

microRNA-150 在胃癌组织中的表达及其预后价值

朱浩, 唐德华, 窦晓坛, 周林

南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 探讨 microRNA-150(miR-150)在胃癌组织中的表达及其预后价值。**方法** 选择2008年1月至2010年12月鼓楼医院外科手术治疗的108例病理确诊胃腺癌患者的癌组织和癌旁组织,采用RT-PCR检测其miR-150表达水平;利用 χ^2 检验分析miR-150表达水平与临床病理特征之间的关联性,并通过Kaplan-Meier法和Cox回归分析其预后价值。**结果** miR-150在胃癌组织中的相对表达量远高于其癌旁组织($P < 0.01$)。miR-150的表达量与肿瘤的浸润深度、TNM分期、淋巴结转移和远处转移有密切关联性($P < 0.05$),而与性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小和分化程度无明显关联($P > 0.05$)。Kaplan-Meier生存分析显示,miR-150低表达胃癌患者总体生存率明显高于miR-150高表达患者($P < 0.01$)。多因素Cox回归分析表明,年龄大($HR = 1.946, 95\% CI: 1.269 \sim 2.984, P = 0.002$)、有淋巴结转移($HR = 2.412, 95\% CI: 1.094 \sim 5.319, P = 0.029$)和miR-150高表达($HR = 1.869, 95\% CI: 1.185 \sim 2.949, P = 0.007$)是影响胃癌预后的独立风险因素。**结论** miR-150的高表达提示胃癌患者可能预后不良,miR-150可能成为预测胃癌预后新的生物标志物。

关键词: 胃癌; 微小核糖核酸-150; 实时定量聚合酶链反应; 预后

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)06-0731-05

Expression of miRNA-150 in gastric cancer and its prognostic value

ZHU Hao, TANG De-hua, DOU Xiao-tan, ZHOU Lin

Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of

Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008

Corresponding author: ZHOU Lin, E-mail: zhoulin1105@163.com

Abstract: Objective To investigate the expression of microRNA-150 (miR-150) in gastric cancer tissue and its prognostic value. **Methods** A total of 108 patients who were diagnosed as gastric cancer by pathology from January 2008 to December 2010 in Drum Tower Hospital were selected as research objects. RT-PCR was used to detect the expression of miR-150 of gastric cancer tissues and para-cancerous tissue. Chi-square test was used to detect and analyze the correlation between the expression level of miR-150 and clinicopathological features. The prognostic value was analyzed by Kaplan-Meier estimator and Cox regression. **Results** The relative expression of miR-150 in gastric cancer tissue was higher than that of its para-cancerous tissues ($P < 0.01$). The expression of miR-150 was closely related to tumor invasion depth, TNM stage, lymph node metastasis and distant metastasis ($P < 0.05$), but not with gender, age, tumor location, tumor size and differentiation ($P > 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the overall survival rate of patients with low expression of miR-150 was significantly higher than that of patients with high expression of miR-150 ($P < 0.01$). Cox regression analysis showed that age ≥ 60 years old ($HR = 1.946, 95\% CI: 1.269 - 2.984, P = 0.002$), lymph node metastasis ($HR = 2.412, 95\% CI: 1.094 - 5.319, P = 0.029$) and high expression of miR-150 ($HR = 1.869, 95\% CI: 1.185 - 2.949, P = 0.007$) were independent risk factors for the prognosis of gastric cancer. **Conclusion** The high expression of miR-150 may suggest that the bad prognosis of gastric cancer patients, and miR-150 could become a new biomarker to predict the prognosis of gastric cancer.

Keywords: Gastric cancer; microRNA-150; Real-time quantitative polymerase chain reaction; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81402337)

胃癌严重威胁我国人群的健康,而根治性手术是进展期胃癌最有效的治疗方法^[1-2]。但是,仍有一半的胃癌患者在术后出现复发,胃癌晚期术后患者的预后很差,其具体机制仍不详^[1-2]。因此,寻找新的生物标志物以预测胃癌的预后对于指导治疗非常重要。

微小核糖核酸(microRNA, miR)-150 最初发现时被认为是造血细胞特异性 miRNA,影响众多造血细胞系的分化^[3]。随后的研究表明,miR-150 也参与多种肿瘤的发生和发展,包括乳腺癌^[4]、大肠癌^[5-6]、食管癌^[7]、肺癌^[8-11]和其他实体瘤。Wu 等^[12]报道,miR-150 的过表达可能部分通过与抑癌基因——早期生长反应蛋白(EGR)2 的 3'非编码区(3'-UTR)结合而促进胃癌细胞的增殖。但是,目前尚无研究系统评估 miR-150 在胃癌中的预后价值。本研究拟通过实时定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测 miR-150 在胃癌组织中的表达水平,并分析其与多种临床病理特征之间的关系,明确其在胃癌预后中的预测作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入 108 例 2008 年 1 月至 2010 年 12 月鼓楼医院外科收治的胃癌手术治疗患者,取其手术切除的胃癌组织和癌旁正常组织标本进行实验检测。研究经南京鼓楼医院伦理委员会批准,并签订标本使用知情同意书。所有患者术前未接受放疗和化疗。病理标本均通过苏木精-伊红(HE)染色后由病理科确诊为胃腺癌。收集纳入患者相关临床信息,如性别、年龄、分化状态、肿瘤大小和 TNM 分期等,并将数据存入数据库。术后每 3 个月通过电话随访更新所有入组患者信息,完整随访更新至患者死亡或 2019 年 12 月。最后,108 例患者的中位随访期为 23 个月。入组患者的所有手术切除组织标本保存在液氮中,并保持于 -80 °C 直至 RNA 提取。

1.2 材料和试剂 RNA 裂解液 Trizol 购自美国 Invitrogen 公司;PrimeScript RT(逆转录)试剂盒、RT-PCR(SYBR Premix Ex Taq II)试剂盒购自大连 Takara 公司;miR-150 和 U6 的 RT 和 PCR 引物购自广州 RiBoBio 公司。荧光定量 PCR 分析仪(LightCycler 480)购自瑞士 Roche 公司。

1.3 RNA 提取和 RT-PCR 采用 Trizol 提取胃癌组织和癌旁组织 RNA,然后使用 microRNA 逆转录试剂盒进行反转录,最后按照说明在荧光定量 PCR 分析仪进行定量。实验引物序列见表 1。PCR 反应条件为 95 °C 5 min;95 °C 10 s,60 °C 20 s,共 40 个循环。以 U6 作为内参,通过比较 Ct 值($2^{-\Delta\Delta Ct}$)进行定量分

析。所有实验重复 3 次。

表 1 RT-PCR 实验引物序列

目的 RNA 和内参	引物序列(5'-3')
miR-150	上游引物 5'-TCTCCCAACCCTGTACCAGTG-3' 下游引物 5'-TCTCCCAACCCTGTACCAGTG-3'
内参 U6	上游引物 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3' 下游引物 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGCAT-3'

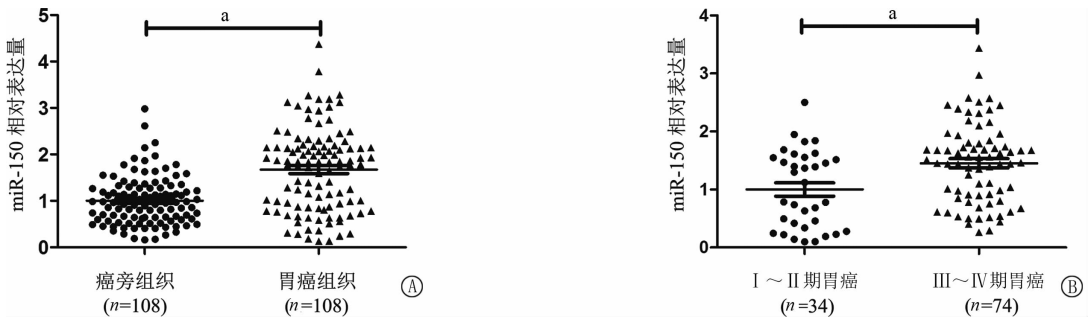
1.4 统计学方法 本研究采用 SPSS 21.0 进行统计分析。通过独立样本 *t* 检验分析 miR-150 在胃癌组织和癌旁组织中的表达差异。根据 miR-150 相对表达量的中位值将 miR-150 表达水平分为高表达组和低表达组两组。应用 χ^2 检验分析 miR-150 表达水平与胃癌临床病理特征之间的关系;使用 Kaplan-Meier 法绘制总体生存曲线,并使用 Log-rank 检验进行比较。单因素和多因素预后分析采用 Cox 比例风险模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-150 在胃癌组织中的表达 胃癌组织中 miR-150 的相对表达量显著高于癌旁组织($P < 0.01$) (图 1A);Ⅲ~Ⅳ期的 miR-150 表达水平高于 I~Ⅱ期($P < 0.01$) (图 1B)。

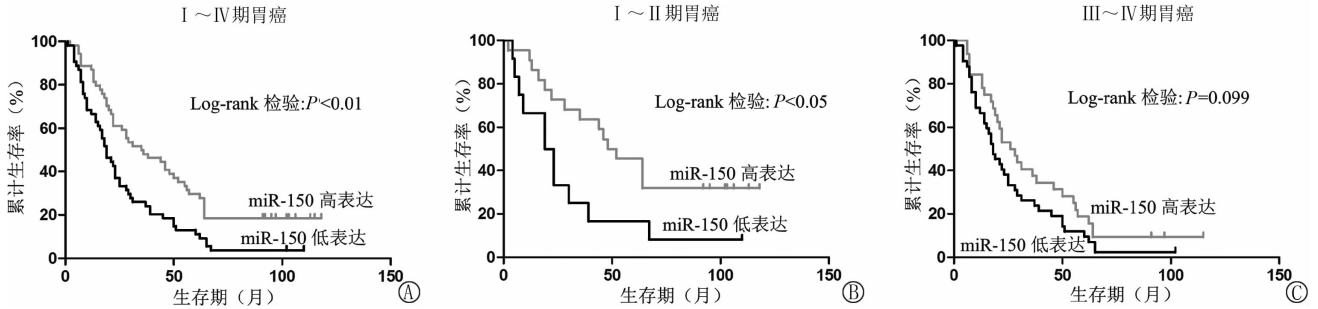
2.2 miR-150 表达与胃癌临床病理特征之间的关系 根据 miR-150 相对表达量的中位数 1.68 将胃癌患者分为两组:54 例低于中位数的为低表达组,其余 54 例为高表达组。如表 2 所示,miR-150 在胃癌中的表达与性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小和分化无关($P > 0.05$);深浸润(T3 和 T4)、高 TNM 分期(Ⅲ和Ⅳ期)、淋巴结转移和远处转移的胃癌患者比浅浸润(T1 和 T2)、低 TNM 分期(I 和Ⅱ期)、无淋巴结转移和无远处转移的患者具有更高的 miR-150 表达水平($P < 0.05$)。

2.3 miR-150 表达与胃癌预后的关系 采用 Kaplan-Meier 法 Log-rank 检验分析 miR-150 在胃癌中的表达与总体存活率的关系,结果发现,miR-150 高表达和低表达的胃癌患者之间总体生存率差异有统计学意义($P < 0.01$;图 2A);与Ⅲ~Ⅳ期相比,I~Ⅱ期 miR-150 表达似乎与胃癌预后关系更紧密(图 2B、2C)。Cox 风险回归单因素分析显示,miR-150 高表达的胃癌患者生存预后差于 miR-150 低表达者($HR = 1.882, 95\% CI: 1.253 \sim 2.826, P = 0.002$)。见表 3。选取单因素分析中与胃癌生存期相关的临床病理参数进一步行多因素分析,Cox 风险回归模型中包括的协变量是年龄、浸润深度、TNM 分期、淋巴结转移、



注:A为miR-150在癌旁组织和胃癌组织中的表达;B为miR-150在I~II期和III~IV期胃癌组织中的表达;a表示两者比较 $P < 0.01$ 。

图1 miR-150在胃癌组织中的表达情况



注:A为108例胃癌患者miR-150表达水平与生存时间的关系;B为I~II期胃癌患者miR-150表达水平与生存时间的关系;C为III~IV期胃癌患者miR-150表达水平与生存时间的关系。

图2 miR-150表达强度与胃癌患者生存时间的关系

表2 108例胃癌组织中miR-150表达与临床特征的关系(例)

临床参数	例数	miR-150 表达水平		χ^2 值	P 值
		低表达 (n=54)	高表达 (n=54)		
性别					
男性	69	36	33	0.361	0.548
女性	39	18	21		
年龄(岁)					
<60	61	33	28	0.942	0.332
≥60	47	21	26		
肿瘤部位					
贲门	6	3	3	0.671	0.715
胃体	38	17	21		
胃窦	64	34	30		
肿瘤直径(cm)					
<5	64	36	28	2.455	0.117
≥5	44	18	26		
分化程度					
高/中分化	55	31	24	1.815	0.178
低/未分化	53	23	30		
浸润深度					
T1~T2	18	13	5	4.267	0.039
T3~T4	90	41	49		
分期					
I~II	34	22	12	4.293	0.038
III~IV	74	32	42		
淋巴结转移					
无	18	13	5	4.267	0.039
有	90	41	49		
其他器官转移					
无	100	53	47	4.860	0.027
有	8	1	7		

表3 影响108例胃癌患者生存率的单因素分析

临床参数	累积生存率(%)		平均生存 期(月)	单因素分析		
	3年	5年		HR	95% CI	P 值
性别						
男性	39.13	21.74	37.28	1.177	0.779~1.777	0.438
女性	35.90	20.51	32.69			
年龄(岁)						
<60	49.18	26.23	42.93	1.800	1.201~2.698	0.004
≥60	23.40	14.89	26.13			
肿瘤部位						
贲门	66.67	16.67	48.50	0.876	0.645~1.189	0.395
胃体	26.32	13.16	27.00			
胃窦	42.19	26.56	39.53			
肿瘤直径(cm)						
<5	42.18	25.00	39.14	1.369	0.912~2.055	0.129
≥5	31.82	15.91	30.50			
分化程度						
高/中分化	83.63	67.28	68.56	3.689	1.941~7.011	<0.001
低/未分化	28.30	11.32	29.03			
浸润深度						
T1~T2	50.00	33.33	47.44	1.778	1.133~2.790	0.012
T3~T4	32.22	15.56	30.19			
分期						
I~II	42.86	25.71	39.36	0.773	0.517~1.154	0.208
III~IV	34.25	17.81	31.74			
淋巴结转移						
无	77.78	66.67	69.44	3.998	2.047~7.811	<0.001
有	30.00	12.22	28.86			
其他器官转移						
有	12.50	12.50	17.88	2.140	1.033~4.432	0.041
无	40.00	22.00	37.04			
miR-150 表达						
低表达	50.00	29.63	44.72	1.882	1.253~2.826	0.002
高表达	25.93	12.96	26.52			

远处转移和 miR-150 表达,经逐步回归法多变量生存分析后发现,年龄 ≥ 60 岁、有淋巴结转移和 miR-150 高表达是影响胃癌患者预后的独立危险因素 ($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 4。

表 4 影响 108 例胃癌患者生存率的多因素 Cox 回归分析

变量	β 系数	标准差	HR	95% CI	P 值
年龄 ≥ 60 岁 vs < 60 岁	0.666	0.218	1.946	1.269 ~ 2.984	0.002
浸润深度 T3 ~ T4 vs T1 ~ T2	0.607	0.387	1.834	0.858 ~ 3.920	0.117
分期 III ~ IV vs I ~ II	0.065	0.239	1.067	0.667 ~ 1.706	0.787
淋巴结转移 有 vs 无	0.881	0.403	2.412	1.094 ~ 5.319	0.029
其他器官转移 有 vs 无	0.188	0.390	1.206	0.561 ~ 2.593	0.631
miR-150 高表达 vs 低表达	0.625	0.233	1.869	1.185 ~ 2.949	0.007

3 讨论

miRNA 是一类内源性表达的非编码 RNA,它们通过结合其靶基因 mRNA 的 3'-UTR 来调节基因表达,从而导致蛋白质翻译的降解或抑制^[13-15]。越来越多的证据表明,miRNA 的异常表达参与人类肿瘤(包括胃癌)的发生和发展^[14-15]。近年来,由于 miRNA 比信使 RNA(mRNA)可以更稳定地表达,并且可以通过 RT-PCR 检测其在癌症患者的组织或血清中的表达,因此 miRNA 被认为是癌症预测、诊断和预后的潜在生物标志物。此前研究表明,胃癌患者中的 miR-10b、miR-21 和 miR-212 与高转移风险和不良的临床结果相关,包括肿瘤淋巴结转移、肿瘤大小、分期、淋巴结转移和 5 年生存率^[16]。Li 等^[17]的研究结果表明,7 个 miRNA 表达谱(miR-10b、miR-21、miR-223、let-7a、miR-338、miR-30a-5p 和 miR-126)可以预测胃癌患者的无复发生存率和总体生存率。但是,从未研究过 miR-150 在胃癌中的预后价值。本研究发现,miR-150 在胃癌组织中的表达显著上调,并与肿瘤浸润深度、TNM 分期、淋巴结转移、远处转移和生存率紧密相关。此外,多因素 Cox 回归分析显示,miR-150 高表达是胃癌患者预后不良的独立危险因素。这些结果表明,miR-150 在胃癌中是一种致癌 RNA,可以用作胃癌预后的生物标志物。

miR-150 位于 19q13 染色体上,并参与各种肿瘤的增殖、转移和预后^[5-11]。在慢性淋巴细胞白血病房中,miR-150 表达下调与多种恶性临床生物学指标和较差预后相关^[18]。在各种其他实体瘤组织中也发现了 miR-150 的异常表达,例如肺癌、乳腺癌、食管癌、结肠直肠癌和胰腺癌。miR-150 在食管鳞状细胞癌和结直肠癌中明显下调,导致预后不良^[5-7]。Sun 等^[19]报道,miR-150 可能是潜在的新型生物标志物,

可以预测和诊断肝细胞癌患者的预后和进展。相反地,miR-150 在肺癌的过表达与不良预后相关,可通过靶向 p53、SRC 激酶信号抑制剂 1(SRCIN1)和叉头样转录因子 O4(FOXO4)促进增殖和转移^[8-11]。在乳腺癌中,miR-150 过表达并促进细胞生长和克隆形成,减少细胞凋亡^[20]。因此,miR-150 根据肿瘤的不同可以呈现出抑癌或促癌的作用。先前有研究表明,miR-150 在胃癌中表达升高,可通过靶向肿瘤抑癌基因 EGR2 来促进胃癌增殖^[21]。本研究进一步证实 miR-150 表达是胃癌重要的预后标志物。

综上所述,本研究结果提示 miR-150 参与胃癌发生发展,miR-150 的表达升高与胃癌侵袭、进展和不良预后有关,miR-150 可能成为胃癌预后预测新的生物标志物。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2016, 388(10060): 2654-2664.
- [3] He Y, Jiang X, Chen J. The role of miR-150 in normal and malignant hematopoiesis [J]. Oncogene, 2014, 33(30): 3887-3893.
- [4] Tang WT, Xu PP, Wang H, et al. MicroRNA-150 suppresses triple-negative breast cancer metastasis through targeting HMGA2 [J]. Oncotargets Ther, 2018, 11: 2319-2332.
- [5] Ma YL, Zhang P, Wang F, et al. miR-150 as a potential biomarker associated with prognosis and therapeutic outcome in colorectal cancer [J]. Gut, 2012, 61(10): 1447-1453.
- [6] Feng JL, Yang YZ, Zhang P, et al. miR-150 functions as a tumour suppressor in human colorectal cancer by targeting c-Myb [J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(10): 2125-2134.
- [7] Yokobori T, Suzuki S, Tanaka N, et al. MiR-150 is associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma via targeting the EMT inducer ZEB1 [J]. Cancer Sci, 2013, 104(1): 48-54.
- [8] Li H, Ouyang R, Wang Z, et al. MiR-150 promotes cellular metastasis in non-small cell lung cancer by targeting FOXO4 [J]. Sci Rep, 2016, 6: 39001.
- [9] Yin QW, Sun XF, Yang GT, et al. Increased expression of micro RNA-150 is associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(1): 842-846.
- [10] Cao MH, Hou DX, Liang HW, et al. miR-150 promotes the proliferation and migration of lung cancer cells by targeting SRC kinase signalling inhibitor 1 [J]. Eur J Cancer, 2014, 50(5): 1013-1024.
- [11] Zhang N, Wei X, Xu LJ. miR-150 promotes the proliferation of lung cancer cells by targeting P53 [J]. FEBS Lett, 2013, 587(15): 2346-2351.

(下转第 740 页)

- [4] Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017 [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(9): 1786 – 1801.
- [5] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 基于单次促排卵周期的累积分娩/活产率专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(12): 963 – 968.
- [6] The European IVF-monitoring programme (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(3): 490 – 503.
- [7] 王多静, 龙梅, 腊晓琳. 体外受精胚胎移植累积妊娠率的临床评估[J]. *新疆医科大学学报*, 2015, 38(4): 482 – 485.
- [8] 帅妹, 黄云, 吴润香, 等. 拮抗剂方案与黄体期长效方案在卵巢正常反应人群中应用分析[J]. *江西医药*, 2019, 54(7): 781 – 782, 791.
- [9] Zhang M, Bu T, Tian HQ, et al. Use of cumulative live birth rate per total number of embryos to calculate the success of IVF in consecutive IVF cycles in women aged ≥ 35 years [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6159793.
- [10] Sarhan A, Harira M, Elshazly S, et al. Comparing stimulation requirements and final outcome between early follicular and mid luteal pituitary suppression in the long gonadotropin releasing hormone agonist protocol [J]. *JBRA Assist Reprod*, 2016, 20(2): 59 – 61.
- [11] Kara M, Aydin T, Aran T, et al. Comparison of GnRH agonist and antagonist protocols in normoresponder patients who had IVF-ICSI [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(6): 1413 – 1416.
- [12] Johnston-MacAnamy EB, DiLuigi AJ, Engmann LL, et al. Selection of first in vitro fertilization cycle stimulation protocol for good prognosis patients: gonadotropin releasing hormone antagonist versus agonist protocols [J]. *J Reprod Med*, 2011, 56(1/2): 12 – 16.
- [13] 石礼红, 纪亚忠, 张迅轶, 等. 年龄对体外受精 – 胚胎移植妊娠结局的影响[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2019, 40(1): 91 – 97.
- [14] Tonti-Filippini NA. The effect of female age on the likelihood of a live birth from one in-vitro fertilisation treatment [J]. *Med J Aust*, 2003, 179(4): 220 – 221.
- [15] 夏梦, 董娟, 马龙, 等. 40岁以上高龄女性体外受精 – 胚胎移植妊娠结局分析[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2019, 38(4): 269 – 275.
- [16] 吴春香, 张婷, 舒黎, 等. 每取卵周期的累积活产率在 IVF/ICSI 妊娠结局评估中的价值[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(3): 160 – 166.
- [17] Zhang W, Xie D, Zhang H, et al. Cumulative live birth rates after the first ART cycle using flexible GnRH antagonist protocol vs. standard long GnRH agonist protocol: a retrospective cohort study in women of different ages and various ovarian reserve [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 287.
- [18] Smith ADAC, Tilling K, Nelson SM, et al. Live-birth rate associated with repeat in vitro fertilization treatment cycles [J]. *JAMA*, 2015, 314(24): 2654 – 2662.
- [19] Teruya Y, Kamiyama S, Hirakawa M, et al. Accelerated decline in pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer in 35-41-year-old women: 15 years' experience in the Okinawa Islands, Japan [J]. *Reprod Med Biol*, 2006, 5(1): 51 – 57.
- [20] 董丽, 张娟娟, 赵纯, 等. 影响拮抗剂方案冻胚移植临床妊娠结局的相关因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(22): 5707 – 5710.
- [21] 徐士儒, 许健, 陈聪, 等. GnRH 拮抗剂方案对黄体中期子宫内膜免疫细胞数量的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28(12): 1463 – 1468.

收稿日期: 2020-10-05 修回日期: 2020-11-06 编辑: 石嘉莹

(上接第 734 页)

- [12] Wu Q, Jin HF, Yang ZP, et al. MiR-150 promotes gastric cancer proliferation by negatively regulating the pro-apoptotic gene EGR2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(3): 340 – 345.
- [13] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597 – 610.
- [14] Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA [J]. *Cell*, 2013, 153(3): 516 – 519.
- [15] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136(2): 215 – 233.
- [16] Tsai MM, Wang CS, Tsai CY, et al. Potential diagnostic, prognostic and therapeutic targets of MicroRNAs in human gastric cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): E945.
- [17] Li XH, Zhang Y, Zhang YF, et al. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature [J]. *Gut*, 2010, 59(5): 579 – 585.
- [18] Mraz M, Chen LG, Rassenti LZ, et al. miR-150 influences B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia by regulating expression of GAB1 and FOXP1 [J]. *Blood*, 2014, 124(1): 84 – 95.
- [19] Sun W, Zhang Z, Wang J, et al. MicroRNA-150 suppresses cell proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma by inhibiting the GAB1-ERK axis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10): 11595 – 11608.
- [20] Huang SY, Chen YS, Wu W, et al. miR-150 promotes human breast cancer growth and malignant behavior by targeting the pro-apoptotic purinergic P2X7 receptor [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80707.
- [21] Smid D, Kulda V, Srbecka K, et al. Tissue microRNAs as predictive markers for gastric cancer patients undergoing palliative chemotherapy [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(6): 2693 – 2703.

收稿日期: 2020-11-21 修回日期: 2020-12-26 编辑: 石嘉莹