

miR-1294在胃癌中表达的临床意义及其对胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响

蔡惠美¹, 林 晖^{1*}, 曹文瑜¹, 欧希龙², 孙 娟¹, 黄钰钿³, 方跃华⁴

¹福建医科大学附属福州市第一医院消化内科, 福建 福州

²东南大学附属中大医院消化科, 江苏 南京

³福建医科大学附属福州市第一医院病理科, 福建 福州

⁴福建医科大学附属福州市第一医院检验科, 福建 福州

Email: *hui_lin12@163.com

收稿日期: 2020年11月21日; 录用日期: 2020年12月15日; 发布日期: 2020年12月22日

摘 要

目的: 探讨miR-1294在胃癌中表达的预后价值, 及其对胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响。方法: 通过实时荧光定量PCR (qRT-PCR)检测miR-1294在胃癌组织及癌旁正常组织中的表达情况, 分析其与患者临床病理特征的关系, 并利用Kaplan-Meier生存曲线和Cox回归分析对其在胃癌中的预后价值进行评估。在胃癌细胞中, 通过MTT和Transwell实验检测miR-1294表达量对癌细胞生命活动的影响。结果: 胃癌组织中miR-1294的表达水平显著低于癌旁正常组织($P < 0.05$), 且与肿瘤组织分化程度、淋巴结转移及TNM分期均显著相关($P < 0.05$)。miR-1294低表达患者的总体生存率较差(log-rank $P < 0.01$)。多因素Cox分析表明, miR-1294是胃癌的独立预后因子。MTT和Transwell检测显示, 胃癌细胞增殖、侵袭和迁移能力在miR-1294干扰组中较对照组显著增加($P < 0.01$)。结论: 低表达miR-1294促进胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移, 与胃癌的不良预后相关。

关键词

miR-1294, 预后, 增殖, 侵袭, 迁移, 胃癌

Clinical Significance of miR-1294 Expression in Gastric Cancer and Its Effect on Proliferation, Invasion and Migration of Gastric Cancer Cells

Huimei Cai¹, Hui Lin^{1*}, Wenyu Cao¹, Xilong Ou², Juan Sun¹, Yudian Huang³, Yuehua Fang⁴

*通讯作者。

文章引用: 蔡惠美, 林晖, 曹文瑜, 欧希龙, 孙娟, 黄钰钿, 方跃华. miR-1294 在胃癌中表达的临床意义及其对胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. 临床医学进展, 2020, 10(12): 3060-3068. DOI: 10.12677/acm.2020.1012459

¹Department of Gastroenterology, Fuzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou Fujian

²Department of Gastroenterology, Zhongda Hospital Southeast University, Nanjing Jiangsu

³Department of Pathology, Fuzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou Fujian

⁴Department of Clinical Laboratory, Fuzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou Fujian

Email: *hui_lin12@163.com

Received: Nov. 21st, 2020; accepted: Dec. 15th, 2020; published: Dec. 22nd, 2020

Abstract

Aims: To explore the prognostic value of miR-1294 expression in gastric cancer patients and investigate the effect of miR-1294 on cancer cell proliferation, invasion and migration. **Method:** The expression of miR-1294 was detected by quantitative real-time PCR (qRT-PCR), and the relevance of miR-1294 to the clinicopathological feature was further analyzed. The prognostic value of miR-1294 was evaluated using Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression assay. Effects of miR-1294 expression on cell biological behaviors of gastric cancer cells were analyzed using MTT and Transwell analysis. **Results:** The miR-1294 expression in gastric cancer tissues was significantly lower than that in the adjacent normal ones ($P < 0.05$), which was significantly related to the tumor differentiation, lymph node metastases and TNM stage ($P < 0.05$). The gastric cancer patients with lower miR-1294 expression had poor overall survival compared with those with higher miR-1294 expression (log-rank $P < 0.01$). According to the Cox analysis, the miR-1294 expression was identified as an independent prognostic factor for gastric cancer. MTT and Transwell assay showed that the cell proliferation, invasion and migration in the miR-1294 interference group were significantly promoted compared with corresponding controls ($P < 0.01$). **Conclusion:** Down regulated miR-1294 expression promotes the proliferation, invasion and migration of gastric cancer cells, which is associated with poor prognosis of gastric cancer.

Keywords

miR-1294, Prognosis, Proliferation, Invasion, Migration, Gastric Cancer

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是一种常见的恶性肿瘤疾病,严重影响患者的生命健康。在我国,胃癌的发病率和死亡率都较高,而且近年来,其发病时间有年轻化趋势[1]。胃癌的侵袭性较高,且发病多比较隐匿,很多患者在初次确诊时已经发现远处转移,错过了手术治疗的最佳时机,是胃癌患者高死亡率的主要原因[2] [3]。外科手术是目前最有效的胃癌治疗策略,随着医学技术的发展,胃癌的诊断和治疗有所改善,但是患者的预后仍较差,尤其是有远处转移的患者[4] [5]。因此,研究更多有效的肿瘤防治手段,改善患者预后状况,对于提高胃癌患者的生存率及术后疗效意义重大。

MicroRNA (miRNA)是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子[6] [7]。大量研究已经证实[8],许多 miRNA 通过调控原癌或抑癌基因的表达,对肿瘤细胞的生物学行为进行调控。miRNA 的异常表达与多种人类恶性肿瘤的发生、发展密切相关[9]。近来有研究表明,miR-1294 在

食管鳞状细胞癌、卵巢癌、胶质瘤等肿瘤中存在差异性表达现象[10] [11] [12]。同时, Shi 等人[13]研究报道称, miR-1294 在胃癌细胞中的表达水平显著降低, 但目前对其与临床意义及对生物学功能的相关研究甚少。

本研究通过分析比较 miR-1294 在胃癌组织及癌旁组织中的表达情况及其对胃癌细胞生命活动的影响, 旨在探讨 miR-1294 表达的预后价值及其在肿瘤进展中的生物学功能。

2. 材料与方法

2.1. 一般资料

收集 2006 年 10 月至 2010 年 10 月在福州市第一医院收治的 121 例胃癌患者的肿瘤组织及癌旁正常组织的标本。根据 UICC 的临床标准, 所有标本均取得至少 2 名病理学专家明确的病理诊断。所有患者术前均未接受其他抗癌治疗, 且临床资料完整。本研究经福州市第一医院伦理委员会的批准, 所有患者均知情同意。对患者进行为期 5 年的术后随访, 记录患者的生存情况及临床病理学资料。

2.2. 细胞培养与转染

人胃癌细胞系(SGC-7901, MGC-803, HGC-27, AGS)和正常胃粘膜细胞系(GES-1)购于中国上海细胞研究所。细胞系用含有 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养基培养, 在 37℃, 5% CO₂ 培养箱中进行。细胞培养至对数生长期后, 进行细胞转染实验。转染载体为: miR-1294 mimic (miR-1294 模拟物)和 miR-1294 inhibitor (miR-1294 抑制物)以及对应的阴性对照(mimic NC 和 inhibitor NC)。细胞转染实验使用 Lipofectamine 2000 (Invitrogen, 美国)完成。

2.3. RNA 提取及实时荧光定量 PCR (qRT-PCR)

使用 TRIzol 试剂(Invitrogen, 美国)对胃癌组织和细胞中的总 RNA 进行提取, 使用反转录试剂盒 (TaKaRa, 美国)将 RNA 反转录成单链 cDNA, 并保存于-20℃备用。以 U6 为内参, 使用 qRT-PCR 检测组织和细胞中 miR-1294 的表达量, 采用 SYBR Premix Ex Taq™ 试剂盒(购自美国 Biosystems 公司)以及 Applied Biosystems 7500 Sequence 检测系统进行分析检测。PCR 反应条件为: 94℃ 预变性 5 min, 然后 94℃ 变性 40 s, 60℃ 退火 1 min, 72℃ 延伸 10 min, 进行 40 个循环。反应结束后, 使用 2^{-ΔΔCt} 方法对 miR-1294 的相对表达量进行计算。引物序列如下: miR-1294 forward, 5'-TGTGAGGTTGGCATTGTTGTCTGT-3', reverse, 5'-GTGCAGGGTCCGAGGTATTC-3'; U6 forward, 5'-GCTTCGGCAGCACATATACT-3', reverse, 5'-GTGCAGGGTCCGAGGTATTC-3'。

2.4. MTT 法检测细胞增殖能力

将对数生长期的各组细胞接种于 96 孔细胞培养板, 使细胞浓度为 5×10^3 /mL, 放置于 37℃, 5% CO₂ 培养箱中培养 3 天, 每 24 h 向培养孔中加入 20 μL MTT 溶液(浓度为 5 g/L), 并继续培养 4 h。培养结束后, 吸出上清液, 向每孔再加入 150 μl DMSO, 水平震荡 10 分钟, 避光下进行。最后使用酶标仪检测培养物在 490 nm 处的吸光度值, 用来评估细胞的增殖能力。

2.5. Transwell 方法检测细胞转移和侵袭能力

使用 Transwell 法检测胃癌细胞的迁移和侵袭能力。在细胞迁移实验中, 将细胞接种于 Transwell 上室, 而细胞侵袭实验则是将细胞接种于预先包被基质胶的 Transwell 上室。上室均使用无血清培养基填充, 下室使用含有 10%血清的培养基填充。接种稳定转染的细胞(细胞密度为 2×10^5 /mL)于上室, 并置于 37℃, 5% CO₂ 培养箱, 经过 48 h 孵育后, 将下室中的细胞进行甲醇固定, 结晶紫染色, 显微镜下计数细胞量,

评估细胞的转移和侵袭能力。

2.6. 统计学分析

使用 SPSS 19.0 和 GraphPad Prism 5.0 软件进行数据处理。使用 Student's *t* test 或方差分析对组间差异进行比较。miR-1294 表达量与患者临床病理特征之间的关系使用卡方检验分析, Kaplan-Meier 法和 log-rank 检验对患者的生存率进行分析。多因素 Cox 回归分析对 miR-1294 在胃癌中的预后价值进行评估。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. miR-1294 在胃癌组织和细胞中的表达水平

通过 qRT-PCR 对胃癌组织和细胞中 miR-1294 的表达水平分别进行检测, 结果显示, miR-1294 在胃癌组织中的表达水平显著低于癌旁正常组织, 且差异显著($P < 0.001$, 图 1(A))。此外, 所检测四种胃癌细胞系中的 miR-1294 的表达水平均显著低于正常胃粘膜细胞系($P < 0.001$, 图 1(B))。

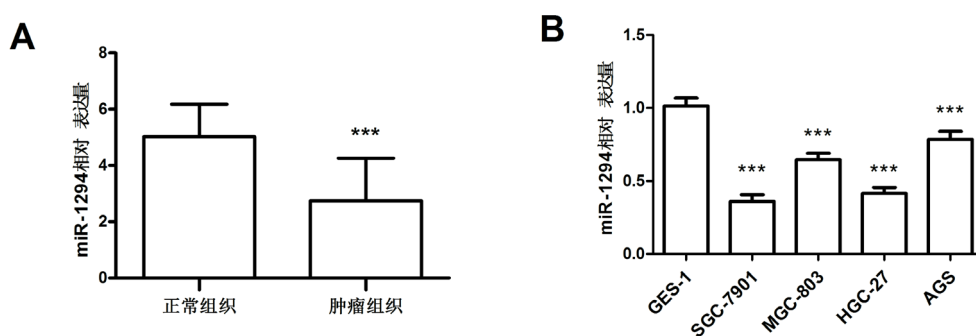


Figure 1. Relative expression of miR-1294 in gastric cancer tissues and cells (** $P < 0.001$)

图 1. miR-1294 在胃癌组织和细胞中的相对表达量(** $P < 0.001$)

3.2. miR-1294 表达量与癌症患者临床病理特征之间的关系

进一步对 miR-1294 表达量与胃癌患者临床病理特征之间的关系进行了分析。根据患者胃癌组织中 miR-1294 的平均表达量进行了分组: miR-1294 高表达组($n = 52$)和 miR-1294 低表达组($n = 69$)。结果显示, miR-1294 表达量与 TNM 分期、肿瘤组织分化程度及淋巴结转移均显著相关($P < 0.05$), 而与患者年龄和性别无显著相关性($P > 0.05$), 见表 1。

Table 1. Relationship between miR-1294 expression and clinicopathological features of gastric cancer patients

表 1. miR-1294 表达量与胃癌患者临床病理特征的关系

特征	例数 $n = 121$	miR-1294 表达量		<i>P</i> 值
		低表达($n = 69$)	高表达($n = 52$)	
年龄(岁)				
≤50	45	28	17	0.374
>50	76	41	35	
性别				
男	67	37	30	0.656
女	54	32	22	

Continued

TNM 分期				
I-II	54	24	30	0.012*
III-IV	67	45	22	
组织分化程度				
中高分化	68	47	21	0.002*
低分化/未分化	53	22	31	
淋巴结转移				
阴性	57	26	31	0.017*
阳性	64	43	21	

注: * $P < 0.05$ 。

3.3. miR-1294 在癌症患者中的预后价值

对 121 名胃癌患者进行术后 5 年随访, 并根据其生存情况及 miR-1294 的表达量绘制生存曲线(图 2), 发现 miR-1294 低表达的胃癌患者较高表达患者总体生存率更差, 且该差异具有统计学意义(log-rank $P < 0.01$)。

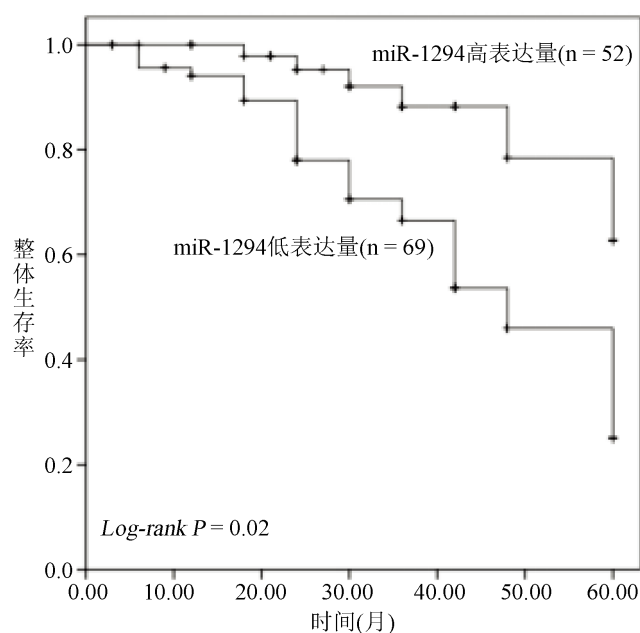


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves for gastric cancer patients with different miR-1294 expression

图 2. 不同 miR-1294 表达量的胃癌患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

本研究进一步进行了多因素 Cox 回归分析, 探讨 miR-1294 及其他临床病理特征指标对胃癌患者生存率的独立影响。结果显示, miR-1294 是胃癌的独立预后因子(表 2)。

3.4. miR-1294 对胃癌细胞生命活动的影响

以 SGC-7901, HGC-27 两个胃癌细胞系为研究对象, 对 miR-1294 在胃癌发展过程中的生物学功能

进行了研究。两个胃癌细胞系分别转染 miR-1294 模拟物和抑制物(图 3(A)), qRT-PCR 结果显示, 转染模拟物组的 miR-1294 表达量显著增加($P < 0.001$), 而转染抑制物组的 miR-1294 表达量则显著降低($P < 0.05$)。

Table 2. Multivariate Cox analysis for miR-1294 expression in gastric cancer patients

表 2. 胃癌患者 miR-1294 表达量的多因素 Cox 分析

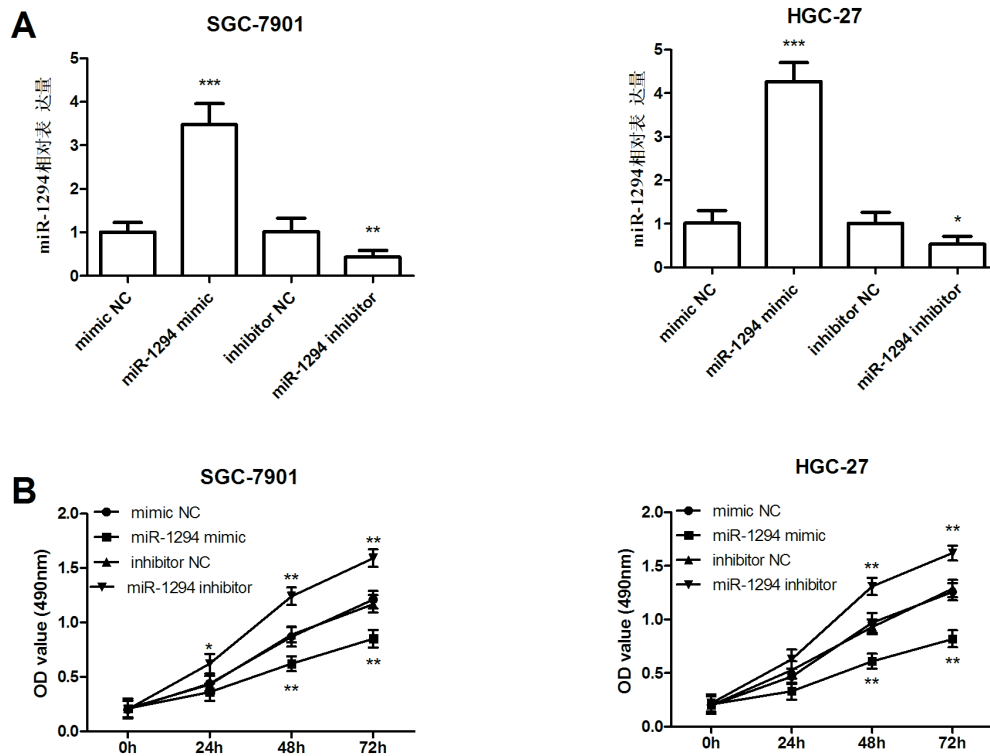
指标	多因素分析		
	HR	95% CI	P 值
miR-1294	2.668	1.084~6.569	0.033*
年龄	1.353	0.694~2.641	0.375
性别	1.148	0.559~2.356	0.707
TNM 分期	2.033	0.973~4.248	0.059
组织分化	1.223	0.593~2.522	0.586
淋巴结转移	1.273	0.625~2.591	0.506

注: * $P < 0.05$ 。

对转染后胃癌细胞的增殖能力进行检测, 结果显示 miR-1294 模拟物组(miR-1294 mimic)细胞增殖能力显著降低, 而 miR-1294 inhibitor 组细胞增殖能力显著增加($P < 0.05$, 图 3(B))。

进一步利用 Transwell 侵袭实验对细胞转染后的胃癌细胞的迁移和侵袭能力进行了检测, 结果显示, miR-1294 mimic 组癌细胞迁移和侵袭能力显著降低, 而 miR-1294 inhibitor 组癌细胞迁移和侵袭能力显著上升($P < 0.05$, 图 3(C), 图 3(D))。

结果表明, miR-1294 对胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭具有抑制作用。



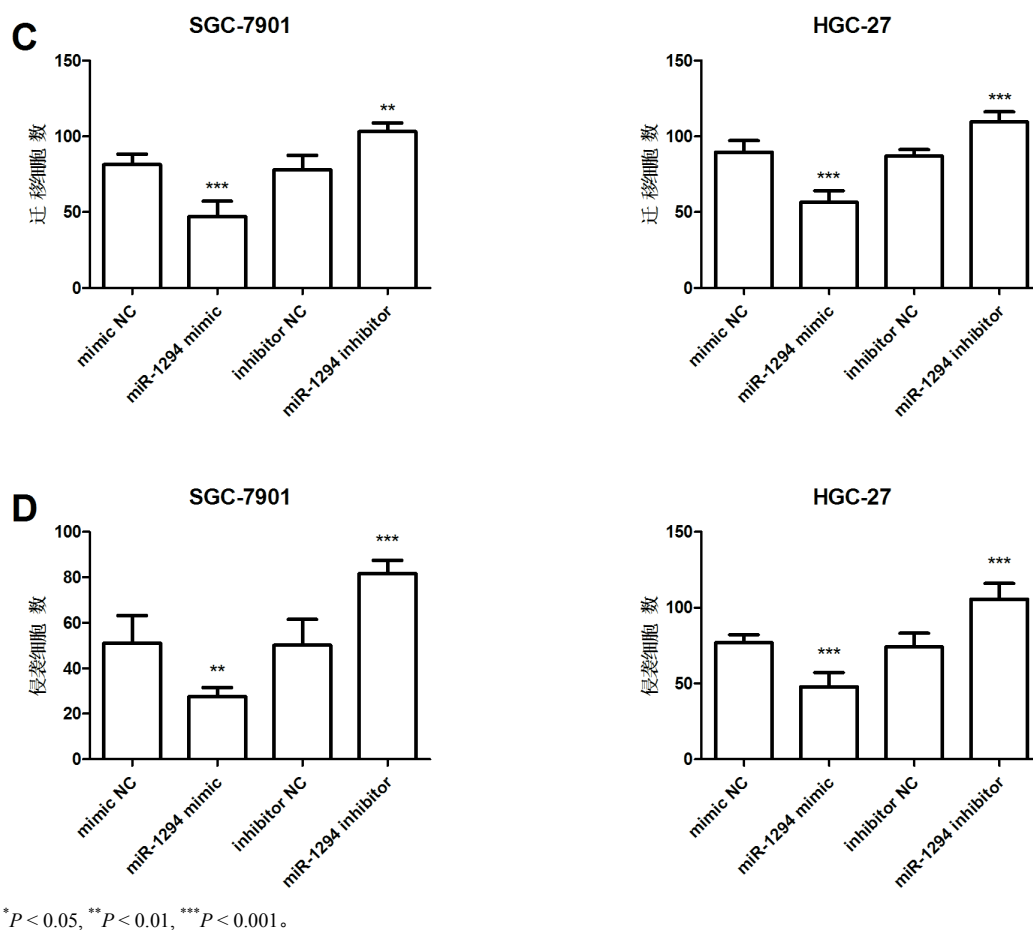


Figure 3. Effects of miR-1294 expression on gastric cancer cell proliferation, migration and invasion
图 3. miR-1294 表达量对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响

4. 讨论

胃癌是一种发病率较高的恶性肿瘤，具有诊断率低及复发风险高的特点。侵袭和转移是肿瘤恶性转变的一个重要标志，是影响胃癌患者预后的主要原因[14]。癌细胞的迁移和侵袭是一个复杂的生物学过程，由多种因素综合调控[15][16][17]。近期的研究发现，一些参与肿瘤进展的分子可以作为生物标记，用于癌症的诊断和预后[18][19]。越来越多的研究证明 miRNA 在肿瘤的侵袭和转移过程中发挥着重要的作用，其在各种恶性肿瘤中的临床意义备受关注[20]。本研究通过临床分析和细胞实验，旨在探索 miR-1294 在胃癌中的表达水平、预后价值及其在肿瘤进展中的生物学功能，为胃癌的治疗提供新的研究思路。

MiRNA 是一类内生的、长度约 20~24 个核苷酸的小 RNA。MiRNA 通过作用于靶基因调节其表达，进而参与生命活动的调控。据推测，miRNA 调节着人类三分之一的基因。迄今为止，多种 miRNAs 已被报道与癌症的发生、发展及预后密切相关，因此，miRNA 有望成为肿瘤诊断和预后的新的标志物或分子指标[21][22]。MiRNA-1294 是 miRNAs 的一员，已有报道显示 miRNA-1294 在多种癌细胞中存在差异性表达。Wang 等人报道，miRNA-1294 通过靶向 c-Myc 抑制口腔鳞状细胞癌的生长[23]。Liu 等人也称，低表达 miRNA-1294 与食管鳞状细胞癌的不良预后显著相关[10]。目前 miRNA-1294 与胃癌的相关研究并不多。Shi 等人发现[13]，miR-1294 在胃癌细胞中的表达水平显著降低，miR-1294 可能是胃癌的一个预后因子。

本研究对 121 例胃癌患者胃癌组织中及癌旁正常组织中的 miR-1294 表达水平进行了检测,结果证实,胃癌组织中 miR-1294 的表达水平显著低于癌旁正常组织,miR-1294 可能发挥了抑癌基因的作用,与 Shi 等人的研究结果一致[13]。此外,miR-1294 表达量与肿瘤组织分化程度及淋巴结转移、TNM 分期均显著相关,说明 miR-1294 可能参与了胃癌的发展过程。为了进一步分析 miR-1294 潜在的临床意义,本研究通过建立生存曲线及多因素 Cox 回归分析证实,miR-1294 是胃癌的独立预后因子。miR-1294 的预后价值在其它癌症中已有报道。例如,在口腔鳞状细胞癌中,癌细胞中的 miR-1294 表达水平显著降低,过表达 miR-1294 可抑制癌细胞的增殖和迁移[23]。胶质瘤中同样发现低表达的 miR-1294,miR-1294 抑制肿瘤细胞的增殖,提高其化学敏感性,可以作为胶质瘤一个潜在的诊断和预后标记[12]。以上研究均表明,miR-1294 在人类肿瘤疾病中是一个潜在的生物标志物。

为了进一步明确 miR-1294 在胃癌进展中的生物学功能,本研究使用胃癌细胞系为研究对象,分析了 miR-1294 对癌细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响。经过分析发现,miR-1294 过表达能显著抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。总之,本研究阐明了 miR-1294 对胃癌进展的影响,但是其发挥生物学功能所涉及的分子机制尚不清楚,我们后期将做更加深入的研究。

综上所述,miR-1294 在胃癌组织中的表达水平显著降低,低表达 miR-1294 促进胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移,并与胃癌的不良预后密切相关。miR-1294 有望成为一个新的治疗靶点,为胃癌的靶向治疗提供新方法和新思路。

基金项目

福建省自然科学基金资助项目(2017J01342)。

参考文献

- [1] 弓艳霞,唐艳萍,郭丽,等. 地区差异对胃癌疾病特征的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(7): 1092-1097.
- [2] Ferro, A., Peleteiro, B., Malvezzi, M., *et al.* (2014) Worldwide Trends in Gastric Cancer Mortality (1980-2011), with Predictions to 2015, and Incidence by Subtype. *European Journal of Cancer*, **50**, 1330-1344. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24650579> <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.029>
- [3] Zhang, X., Yuan, Y., Xi, Y., *et al.* (2018) Cinobufacini Injection Improves the Efficacy of Chemotherapy on Advanced Stage Gastric Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2018**, Article ID: 7362340. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30254688> <https://doi.org/10.1155/2018/7362340>
- [4] Kaplan, M.A., Kucukoner, M., Inal, A., *et al.* (2014) Relationship between Serum Soluble Vascular Adhesion Protein-1 Level and Gastric Cancer Prognosis. *Oncology Research and Treatment*, **37**, 340-344. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24903765> <https://doi.org/10.1159/000362626>
- [5] Mu, G.C., Huang, Y., Liu, Z.M., *et al.* (2019) Relationship between Celiac Artery Variation and Number of Lymph Nodes Dissection in Gastric Cancer Surgery. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **11**, 499-508. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31236200> <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i6.499>
- [6] Ha, M. and Kim, V.N. (2014) Regulation of microRNA Biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **15**, 509-524. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25027649> <https://doi.org/10.1038/nrm3838>
- [7] Zhang, X., Shen, B. and Cui, Y. (2019) Ago HITS-CLIP Expands microRNA-mRNA Interactions in Nucleus and Cytoplasm of Gastric Cancer Cells. *BMC Cancer*, **19**, 29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30621629> <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5246-0>
- [8] 王兰,袁芳芳,吕晓慧,等. miRNA 与肿瘤性疾病相关研究进展[J]. 畜牧与饲料科学, 2014, 35(9): 33-38.
- [9] Rupaimoole, R. and Slack, F.J. (2017) MicroRNA Therapeutics: Towards a New Era for the Management of Cancer and Other Diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, **16**, 203-222. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209991>

- <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.246>
- [10] Liu, K., Li, L., Rusidanmu, A., *et al.* (2015) Down-Regulation of MiR-1294 Is Related to Dismal Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma through Elevating C-MYC Expression. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **36**, 100-110. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925090>
<https://doi.org/10.1159/000374056>
- [11] Zhang, Y., Huang, S., Guo, Y., *et al.* (2018) MiR-1294 Confers Cisplatin Resistance in Ovarian Cancer Cells by Targeting IGF1R. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **106**, 1357-1363. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30119207>
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.059>
- [12] Chen, H., Liu, L., Li, X., *et al.* (2018) MicroRNA-1294 Inhibits the Proliferation and Enhances the Chemosensitivity of Glioma to Temozolomide via the Direct Targeting of TPX2. *American Journal of Cancer Research*, **8**, 291-301. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29511599>
- [13] Shi, Y.X., Ye, B.L., Hu, B.R., *et al.* (2018) Expression of miR-1294 Is Downregulated and Predicts a Poor Prognosis in Gastric Cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 5525-5530. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30229824>
- [14] Japanese Gastric Cancer Association (2017) Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*, **20**, 1-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27342689>
<https://doi.org/10.1007/s10120-016-0622-4>
- [15] Gouaze-Andersson, V., Gherardi, M.J., Lemarie, A., *et al.* (2018) FGFR1/FOXM1 Pathway: A Key Regulator of Glioblastoma Stem Cells Radioresistance and a Prognosis Biomarker. *Oncotarget*, **9**, 31637-31649. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30167084>
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.25827>
- [16] Yan, W., Yu, H., Li, W., *et al.* (2018) Plk1 Promotes the Migration of Human Lung Adenocarcinoma Epithelial Cells via STAT3 Signaling. *Oncology Letters*, **16**, 6801-6807. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30405824>
<https://doi.org/10.3892/ol.2018.9437>
- [17] Zhou, M., Chen, X., Wu, J., *et al.* (2018) MicroRNA-143 Regulates Cell Migration and Invasion by Targeting GOLM1 in Cervical Cancer. *Oncology Letters*, **16**, 6393-6400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30405775>
<https://doi.org/10.3892/ol.2018.9441>
- [18] Nikolouzakis, T.K., Vassilopoulou, L., Fragkiadaki, P., *et al.* (2018) Improving Diagnosis, Prognosis and Prediction by Using Biomarkers in CRC Patients (Review). *Oncology Reports*, **39**, 2455-2472. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29565457>
<https://doi.org/10.3892/or.2018.6330>
- [19] Wang, Y., Li, J., Dai, L., *et al.* (2018) MiR-17-5p May Serve as a Novel Predictor for Breast Cancer Recurrence. *Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers*, **22**, 721-726. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29914008>
<https://doi.org/10.3233/CBM-181228>
- [20] Hu, M.L., Xiong, S.W., Zhu, S.X., *et al.* (2018) MicroRNAs in Gastric Cancer: From Bench to Bedside. *Neoplasma*, **66**, 176-186. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30509106>
- [21] Noorolyai, S., Mokhtarzadeh, A., Baghbani, E., *et al.* (2018) The Role of microRNAs Involved in PI3-Kinase Signaling Pathway in Colorectal Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 5664-5673. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30488557>
<https://doi.org/10.1002/jcp.27415>
- [22] Braga, E.A., Loginov, V.I., Filippova, E.A., *et al.* (2018) Diagnostic Value of a Group of MicroRNA Genes Hypermethylated in Ovarian Carcinoma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **166**, 253-256. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30488208>
<https://doi.org/10.1007/s10517-018-4326-0>
- [23] Wang, Z., Yan, J., Zou, T., *et al.* (2018) MicroRNA-1294 Inhibited Oral Squamous Cell Carcinoma Growth by Targeting c-Myc. *Oncology Letters*, **16**, 2243-2250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30008925>
<https://doi.org/10.3892/ol.2018.8967>