

The Expression and Clinicopathologic Significance of Mir-22 in Gastric Cancer

Yi Tang^{1,2*}, Yunyun Tang^{1,3*}, Fang Liu¹, Jian Su^{1,4}, Hong Xia¹, Xi Zeng¹, Qi Su^{1#}

¹Cancer Research Institute, Center for Gastric Cancer Research of Hunan Province, Key Laboratory of Cancer Cellular and Molecular Pathology of Hunan Provincial University, University of South China, Hengyang Hunan

²Department of Pathology, The Affiliated Xiangtan Hospital of University of South China, Xiangtan Hunan

³Department of Basic Medicine, Yongzhou Vocational Technical College, Yongzhou Hunan

⁴Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang Hunan

Email: #suqi1945@163.com

Received: Mar. 6th, 2019; accepted: Mar. 21st, 2019; published: Mar. 28th, 2019

Abstract

Objective: To investigate the expression and clinicopathologic significance of miR-22 in human gastric cancer. **Methods:** Tissue microarray and *in situ* hybridization were used to detect the expression level of miR-22 in 89 gastric cancer tissues and 41 normal tissues. **Results:** *In situ* hybridization showed that the expression level of miR-22 in gastric cancer tissues was significantly down-regulated compared with normal gastric mucosa tissues ($P < 0.01$), and the expression level of miR-22 in gastric cancer tissues was positively correlated. In 89 cases of gastric cancer, the expression level of miR-22 was negatively correlated with clinical staging and lymph node metastasis ($P < 0.01$). **Conclusion:** The expression of miR-22 in gastric cancer was down-regulated and correlated with clinical staging and lymph node metastasis of gastric cancer.

Keywords

Mir-22, Tissue Microarray, *In Situ* Hybridization, Gastric Cancer, Clinicopathologic Significance

miR-22在胃癌中表达与临床病理意义

唐 仪^{1,2*}, 唐云云^{1,3*}, 刘 芳¹, 苏 坚^{1,4}, 夏 红¹, 曾 希¹, 苏 琦^{1#}

¹南华大学肿瘤研究所, 湖南省肿瘤细胞与分子病理学重点实验室, 湖南省胃癌研究中心, 湖南 衡阳

²南华大学附属湘潭医院病理科, 湖南 湘潭

³永州职业技术学院基础医学系, 湖南 永州

⁴南华大学附属第二医院病理科, 湖南 衡阳

Email: #suqi1945@163.com

*同等贡献。

#通讯作者。

文章引用: 唐仪, 唐云云, 刘芳, 苏坚, 夏红, 曾希, 苏琦. miR-22 在胃癌中表达与临床病理意义[J]. 世界肿瘤研究, 2019, 9(2): 61-68. DOI: 10.12677/wjcr.2019.92009

收稿日期：2019年3月6日；录用日期：2019年3月21日；发布日期：2019年3月28日

摘要

目的：探讨miR-22在人胃癌组织的表达及临床病理意义。**方法：**采用组织芯片与原位杂交技术检测89例胃癌组织及41例正常组织中miR-22的表达水平。**结果：**原位杂交结果显示，miR-22胃癌组织中的表达水平较正常胃粘膜组织明显下调($P < 0.01$)。在89例胃癌组织中，miR-22的表达水平与患者的临床分期和淋巴结转移呈负相关($P < 0.01$)。**结论：**miR-22在胃癌中表达下调，并与胃癌临床分期以及淋巴结转移相关。

关键词

miR-22, 组织芯片, 原位杂交, 胃癌, 临床病理意义

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一，据2018年全世界185个国家统计的最新报告，每年新发胃癌病例约100万与死亡78.3万，发生率与死亡率分别居于第五位与第三位[1]。我国是胃癌高发地区，每年约新发67.9万和死亡49.8万，发生率与死亡率仅次于肺癌而位于第二。由于患者就诊时大多已发生侵袭转移，常规手术和化疗效果较差，从而5年生存率低[2]。因此，研究胃癌侵袭转移机制，寻找靶点具有重要的意义。

近年来，microRNAs (miRNAs)在肿瘤中的作用引起人们高度关注。miRNAs是一类含量丰富且高度保守的非编码内源性18~24 nt的小RNA分子，通过转录靶向性3'未翻译区下游基因的mRNA抑制mRNA的表达在肿瘤的发生和发展中起着决定性的作用[3] [4] [5]。本研究采用组织芯片与原位杂交技术检测miR-22在人胃癌组织的表达及其临床病理意义。

2. 材料和方法

2.1. 组织标本

从南华大学附属湘潭医院收集胃癌89例与正常胃黏膜组织41例标本，病理诊断结果经两名以上病理学专家确诊，制成芯片。男性48例，女性41例，年龄28~76岁，平均年龄56.7岁。按WHO病理组织学分类，高分化与中分化腺癌21例，低分化腺癌68例。所有研究参与者均获得书面知情同意，并经华南大学伦理委员会批准，收集和使用组织的程序符合赫尔辛基宣言中制定的道德标准。

2.2. 主要试剂

原位杂交试剂盒购自武汉博士德公司；miR-22 mimics (5'-UAAUACUGCCUGGUAUGAUGA-3')由美国Exiqon公司合成；miR-22原位杂交探针序列(5'-ACAGTTCTTCAACTGGCAGCTT-3')由美国Exiqon公司合成。

2.3. 原位杂交实验

烤片、二甲苯脱蜡、无水乙醇脱二甲苯、梯度酒精复水各 5 min, 无酶水洗 1 min × 1 次。3%过氧化氢灭活内源性酶, 室温 5~10 min, 无酶水洗 1 min × 3 次。3%胃蛋白酶 37℃消化 15 min, PBS 液洗 5 min × 3 次, 无酶水洗 1 min × 1 次。后固定: 1%多聚甲醛/0.1 M PBS 固定 10 min, 无酶水洗 1 min × 3 次。预杂交: 滴加预杂交液 20 ul 于切片上, 置湿盒中, 55℃预杂交 2 h。杂交: 将 miRNA 探针按说明稀释于灭菌无酶水中, 滴加杂交液 20 ul 于切片上, 恒温箱中 55℃杂交过夜。次日用 2 × SSC 缓冲液漂洗 5 min × 2 次, 0.5 × SSC 缓冲液, 0.2 × SSC 缓冲液各漂洗 15 min × 1 次。封闭: 滴加封闭液, 37℃ 30 min, 甩去残余液体, 免洗。标记: 滴加生物素化鼠抗地高辛, 室温孵育 2 h, PBST 液洗 5 min × 4 次。滴加 SABC 液, 孵育 30 min, PBST 液洗 5 min × 3 次。DAB 显色, 苏木素复染, 水洗, 中性树胶封片保存。评分标准: 根据染色强度和阳性细胞分布比例进行综合评定, 染色强度分为 0~4 分, 0~1 分为阴性, 1~2 分为弱阳性, 2~3 分为中度阳性, 3~4 分为强阳性; 选取样本中三个具有代表性的高倍视野, 进行分析细胞的分布比例。表达得分 = 强度 × 阳性细胞的比例, 最大值为 4, 最小值为 0。由两名病理学专家以双盲的方式进行评定, 得分 > 或 = 2 为高表达, < 2 为低表达。

2.4. 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。两组间比较用 *t* 检验, 多组间比较用单因素方差分析, 当 $P < 0.05$ 时, 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 原位杂交检测 miR-22 在胃癌的表达

采用组织芯片与原位杂交实验检测 miR-22 在 89 例胃癌和 41 例正常胃粘膜中的表达。图 1 显示, miR-22 在胃癌中的表达较正常胃粘膜组织明显下调($P < 0.01$)。根据染色评分标准, miR-22 在正常组织 36.59%低表达, 63.41%高表达, 而 89 例胃癌组织中有 61.80%低表达, 38.20%高表达(表 1)。

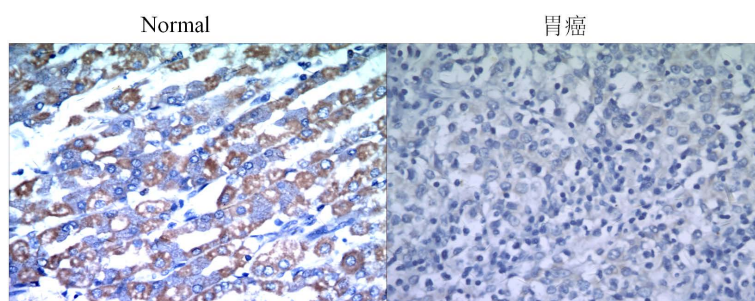


Figure 1. The expression of miR-22 in gastric cancer detected by *in situ* hybridization
图 1. 原位杂交检测 miR-22 在胃癌与正常组织的表达(×10)

Table 1. miR-22 is downregulated in gastric cancer
表 1. miR-22 在胃癌中低表达

组别	病例数	miR-22		P值
		低表达	高表达	
正常组织	41	15 (36.59%)	26 (63.41%)	0.006
胃癌组织	89	55 (61.80%)	34 (38.20%)	

3.2. miR-22 在胃癌的表达与临床病理特征的关系

结果分析显示, miR-22 在胃癌组织中的表达与患者年龄、性别、分化程度、肿瘤大小无统计学意义 ($P > 0.05$)。然而, miR-22 的表达随着胃癌的临床分期增高而下调 ($P < 0.05$), 在有淋巴结转移的胃癌组织中 miR-22 的表达显著低于无淋巴结转移组 ($P < 0.01$) (表 2)。结果提示 miR-22 在胃癌的发生发展中发挥重要作用。

Table 2. The correlation between expression of miR-22 in gastric cancer and clinicopathological feature
表 2. miR-22 在胃癌中表达与临床病理学特征的关系

临床指标	病例数	miR-22		P值
		低表达	高表达	
年龄				
<60	54	31	23	0.202
≥60	35	24	11	
性别				
男	48	27	21	0.172
女	41	28	13	
组织学分型				
高分化与中分化	21	13	8	0.601
低分化	68	42	26	
T分期				
T1~T2	49	30	19	0.539
T3~T4	40	25	15	
TNM分期				
I~II	33	16	17	0.040
III~IV	56	39	17	
淋巴结转移				
有	64	49	15	0.000
无	25	6	19	

4. 讨论

研究表明, 检测 miRNA 的方法包括实时 RT-PCR、northern blot、微阵列杂交、克隆和测序以及原位杂交(*In Situ Hybridization*, ISH)等分子生物学方法, 目前, ISH 已被广泛应用于福尔马林固定石蜡包埋的肿瘤组织标本中 miRNA 的检测[3] [4] [5] [6] [7]。ISH 对三阴乳腺癌的分析显示, miR-150 水平在淋巴结转移患者中显著降低, 提示 miR-150 可能负性调控 TNBC 细胞转移[3]。ISH 检测 miR-21 在壶腹腺癌、壶腹发育不良病灶和正常十二指肠粘膜样本中的表达显示, 所有正常的样本呈阴性或微弱 miR-21 表达, 而 80.8% 的壶腹腺癌显示 miR-21 高表达[8]。ISH 检测显示, 结直肠癌癌细胞和基质的成纤维细胞 miR 221 和 miR 222 水平升高, 表明 miR 221 和 miR 222 在肿瘤间质中高表达与 CRC 患者的转移和恶性潜能有关[9]。ISH 分析表明, miR-4317 在 NSCLC 组织中表达下调, 尤其是在淋巴结转移和晚期临床分期组织中。并且, miR-4317 高表达的 NSCLC 患者总体生存更好[10]。采用 ISH 检测 miR-182-5p 在肝癌组织中的表

达表明, miR-182-5p 在肝癌高表达与肝癌术后预后不良及早期复发有关, 结果 RT-PCR 检测相同[11]。原位杂交显示, 与正常细胞和组织相比, 乳腺癌组织和细胞中 miR-223 表达明显降低, 而 STIM1 表达明显升高, miR-223 与 STIM1 表达呈负相关。MiR-223 通过负性调控 STIM1 的表达, 抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭, miR-223/STIM1 轴可能是治疗乳腺癌患者的潜在治疗靶点[12]。ISH 显示 miR-143 在细胞质表达, 主要在良性组织的腔细胞中表达, 而 miR-145 表达在细胞核, 在肌上皮细胞中有很强的染色。这两种 miRNA 都存在于乳腺癌上皮细胞和间质纤维母细胞中, 表明 miR-143 和-145 具有肿瘤抑制典型的功能特性和表达模式[13]。ISH 分析显示, 胃肠的神经内分泌瘤(GI-NENs)的肝转移瘤中 miR-96 表达明显高于原发性 NENs, 与 qRT-PCR 检测结果一致, 表明 ISH 分析可有助于评估 GI-NENs 患者[14]。原位杂交显示, miR-21 与 MALAT1 在原发性甲状腺髓样癌 MTCs 中表达增强。Real-time PCR 检测原发性 MTCs 中 miR-21 和 MALAT1 的表达明显高于正常甲状腺, 与 ISH 的结果一致, 提示 miR-21 和 MALAT1 高表达可能调节 MTCs 进展[15]。原位杂交显示, 与非癌组织相比, 胶质瘤组织的 miRNA-375 和 CTGF 表达有显著差异。miRNA-375 高表达通过 CTGF-EGFR 通路抑制胶质瘤细胞的发生[16]。原位杂交证实 82 例胰腺癌中 miR-92b-3p 表达水平明显低于非恶性胰腺组织。miR-92b-3p 表达水平的降低与肿瘤大小、较高的淋巴结转移、晚期 TNM 分期和生存率降低密切相关。表明 miR-92b-3p 表达降低可能在 PC 的发生发展中发挥重要作用[17]。原位杂交显示, 在淋巴结阴性的侵袭性乳腺癌中, 与良性乳腺组织相比, miRNA-494 水平降低, 并预示着乳腺癌死亡风险。因此, miRNA-494 的检测可帮助淋巴结阴性乳腺癌患者识别侵袭性乳腺癌的亚群, miRNA-494 可作为乳腺癌的预后判断标志, ISH 方法可应用于常规病理诊断[18]。miR-301a 属于癌基因, ISH 检测 miR-301a 在 380 例乳腺癌组织中的表达, 发现 141 例 miR-301a 高表达, miR-301a 的高表达与 OS 的降低有关, 因此, 在乳腺组织活检标本中检测 miR-301a 的表达, 可能成为早期诊断的重要标志。并且, miR-301a 可能作为乳腺癌患者的潜在治疗靶点[19]。

原位杂交显示, miR-21 在 44%的胃癌组织与 51%的肿瘤间质中高表达, 肿瘤细胞的 miR-21 与临床病理因素无关, 而间质 miR-21 与肿瘤分期、大小、淋巴结转移等因素有关, 间质 miR-21 表达在肿瘤进展过程中逐渐升高, 并且, 在结缔组织增生性反应的浸润性区域表现出较强的间质阳性。qRT-PCR 结果表明, 肿瘤间质也比肿瘤和非肿瘤组织显示出更高的 miR-21 表达, 提示间质 miR-21 表达与胃癌的进展密切相关, 可能是胃癌治疗的靶点[20]。本研究采用组织芯片与原位杂交检测表明, miR-22 在胃癌组织中表达下调明显低于在正常组织, 并且, miR-22 低表达与临床分期和淋巴结转移密切相关。

大量研究证明, miR-22 不仅在生物学上影响衰老的进程、能源供应、血管生成、EMT、增殖、迁移、侵袭、转移和细胞凋亡, 而且, 从遗传学或表观遗传学通过 CNAs (拷贝数的改变)、SNPs (单核苷酸多态性)、甲基化、乙酰化与羟甲基化在不同的肿瘤中发挥抑制或促进肿瘤双重的效果。miR-22 可能在某些肿瘤中成为一种有前途的、互补的甚至独立的肿瘤生物标志物, 并对早期诊断、治疗、监督疗效和预后产生重要的作用[21]。ATP citrate lyase (ACLY)是一种开始重新合成脂类的关键酶, 在肿瘤细胞中表达上调, 而 miR-22 在骨肉瘤、前列腺癌、子宫颈癌与肺癌中表达下调, ACLY 与 miR-22 在肿瘤中表达呈负相关, miR-22 通过靶向 ACLY 抑制肿瘤生存与转移, 结果提示 miR-22 可转录后调控 ACLY 具有治疗骨肉瘤、前列腺癌、子宫颈癌与肺癌的作用[22]。miR-22 通过下调 ACLY 的表达抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的生长和转移[23]。miR-22 在宫颈癌组织和细胞相对非肿瘤组织和正常人类宫颈癌 HCK1T 细胞表达下调。而组蛋白去乙酰化酶 6 (HDAC6)在宫颈癌组织和癌细胞系中与 miR-22 呈负相关 MiR-22 通过抑制增殖和迁移, 靶向 HDAC6 诱导宫颈癌细胞凋亡, 发挥抑癌作用。这一新发现的 E6/p53/miR-22/HDAC6 调控网络可能是子宫颈癌的候选治疗靶点[24]。miR-22 在口腔鳞状细胞癌(OSCC)组织中的表达明显低于邻近非癌组织。miR-22 高表达可显著降低 OSCC 细胞活力、迁移和侵袭。在 OSCC 组织和细胞中, miR-22 表达与 NLRP3 表达呈负相关。miR-22 可能通过靶向 NLRP3 在 OSCC 中发挥抑制作用[25]。miR-22 在膀胱癌组织中下

调, miR-22 高表达可体外外显著抑制膀胱癌细胞增殖、迁移和侵袭。并且, miR-22 通过直接靶向 MAPK1 抑制细胞增殖/凋亡和通过抑制 Snail 和 MAPK1/Slug/vimentin 反馈环, 在体外和体内抑制膀胱癌细胞 EMT [26]。

目前, miR-22 在胃癌中的准确表达、功能和机制尚不清楚[27]。Jafarzadeh-Samani 等显示, 胃癌组织中 miR-22 的表达率较正常组织显著降低, 表明 miR-22 可能是早期检测胃癌的良好诊断生物标志物[28]。miR-22 在胃贲门腺癌(GCA)组织较正常组织明显高表达, 并且 GCA 患者血清 miR-22 水平明显较正常人增高, 提示 miR-22 可能是胃癌诊断的生物标记[29]。有人证明, 胃癌患者血清中 miR-22 的水平较健康对照组显著降低, 相反, miR-21 的水平明显高于对照组。生物信息学分析显示, Sp1 是 miR-21 靶点, 而 PTEN 是 miR-22 的靶点, 提示其是胃癌潜在的生物标志物[30]。Zuo 等发现, 胃癌组织中 miR-22 的表达显著降低与患者整体生存率较差相关。miR-22 作为抑癌基因, 其高表达通过靶向 MMP14 和 Snail 明显抑制胃癌细胞的生长、迁移侵袭和 EMT 以及体内肿瘤生长、腹膜扩散和肺转移[27]。幽门螺杆菌感染是慢性炎症导致胃癌发生的主要原因, 而 NLRP3 在炎症发生过程中起着至关重要的作用。幽门螺杆菌感染可抑制 miR-22 的表达, 促进 NLRP3 的表达, 从而引发了上皮细胞失控的增殖和胃癌发生。然而, MiR-22 可直接靶向 NLRP3, 在体内外降低其致癌作用。因此, miR-22 抑制 NLRP3 并维持胃微环境稳态的机制, 可作为胃癌干预的潜在靶点[31]。

近年来, 驱使 miR-22 高表达或研发上调 miR-22 的天然植物有效成分已成为治疗肿瘤新策略。miR-22 在肾细胞癌中下调与肿瘤分期和淋巴结转移有关。实施 miR-22 高表达可抑制肾细胞癌细胞增殖、迁移侵袭与移植瘤生长和诱导凋亡。并且, miR-22 高表达通过直接靶向 SIRT1 活化 p53 及其下游靶点 p21 与 PUMA, 裂解凋亡标志物 CASP3 与 PARP 和抑制 EMT, 表明 miR-22 高表达具有治疗肾细胞癌的新的潜在的作用[32]。研究表明, miR-22 在肿瘤发生发展中可调控抑制肿瘤干细胞 CSC 表型与功能。姜黄、大豆异黄酮、茶多酚、白藜芦醇、维生素 D 等天然植物有效因子通过靶向 CSC 相关基因上调 miR-22 抑制肿瘤增殖、迁移、侵袭与转移[33]。黄酮类化合物白杨黄素 chrysin 具有抑制胃癌细胞增殖的作用, 白杨黄素可改变 miRNAs 的表达, 上调 miR-22, 可能是其作用的分子机制[34]。进一步研究显示, 用纳米包裹的 chrysin 与单体的 chrysin 相比, miR-22 增加更为显著, 表明纳米包裹的 chrysin 在抑制人胃细胞生长作用比单体的 chrysin 更有效[35]。二烯丙基二硫(diallyl disulfide, DADS)是大蒜中烯丙基硫化物的一种脂溶性的有效成分, 对多种肿瘤均有明显的抑制作用[36]。我们发现, DADS 可上调 miR-22 通过 Wnt-1 通路明显抑制胃癌细胞增殖与迁移侵袭[37]。然而, DADS 上调 miR-22 抑制胃癌细胞增殖与迁移侵袭的详细分子机制尚待深入研究。

基金项目

国家自然科学基金(81374013, 31100935)。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] Tang, W., Xu, P., Wang, H., *et al.* (2018) MicroRNA-150 Suppresses Triple-Negative Breast Cancer Metastasis through Targeting HMGA2. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 2319-2332.
- [4] Urbanek, M.O., Nawrocka, A.U. and Krzyzosiak, W.J. (2015) Small RNA Detection by *in Situ* Hybridization Methods. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 13259-13286. <https://doi.org/10.3390/ijms160613259>

- [5] Gualeni, A.V., Volpi, C.C., Carbone, A., *et al.* (2015) A Novel Semi-Automated *in Situ* Hybridisation Protocol for MicroRNA Detection in Paraffin Embedded Tissue Sections. *Journal of Clinical Pathology*, **68**, 661-664. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203005>
- [6] Cassidy, A. and Jones, J. (2014) Developments in *in Situ* Hybridisation. *Methods*, **70**, 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2014.04.006>
- [7] Warford, A. (2016) *In Situ* Hybridisation: Technologies and Their Application to Understanding Disease. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*, **50**, 37-48. <https://doi.org/10.1016/j.proghi.2015.12.001>
- [8] Saraggi, D., Galuppini, F., Fanelli, G.N., *et al.* (2018) MiR-21 Up-Regulation in Ampullary Adenocarcinoma and Its Pre-Invasive Lesions. *Pathology—Research and Practice*, **214**, 835-839. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.04.018>
- [9] Iida, M., Hazama, S., Tsunedomi, R., *et al.* (2018) Overexpression of miR-221 and miR-222 in the Cancer Stroma Is Associated with Malignant Potential in Colorectal Cancer. *Oncology Reports*, **40**, 1621-1631. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6575>
- [10] He, X., Chen, S.Y., Yang, Z., *et al.* (2018) miR-4317 Suppresses Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by Targeting Fibroblast Growth Factor 9 (FGF9) and Cyclin D2 (CCND2). *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, 230. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0882-4>
- [11] Cao, M.Q., You, A.B., Zhu, X.D., *et al.* (2018) miR-182-5p Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Repressing FOXO3a. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, 12. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0555-y>
- [12] Yang, Y., Jiang, Z., Ma, N., *et al.* (2018) MicroRNA-223 Targeting STIM1 Inhibits the Biological Behavior of Breast Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **45**, 856-866. <https://doi.org/10.1159/000487180>
- [13] Johannessen, C., Moi, L., Kiselev, Y., *et al.* (2017) Expression and Function of the miR-143/145 Cluster *in Vitro* and *in Vivo* in Human Breast Cancer. *PLoS ONE*, **12**, e0186658.
- [14] Mandal, R., Hardin, H., Baus, R., *et al.* (2017) Analysis of miR-96 and miR-133a Expression in Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Endocrine Pathology*, **28**, 345-350. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9504-5>
- [15] Chu, Y.H., Hardin, H., Schneider, D.F., *et al.* (2017) MicroRNA-21 and Long Non-Coding RNA MALAT1 Are Over-expressed Markers in Medullary Thyroid Carcinoma. *Experimental and Molecular Pathology*, **103**, 229-236.
- [16] Zhang, L.X., Jin, W., Zheng, J., *et al.* (2018) MicroRNA-375 Regulates Proliferation and Apoptosis of Glioma Cancer Cells by Inhibiting CTGF-EGFR Signaling Pathway. *Bratislavske Lekarske Listy*, **119**, 17-21.
- [17] Long, M., Zhan, M., Xu, S., *et al.* (2017) miR-92b-3p Acts as a Tumor Suppressor by Targeting Gabra3 in Pancreatic Cancer. *Molecular Cancer*, **16**, 167. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0723-7>
- [18] Gurvits, N., Autere, T.A., Repo, H., *et al.* (2018) Proliferation-Associated miRNAs-494, -205, -21 and -126 Detected by *in Situ* Hybridization: Expression and Prognostic Potential in Breast Carcinoma Patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **144**, 657-666. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2586-8>
- [19] Zheng, J.Z., Huang, Y.N., Yao, L., *et al.* (2018) Elevated miR-301a Expression Indicates a Poor Prognosis for Breast Cancer Patients. *Scientific Reports*, **8**, 2225. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20680-y>
- [20] Uozaki, H., Morita, S., Kumagai, A., *et al.* (2014) Stromal miR-21 Is More Important than miR-21 of Tumour Cells for the Progression of Gastric Cancer. *Histopathology*, **65**, 775-783. <https://doi.org/10.1111/his.12491>
- [21] Wang, J., Li, Y., Ding, M., *et al.* (2017) Molecular Mechanisms and Clinical Applications of miR-22 in Regulating Malignant Progression in Human Cancer (Review). *International Journal of Oncology*, **50**, 345-355. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3811>
- [22] Xin, M., Qiao, Z., Li, J., *et al.* (2016) miR-22 Inhibits Tumor Growth and Metastasis by Targeting ATP Citrate Lyase: Evidence in Osteosarcoma, Prostate Cancer, Cervical Cancer and Lung Cancer. *Oncotarget*, **7**, 44252-44265. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10020>
- [23] Liu, H., Huang, X. and Ye, T. (2018) MiR-22 Down-Regulates the Proto-Oncogene ATP Citrate Lyase to Inhibit the Growth and Metastasis of Breast Cancer. *American Journal of Translational Research*, **10**, 659-669.
- [24] Wongjampa, W., Ekalaksananan, T., Chopjitt, P., *et al.* (2018) Suppression of miR-22, a Tumor Suppressor in Cervical Cancer, by Human Papillomavirus 16 E6 via a p53/miR-22/HDAC6 Pathway. *PLoS ONE*, **13**, e0206644.
- [25] Feng, X., Luo, Q., Wang, H., *et al.* (2018) MicroRNA-22 Suppresses Cell Proliferation, Migration and Invasion in Oral Squamous Cell Carcinoma by Targeting NLRP3. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 6705-6713. <https://doi.org/10.1002/jcp.26331>
- [26] Xu, M., Li, J., Wang, X., *et al.* (2018) MiR-22 Suppresses Epithelial-Mesenchymal Transition in Bladder Cancer by Inhibiting Snail and MAPK1/Slug/Vimentin Feedback Loop. *Cell Death & Disease*, **9**, 209. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0206-1>
- [27] Zuo, Q.F., Cao, L.Y., Yu, T., *et al.* (2015) MicroRNA-22 Inhibits Tumor Growth and Metastasis in Gastric Cancer by Directly Targeting MMP14 and Snail. *Cell Death & Disease*, **6**, e2000.

- [28] Jafarzadeh-Samani, Z., Sohrabi, S., Shirmohammadi, K., *et al.* (2017) Evaluation of miR-22 and miR-20a as Diagnostic Biomarkers for Gastric Cancer. *Chinese Clinical Oncology*, **6**, 16. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.03.01>
- [29] Wang, J., Zhang, H., Zhou, X., *et al.* (2018) Five Serum-Based miRNAs Were Identified as Potential Diagnostic Biomarkers in Gastric Cardia Adenocarcinoma. *Cancer Biomark*, **23**, 193-203. <https://doi.org/10.3233/CBM-181258>
- [30] Huang, Y., Zhu, J., Li, W., *et al.* (2018) Serum microRNA Panel Excavated by Machine Learning as a Potential Biomarker for the Detection of Gastric Cancer. *Oncology Reports*, **39**, 1338-1346.
- [31] Li, S., Liang, X., Ma, L., *et al.* (2018) MiR-22 Sustains NLRP3 Expression and Attenuates H. Pylori-Induced Gastric Carcinogenesis. *Oncogene*, **37**, 884-896. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.381>
- [32] Zhang, S., Zhang, D., Yi, C., *et al.* (2016) MicroRNA-22 Functions as a Tumor Suppressor by Targeting SIRT1 in Renal Cell Carcinoma. *Oncology Reports*, **35**, 559-567. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4333>
- [33] Bao, B., Li, Y., Ahmad, A., *et al.* (2012) Targeting CSC-Related miRNAs for Cancer Therapy by Natural Agents. *Current Drug Targets*, **13**, 1858-1868. <https://doi.org/10.2174/138945012804545515>
- [34] Mohammadian, F., Pilehvar-Soltanahmadi, Y., Alipour, S., *et al.* (2017) Chrysin Alters microRNAs Expression Levels in Gastric Cancer Cells: Possible Molecular Mechanism. *Drug Research*, **67**, 509-514. <https://doi.org/10.1055/s-0042-119647>
- [35] Mohammadian, F., Abhari, A., Dariushnejad, H., *et al.* (2016) Effects of Chrysin-PLGA-PEG Nanoparticles on Proliferation and Gene Expression of miRNAs in Gastric Cancer Cell Line. *Iranian Journal of Cancer Prevention*, **9**, e4190.
- [36] Yi, L. and Su, Q. (2013) Molecular Mechanisms for the Anti-Cancer Effects of Diallyl Disulfide. *Food and Chemical Toxicology*, **57**, 362-370.
- [37] 唐云云, 唐仪, 刘芳, 等. 二烯丙基二硫上调 miR-22 通过 Wnt-1 通路抑制人胃癌细胞增殖与迁移侵袭[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(8): 1141-1146.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2164-9049, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: wjcr@hanspub.org