- [9] 张伟,方子乔,吉化春,等. 结肠腺癌组织 MTDH 和 MMP-9 表达临床意义研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(10):786-791.
- [10] 罗俊波,郑瑞锋,王彦威,等. 血清 MMP-2、MMP-9 和 CA15-3 水平在乳腺癌中的临床病理学意义及预后价值[J]. 实用癌症杂志,2019,34(2):195-199.
- [11] 武鸿彪,袁旦平,曹跃鹏,等. 结直肠癌患者血清 MMP-9、TIMP-1、E-cadherin 水平与临床特征及预后的关系研究[J]. 浙江医学,2019,41(10):985-990.
- [12] LI C, LI Y, SUI L, et al. Phenyllactic acid promotes cell migration and invasion in cervical cancer via IKK/NF- $\kappa$ B-mediated MMP-9 activation[J]. Cancer Cell Int,2019,19(1):241.
- [13] 倪海滨,叶再元,徐继,等. Gal-1 通过 MMP-9 促胃癌侵袭转移的机制研究[J]. 浙江预防医学,2015,27(12):1198-1201.
- [14] VINCENT K, PICHLER M, LEE G W, et al. MicroRNAs, Genomic instability and cancer [J]. Int J Mol Sci,2014,15(8):14475-14491.
- [15] 岳宏宇,陈平,丛春莉,等. miRNA 在胃癌的发病机制及诊治方面的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报,2020,42(3):325-328.
- [16] 陈莉,徐惠丽,王梦漪,等. miRNA-424-5p 靶向 SIRT4 促进胃癌细胞迁移和侵袭的分子机制[J]. 实用医学杂志,2020,36(8):1022-1029.

(收稿日期:2020-02-13 修回日期:2020-07-13)

(上接第 3623 页)

- levels are not decreased in the maternal circulation or placenta among women with preeclampsia[J]. Am J Pathol,2018,188(8):1749-1753.
- [12] ZHANG Y, WANG Y, LOU Y, et al. Elabela, a newly discovered APJ ligand: similarities and differences with Apelin [J]. Peptides, 2018, 109:23-32.
- [13] WANG Z, YU D, WANG M, et al. Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems[J]. Sci Rep,2015,5:8170.
- [14] PAULI A, NORRIS M L, VALEN E, et al. Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors [J]. Science,2014,343(6172):1248636.
- [15] SUNJAYA A P, SUNJAYA A F, FERDINAL F. Apela/Elabela/Toddler: new perspectives in molecular mechanism of heart failure[J]. Glob Cardiol Sci Pract,2019,2019(2):e201915.
- [16] ZHOU Q, ZHANG K, GUO Y, et al. Elabela-APJ axis contributes to embryonic development and prevents pre-eclampsia in pregnancy [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2018,50(3):319-321.
- [17] YANG P, READ C, KUC R E, et al. Elabela/Toddler is an endogenous agonist of the apelin APJ receptor in the adult cardiovascular system, and exogenous administration of the peptide compensates for the downregulation of its expression in pulmonary arterial hypertension [J]. Circulation,2017,135(12):1160-1173.
- [18] XU Y, SUI L, QIU B, et al. ANXA4 promotes trophoblast invasion via the PI3K/Akt/eNOS pathway in preeclampsia[J]. Am J Physiol Cell Physiol,2019,316(4):C481-491.
- [19] CAO Z, LIAO Q, SU M, et al. AKT and ERK dual inhibitors: the way forward? [J]. Cancer Lett,2019,459:30-40.

(收稿日期:2020-04-27 修回日期:2020-08-22)