

新疆维吾尔族和汉族宫颈癌患者微小 RNA-143 的表达及其临床病理意义

陈艳霞 马彩玲 陈志芳 张威

【摘要】目的 探讨微小 RNA(miR)-143 在新疆维吾尔(维)族和汉族宫颈癌患者中的表达及其与临床病理特征的关系。**方法** 采用 qRT-PCR 方法检测正常宫颈及宫颈癌组织中 miR-143 的表达,分析 miR-143 在维、汉族间的差异及其与临床病理特征的关系。**结果** 与正常宫颈组比较,miR-143 在宫颈癌组中表达显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两民族人群间表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。miR-143 表达与淋巴结转移及肿瘤大小相关。有淋巴结转移的宫颈癌组,miR-143 表达明显低于无淋巴结转移的宫颈癌组($Z = -2.127, P = 0.033$);肿瘤直径 > 4 cm 的宫颈癌组 miR-143 表达明显低于肿块直径 ≤ 4 cm 的宫颈癌组($Z = -2.628, P = 0.009$)。ROC 曲线下面积(AUC)分析显示,miR-143 在不同肿块直径和淋巴结转移的宫颈癌组中,AUC 分别为 0.711 和 0.697,均 > 0.5 。评价癌肿直径的敏感度和特异度分别为 85.7% 和 62.2%;评价淋巴结转移的敏感度和特异度分别为 72.2% 和 60.4%。miR-143 表达与患者年龄、癌浸润深度、子宫旁浸润、FIGO 分期、组织类型及病理分级无关。**结论** miR-143 参与宫颈癌的发生发展,且无种族差异表达,可能成为宫颈癌诊断及病情预测的标记物。

【关键词】 宫颈癌;微小 RNA-143;临床特征;维吾尔族

Clinical significance of miR-143 expression in women with cervical cancer of Uyghur and Han ethnicities, in Xinjiang CHEN Yan-xia¹, MA Cai-ling¹, CHEN Zhi-fang¹, ZHANG Wei². 1 Department of Gynecology, 2 Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: MA Cai-ling, Email: hymcl@sina.com

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81160278, No. 81101555) and the Natural Science Foundation of Xinjiang (General Program, No. 2011211A070).

【Abstract】Objective To explore the expression of microRNA (miR)-143 and related association to clinicopathologic features of cervical cancer in both Uyghur and Han women with cervical cancer in Xinjiang. **Methods** The expression levels of miR-143 in the specimens from 34 non-tumor and 66 cervical cancer tissues, were examined by quantitative real-time PCR. Levels on the expression of miR-143 in Xinjiang Uygur women and the correlations between the expression levels of miR-143 and related clinicopathologic features of cervical cancer were analyzed. **Results** The expression levels of miR-143 were significantly lower in the tumor tissues than that in the non-tumor tissues ($P < 0.05$) but no significant difference was found between women with Uyghur or Han ethnicities. Down-regulated miR-143 expression was associated with both the tumor size and lymph node metastasis in patients with cervical cancer ($Z = -2.628, P = 0.009$ and $Z = -2.127, P = 0.033$ respectively). No significant associations were found between the expression levels of miR-143 and factors as age, depth of tumor invasion, parametrial infiltration, clinical stage, types of histology and stage of differentiation. ROC curve analysis on miR-143 expression in cervical cancer patients with different tumor sizes and lymph node metastasis; the rates on AUC were 0.711 and 0.697, both larger than 0.5, respectively. The sensitivity and specificity of evaluating tumor size were 85.7% and 62.2%. The sensitivity and specificity of lymph node metastasis were 72.2% and 60.4%. **Conclusion** It seemed that miR-143 play an important role in the processes of generation and progression of cervical cancer. However, there was no significant difference found between the different ethnic groups. The

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.011.017

基金项目:国家自然科学基金(81160278,81101555);新疆维吾尔自治区自然科学基金(2011211A070)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院妇科(陈艳霞、马彩玲、陈志芳),病理科(张威)

通信作者:马彩玲, Email: hymcl@sina.com

expression level of miR-143 might serve as a valuable adjuvant parameter for diagnosing and predicting the state of cervical cancer.

【Key words】 Cervical cancer; MicroRNA-143; Clinicopathologic features; Uygur

宫颈癌全球每年约有 52 万新发病例,其中 85% 发生在发展中国家^[1]。我国每年新发病例约 13 万^[2],占世界宫颈癌新发病例的近 1/3。新疆维吾尔(维)族妇女宫颈癌患病比例明显高于其他各民族,是汉族人群的 3~4 倍,患病率为 527/10 万,病死率居全国少数民族之首,约 15.78/10 万^[3-5]。大量生物学研究表明高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是宫颈癌的主要危险因素。但并非所有 HPV 感染者均罹患宫颈癌,且维族妇女感染 HPV 的阳性率低于文献报道^[6],提示遗传易感性可能在维族人群宫颈癌的发病过程中起着一定作用。微小 RNA(miRNAs)是近年来新发现的一类非编码的内源性单链小分子核苷酸,作为肿瘤抑制或促进因子参与肿瘤的发生过程。特异 miRNAs 表达与肿瘤患者的诊断、治疗及预后相关。miR-143 在多种肿瘤中表现异常表达,在不同肿瘤的临床特征中具有不同意义。为此本研究探讨 miR-143 在新疆维、汉族宫颈癌中的表达情况及其与临床病理特征间的关系。

对象与方法

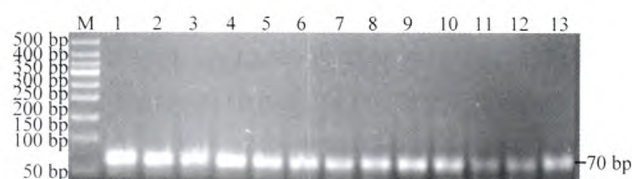
1. 临床资料:采集 2011 年 1 月至 2012 年 6 月新疆医科大学第一附属医院病理科保存的宫颈癌和正常宫颈蜡块组织共 100 例,其中宫颈癌 66 例、正常宫颈 34 例。依据 WHO 病理组织学标准,由 2 名病理科医师独立阅片。宫颈癌样本取自首次诊断、未接受放化疗的患者,按 2009 年 FIGO 分级进行临床分期,其中 51 例为广泛子宫全切+盆腔淋巴结清扫术后标本、15 例为宫颈活检标本;正常宫颈样本取自同期因子宫肌瘤行子宫全切术的患者。入组患者排除其他恶性肿瘤、妊娠及哺乳妇女。宫颈癌组维族 30 例、汉族 36 例,年龄 27~80 岁,中位年龄 49 岁;正常宫颈组维、汉族各 17 例,年龄 30~76 岁,中位年龄 47.5 岁。两组年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

2. 试剂与仪器:RNeasy FFPE Kit 为德国 QIAGEN 公司产品(No. 73504),反转录试剂盒及实时荧光定量 PCR Mix 购自美国 Thermo 公司(No. #K1622 和 #K0221),U6 及 miR-143 特异 RT 及 PCR 引物由北京中美泰和公司合成,ABI7500 荧光定量 PCR 检测仪由美国 ABI 公司生产,ND-1000 (Thermo Scientific, USA)。

3. 方法:

(1)总 RNA 提取:依照 RNeasy FFPE Kit 说明书,经过脱蜡、裂解、去除 DNA、吸附及溶解,提取蜡块组织的总 RNA,切片数量的多少和厚度均影响总 RNA 的浓度,控制切片数在 5~8 片,厚 6 μm 。检测 RNA 溶液 A_{260} 及 A_{280} 值,计算 RNA 浓度和纯度, A_{260}/A_{280} 比值为 1.8~2.0 可用于检测,1% 琼脂糖变性凝胶电泳检测 RNA 的完整性。

(2)反转录反应及实时荧光定量 PCR 反应:采用 U6RNA 作为内标,设计特异茎环引物,以 qRT-PCR 检测 miR-143 表达。反转录反应体系 20 μl : 200 ng 总 RNA、1 μl 反转录引物、加水至 12 μl ; 4 μl Buffer、1 μl RNase inhibitor、2 μl dNTP、1 μl M-MuLV 反转录酶,反应条件为:42 $^{\circ}\text{C}$ 60 min, 70 $^{\circ}\text{C}$ 5 min, -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存 cDNA。miR-143 反转录引物序列:5' -GTC GTA TCC AGT GCG TGT CGT GGA GTC GGC AAT TGC ACT GGA TAC GAC TGA GCT A-3', U6 以 Oligo(dT)(0.5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$)进行反转录反应。以 25 μl 反应体系进行实时荧光定量 PCR。反应体系包括 3 μl RT 产物、2 \times SYBR Green I Master mix 12.5 μl 、正反向引物各 1 μl 及 7.5 μl 水。miR-143 PCR 引物序列:正向,5' -AGT GCG TGT CGT GGA GT-3'; 反向,5' -GCC TGA GAT GAA GCA CTGT-3'; U6 PCR 引物序列:正向,5' -CTC GCT TCG GCA GCA CA-3', 反向,5' -ACG CTT CAC GAA TTT TGC GT-3'。PCR 条件为 95 $^{\circ}\text{C}$ 3 min 后, 95 $^{\circ}\text{C}$ 10 s、56.4 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 40 个循环, 65 $^{\circ}\text{C}$ 10 s, 61 个循环。每个标本设 3 个复孔,设阴性对照。PCR 产物经 2.5% 琼脂糖凝胶电泳分析,目的基因为 70 bp(图 1)。记录每个反应管中的荧光信号到达设定的阈值时所经历的循环数即 C_t 值,采用定量 PCR 中的相对定量法,以汉族正常宫颈组 miR-143 表达为对照,计算 $\Delta\Delta C_t = (C_{t_{\text{miR-143}}} - C_{t_{\text{U6}}})_{\text{宫颈癌组或维族正常宫颈组}} - (\text{平均 } C_{t_{\text{miR-143}}} - \text{平均 } C_{t_{\text{U6}}})_{\text{汉族正常宫颈组}}$,以 $N = 2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示 miR-143 的表达水平^[7]。



注: M: Marker; 1~6: 正常宫颈组织样本; 7~13: 宫颈组织样本

图 1 PCR 扩增 miR-143 基因

4. 统计学分析: miR-143 的相对表达量以中位数和四分位数间距表示。采用 SPSS 17.0 统计软件非参数秩和检验进行统计处理。两组间差异表达分析采用 Mann-Whitney (M-W) *u* 检验, 三组间差异表达分析采用 Kruskal-Wallis (K-W) *h* 检验, 取 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. miR-143 在维、汉族宫颈病变组织中的表达: 汉族患者中, 与正常宫颈组比较, miR-143 在宫颈癌组中表达显著下调, 表达量为 0.472 (0.252 ~ 1.454), 差异有统计学意义 ($Z = -2.058, P = 0.039$); 维族患者中, 与正常宫颈组比较, miR-143 在宫颈癌组中表达下调, 分别是 0.908 (0.395 ~ 1.429) 和 0.287 (0.145 ~ 0.909), 差异有统计学意义 ($Z = -2.148, P = 0.032$)。但维、汉民族间正常宫颈组及宫颈癌组 miR-143 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 miR-143 在维、汉族宫颈病变组织中的表达

民族	正常宫颈组	宫颈癌组	Z 值	P 值
汉	1.000(0.506 ~ 1.431)	0.472(0.252 ~ 1.454)	-2.058	0.039
维	0.908(0.395 ~ 1.429)	0.287(0.145 ~ 0.909)	-2.148	0.032
Z 值	-0.258	-1.088	-	-
P 值	0.796	0.276	-	-

2. miR-143 表达与宫颈癌临床病理因素的相关性分析: miR-143 的表达与肿块直径大小和淋巴结转移状态相关 ($P < 0.05$)。宫颈癌组有淋巴结转移的患者其 miR-143 表达明显低于无淋巴结转移者, 分别为 0.707 (0.215 ~ 1.497) 和 0.141 (0.059 ~ 0.286), 差异有统计学意义 ($Z = -2.127, P = 0.033$); 宫颈癌组肿块直径 > 4 cm 的患者其 miR-143 表达明显低于肿块直径 ≤ 4 cm 者, 分别为 0.134 (0.054 ~ 0.408) 和 0.532 (0.139 ~ 1.455), 差异有统计学意义 ($Z = -2.628, P = 0.009$)。miR-143 表达与患者年龄、癌浸润深度、宫旁浸润、FIGO 分期、组织类型及病理分级无关 ($P > 0.05$)。见表 2。

3. ROC 曲线分析: 由于 miR-143 表达与癌直径、淋巴结转移状态相关, 故用 ROC 曲线分析 miR-143 评价宫颈癌肿块直径及淋巴结转移的特异度和敏感度。比较肿块直径 > 4 cm 和肿块直径 ≤ 4 cm 的曲线下面积 (AUC) 为 0.711 (95% CI: 0.575 ~ 0.847, $P = 0.009$); 比较淋巴结有无转移的 AUC 为 0.697 (95% CI: 0.556 ~ 0.838, $P = 0.033$)。两者的 AUC 均 > 0.5 (图 2)。以 miR-143 相对表达量 0.314 作为评价临界值, 区分癌肿直径的敏感度和特异度

表 2 miR-143 表达与宫颈癌临床病理因素的相关性

临床特征	例数	miR-143 的表达	Z 值	P 值
年龄 (岁)			-0.123	0.902
<49	29	0.310(0.163 ~ 1.380)		
≥ 49	37	0.307(0.115 ~ 1.050)		
肿瘤直径 (cm)			-2.628	0.009
≤ 4	48	0.532(0.139 ~ 1.455)		
> 4	18	0.134(0.054 ~ 0.408)		
病理分级			2.542	0.281*
高分化	21	0.148(0.053 ~ 0.635)		
中分化	26	0.381(0.130 ~ 0.930)		
低分化	19	0.367(0.156 ~ 1.380)		
临床分期			1.435	0.488*
I	14	0.580(0.214 ~ 1.294)		
II	37	0.293(0.091 ~ 0.812)		
III ~ IV	15	0.310(0.087 ~ 1.251)		
病理类型			-1.392	0.164
鳞癌	57	0.293(0.171 ~ 1.083)		
腺癌	9	0.812(0.264 ~ 1.235)		
浸润肌层深度			-1.376	0.169
$< 1/2$	26	0.309(0.150 ~ 1.416)		
$\geq 1/2$	25	0.268(0.149 ~ 0.812)		
宫旁旁浸润			-0.936	0.349
无	33	0.280(0.102 ~ 0.707)		
有	18	0.258(0.105 ~ 0.569)		
淋巴转移			-2.127	0.033
无	37	0.707(0.215 ~ 1.497)		
有	14	0.141(0.059 ~ 0.286)		

注: *为 K-W *h* 检验, 检验统计量为 χ^2

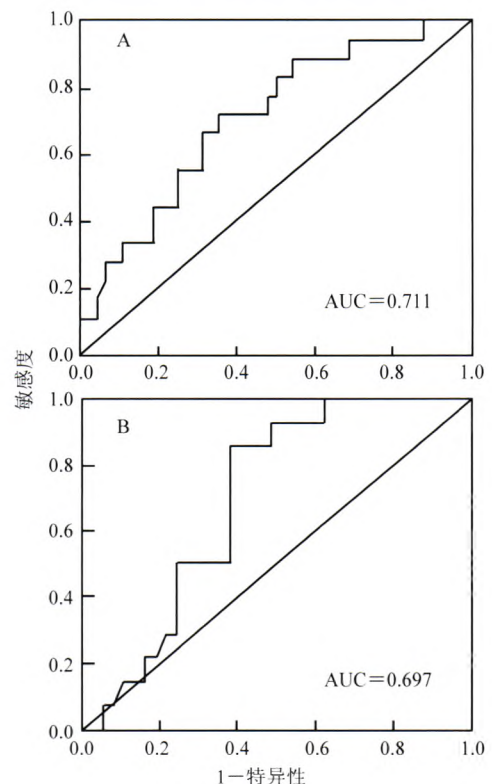


图 2 宫颈癌患者癌肿大小(A)和淋巴结转移(B) miR-143 表达的 ROC 曲线分析

分别为 85.7% 和 62.2%；以 miR-143 相对表达量 0.308 作为评价临界值，区分淋巴结转移的敏感度和特异度分别为 72.2% 和 60.4%。

讨 论

miRNAs 能够识别特定的目标 mRNA，在转录后水平通过促进 mRNA 降解或（和）抑制翻译过程而负调控靶基因的表达。miR-143 定位于人类第 5 号染色体长臂 3 区 2 带（5q32），在多种肿瘤中表达降低，包括结直肠癌、乳腺癌、膀胱癌等，通过调控不同的靶基因而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移，并促进细胞凋亡、增加抗肿瘤药物的敏感性，发挥类似于抑癌基因的作用。miR-143 通过下调己糖激酶 2（HK2）抑制肿瘤细胞的糖代谢^[8]，其他的靶标有抗凋亡基因 Bcl-2^[9,10]、癌基因 MLL-AF4^[11] 和 Ras^[12] 等。

本研究结果显示 miR-143 在宫颈癌组织中表达下调，与 Lui 等^[13] 研究结果一致。Zhang 等^[14] 报道 miR-143 在肝癌中表达上调，Akagi 等^[15] 研究显示 miR-143 在食管癌中表达上调，在宫颈癌中未见 miR-143 表达上调的报道。抑癌基因 P53 通过影响成熟 miRNAs 的合成正调控 miR-143 表达。癌基因 MDM2 是 miR-143 靶基因之一，其产物是一种锌指蛋白，能够结合 P53 蛋白和使 P53 的转录调节功能失活，形成 miR-143-MDM2-P53 反馈环结构，在人鳞状上皮中 miR-143 低表达或缺失导致反馈环结构失调使细胞抗凋亡能力增强而发生恶性转化^[16]。miR-143 亦可通过调控细胞周期蛋白促进细胞凋亡^[17]。在宫颈癌细胞 HeLa 中上调 miR-143 的表达后细胞增殖活性明显抑制^[18]。应用 miR-143 分子样功能的拟似物将是一些肿瘤治疗的新方向。本研究结果表明 miR-143 的表达无维、汉民族差异，说明新疆维族人群宫颈癌高发可能与 miR-143 表达无关，提示在肿瘤中 miR-143 表达无种族差异。Meta 分析表明，miR-146a 的多态性与种族相关^[19]，新疆维族人群是否存在 miR-143 基因多态性，需要进一步研究。

Akao 等^[20] 指出在结直肠癌中 miR-143 表达与淋巴结转移等临床病理因素不相关。本研究结果表明在宫颈癌中有相关关系，并与在食管癌中所得结果一致^[21,22]。Huang 等^[23] 用同样方法检测 44 例宫颈小细胞癌组织中 miR-143 的表达，其中 14 例有淋巴结转移（31.81%），比较淋巴结转移的 AUC 为 0.773。本研究中 51 例行广泛子宫全切除及盆腔淋

巴结清扫术患者中，15 例有淋巴结转移（29.41%），评价淋巴结转移的 AUC 为 0.697，敏感度和特异度分别为 72.2% 和 60.4%。Luo 等^[24] 检测 60 例宫颈鳞癌和腺癌组织，认为 miR-497 与宫颈癌淋巴结转移相关，但未行 ROC 曲线分析 miR-497 评价淋巴结转移的效能。淋巴结转移是肿瘤患者诊断、治疗及预后判断的重要因素，术前对淋巴结转移的诊断只能依靠高水平的核磁检查，这在实际工作中很难满足临床的需要，从而影响宫颈癌治疗方法的选择，并影响治疗效果及预后。miR-143 可能成为辅助判断宫颈癌淋巴结转移状态的指标之一。

本研究结果还显示 miR-143 的表达与肿瘤直径相关。宫颈癌组肿块直径 >4 cm 者其 miR-143 表达明显低于肿块直径 ≤4 cm 者。以往研究也显示，肿瘤最大直径 >5 cm 的结直肠癌中 miR-143 的表达水平低于最大直径 <5 cm 者^[25]。本研究中，以肿瘤直径 4 cm 为界（FIGO 分级 I_{B1} 与 I_{B2}），腺癌患者例数较少（9 例），未做分层分析，但与鳞癌比较，miR-143 表达的差异无统计学意义（ $P=0.164$ ）。Akao 等^[26] 研究表明 miR-143 表达增高对鳞癌与腺癌细胞增殖活性均存在负性调节作用。本研究中 51 例（77.27%）患者癌肿直径参照手术后病理报告结果，其中 10 例（15.15%）为初诊时妇科检查的判断，5 例（7.58%）为核磁检查报告，miR-143 评价癌肿直径的敏感度和特异度分别为 85.7% 和 62.2%。外生性宫颈癌肿块自行脱落或内生性宫颈癌肿块直径不能完全明确，可能降低临床分期并影响个体化治疗。本研究结果未显示 miR-143 的表达与患者年龄、肿瘤分期、病理分级、宫颈旁浸润及浸润深度相关。

综上所述，本研究结果显示 miR-143 在宫颈癌组织中表达明显下调，与宫颈癌肿块直径及淋巴结转移明显相关，且其表达在维、汉民族间无差异，miR-143 可能成为宫颈癌诊断及病情预测的标记物。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Lian LJ. *Gynecologic oncology*. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1996: 227. (in Chinese)
连丽娟. 妇科肿瘤学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 227.
- [3] Peng YH, Suzuke L, Zhou K, et al. The carcinoma of cervix 4505 examples clinical analyze. *Chin J Obstet Gynecol*, 2003, 38(12): 764-765. (in Chinese)
彭玉华, 拉莱·苏祖克, 周康, 等. 宫颈癌 4505 例临床分析. 中

- 华妇产科杂志,2003,38(12):764-765.
- [4] Jiang SQ, Wang T, Shi SA, et al. An epidemiological study on cervical cancer in Cele county of Xinjiang, China. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2006, 20(5): 379-381. (in Chinese)
姜淑清, 王涛, 士送爱, 等. 新疆策勒县宫颈癌的流行病学调查研究. *中国实用妇科与产科杂志*, 2006, 20(5): 379-381.
- [5] Suzuke L, Amy EN, Aili M, et al. Detection of human papillomavirus DNA in cervical squamous cell carcinoma in Xinjiang Uygur women. *Chin J Obstet Gynecol*, 1997, 32(7): 405-408. (in Chinese)
拉莱·苏祖克, Amy EN, 买买提·艾力, 等. 新疆维吾尔族妇女子宫颈癌活检组织中人类乳头瘤病毒DNA的检测. *中华妇产科杂志*, 1997, 32(7): 405-408.
- [6] Ablimit T, Turgan M, Abliz G, et al. Study on the distribution of HPV subtypes in Uygur people living in the Karsay township, Moyu county, Xinjiang. *Chin J Epidemiol*, 2011, 32(5): 477-480. (in Chinese)
唐努尔·阿布力米提, 穆也沙尔·吐尔干, 古扎丽努尔·阿不力孜, 等. 新疆宫颈癌高发区维吾尔族人乳头瘤病毒亚型的研究. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(5): 477-480.
- [7] Kenneth JL, Thomas DS. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. *Methods*, 2001, 25(4): 402-408.
- [8] Peschiaroli A, Giacobbe A, Formosa A, et al. miR-143 regulates hexokinase 2 expression in cancer cells. *Oncogene*, 2013, 32(6): 797-802.
- [9] Zhang H, Cai XB, Wang Y, et al. microRNA-143 down-regulated in osteosarcoma promotes apoptosis and suppresses tumorigenicity by targeting Bcl-2. *Oncol Rep*, 2010, 24(5): 1363-1369.
- [10] Liu L, Yu X, Guo X, et al. miR-143 is down regulated in cervical cancer and promotes apoptosis and inhibits tumor formation by targeting Bcl-2. *Mol Med Rep*, 2012, 5(3): 753-760.
- [11] Dou L, Zheng D, Li J, et al. Methylation-mediated repression of microRNA-143 enhances MLL-AF4 oncogene expression. *Oncogene*, 2012, 31(4): 507-517.
- [12] Kent OA, Chivukula RR, Mullendore M, et al. Repression of the miR-143/145 cluster by oncogenic Ras initiates a tumor-promoting feed-forward pathway. *Genes Dev*, 2010, 24(24): 2754-2759.
- [13] Lui WO, Pourmand N, Patterson BK, et al. Patterns of known and novel small RNAs in human cervical cancer. *Cancer Res*, 2007, 67(13): 6031-6043.
- [14] Zhang X, Liu S, Hu T, et al. Up-regulated microRNA-143 transcribed by nuclear factor kappa B enhances hepatocarcinoma metastasis by repressing fibronectin expression. *Hepatology*, 2009, 50(2): 490-499.
- [15] Akagi I, Miyashita M, Ishibashi O, et al. Relationship between altered expression levels of MIR21, MIR143, MIR145, and MIR205 and clinicopathologic features of esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*, 2011, 24(7): 523-530.
- [16] Zhang J, Sun Q, Zhang Z, et al. Loss of micro RNA-143/145 disturbs cellular growth and apoptosis of human epithelial cancers by impairing the MDM2-p53 feedback loop. *Oncogene*, 2013, 32(1): 61-69.
- [17] Lai VK, Ashraf M, Jiang S, et al. MicroRNA-143 is a critical regulator of cell cycle activity in stem cells with co-overexpression of Akt and angiotensin-1 via transcriptional regulation of Erk5/cyclin D1 signaling. *Cell Cycle*, 2012, 11(4): 767-777.
- [18] Wang X, Tang S, Le SY, et al. Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical cancer is required for cancer cell growth. *PLoS One*, 2008, 3(7): e2557.
- [19] Wang JB, Wang QW, Liu H. The association of miR-146a rs2910164 and miR-196a2 rs11614913 polymorphisms with cancer risk: a meta-analysis of 32 studies. *Mutagenesis*, 2012, 27(6): 779-788.
- [20] Akao Y, Nakagawa Y, Hirata I, et al. Role of anti-oncomirs miR-143 and -145 in human colorectal Tumors. *Cancer Gene Ther*, 2010, 17(6): 398-408.
- [21] Liu R, Liao J, Yang M, et al. The cluster of miR-143 and miR-145 affects the risk for esophageal squamous cell carcinoma through co-regulating fascin homolog 1. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33987.
- [22] Yang N, Long M, Wang LG, et al. MicroRNA-143 functions as a tumor suppressor in human esophageal squamous cell carcinoma. *Gene*, 2013, 517(2): 197-204.
- [23] Huang L, Lin JX, Yu YH, et al. Downregulation of six microRNAs is associated with advanced stage, lymph node metastasis and poor prognosis in small cell carcinoma of the cervix. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33762.
- [24] Luo M, Shen D, Zhou X, et al. MicroRNA-497 is a potential prognostic marker in human cervical cancer and functions as a tumor suppressor by targeting the insulin-like growth factor 1 receptor. *Surgery*, 2013, 153(6): 836-847.
- [25] Slaby O, Svoboda M, Fabian P, et al. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology*, 2007, 72(5-6): 397-402.
- [26] Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. MicroRNAs 143 and 145 are possible common onco-microRNAs in human cancers. *Oncol Rep*, 2006, 16(4): 845-850.

(收稿日期:2013-04-27)

(本文编辑:张林东)