

# microRNA-34a 在恶性肿瘤中的研究进展

文丝雨, 谭文华, 刘巍

哈尔滨医科大学附属第二医院妇产科, 黑龙江 哈尔滨 150000

**摘要:** 微小核糖核酸(microRNA, miRNA), 是一种在不同水平上调控基因表达的非编码小分子 RNA, 研究表明 miRNA-34a 在多种肿瘤组织中均有表达下调现象, 如结肠癌、乳腺癌等。某些信号传导通路或生物分子可能参与 miRNA-34a 的表达调控及 miRNA-34a 抑制细胞增殖、迁移、耐药等的相关机制。miRNA-34a 在多种恶性肿瘤细胞中异常表达, 与肿瘤的增殖、迁移、侵袭、治疗及预后等存在相关关系, 预测 miRNA-34a 有潜力成为新的肿瘤标记物以用于恶性肿瘤的诊断及预后评估, 并且成为恶性肿瘤治疗的新靶点, 本文对上述研究的进展作一综述。

**关键词:** 微小核糖核酸-34a; 乳腺癌; 胃癌; 肝癌; 结直肠癌; 宫颈癌; 恶性肿瘤; 标志物

**中图分类号:** R 730.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)10-1432-04

微小核糖核酸(microRNA, miRNA), 是一种序列高度保守的非编码单链小分子 RNA, 含有 21 ~ 25 个核苷酸, 其可以通过特异性识别靶基因的 3' 端非翻译区上的相应靶位点, 调控特定靶基因的表达, 在转录后水平调节蛋白质的合成, 在细胞的增殖、凋亡和分化中起着重要的作用<sup>[1]</sup>。癌相关 miRNA 的表达通过调节其靶点癌基因或抑癌基因而影响癌症的发生和发展<sup>[2]</sup>, 其中 miRNA-34a 是研究最早也是研究最好的一种与肿瘤发生有关的 miRNA, 近年来已有研究分别针对肝癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌等进行探讨, 检测恶性肿瘤组织中 miRNA-34a 的表达, 并证实 miRNA-34a 与恶性肿瘤的生长、迁移、侵袭及预后等相关。本文阐述 miRNA-34a 在恶性肿瘤中的研究进展。

## 1 miRNA-34a 的作用机制

miRNA-34a 是一种起抑癌作用的 miRNA, 其编码基因位于 1 号染色体短臂(1p36.23)。miRNA-34a 被认为是 p53 的靶点, 并在 DNA 损伤后诱导 G1 期细胞阻滞、衰老和凋亡<sup>[3-4]</sup>。当 miRNA-34a 编码基因的启动子发生甲基化或其编码基因发生缺失以及 p53 基因发生突变时, miRNA-34a 的表达会发生下调。miRNA-34a 可直接抑制沉默信息调节因子 2 相关酶 1(sirtuin 1, SIRT1)、Bcl2、CD44、各种细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs), 并引起诸如抑制细胞增殖, 促进细胞衰老和凋亡, 抑制细胞迁移和侵袭的抑癌效果<sup>[5]</sup>。

## 2 miRNA-34a 与乳腺癌

乳腺癌是女性第二位最常见的恶性肿瘤。目前针对骨髓和血液中潜在的乳腺癌细胞的检测, 尚无有效的临床分子标记物。其预后和治疗受到肿瘤大小、分级和孕酮受体表达等临床病理因素影响<sup>[6]</sup>。miRNA-34a 在正常组织中表现出较高的表达水平, 且在乳腺癌患者中的表达明显降低<sup>[7]</sup>。CXC 趋

化因子配体(CXCL)10 是 CXC 亚家族的成员, 通过与 C-X-C 基序结合发挥血管抑制作用。筛选乳腺癌 miRNA 微阵列数据集时发现 CXCL10 是乳腺癌基因表达中最显著的上调基因。Xu 等<sup>[8]</sup>已经证明 miRNA-34a 可抑制 Toll 样受体(TLR)信号通路的激活, 并通过 CXCL10 的负调节抑制乳腺癌细胞的非锚定生长及乳腺癌细胞的迁移和侵袭。也有研究证实 miRNA-34a 部分通过抑制癌基因肿瘤蛋白(TP)D52 的表达发挥作用。并且, 在 miRNA-34a 相关研究中, 对于乳腺癌治疗也有指导意义的研究成果, 已有研究表明, Notch 信号通路的激活是乳腺癌发生的重要原因<sup>[9]</sup>, 且 miRNA-34a 对 MCF-7 人乳腺癌细胞 Notch1 的表达具有负调控作用<sup>[10]</sup>, 3, 5, 3', 4'-四羟基-7-甲氧基黄酮, 简称鼠李素, 研究证实鼠李素能显著抑制 MCF-7 细胞增殖, 诱导 caspase-3/9 活性, 促进 p53 蛋白和 miRNA-34a 的表达, 抑制 MCF-7 人乳腺癌细胞 Notch1 的表达<sup>[11]</sup>。因此, 鼠李素对人乳腺癌细胞的生长有一定的抑制作用, 有一定的临床应用价值。因此 miRNA-34a 有望在乳腺癌靶向治疗中发挥重要作用。

## 3 miRNA-34a 与肝癌

肝细胞癌仍然是最常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率都较高, 虽然有研究已经证明手术是肝癌治疗的首选方法, 但由于隐匿的病灶和转移率的增加, 对肝癌的诊断方法仍然受到限制。因此评价肝癌的标志物有重要意义。已有研究证明, 多种 miRNAs 参与肝癌的发生与进展<sup>[12]</sup>。Zhou 等<sup>[13]</sup>通过将 miRNA-34a 过表达载体转染人 Hep3B 和 Huh7 细胞中, 用 Transwell 法、Matrigel 法和创面愈合法分别检测 miRNA-34a 和其他相关蛋白的 mRNA 表达对肝癌细胞侵袭和迁移的影响, 结果表明 miRNA-34a 在两种类型的肝癌细胞中被下调; 转染 miRNA-34a 过表达载体后, Hep3B 和 Huh7 细胞中 miRNA-34a 的过表达可明显减少肝癌细胞的迁移和侵袭数量; 另外 miRNA-34a 的过表达可抑制 SIRT1 蛋白的表达, SIRT1 是一种

尼古丁腺嘌呤二核苷酸依赖的去乙酰化酶,参与多种生物过程,包括 DNA 损伤、凋亡和增殖。已有研究表明 SIRT1 的表达与乳腺癌的侵袭和转移有关<sup>[14]</sup>。在 Zhou 等<sup>[13]</sup>的研究中,SIRT1 的表达被 miRNA-34a 过表达所抑制,提示 miRNA-34a 可能通过下调 SIRT1 而抑制肝癌的转移;且 miRNA-34a 的过表达增加了 p53 的表达,提示 miRNA-34a 可能通过增加 p53 的表达而抑制肝癌细胞的迁移和侵袭。根据 miRNA-34a 在肿瘤发生中的重要性,化学合成的 miRNA 模拟物可用于模拟内源性 miRNA 对靶基因的作用,抑制肿瘤的发生发展<sup>[15]</sup>,但同时又有研究表明,miRNA-34a 在肝细胞中的过度表达可能通过上调 MICB 而引起免疫介导的肝损伤和严重的细胞因子释放综合征。因此,需要进一步的研究来确保肝癌靶向药物治疗效果的同时,最小化对非癌组织的副作用<sup>[16]</sup>。

#### 4 miRNA-34a 与结直肠癌

结直肠癌是第三种最常见的癌症,也是全世界癌症相关性死亡的主要原因,Tazawa 等<sup>[17]</sup>认为,与正常组织相比,miRNA-34a 在大肠癌组织中的表达水平下降了 36%,但肿瘤发生的机制尚不清楚。已有研究表明,与肿瘤发生相关的许多细胞功能和生化过程被 Notch 1 信号调节,包括上皮-间充质转化(EMT)、增殖、凋亡、黏附和血管生成<sup>[18]</sup>。且经研究发现 Notch1 在各种肿瘤中过表达,这其中包括结直肠癌<sup>[19]</sup>。有研究以 miRNA-34a 对 Notch1 和 Jagged 1 表达的影响进行初步筛选,Zhang 等<sup>[20]</sup>发现 miRNA-34a 直接识别 Notch1 和 Jagged1 信使核糖核酸(mRNA)的 3'-UTRs,从而导致 mRNA 降解和翻译的抑制;且可检测到波形蛋白和纤维连接蛋白这两种重要的间充质标记物的 mRNA 表达水平明显下降,进而提示 miRNA-34a 通过靶向调节 Notch1 和 Jagged1 的表达而影响下游分子波形蛋白和纤维连接蛋白来抑制大肠癌的转移。总之,miRNA-34a 可能是结直肠癌相关肿瘤转移的分子生物学标记物,值得进一步研究。同时,其在大肠癌的诊断中也有着较大的研究价值,对于大肠癌,结肠镜检查是一种有创检查,且检查过程中会给患者带来极大的不适感,但仍被认为是诊断大肠癌最可靠的筛查方法。而其他指标如粪便潜血试验、血清糖类抗原(CA)19-9 和癌胚抗原(CEA)则具有较低的敏感性及特异性。因此,需要另一种非侵袭性的生物标志物来诊断大肠癌,如 miRNAs,在相关研究中取临床病例 90 例进行对照研究,第 1 组为 30 例结肠癌患者,第 2 组为 30 例良性结肠息肉患者,第 3 组为 30 例正常人;采用实时 PCR 技术检测 miRNA-34a 和 p53 基因的表达,结果显示恶性肿瘤患者血清肿瘤标志物与 miRNA-34a 基因表达呈显著负相关。另外,有一个统计结果提示随着 miRNA-34a 和 p53 基因表达的减少,结肠癌的侵袭性和进展性逐渐增强<sup>[21]</sup>。因此,miRNA-34a 在结肠癌的诊断中也存在有待发掘的重要作用。

#### 5 miRNA-34a 与胃癌

胃癌是世界上第二大癌症相关死亡原因,各种遗传和环境因素在胃癌的发生发展中起着至关重要的作用<sup>[22]</sup>。先前的一项研究表明,miRNA-34a 通过 PI3K/Akt 途径靶向作用酪

氨酸激酶受体和血小板源性生长因子受体来抑制胃癌<sup>[23]</sup>。Deng 等<sup>[24]</sup>采用逆转录-定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测结果显示,胃癌组织中 miRNA-34a 的相对表达较癌旁组织明显降低,低分化胃癌细胞的 miRNA-34a 表达明显低于高分化和中分化胃癌细胞,但肿瘤大小、浸润程度与 miRNA-34a 表达无明显相关性;进而总结,胃癌细胞中 miRNA-34a 的表达均低于正常组织,提示胃癌的发生与 miRNA-34a 表达紊乱和功能障碍有关;实验过程中还发现 miRNA-34a 与 SIRT1-3'-UTR 特异性结合,抑制 SIRT1 蛋白的表达。因此 miRNA-34a 具有抑制胃癌细胞增殖和促进细胞凋亡的作用,提示 miRNA-34a 是一种抑癌因子。但实验中发现 miRNA-34a 组 SIRT1 mRNA 水平未见明显的下降,这可能是由于多个 miRNAs 调控 SIRT1 表达所致。因此需要进一步研究 miRNA-34a 的通路网络和具体的下游调控。在胃癌的治疗方面,目前手术是早期胃癌的主要治疗方法,但术后复发非常常见<sup>[25-26]</sup>。因此,手术与化疗相结合是治疗胃癌的主要手段<sup>[27-28]</sup>。紫杉醇及顺铂是胃癌最有前途的化疗药物之一,但在治疗过程中对紫杉醇的耐药性是进一步治疗胃癌的主要障碍<sup>[29]</sup>,该实验中提示 E2F5(一种关键的致癌蛋白)是胃癌细胞 miRNA-34a 的直接靶点,目前的数据表明 miRNA-34a 通过靶向抑制 E2F5 的表达进而增强了对紫杉醇敏感的胃癌细胞的疗效。因此,miRNA-34a/E2F5 轴有望成为克服胃癌化疗耐药的潜在靶点。顺铂耐药的胃癌患者和胃癌细胞株中的 miRNA-34a 表达明显下调。上调 miRNA-34a 可通过调节 MET 基因来调节细胞增殖和凋亡,从而提高人胃癌细胞对顺铂治疗的敏感性<sup>[30]</sup>。因此,miRNA-34a 是胃癌诊断和治疗的潜在靶点。

#### 6 miRNA-34a 与宫颈癌

宫颈癌是最常见的妇科肿瘤之一,在拥有先进保健系统的国家,宫颈癌死亡率正在下降,但发展中国家的发病率仍然很高,估计全球每年新增病例 47 万例,每年约 23 万例死亡<sup>[31]</sup>。宫颈癌的发生机制复杂,与宫颈癌相关的因素很多,如人乳头瘤病毒(HPV)感染<sup>[32]</sup>。然而,宫颈癌发生的详细分子机制尚不清楚。有研究发现,miRNA-34a 在 HeLa 和 C33A 细胞中具有靶向性和上调作用,并能促进细胞凋亡,抑制细胞周期进程和 EMT,抑制细胞活力、增殖、迁移和侵袭<sup>[33]</sup>。维甲酸诱导基因(retinoic acid-inducible gene, RIG)-I 是 2004 年发现的一种 RNA 解旋酶,已有研究表明 RIG-I 在体外可抑制宫颈癌细胞的生长、增殖、迁移和侵袭,且 miRNA-34a 可与 RIG-I 结合,并上调其表达。miRNA-34a 的高表达能抑制宫颈癌细胞的生长、增殖、迁移和侵袭。此外,在宫颈癌组织中,RIG-I 和 miRNA-34a 的表达普遍下调<sup>[33]</sup>。另有研究表明 LINC00473 在体外促进宫颈癌细胞增殖,抑制细胞凋亡;此外,还发现长链非编码 RNA LINC00473 在体内促进了宫颈癌细胞的生长,其与 ILF2 直接相互作用,抑制其降解。且 miRNA-34a 降低了 LINC00473 的稳定性<sup>[34]</sup>。这些发现为宫颈癌发生和转移的分子基础提供了新的线索,并有助于宫颈癌的诊断和治疗。

#### 7 miRNA-34a 与其他恶性肿瘤

miRNA-34a 除了在上述肿瘤中有相关研究外,在其他肿

瘤中,如在前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌等中的作用也有所研究,有实验在小鼠移植骨肉瘤模型中下调 miRNA-34a 表达,实验结果表明可抑制肿瘤体积和肿瘤重量,miRNA-34a 的过表达对骨肉瘤细胞的生长有抑制作用,因此证实 miRNA-34a 可以作为骨肉瘤的抑癌因子<sup>[35]</sup>。另有关于膀胱癌的研究发现 miRNA-34a 的下调是降低患者生存率的独立预测因子;CCK-8 检测结果表明,miRNA-34a 过表达增加了对 EPI(表柔比星)的敏感性,而 miRNA-34a 下调则导致体外对 EPI 的耐药;此外,还发现 miRNA-34a 提高了膀胱癌细胞对体内化疗的敏感性。已证实 T 细胞因子(TCF)1 和淋巴增强因子(LEF)1 是 miRNA-34a 的直接靶基因。结果发现,miRNA-34a 通过抑制 TCF1/LEF1 轴,提高膀胱细胞的化疗敏感性<sup>[36]</sup>。因此 miRNA-34a 可能成为膀胱癌治疗的潜在靶点。

## 8 结语与展望

随着对 miRNA 研究不断深入,发现 miRNA 在人类恶性肿瘤的发生、发展过程中扮演者重要的角色,临床试验表明,miRNA-34a 与恶性肿瘤的增殖、侵袭、淋巴结转移、耐药、预后等存在相关关系,因此预测 miRNA-34a 是一种抑癌基因,可以成为一种新的肿瘤标志物用于肿瘤的早期诊断及预后评估,也可以成为肿瘤治疗的新靶点,应用于临床工作中,有重要的临床价值。但在不同的肿瘤中,miRNA-34a 表达程度不尽相同,且调控作用也不尽相同,这些研究是在不同的细胞中进行,可能存在细胞种类的依赖性,因此其生物学活性及与肿瘤发生、发展及信号转导途径等具体机制需要进一步实验研究。

## 参考文献

- [1] He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation[J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(7): 522-531.
- [2] Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(11): 857-866.
- [3] Raver-Shapira N, Marciano E, Meiri E, et al. Transcriptional activation of miR-34a contributes to p53-mediated apoptosis[J]. *Mol Cell*, 2007, 26(5): 731-743.
- [4] He L, He XY, Lim LP, et al. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network[J]. *Nature*, 2007, 447(7148): 1130-1134.
- [5] Saito Y, Nakaoka T, Saito H. microRNA-34a as a therapeutic agent against human cancer[J]. *J Clin Med*, 2015, 4(11): 1951-1959.
- [6] Zhang Z, Wang JM, Skinner KA, et al. Pathological features and clinical outcomes of breast cancer according to levels of oestrogen receptor expression[J]. *Histopathology*, 2014, 65(4): 508-516.
- [7] Pang RTK, Leung CON, Ye TM, et al. MicroRNA-34a suppresses invasion through downregulation of Notch1 and Jagged1 in cervical carcinoma and choriocarcinoma cells[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(6): 1037-1044.
- [8] Xu M, Li D, Yang C, et al. MicroRNA-34a inhibition of the TLR signaling pathway via CXCL10 suppresses breast cancer cell invasion and migration[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(3): 1286-1304.

- [9] Shao S, Zhao XA, Zhang XJ, et al. Notch1 signaling regulates the epithelial-mesenchymal transition and invasion of breast cancer in a Slug-dependent manner[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 1-17.
- [10] Rui XP, Zhao HB, Xiao XQ, et al. MicroRNA-34a suppresses breast cancer cell proliferation and invasion by targeting Notch1[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16: 4387-4392.
- [11] Lan L, Wang Y, Pan ZY, et al. Rhamnetin induces apoptosis in human breast cancer cells via the miR-34a/Notch-1 signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 676-682.
- [12] Yannick L, Gabrielle C, Charles B, et al. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations[J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 1955-1963.
- [13] Zhou JH, Zhou WY, Kong FG, et al. microRNA-34a overexpression inhibits cell migration and invasion via regulating SIRT1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 6950-6954.
- [14] Chung YR, Kim H, Park SY, et al. Distinctive role of SIRT1 expression on tumor invasion and metastasis in breast cancer by molecular subtype[J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(7): 1027-1035.
- [15] Wei W, Tang HH, Tang L. MicroRNA-34a inhibits metastasis in liver cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(6): 6960-6965.
- [16] Zhou MT, Zhao CM, Chen X, et al. MicroRNA-34a promotes MICB expression in hepatocytes[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(12): 1477-1487.
- [17] Tazawa H, Tsuchiya N, Izumiya M, et al. Tumor-suppressive miR-34a induces senescence-like growth arrest through modulation of the E2F pathway in human colon cancer cells[J]. *PNAS*, 2007, 104(39): 15472-15477.
- [18] Leong KG, Karsan A. Recent insights into the role of Notch signaling in tumorigenesis[J]. *Blood*, 2006, 107(6): 2223-2233.
- [19] Zagouras P, Stifani S, Blaumueller CM, et al. Alterations in Notch signaling in neoplastic lesions of the human cervix[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(14): 6414-6418.
- [20] Zhang XM, Ai FY, Li XY, et al. MicroRNA-34a suppresses colorectal cancer metastasis by regulating Notch signaling[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 2325-2333.
- [21] Badr EAE, Assar MFA, Gohar SF, et al. The clinical impact of miRNA34a and P53 gene expression in colon cancer[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2018, 16: 88-95.
- [22] Wadhwa R, Song SM, Lee JS, et al. Gastric cancer-molecular and clinical dimensions[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(11): 643-655.
- [23] Peng Y, Guo JJ, Liu YM, et al. MicroRNA-34A inhibits the growth, invasion and metastasis of gastric cancer by targeting PDGFR and MET expression[J]. *Biosci Rep*, 2014, 34(3): 247-256.
- [24] Deng XJ, Zheng HL, Li DP, et al. MicroRNA-34a regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting silent information regulator 1[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3705-3714.
- [25] Gallo A. Updates on esophageal and gastric cancers[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(20): 3237.
- [26] Gunderson LL. Gastric cancer-patterns of relapse after surgical resection[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2002, 12(2): 150-161.

- vel potential combination biomarkers for preeclampsia [J]. *J Perinatol*, 2016, 36(4): 263 - 267.
- [31] Tardif C, Dumontet E, Caillon H, et al. Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2018, 47(1): 17 - 21.
- [32] Perales A, Delgado JL, de la Calle M, et al. sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain) [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(3): 373 - 382.
- [33] Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1): 13 - 22.
- [34] Herraiz I, Llorba E, Verlohren S, et al. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2018, 43(2): 81 - 89.
- [35] Uckan K, Sahin HG. Serum amyloid A, procalcitonin, highly sensitive C reactive protein and tumor necrosis factor alpha levels and acute inflammatory response in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP) and eclampsia [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(3): 440 - 447.
- [36] Karampas GA, Eleftheriades MI, Panoulis KC, et al. Prediction of preeclampsia combining NGAL and other biochemical markers with Doppler in the first and/or second trimester of pregnancy. A pilot study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol*, 2016, 205: 153 - 157.
- [37] Kong DH, Wang H, Liu Y, et al. Correlation between the expression of inflammatory cytokines IL-6, TNF- $\alpha$  and hs-CRP and unfavorable fetal outcomes in patients with pregnancy-induced hypertension [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 1982 - 1986.
- [38] Black KD, Horowitz JA. Inflammatory markers and preeclampsia [J]. *Nurs Res*, 2018, 67(3): 242 - 251.
- [39] Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, et al. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study [J]. *J Matern-Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(1): 97 - 99.
- [40] Gezer C, Ekin A, Ertas IE, et al. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia [J]. *Ginekologia Polska*, 2016, 87(6): 431 - 435.
- [41] Cakmak HA, Dincgez Cakmak B, Abide Yayla C, et al. Assessment of relationships between novel inflammatory markers and presence and severity of preeclampsia: Epicardial fat thickness, pentraxin-3, and neutrophil-to-lymphocyte ratio [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2017, 36(3): 233 - 239.
- [42] 韩清, 王英华, 薛亚丽, 等. 子宫螺旋动脉血流参数与孕妇血清胎盘生长因子对早发型子痫前期预测 [J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(2): 153 - 156.
- [43] 孟静. 子宫动脉超声及血清学指标联合预测子痫前期的研究 [J]. *系统医学*, 2019, 4(11): 125 - 127.
- 收稿日期: 2020 - 02 - 12 编辑: 王娜娜
- 
- (上接第 1434 页)
- [27] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 11 - 20.
- [28] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9813): 315 - 321.
- [29] Li LN, Wu CL, Zhao Y. miRNA-34a enhances the sensitivity of gastric cancer cells to treatment with paclitaxel by targeting E2F5 [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4837 - 4842.
- [30] Zhang ZD, Kong Y, Yang W, et al. Upregulation of microRNA-34a enhances the DDP sensitivity of gastric cancer cells by modulating proliferation and apoptosis via targeting MET [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(4): 2391 - 2397.
- [31] Reshmi G, Pillai MR. Beyond HPV: oncomirs as new players in cervical cancer [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(30): 4113 - 4116.
- [32] Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis; roles of E6 and E7 proteins [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(10): 1505 - 1511.
- [33] Wang JH, Zhang L, Ma YW, et al. microRNA-34a-upregulated retinoic acid-inducible gene-1 promotes apoptosis and delays cell cycle transition in cervical cancer cells [J]. *DNA Cell Biol*, 2016, 35(6): 267 - 279.
- [34] Shi C, Yang YJ, Yu JP, et al. The long noncoding RNA LINC00473, a target of microRNA 34a, promotes tumorigenesis by inhibiting ILF2 degradation in cervical cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(11): 2157 - 2168.
- [35] Wang WY, Hu SP, Chang JL, et al. Down-regulated microRNA-34a expression as a prognostic marker for poor osteosarcoma in mice: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Cancer*, 2018, 9(22): 4179 - 4186.
- [36] Liu XB, Liu X, Wu YQ, et al. MicroRNA-34a attenuates metastasis and chemoresistance of bladder cancer cells by targeting the TCF1/LEF1 axis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(1): 87 - 98.
- 收稿日期: 2020 - 02 - 05 编辑: 王娜娜