

血清微小核糖核酸-1297 和微小核糖核酸-4458 在骨肉瘤患者诊断及预后评估中的价值

龚高进¹ 许泽川¹ 黄海汛^{1△}

[摘要] 目的:探讨微小核糖核酸-1297(miR-1297)和微小核糖核酸-4458(miR-4458)在骨肉瘤患者血清中的表达水平,以及在诊断和预后评估中的价值。方法:收集 2019 年 1 月至 2020 年 1 月手术治疗的 90 例骨肉瘤患者(骨肉瘤组)作为研究对象,所有患者术后均进行 3 年的随访,根据生存情况将患者分为生存组(49 例)和死亡组(41 例);另选取同期在本院体检的 90 例健康者作为对照组。比较各组血清 miR-1297 和 miR-4458 水平,多因素 Logistic 回归分析骨肉瘤患者预后的影响因素,用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-1297 和 miR-4458 对骨肉瘤的诊断价值以及对预后的评估价值。结果:骨肉瘤组 miR-1297 和 miR-4458 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。miR-1297 和 miR-4458 联合诊断骨肉瘤的曲线下面积(AUC)为 0.863,敏感性为 88.89%,特异性为 65.56%,二者联合优于血清 miR-1297 和 miR-4458 各自单独诊断($Z_{\text{二者联合-miR-1297}} = 3.043, Z_{\text{二者联合-miR-4458}} = 3.826; P = 0.002, < 0.001$)。肿瘤淋巴结转移(TNM)分期为ⅡB/Ⅲ期、发生远处转移的骨肉瘤患者血清 miR-1297 和 miR-4458 表达水平低于 TNM 分期为ⅡA 期、未发生远处转移的患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。死亡组血清 miR-1297 和 miR-4458 表达水平低于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 miR-1297 和 miR-4458 二者联合预测骨肉瘤患者预后的曲线下面积为 0.951,敏感性为 97.56%,特异性为 83.67%,二者联合优于各自单独预测($Z_{\text{二者联合-miR-1297}} = 2.080, Z_{\text{二者联合-miR-4458}} = 2.530; P = 0.038, 0.011$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-1297 和 miR-4458 表达水平高为骨肉瘤患者预后的保护因素, TNM 分期晚、远处转移为危险因素($P < 0.05$)。结论:骨肉瘤患者血清 miR-1297 和 miR-4458 下调,二者联合对诊断骨肉瘤和预测患者预后有较好的参考价值。

[关键词] 骨肉瘤;微小核糖核酸-1297;微小核糖核酸-4458;诊断;预后

[中图分类号] R738.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2024)04-0068-05

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.240414

The Value of Serum miR-1297 and miR-4458 in the Diagnosis and Prognosis Evaluation of Osteosarcoma Patients

GONG Gaojin¹ XU Zechuan¹ HUANG Haixun^{1△}

¹Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College (The 416th Hospital of Nuclear Industry), Chengdu 610051, China.

Abstract Objective: To investigate the expression levels of microRNA-1297(miR-1297) and microRNA-4458(miR-4458) in the serum of patients with osteosarcoma, and their value in diagnosis and prognosis evaluation. **Methods:** 90 patients with osteosarcoma (osteosarcoma group) who underwent surgical treatment from January 2019 to January 2020 were collected as research subjects, and all patients were followed up for 3 years after surgery. According to survival status, patients were grouped into survival group (49 cases) and death group (41 cases). Another 90 healthy individuals who underwent physical examination during the same period and matched the general information of osteosarcoma patients were regarded as the control group. The levels of serum miR-1297 and miR-4458 in each group were compared, multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of prognosis in patients with osteosarcoma. Receiver operator characteristic

(ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of serum miR-1297 and miR-4458 for osteosarcoma and their prognostic value. **Results:** The levels of miR-1297 and miR-4458 in the osteosarcoma group were reduced than those in control group. The differences were statistically significant

基金项目:2023 年成都市医学科研课题(202304073353)

¹ 成都医学院第二附属医院/核工业四一六医院
(成都, 610051)

[△]通信作者 E-mail: wivtche915091@163.com

($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the combined diagnosis of miR-1297 and miR-4458 for osteosarcoma was 0.863, with a sensitivity of 88.89% and a specificity of 65.56%, the combination of the two was superior to the individual diagnosis of serum miR-1297 and miR-4458 ($Z_{\text{combination-miR-1297}} = 3.043, Z_{\text{combination-miR-4458}} = 3.826, P = 0.002, < 0.001$). The expression levels of miR-1297 and miR-4458 in serum of osteosarcoma patients with TNM stage II B/III and distant metastasis were lower than those of patients with TNM stage II A and no distant metastasis, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of serum miR-1297 and miR-4458 in the death group were lower than those in the survival group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The combined prediction of serum miR-1297 and miR-4458 for the prognosis of osteosarcoma had an AUC of 0.951, a sensitivity of 97.56%, and a specificity of 83.67%, the combination of the two was superior to their individual predictions ($Z_{\text{combination-miR-1297}} = 2.080, Z_{\text{combination-miR-4458}} = 2.530, P = 0.038, 0.011$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that serum miR-1297 and miR-4458 were protective factors for the prognosis of osteosarcoma patients, while TNM staging and distant metastasis were risk factors ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum miR-1297 and miR-4458 are obviously down-regulated in patients with osteosarcoma, and the combination of the two has good reference value for diagnosing osteosarcoma and predicting prognosis.

Keywords: osteosarcoma; microRNA-1297; microRNA-4458; diagnosis; prognosis

骨肉瘤是易发于长骨干骺端的恶性肿瘤,早期症状是非特异性的,因此经常被忽视,确诊时已处于疾病的中晚期阶段,患者预后差^[1-2]。微小核糖核酸(miRNA)通过调节靶向细胞信号通路,介导肿瘤进程^[3]。微小核糖核酸-1297(miR-1297)可以调节靶基因抑制肿瘤的生长、迁移和侵袭^[4],在癌细胞增殖、细胞周期调控、糖酵解等过程中发挥重要作用^[5]。本研究通过检测 miR-1297 和 miR-4458 的表达,分析在诊断和预后评估中的价值,为患者治愈提供依据,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2019 年 1 月至 2020 年 1 月在成都医学院第二附属医院手术治疗的 90 例骨肉瘤患者(骨肉瘤组)作为研究对象,其中男 46 例,女 44 例;平均年龄为 (19.76 ± 3.28) 岁,肿瘤直径 < 5 cm 者 51 例, ≥ 5 cm 者 39 例;肿瘤淋巴结转移(TNM)分期 II A 期者 47 例, II B/III 期者 43 例;手术方式为截肢手术者 36 例,保肢手术者 54 例;肿瘤位置位于肢体远端者 48 例,位于肢体近端者 42 例;发生远处转移者 37 例,未发生远处转移者 53 例。另选取同期在本院体检的 90 例健康者作为对照组,其中男 43 例,女 47 例;平均年龄为 (20.14 ± 3.37) 岁。两组基本资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。此外,骨肉瘤组患者术后以电话及门诊复查的方式均进行 3 年的随访,根据生存情况将患者分为生存组(49 例)和死亡组(41 例)。本研究通过伦理委员会批准(批准文号为 2018011-0512),遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

1.2 纳入标准

1)符合骨肉瘤^[6]相关诊断标准;2)组织病理学进

一步确诊;3)符合骨肉瘤手术指征;4)研究对象本人及家属详知此项研究内容,并自愿签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)其他恶性肿瘤患者;2)严重骨关节炎、骨质增生等骨病患者;3)凝血功能障碍患者;4)心、肝、肾等重要器官功能严重障碍患者。

2 方法

2.1 检测方法

样本收集:骨肉瘤患者入院第 2 天,对照组体检当日清晨,经肘采集空腹静脉血 8~10 mL,采血前嘱患者禁食 12 h, 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后 -80 °C 冰箱保存备用。

血清 miR-1297 和 miR-4458 水平检测:采用 TR-Izol 法提取血清总 RNA,逆转录合成 cDNA。根据 ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 试剂盒,在 ABI 7500 Fast 系统上进行实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR),扩增条件为 95 °C 10 min 一个循环, 95 °C 15 s, 60 °C 60 s 进行 40 个循环,检测血清中 miR-1297 和 miR-4458 的相对表达量。以 U6 作为内参,根据 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 miR-1297 和 miR-4458 基因的相对表达量。基因引物由上海生工生物工程有限公司合成,序列见表 1。

2.2 统计学方法

数据用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,计量资料经正态性检验,符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 形式描述,采用独立样本 t 检验进行两组间比较;多因素 Logistic 回归分析骨肉瘤患者预后的影响因素;用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-1297 和 miR-4458 对骨肉瘤的诊断价值以及对预后的评估价值, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
miR-1297	ACACTCCAGCTGGGTTCAGTAATTCAGG	CTCAACTGGTGTCGTGGAGTCGGCAATTC
miR-4458	AGAGGTAGGTGTGGAAGAA	GCGAGCACAGAATTAATACGAC
U6	GACCTCTATGCCAACACAGT	AGTACTTGCCTCAGGAGGA

3 结果

3.1 血清 miR-1297 和 miR-4458 表达水平比较

骨肉瘤组患者血清 miR-1297 和 miR-4458 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者血清 miR-1297 和 miR-4458 表达水平比较($n=90,\bar{x}\pm s$)

组别	miR-1297	miR-4458
对照组	1.02±0.31	1.05±0.33
骨肉瘤组	0.69±0.23	0.68±0.21
t	8.110	8.974
P	<0.001	<0.001

3.2 血清 miR-1297 和 miR-4458 的骨肉瘤诊断价值

血清 miR-1297 诊断骨肉瘤的曲线下面积(AUC)为 0.788,血清 miR-4458 诊断骨肉瘤的曲线下面积为 0.746,二者联合诊断骨肉瘤的曲线下面积为 0.863,二者联合优于血清 miR-1297 和 miR-4458 各自单独诊断($Z_{\text{二者联合-miR-1297}}=3.043, Z_{\text{二者联合-miR-4458}}=3.826; P=0.002, <0.001$),见表 3 和图 1。

3.3 miR-1297 和 miR-4458 表达水平与骨肉瘤患者临床病理特征的关系

不同年龄、性别、肿瘤直径、手术方式、肿瘤位置的

表 3 血清 miR-1297 和 miR-4458 对骨肉瘤的诊断价值

方法	曲线下面积	截断值	95%CI	敏感性/%	特异性/%	Youden 指数
miR-1297	0.788	0.84	0.721~0.845	71.11	74.44	0.456
miR-4458	0.746	0.92	0.676~0.808	92.22	48.89	0.411
二者联合	0.863		0.804~0.910	88.89	65.56	0.544

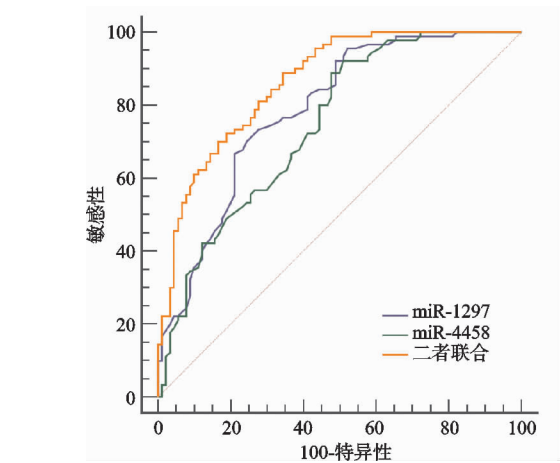


图 1 血清 miR-1297 和 miR-4458 诊断骨肉瘤的 ROC 曲线

骨肉瘤患者血清 miR-1297 和 miR-4458 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$);TNM 分期为ⅡB/Ⅲ期、发生远处转移的骨肉瘤患者血清 miR-1297 和 miR-4458 表达水平低于 TNM 分期为ⅡA 期、未发生远处转移的患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

3.4 生存组和死亡组血清 miR-1297 和 miR-4458 表达水平比较

死亡组患者血清 miR-1297 和 miR-4458 表达水平低于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

3.5 血清 miR-1297 和 miR-4458 对骨肉瘤患者预后的评估价值

血清 miR-1297 预测骨肉瘤患者预后的曲线下面积

表 4 miR-1297 和 miR-4458 表达水平与临床病理的关系($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征		例数/例	miR-1297	<i>t</i>	<i>P</i>	miR-4458	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄/岁	<20	48	0.67±0.18	1.216	0.227	0.65±0.20	1.581	0.117
	≥20	42	0.72±0.21			0.72±0.22		
性别	男	46	0.70±0.20	0.510	0.611	0.67±0.19	0.730	0.467
	女	44	0.68±0.17			0.70±0.20		
肿瘤直径/cm	<5	51	0.71±0.22	0.889	0.377	0.69±0.20	0.720	0.473
	≥5	39	0.67±0.20			0.66±0.19		
TNM 分期	Ⅱ A	47	0.75±0.23	0.792	0.006	0.75±0.21	3.069	0.003
	Ⅱ B/Ⅲ	43	0.62±0.21			0.62±0.19		
手术方式	截肢手术	36	0.71±0.20	0.719	0.474	0.69±0.19	0.446	0.657
	保肢手术	54	0.68±0.19			0.67±0.22		
肿瘤位置	肢体远端	48	0.72±0.21	1.685	0.095	0.70±0.21	0.963	0.338
	肢体近端	42	0.65±0.18			0.66±0.18		
远处转移	是	37	0.64±0.19	2.144	0.035	0.62±0.17	2.479	0.015
	否	53	0.73±0.20			0.72±0.20		

表 5 生存组和死亡组血清 miR-1297 和 miR-4458 表达水平比较(̄±s)

组别	例数/例	miR-1297	miR-4458
生存组	49	0.83±0.24	0.80±0.22
死亡组	41	0.52±0.15	0.53±0.15
t		7.177	6.665
P		<0.001	<0.001

积为 0.903;血清 miR-4458 预测骨肉瘤患者预后的曲

表 6 血清 miR-1297 和 miR-4458 对骨肉瘤患者预后的评估价值

方法	曲线下面积	截断值	95%CI	敏感性/%	特异性/%	Youden 指数
miR-1297	0.903	0.70	0.823~0.955	92.68	81.63	0.743
miR-4458	0.850	0.67	0.759~0.917	85.37	79.59	0.650
二者联合	0.951		0.884~0.985	97.56	83.67	0.812

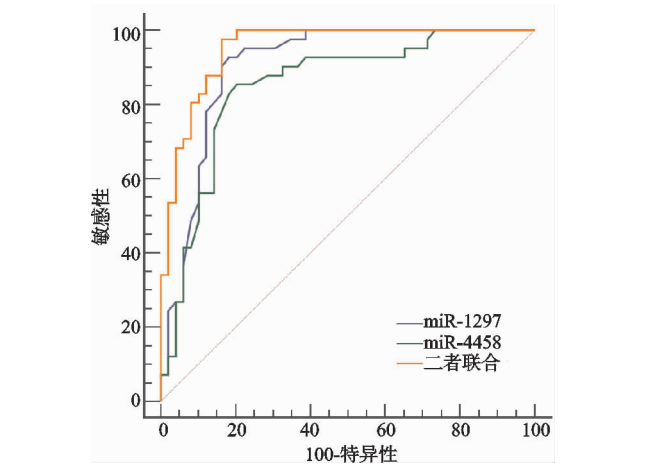


图 2 血清 miR-1297 和 miR-4458 预测骨肉瘤患者预后的 ROC 曲线

表 7 多因素 Logistic 回归分析骨肉瘤患者预后的影响因素

影响因素	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
miR-1297	-0.309	0.085	13.236	<0.001	0.734	0.621~0.867
miR-4458	-0.419	0.114	13.480	<0.001	0.658	0.526~0.823
TNM 分期	1.055	0.369	8.180	0.004	2.873	1.394~5.922
远处转移	0.526	0.187	7.909	0.005	1.692	1.173~2.441

进步,然而转移性和复发性骨肉瘤患者的总生存率依然很低,致残率高^[8]。寻找有效的血清生物标志物对骨肉瘤的临床诊断和预后评估具有重要意义。

miRNA 的主要作用机制是靶向结合 mRNA 的特定片段,调节基因表达,miRNA 能够调节细胞周期、代谢、增殖、凋亡、侵袭、转移等多种细胞和癌症相关机制^[9]。miR-1297 通过调节基因表达、细胞周期进程、细胞增殖和信号转导,参与许多生理过程,在肝细胞癌、结直肠癌、前列腺癌等多种癌症中发挥肿瘤抑制因子的作用^[10]。Liang 等^[11]发现 miR-1297 在口腔鳞状细胞癌中被抑制,可能是口腔鳞状细胞癌的一个新的治疗靶点。齐乐等^[12]发现 miR-1297 与星形细胞上调基因 1 结合,并促进该基因的降解,通过上调 E-钙黏蛋白,下调基质金属蛋白酶 9,从而抑制胃癌细胞增殖和侵袭。Pan 等^[13]发现 miR-1297 在骨肉瘤中下调,且 miR-1297 低表达促进骨肉瘤细胞增殖并促成

线下面积为 0.850;二者联合预测骨肉瘤患者预后的曲线下面积为 0.951,二者联合优于血清 miR-1297 和 miR-4458 各自单独预测($Z_{二者联合-miR-1297}=2.080$, $Z_{二者联合-miR-4458}=2.530$; $P=0.038,0.011$),见表 6 和图 2。

3.6 多因素 Logistic 回归分析骨肉瘤患者预后的影响因素

以骨肉瘤患者3年内是否死亡为因变量(生存=0,死亡=1),以血清 miR-1297(连续变量)、miR-4458(连续变量)、TNM 分期(赋值:ⅡB/Ⅲ期=1,ⅡA期=0)、远处转移(赋值:是=1,否=0)为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果显示血清 miR-1297 和 miR-4458 表达水平高为骨肉瘤患者预后的保护因素,TNM 分期晚和远处转移为危险因素($P<0.05$),见表 7。

4 讨论

骨肉瘤是起源于原代成骨细胞最常见的原发性骨肿瘤,较为罕见,其发病率不到所有已诊断癌症的 1%,但其恶性程度高、生长快、易早期发生转移、病程短、预后差^[7]。近年来,骨肉瘤的临床治疗取得了长足

骨肉瘤细胞中的 Warburg 效应,miR-1297 过表达通过抑制骨肉瘤细胞中的有氧糖酵解,从而抑制细胞增殖。Jiang 等^[14]发现 miR-1297 可以通过直接靶向细胞周期蛋白 D2 来抑制骨肉瘤的增殖和肿瘤生长,这表明 miR-1297 可能成为骨肉瘤的新治疗靶点。本研究发现骨肉瘤患者血清中 miR-1297 水平低于对照组,随访 3 年后发现死亡组患者血清 miR-1297 表达水平低于生存组,提示 miR-1297 可能通过与上下游基因互作,其低表达导致有氧糖酵解增加,促进骨肉瘤细胞的增殖、侵袭,其表达水平与骨肉瘤的发生和预后不良相关。

miR-4458 通过调节癌症相关基因的表达,来抑制癌细胞增殖并促进癌细胞凋亡,充当肿瘤抑制剂^[15]。Yang 等^[16]发现抑制 miR-4458 可以增强急性髓性白血血病细胞的增殖、迁移和黏附,进而导致疾病发展。Wu 等^[17]发现 miR-4458 过表达抑制血管瘤中内皮细

细胞的增殖,可以靶向胰岛素样生长因子1受体,在细胞增殖、细胞周期G0/G1期停滞、细胞凋亡过程中发挥重要作用。Zhang等^[18]发现miR-4458在肝细胞癌组织和细胞系中表达降低,过表达miR-4458通过直接靶向转化生长因子 β 受体1,抑制TGF- β 信号通路,进而抑制肝细胞癌细胞的迁移、侵袭和上皮-间质转化,而下调miR-4458会促进侵袭性表型。本研究发现miR-4458在骨肉瘤患者血清中低表达,并且在死亡组中miR-4458表达低于生存组,提示miR-4458可能通过靶向下游基因,抑制骨肉瘤细胞的迁移、侵袭和上皮-间质转化,其低表达可能是导致骨肉瘤发生和预后不良的重要原因之一。

受试者工作特征曲线显示miR-1297和miR-4458二者联合诊断骨肉瘤的曲线下面积优于各自单独诊断;miR-1297和miR-4458二者联合预测骨肉瘤患者预后的曲线下面积优于各自单独预测,提示miR-1297和miR-4458可作为判断骨肉瘤发生和预后的生物标志物。研究表明骨肉瘤患者极易发生远处转移,且发生远处转移和TNM分期晚的患者预后差^[19]。进一步研究显示miR-1297和miR-4458表达均与患者的TNM分期、远处转移有关,多因素Logistic回归分析结果显示,血清miR-1297、miR-4458、TNM分期、远处转移为骨肉瘤患者预后的影响因素,提示miR-1297和miR-4458可能通过影响骨肉瘤的转移和分期,进而影响疾病进程。

综上所述,骨肉瘤患者血清miR-1297和miR-4458下调,二者联合对诊断骨肉瘤和预测患者预后具有较高的评估价值,而miR-1297和miR-4458参与骨肉瘤发生发展的具体机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] ZHAO X, WU Q, GONG X, et al. Osteosarcoma: a review of current and future therapeutic approaches[J]. Biomed Eng Online, 2021, 20(1): 1-14.
- [2] YANG C, TIAN Y, ZHAO F, et al. Bone microenvironment and osteosarcoma metastasis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 1-17.
- [3] ALIZADEH-FANALOU S, KHOSRAVI M, ALIAN F, et al. Dual role of microRNA-1297 in the suppression and progression of human malignancies[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141(1): 1-14.
- [4] MOSAPOUR A, KARAMI TEHRANI F S, ATRI M. Differential expression of miR-1297, miR-3191-5p, miR-4435, and miR-4465 in malignant and benign breast tumors[J]. Iran J Basic Med Sci, 2020, 23(8): 1045-1052.
- [5] MA Y, LI X, CHEN S, et al. MicroRNA-4458 suppresses migration and epithelial-mesenchymal transition via targeting HMGA1 in non-small-cell lung cancer cells[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11(1): 637-649.
- [6] 朱永刚, 刘果, 王含笑, 等. MRI检查对骨肉瘤的诊断效能[J]. 癌症进展, 2022, 20(17): 1829-1831.
- [7] JIANG Z Y, LIU J B, WANG X F, et al. Current status and prospects of clinical treatment of osteosarcoma[J]. Technol Cancer Res Treat, 2022, 21(1): 1-12.
- [8] MATSUOKA K, BAKIRI L, WOLFF L I, et al. Wnt signaling and Loxl2 promote aggressive osteosarcoma[J]. Cell Res, 2020, 30(10): 885-901.
- [9] GHAFOURI-FARD S, MOGHADAM M H B, SHOO-REI H, et al. The impact of non-coding RNAs on normal stem cells[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 142(1): 1-14.
- [10] SHENG B, LAI N S, YAO Y, et al. Early serum miR-1297 is an indicator of poor neurological outcome in patients with aSAH[J]. Biosci Rep, 2018, 38(6): 1-8.
- [11] LIANG L, FENG L, WEI B. microRNA-1297 involves in the progression of oral squamous cell carcinoma through PTEN[J]. Saudi J Biol Sci, 2018, 25(5): 923-927.
- [12] 齐乐, 潘英, 李素文, 等. miR-1297下调AEG-1抑制胃癌细胞增殖和侵袭机制探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(2): 93-98.
- [13] PAN X, LI H, TAN J, et al. miR-1297 suppresses osteosarcoma proliferation and aerobic glycolysis by regulating PFKFB2[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(1): 11265-11275.
- [14] JIANG P, MAO L, LEI X, et al. miR-1297 inhibits osteosarcoma cell proliferation and growth by targeting CCND2[J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(7): 3464-3478.
- [15] QIU S, ZOU L, QIU R, et al. Circular RNA circHMCU promotes breast tumorigenesis through miR-4458/PGK1 regulatory cascade[J]. Hereditas, 2023, 160(1): 1-16.
- [16] YANG X, WANG Y, PANG S, et al. LINC00665 promotes the progression of acute myeloid leukemia by regulating the miR-4458/DOCK1 pathway[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1-16.
- [17] WU M, TANG Y, HU G, et al. miR-4458 directly targets IGF1R to inhibit cell proliferation and promote apoptosis in hemangioma[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(4): 3017-3023.
- [18] ZHANG Y, SHI K, LIU H, et al. miR-4458 inhibits the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by suppressing the TGF- β signaling pathway via targeting TGFBR1[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2020, 52(5): 554-562.
- [19] 张帅, 魏巍. miRNA调控骨肉瘤肺转移的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(4): 462-465.

(收稿日期: 2023-08-04)