

· 论 著 ·

miR-455-5p 和 Galectin-9 在胆囊癌中的表达

陶桢¹, 裴斐²

1. 黄石市中医医院普外科, 湖北 黄石 435000; 2. 黄石市中心医院肝胆外科, 湖北 黄石 435000

摘要: **目的** 探究微小 RNA(miR)-455-5p 和重组人半乳糖凝集素 9(Galectin-9)在胆囊癌中的表达及临床意义。**方法** 选取 2010 年 4 月至 2012 年 10 月收治的 68 例胆囊癌患者作为胆囊癌组,另选取胆囊良性病变 60 例作为良性病变组。实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法测定胆囊组织中 Galectin-9、miR-455-5p、mRNA 的表达,Western blot 法、免疫组化法检测胆囊组织中 Galectin-9 蛋白表达水平及阳性表达率。分析 miR-455-5p、Galectin-9 表达与临床病理参数的关系。胆囊癌患者均进行 5 年随访,统计 5 年生存率,对影响患者生存率的临床因素进行 COX 回归分析,采用 Kaplan-Meier 生存曲线对生存情况进行分析,Log-Rank 法检测组间生存差异。Pearson 相关性分析 miR-455-5p、Galectin-9 二者相关性。**结果** 与胆囊良性病变组相比,胆囊癌组 miR-455-5p mRNA 表达显著升高, Galectin-9 mRNA、蛋白表达水平及蛋白阳性表达率显著降低($P < 0.01$)。胆囊癌组织中 miR-455-5p、Galectin-9 表达,与肿瘤分化程度、淋巴结转移有关($P < 0.05$, $P < 0.01$)。COX 单因素回归分析显示年龄、TNM 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移、miR-455-5p 表达、Galectin-9 表达可能为影响患者预后的因素($P < 0.05$, $P < 0.01$);多因素分析显示,TNM 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移、miR-455-5p 表达、Galectin-9 表达为影响患者预后的独立因素($P < 0.05$, $P < 0.01$)。miR-455-5p 高表达者、Galectin-9 阴性表达者平均生存期分别低于 miR-455-5p 低表达者、Galectin-9 阳性表达者($P < 0.01$)。Pearson 相关性分析显示,miR-455-5p 与 Galectin-9 呈显著负相关($r = -0.573$, $P = 0.000$)。**结论** miR-455-5p、Galectin-9 与胆囊癌的发展有关,miR-455-5p 高表达、Galectin-9 低表达提示胆囊癌患者预后不良。

关键词: 胆囊癌; 微小 RNA-455-5p; 重组人半乳糖凝集素 9; 临床预后

中图分类号: R 735.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)08-1015-05

Expressions and clinical significance of miR-455-5p and Galectin-9 in gallbladder carcinoma

TAO Zhen*, PEI Fei

* Department of General Surgery, Huangshi Traditional Chinese Medicine Hospital, Huangshi, Hubei 435000, China

Corresponding author: PEI Fei, E-mail: 383489764@qq.com

Abstract: Objective To investigate the expressions of microRNA(miR)-455-5p and recombinant human galactose agglutinin 9(Galectin-9) in gallbladder carcinoma and the clinical significance. **Methods** Sixty-eight patients with gallbladder carcinoma from April 2010 to October 2012 were selected as gallbladder carcinoma group, and 60 patients with benign gallbladder lesions were selected as benign gallbladder group. Quantitative real-time polymerase chain reaction(qRT-PCR) was used to detect the expressions of miR-455-5p and Galectin-9 mRNAs in the gallbladder tissues. Western blot and immunohistochemical method were used to respectively detect the expression level of Galectin-9 protein and its positive expression rate in gallbladder carcinoma tissues. The relationship between the expressions of miR-455-5p, Galectin-9 and the clinicopathological parameters were analyzed. Gallbladder carcinoma patients were followed-up, and 5-year survival rate was analyzed. COX regression analysis for the clinical factors of influencing survival rate was made. The Kaplan-Meier survival curve was used to analyze survival status. Log-Rank method was used to detect the survival differences between groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation of miR-455-5p and Galectin-9. **Results** The expression level of miR-455-5p mRNA in gallbladder carcinoma group was significantly higher than that in benign gallbladder lesion group, and the expression levels of Galectin-9 mRNA in the gallbladder carcinoma group was significantly lower than that in benign gallbladder lesion group(all $P < 0.01$). The expression level and positive expression

rate of Galectin-9 protein in gallbladder carcinoma group were significantly lower than those in benign gallbladder lesion group (all $P < 0.01$). The expressions of miR-455-5p and Galectin-9 in gallbladder carcinoma tissues were significantly associated with tumor differentiation degree and lymph node metastasis ($P < 0.05$, $P < 0.01$). COX single factor regression analysis showed that age, TNM staging, tumor differentiation degree, lymph node metastasis, miR-455-5 expression and Galectin-9 expression may be the factors affecting the prognosis of the patients ($P < 0.05$, $P < 0.01$). COX multiple factor regression analysis showed that TNM staging, tumor differentiation degree, lymph node metastasis, miR-455-5 expression and Galectin-9 expression were the independent factors affecting patients' prognosis ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The mean survival times in the patients with miR-455-5p high expression and the patients with Galectin-9 negative expression were significantly lower than those in the patients with miR-455-5p low expression and the patients with Galectin-9 positive expression, and there were significant differences in them for the comparison of survival curves ($P < 0.01$). Pearson correlation analysis showed that miR-455-5p was significantly negatively correlated with Galectin-9 ($r = -0.573$, $P = 0.000$). **Conclusion** miR-455-5p and Galectin-9 are related to the development of gallbladder cancer, and miR-455-5p high expression and Galectin-9 low expression suggest the poor prognosis of gallbladder cancer patients.

Key words: Gallbladder carcinoma; microRNA-455-5p; Recombinant human galactose agglutinin 9; Clinical prognosis

胆囊癌属于临床常见胆道系统恶性肿瘤,在所有消化系统肿瘤中发病率居第五,由于缺乏临床特异性表现,早期不易被察觉,多数患者确诊时已为晚期,且临床根治切除率较低,对放化疗敏感性较差,患者 5 年生存率不足 5%,预后差^[1]。对于胆囊癌的发病机制研究较多,目前认为其发生、发展涉及多种基因、蛋白,因此筛选出诊断效能高的分子标志物对于提高早期诊断率与预后十分重要。重组人半乳糖凝集素 9 (Galactose lectin 9, Galectin-9) 为多种肿瘤的抑癌基因,其在食管鳞状细胞癌、宫颈癌以及胃癌中均呈低表达^[2-3]。在结肠癌、黑色素瘤细胞中过表达微小 RNA-455-5p (microRNA-455-5p, miR-455-5p) 能够促进肿瘤细胞的增殖^[4]。提示 miR-455-5p 与 Galectin-9 可能与肿瘤的发生、发展有关。本研究通过检测胆囊癌组织 miR-455-5p、Galectin-9 表达,以探究其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 4 月至 2012 年 10 月来本院进行治疗的 68 例胆囊癌患者作为研究对象,其中男 29 例,女 39 例,年龄 33 ~ 79 (59.63 ± 7.24) 岁,患者均经手术确诊,均为腺癌,其中低分化 26 例,中分化 19 例,高分化 23 例,伴有淋巴结转移 33 例。TNM 分期^[5]中 I、II 期患者 24 例,III、IV 期患者 44 例。另选取在本院进行治疗的胆囊良性病变患者 60 例作为良性病变组,其中男 26 例,女 34 例,年龄 32 ~ 77 (60.24 ± 6.88) 岁,慢性胆囊炎 34 例,胆囊腺瘤 26 例,患者均经病理证实。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)入选病例均经病理证实;(2)均首次接受治疗;(3)经本院伦理委员会批准同意且家属知情同意。排除标准:(1)合并

其他恶性肿瘤者;(2)入院期间死亡者;(3)心、肝、肾等重要器官严重受损者。

1.3 qRT-PCR 检测胆囊组织中 miR-455-5p 和 Galectin-9 mRNA 表达 从液氮中取出预冻存的胆囊组织,利用 Trizol 法提取组织总 RNA,参照 RNA 反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA,引物序列见表 1。反应体系为 20 μ l:2 \times SYBR Premix 10 μ l, H₂O 8 μ l, cDNA 1 μ l, 上下游引物各 0.5 μ l。反应程序:起始 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min;2 步法:95 $^{\circ}$ C 变性 10 s、60 $^{\circ}$ C 退火 30 s、72 $^{\circ}$ C 2 min,40 个循环,72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。以 GADPH 作为内参基因,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示 Galectin-9 mRNA 表达量,以 U6 作为内参基因,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示 miR-455-5p mRNA 表达量。

表 1 引物序列

引物	序列
miR-455-5p	F:5'-GCC GTA TGT GCC TTT GGA CT-3' R:5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'
U6	F:5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3' R:5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'
Galectin-9	F:5'-CGC CCC TGG ACA GAT GTT-3' R:5'-GAC AGG AGG ATG GAC TTG GA-3'
GADPH	F:5'-GAA GGT GAA GGT CGG AGT C-3' R:5'-GAA GAT GGT GAT GGG ATT TC-3'

1.4 Western blot 检测胆囊组织中 Galectin-9 蛋白表达水平 取出胆囊癌组织和良性病变组织后加入蛋白裂解液反应 30 min,随后研磨,离心后收集上清液,采用细胞总蛋白提取试剂盒提取细胞总蛋白,BCA 法测定提取蛋白浓度,配制 12% 分离胶、5% 浓缩胶,蛋白上样量统一为 20 μ g,起始电压设置为 80 V,电泳 30 min 后,将电压升高至 120 V,电泳 90 min,结束后,将蛋白凝胶转移至聚偏氟乙烯 (PVDF) 膜上,置于冰上进行转膜反应,电压设置 100 V,转膜反应 1 h,

结束后用 Tris 缓冲盐-Tween 溶液(TBST)清洗,加入 5% 脱脂牛奶室温下封闭 1 h, TBST 溶液清洗后,加入一抗 Galectin-9 抗体(稀释倍数 1: 500), 4 °C 过夜, TBST 清洗后加入羊抗鼠 IgG 二抗(稀释倍数为 1: 1 000), 室温下放置 2 h, TBST 清洗后 ECL 显色, 置于凝胶成像仪中观察蛋白表达情况。

1.5 免疫组化检测胆囊组织中 Galectin-9 蛋白阳性表达率 常规制备胆囊组织石蜡切片脱水后置于柠檬酸盐缓冲液中 20 min 进行抗原热修复, PBS 清洗后, 加入 3% 过氧化氢溶液常温下放置 25 min, PBS 溶液清洗后, 滴加山羊血清反应 15 min, 加 Galectin-9 一抗置于 4 °C 冰箱中进行过夜, PBS 清洗后加入二抗室温下孵育 20 min, 用 PBS 溶液清洗后加入辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 孵育 15 min, 加入 DAB 显色液进行显色反应, 蒸馏水清洗后, 进行苏木素进行复染蒸馏水冲洗后置于 1% 盐酸中 5 s 后清洗, 随后在乙醇中脱水, 滴加二甲苯进行透明处理, 用中性树脂进行封片, 置于显微镜下进行观察。每张切片挑选 10 个视野, 计算阳性染色细胞数比例。

1.6 随访 所有胆囊癌患者均进行 5 年随访, 采用电话或复诊的方式进行。

1.7 统计学方法 应用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计分析, 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 对影响患者生存率的临床因素进行 COX 回归分析, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线对生存情况进行分析, Log-Rank 法检测组间生存率差异, Pearson 相关性分析检测 miR-455-5p 和 Galectin-9 的相关性, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胆囊组织中 miR-455-5p 和 Galectin-9 mRNA 表达 胆囊癌组 miR-455-5 mRNA 表达高于良性病变组, Galectin-9 mRNA 表达低于良性病变组, 差异均有统计学意义(*P* 均 < 0.01)。见表 2。

2.2 Western blot 检测 Galectin-9 蛋白表达 胆囊癌组 Galectin-9 蛋白表达显著低于良性病变组(0.16 ± 0.02 vs 0.78 ± 0.19, *t* = 26.755, *P* = 0.000)。

2.3 免疫组化检测 Galectin-9 蛋白阳性表达率 Galectin-9 主要定位于细胞浆, 胆囊癌组织中细胞浆 Galectin-9 阳性表达较少, 良性病变组织中细胞浆 Galectin-9 表达较多。见图 1。胆囊癌组 Galectin-9 蛋白阳性表达率低于良性病变组 [(23.56 ± 3.11)% vs (76.35 ± 10.22)% , *t* = 40.539, *P* = 0.000]。

2.4 胆囊癌组织中 miR-455-5p、Galectin-9 表达与临床参数的关系 以高于 miR-455-5p mRNA 表达平均值为高表达组, 低于其平均值为低表达组, 结果显示 miR-455-5p 表达水平、Galectin-9 阳性表达与性别、年龄、TNM 分期、肿瘤浸润深度无关(*P* > 0.05), 而与肿瘤分化程度、淋巴结转移有关(*P* < 0.01)。见表 3。

表 2 两组胆囊组织中 miR-455-5p 和 Galectin-9 mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-455-5p	Galectin-9
胆囊癌组	68	0.76 ± 0.15	0.17 ± 0.03
良性病变组	60	0.22 ± 0.03	0.69 ± 0.12
<i>t</i> 值		27.394	34.548
<i>P</i> 值		0.000	0.000

表 3 胆囊癌 miR-455-5p、Galectin-9 表达与临床参数关系 (例)

临床特征	miR-455-5p 表达		χ^2 值	<i>P</i> 值	Galectin-9 表达		χ^2 值	<i>P</i> 值
	高表达 (<i>n</i> = 41)	低表达 (<i>n</i> = 27)			阳性 (<i>n</i> = 32)	阴性 (<i>n</i> = 36)		
性别								
男	17	12	0.059	0.808	13	16	2.005	0.157
女	24	15			19	20		
年龄								
<60 岁	15	15	2.376	0.123	16	14	1.714	0.191
≥60 岁	26	12			16	22		
TNM 分期								
I、II 期	15	9	0.075	0.784	14	10	1.892	0.169
III、IV 期	26	18			18	26		
肿瘤分化程度								
低	23	3	19.923	0.000	5	21	14.791	0.001
中	12	7			10	9		
高	6	17			17	6		
淋巴结转移								
有	25	8	6.404	0.011	23	10	13.189	0.000
无	16	19			9	26		
肿瘤浸润深度								
T _{1s} ~ T ₂	17	16	2.064	0.151	17	18	0.066	0.797
T ₃ ~ T ₄	24	11			15	18		

表 4 影响胆囊癌患者预后的 COX 回归分析

变量	单因素			多因素		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
年龄	5.111	1.479 ~ 17.659	0.010	1.364	0.926 ~ 5.132	0.072
性别	5.366	1.556 ~ 18.674	0.068	1.053	0.948 ~ 5.764	0.516
TNM 分期	12.515	2.649 ~ 59.121	0.001	7.826	2.065 ~ 11.269	0.007
肿瘤分化程度	7.768	2.161 ~ 27.918	0.006	2.836	0.925 ~ 4.938	0.041
淋巴结转移	11.894	1.507 ~ 93.909	0.017	4.536	1.236 ~ 9.475	0.033
肿瘤浸润深度	1.042	0.682 ~ 1.590	0.196	0.852	0.792 ~ 6.293	0.769
miR-455-5p 表达	0.389	0.227 ~ 0.674	0.001	0.482	0.275 ~ 0.882	0.017
Galectin-9 表达	11.363	1.438 ~ 69.791	0.021	5.234	1.269 ~ 8.264	0.026

2.5 影响胆囊癌患者预后的 COX 回归分析 所有胆囊癌患者均进行 5 年随访,死亡共 16 例,死亡率为 23.53%。单因素结果显示,年龄、TNM 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移、miR-455-5p 表达、Galectin-9 表达可能为影响患者预后的因素 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 多因素分析显示, TNM 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移、miR-455-5p 表达、Galectin-9 表达为影响患者预后的独立因素 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 4。

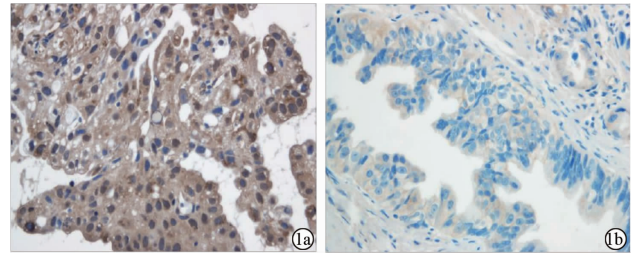
2.6 miR-455-5p、Galectin-9 与胆囊癌患者预后关系 miR-455-5p 高表达者平均生存期低于低表达者, 差异有统计学意义 [(28.49 ± 5.34) 月 vs (36.26 ± 6.85) 月, $t = 5.474$, $P = 0.000$]。见图 2a。Galectin-9 阴性表达者平均生存期低于 Galectin-9 阳性表达者, 差异有统计学意义 [(25.62 ± 7.19) 月 vs (40.55 ± 7.92) 月, $t = 7.494$, $P = 0.000$]。见图 2b。

2.7 miR-455-5p、Galectin-9 相关性分析 Pearson 相关性分析显示, miR-455-5p 表达与 Galectin-9 阳性率呈显著负相关 ($r = -0.573$, $P = 0.000$)。见图 3。

3 讨论

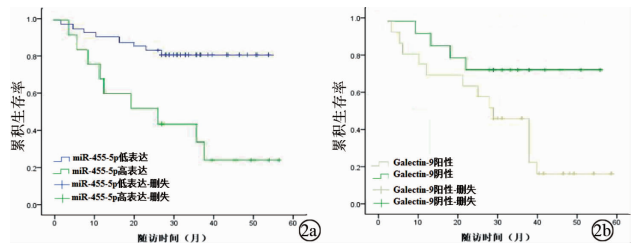
microRNAs 包含 22 个核苷酸序列, 通过结合靶基因的 3' UTR 区域抑制靶标 mRNA 翻译^[6]。microRNAs 主要参与调控细胞增殖、分化、信号转导、衰老和凋亡, 均与癌症的发生发展、转移密切相关。microRNAs 可作为促癌基因, 同时也可作为抑癌基因存在^[7]。在胆囊癌中有较多 microRNAs 存在差异性表达, 且在其中发挥重要的调控作用。如 miR-29c-5p 在胆囊癌中表达下调, 促进淋巴结转移^[8]。因此探究胆囊癌中 microRNAs 的表达, 对于探究胆囊癌的发生、发展机理十分重要。

miR455 在多种肿瘤如肺腺癌、膀胱癌及乳腺癌中表达均高于正常组织^[9-10]。miR-455-5p 为 miR-455 经 COL27A1 处理后形成的保守序列。过表达 miR-455-5p 可促进黑色素瘤细胞的侵袭、迁移^[11]。结肠癌过表达 miR-455-5p 可促进结肠癌 HT29 细胞增殖和抑制 HT29 细胞凋亡^[12]。在口腔癌中, miR-



注: 1a: 胆囊癌组织; 1b: 良性病变组织。

图 1 Galectin-9 蛋白阳性表达病理图 (免疫组化, ×100)



注: 2a: 不同 miR-455-5p 表达; 2b: 不同 Galectin-9 表达。

图 2 胆囊癌患者生存曲线图

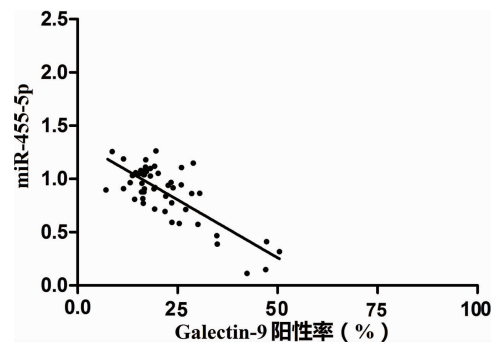


图 3 miR-455-5p、Galectin-9 的相关性分析

455-5p 表达明显高于正常胶质细胞, 且敲除 miR-455-5p 后能降低口腔癌细胞增殖能力^[13]。以上结果均提示 miR-455-5p 可能为促癌因子。本研究结果显示胆囊癌中 miR-455-5p mRNA 表达明显高于良性组, 提示 miR-455-5p 参与胆囊癌的发展。临床研究显示 miR-455-5p 表达与肿瘤分化程度、淋巴结转移有关, 这与 Shoshan 等^[11] 研究结果相似, 说明随着肿瘤分化程度的降低以及淋巴结的转移, miR-455-5p 表达升高, 提示 miR-455-5p 可能是预测胆囊癌患者预后的潜在标志物。预后分析显示 miR-455-5p 高表达者生存期低于 miR-455-5p 低表达者, 提示 miR-

455-5p 表达上调与患者预后相关,可以作为预测胆囊癌患者预后的生物标志物。

Galectin-9 属于半乳糖凝集素家族中重要成员,主要调控细胞的增殖、分化、黏附、聚集、凋亡等功能。其通过对细胞功能调控,参与包括肿瘤、炎症等发生、发展过程。Galectin-9 具有肿瘤抑制作用^[14]。Galectin-9 表达与肿瘤增殖、转移呈负相关,可作为肿瘤预后与转移的预测因子^[15]。过表达 Galectin-9 可促进黑色素瘤细胞聚集、凋亡,其水平降低能够促进黑色素瘤细胞的侵袭、迁移^[16]。与正常口腔角质细胞相比,在口腔鳞状细胞癌中 Galectin-9 表达水平下降^[17]。以上研究均提示 Galectin-9 在恶性肿瘤中可能为抑癌基因。但目前在胆囊癌中 Galectin-9 研究较少。本研究结果显示,胆囊癌患者 Galectin-9 mRNA 表达明显低于胆囊良性病变组,与以上结果一致,提示 Galectin-9 表达的降低与胆囊癌的发生有关。Galectin-9 被认为可作为癌症患者的预后因子,研究显示乳腺癌患者淋巴结转移者组织中 Galectin-9 几乎不表达^[18]。本研究显示 Galectin-9 表达与肿瘤分化程度、淋巴结转移有关,说明随着肿瘤分化程度的降低以及淋巴结的转移,Galectin-9 表达降低,提示 Galectin-9 可能是预测胆囊癌患者预后的潜在标志物。预后分析显示 Galectin-9 阴性表达者生存期低于阳性表达者,提示 Galectin-9 表达上调与患者预后相关,可作为预测胆囊癌患者预后的生物标志物。

miRNA 一般通过结合靶基因 3'端抑制靶基因的表达进而发挥抑癌或促癌作用。Yang 等^[19]采用荧光素酶的活性实验证实,在结肠癌细胞中 miR-455-5p 可特异性与 Galectin-9 序列中的 3'UTR 结合,进而抑制靶标的表达。对于 miR-455-5p 是否通过抑制靶基因 Galectin-9 促进胆囊癌的发生,目前尚未有研究。本研究通过 Pearson 相关性分析显示,miR-455-5p 与 Galectin-9 呈显著负相关,说明随着 miR-455-5p 表达升高,Galectin-9 表达降低,但两者在胆囊癌中是否为负调控关系还有待后续进行深入探究。

综上所述,在胆囊癌组织中 Galectin-9 呈下调表达,而 miR-455-5p 呈上调表达,二者成负相关且与患者的预后有关,可作为胆囊癌患者预后评估指标。但本研究也存在一定的缺陷,仅从临床水平研究二者在胆囊癌中的临床意义以及相关性,并未从分子机制上研究二者具体的调控模式,这有待后续进一步探究。

参考文献

[1] 张华洋,孔棣,马波. 胆囊癌生物学标志物研究进展[J]. 中国普

通外科杂志,2014,23(8):1112-1116.

- [2] 许鹏,方玉松,朱良明,等. 半乳糖凝集素-9 在食管鳞状细胞癌中的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2016,23(6):824-829.
- [3] 姬社青,陈小兵,张斌,等. 半乳糖凝集素在胃癌患者血清及肿瘤组织中的表达[J]. 中华实验外科杂志,2015,32(7):1680.
- [4] 侯忱. MicroRNA-455-5p 对于结肠癌中 Galectin-9 表达影响的机制研究[D]. 武汉:华中科技大学,2015.
- [5] Guinan P, Sobin L H, Algaba F, et al. TNM staging of renal cell carcinoma[J]. Cancer, 1997, 80(5):992-993.
- [6] 韩超,王健东. 非编码微小 RNA 在胆囊癌中的表达及功能[J]. 中华消化外科杂志,2015,14(10):877-880.
- [7] 宋健,喻超,詹磊,等. 胆固醇代谢相关蛋白及相关特异 microRNAs 在胆固醇型胆囊结石患者血清中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(13):43-47.
- [8] 束翌俊,江林,包润发,等. MiR-29c-5p 在胆囊癌组织中的表达及临床意义[J]. 中华普通外科杂志,2015,30(9):715-718.
- [9] 李刚强,才志刚,胡建,等. 肺腺癌患者痰液中相关微小 RNA 表达及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(1):45.
- [10] Li Z, Meng Q, Pan A, et al. MicroRNA-455-3p promotes invasion and migration in triple negative breast cancer by targeting tumor suppressor E124[J]. Oncotarget, 2017, 8(12):19455-19466.
- [11] Shoshan E, Mobley AK, Braeuer RR, et al. Reduced adenosine-to-inosine miR-455-5p editing promotes melanoma growth and metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(3):311-321.
- [12] Zheng J, Lin Z, Zhang L, et al. MicroRNA-455-3p inhibits tumor cell proliferation and induces apoptosis in HCT116 human colon cancer cells[J]. Med Sci Monit, 2016, 22:4431-4437.
- [13] Cheng CM, Shiah SG, Huang CC, et al. Up-regulation of miR-455-5p by the TGF- β -SMAD signalling axis promotes the proliferation of oral squamous cancer cells by targeting UBE2B[J]. J Pathol, 2016, 240(1):38-49.
- [14] 董超,徐正丰,邱涵,等. Galectin-9 在乳腺癌组织中的表达及其对癌细胞侵袭转移的影响[J]. 山东医药,2016,56(41):81.
- [15] 李英,赵瑞富,李建平,等. 血清 Galectin-3 和脑钠肽在心脏再同步化治疗前后的变化及对近期预后的影响[J]. 临床心血管病杂志,2017,33(1):30-33.
- [16] Enninga EA, Nevala WK, Holtan SG, et al. Galectin-9 modulates immunity by promoting Th2/M2 differentiation and impacts survival in patients with metastatic melanoma[J]. Melanoma Res, 2016, 26(5):429-441.
- [17] Muniz JM, Bibiano Borges CR, Beghini M, et al. Galectin-9 as an important marker in the differential diagnosis between oral squamous cell carcinoma, oral leukoplakia and oral lichen planus[J]. Immunobiology, 2015, 220(8):1006-1011.
- [18] Yamauchi A. Galectin-9 as a possible suppressor for metastasis of breast cancer[J]. Nippon Rinsho, 2012, 70 Suppl 7:448-453.
- [19] Yang Q, Hou C, Huang D, et al. miR-455-5p functions as a potential oncogene by targeting galectin-9 in colon cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 13(3):1958-1964.

收稿日期:2018-02-15 修回日期:2018-03-20 编辑:王国品