

DOI:10.13350/j.cjpb.241224

• 临床研究 •

胃癌组织中 miR-155-5p、miR-4286 表达与胃癌合并 Hp 感染患者临床特征及其预后的关系^{*}

吕鹏飞, 宋晓静, 袁得峰, 张正聪, 白小平, 张海威, 王立萍, 朱晓亮^{**}

(兰州大学第一医院普外科, 甘肃兰州 730000)

【摘要】 目的 探究胃癌组织中微小 RNA(miR)-155-5p、miR-4286 表达与胃癌合并幽门螺旋杆菌(Hp)感染患者临床特征及其预后的关系。 方法 选取 2020 年 1 月-2022 年 6 月于本院接受手术切除治疗的 144 例胃癌患者, 根据是否感染 Hp 分为 Hp 阳性组(n=93)和 Hp 阴性组(n=51)。随访期间若胃癌合并 Hp 感染患者癌症复发或全因死亡归为预后不良(n=34), 否则归为预后良好(n=59)。采用实时荧光定量 PCR 法(qRT-PCR)测定癌组织、癌旁组织 miR-155-5p、miR-4286 的表达水平。logistic 回归分析胃癌合并 Hp 感染患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析癌组织 miR-155-5p、miR-4286 对胃癌合并 Hp 感染患者预后不良的预测价值。 结果 与癌旁组织相比, 胃癌患者癌组织 miR-155-5p、miR-4286 表达均上升($P<0.05$)。与 Hp 阴性组相比, Hp 阳性组 miR-155-5p、miR-4286 表达均上升($P<0.05$)。癌组织 miR-155-5p、miR-4286 表达与胃癌合并 Hp 感染患者的肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移有关($P<0.05$)。与预后良好组相比, 预后不良组 miR-155-5p、miR-4286 表达均上升($P<0.05$)。miR-155-5p、miR-4286 为胃癌合并 Hp 感染患者预后的危险因素($P<0.05$)。癌组织 miR-155-5p、miR-4286 联合预测胃癌合并 Hp 感染患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.978, 显著大于 miR-155-5p($Z=2.236, P=0.025$)、miR-4286($Z=2.648, P=0.008$)单独预测的 AUC。 结论 胃癌合并 Hp 感染患者癌组织 miR-155-5p、miR-4286 均呈高表达, 与患者的临床特征及预后不良有关, 二者联合具有较高的胃癌合并 Hp 感染患者预后不良评估价值。

【关键词】 胃癌; 幽门螺旋杆菌; miR-155-5p; miR-4286; 预后

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)12-1506-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Dec.; 19(12):1506-1510.]

The relationship between miR-155-5p and miR-4286 expression in gastric cancer tissue and clinical features and prognosis of patients with gastric cancer complicated with Hp infection

LV Pengfei, SONG Xiaojing, YUAN Defeng, ZHANG Zhengcong, BAI Xiaoping, ZHANG Haiwei, WANG Liping, ZHU Xiaoliang (Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)^{***}

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between the expression of microRNA (miR-155-5p) and miR-4286 in gastric cancer tissue and the clinical features and prognosis of patients with gastric cancer complicated with *Helicobacter pylori* (Hp) infection. **Methods** From January 2020 to June 2022, 144 gastric cancer patients who underwent surgical resection treatment in our hospital were selected. According to whether they were infected with Hp, they were assigned into Hp positive group (n=93) and Hp negative group (n=51). Patients with gastric cancer complicated with Hp infection who experienced cancer recurrence or all-cause death during follow-up were classified as poor prognosis (n=34), otherwise they were classified as good prognosis (n=59). Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was applied to measure the expression levels of miR-155-5p and miR-4286 in cancer tissues and adjacent tissues. Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of poor prognosis in gastric cancer patients with Hp infection. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze the predictive value of miR-155-5p and miR-4286 in cancer tissue for poor prognosis in gastric cancer patients with Hp infection. **Results** Compared with adjacent tissues, the expression of miR-155-5p and miR-4286 in cancer tissues of gastric cancer patients increased ($P<0.05$). Compared with the Hp negative group, the expression of miR-155-5p and miR-4286 increased in the Hp positive group ($P<0.05$). The expression of miR-155-5p and miR-4286 in cancer tissues was associated with tumor diameter, TNM staging, and lymph node metastasis in gastric cancer patients with Hp infection ($P<0.05$). Compared with the

* **【基金项目】** 甘肃省科技计划项目(No. 21JR11RA084)。

** **【通讯作者】** 朱晓亮, E-mail: zhuxiaoliang1981@163.com

【作者简介】 吕鹏飞(1987-), 男, 甘肃兰州人, 硕士, 主治医师, 从事胃肠肝胆胰外科临床工作研究。E-mail: pf9117j@126.com

good prognosis group, the expression of miR-155-5p and miR-4286 increased in the poor prognosis group ($P < 0.05$). MiR-155-5p and miR-4286 were risk factors for the prognosis of gastric cancer patients with Hp infection ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of miR-155-5p combined with miR-4286 in predicting poor prognosis in gastric cancer patients with Hp infection was 0.978, obviously higher than the AUC predicted by miR-155-5p ($Z = 2.236, P = 0.025$) and miR-4286 ($Z = 2.648, P = 0.008$) alone. **Conclusion** MiR-155-5p and miR-4286 are highly expressed in cancer tissues of patients with gastric cancer complicated with Hp infection, which is related to the clinical features and poor prognosis of the patients. The combination of the two has a high value in evaluating the poor prognosis of patients with gastric cancer complicated with Hp infection.

【Keywords】 gastric cancer; *Helicobacter pylori*; miR-155-5p; miR-4286; prognosis

根据2022年世界卫生组织全球癌症负担报告显示,胃癌是全球范围内第五大常见癌症类型,平均每年新发约97万病例,造成66万人死亡,其中大约54%的病例发生在中国地区。胃癌患者通常会出现消化不良、反流、吞咽困难、体重减轻、胃肠道出血、呕吐等症状,易被患者忽略,进而导致晚期进展,增加治疗难度^[1]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种常见的革兰氏阴性细菌,其唯一的天然宿主是人类胃部,伴随Hp感染的免疫浸润在创造和塑造肿瘤免疫微环境中具有突出作用^[2]。Hp具有多种毒力效应,通过粘附并进入胃上皮细胞,随后调节宿主细胞多种信号通路传导诱导炎症、促进异常增殖、抑制免疫反应,诱导癌症发生^[3]。Hp感染相关的进展机制可能是未来胃癌治疗的潜在靶点。因此,探究Hp阳性胃癌预后生物标志物对于进一步的及早干预治疗、改善患者生存具有重要意义。微小RNA(microRNA, miRNA)是一种小型非编码RNA,在多种人类癌症中表达失调,同样,Hp感染也能通过复杂的调控网络诱导miRNA异常表达^[4]。Karimi等^[5]表示,miR-155-5p在胃癌合并Hp感染患者血清中上调表达^[5]。Vasapolli等^[6]表示,在Hp感染相关的慢性胃炎患者胃窦组织中miR-155-5p呈高表达,并于治疗后降低表达。胃癌中Hp感染损害DNA错配修复过程可能与miR-155-5p表达有关^[7]。郭红艳等^[8]发现,胃癌患者血清miR-4286表达高于体检健康者,并与胃癌低分化程度有关。miR-4286的血清学表达也被证实与Hp感染、胃癌分期及肿瘤大小相关^[9]。然而miR-155-5p、miR-4286与胃癌合并Hp感染患者预后的关系尚未出现明确结论,因此,本研究旨在通过测定二者在癌组织中的表达,探究其是否与胃癌合并Hp感染患者预后相关,开发有效的早期预后评估指标,以及早介入治疗,改善预后。

材料与方 法

1 一般资料

选取2020年1月-2022年6月于本院接受手术切除治疗的144例胃癌患者,男性70例,女性74例;平

均年龄(59.73 ± 5.18)岁;组织学亚型:肠型93例,弥漫型39例,中间型12例;肿瘤低分化79例;肿瘤直径 ≥ 5 cm 71例;TNM^[10]I/II期94例,III/IV期50例;淋巴结有转移25例。根据是否感染Hp分为Hp阳性组($n = 93$)和Hp阴性组($n = 51$)。纳入标准:(1)符合胃癌诊断标准^[11],并经癌组织活检确诊;(2)首次确诊;(3)所有患者均经内镜检查, Hp感染由快速尿素酶试验判定, Hp阳性显示红色;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤或既往其他癌症相关治疗史;(2)近3月有抗生素或手术及治疗相关药物服用史;(3)既往胃病手术史;(4)合并急性感染、器官重大病变等其他严重疾病;(5)妊娠期或哺乳期女性;(6)精神异常患者。

本研究经医院医学伦理委员会审核后统一进行,已取得所有患者及其家属签署的知情承诺书。

2 组织 miR-155-5p、miR-4286 表达的测定

采用实时荧光定量PCR法(qRT-PCR)测定组织miR-155-5p、miR-4286的表达水平。收集胃癌患者术中切除的胃癌组织及癌旁组织(距离癌组织边缘 > 5 cm),取100 mg组织进行液氮研磨获得组织匀浆。使用Trizol法提取组织中的总RNA。依次使用Trizol、氯仿、异丙醇、乙醇处理组织样本,最后用ddH₂O溶解RNA沉淀,即为RNA样本。立即以RNA为模板,使用反转录试剂盒合成cDNA。以cDNA为模板,进行qRT-PCR反应(U6为内参), $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算组织miR-155-5p、miR-4286的相对表达量。qRT-PCR反应体系: $2 \times$ miRNA SYBR Mastermix 10 μ L,上下游引物(10 μ mol/L)各0.5 μ L, cDNA 1 μ L, ddH₂O 8 μ L。qRT-PCR反应程序:95 $^{\circ}$ C 预变性 2 min, 95 $^{\circ}$ C 10s, 57 $^{\circ}$ C 30s, 72 $^{\circ}$ C 15s, 循环40次。Trizol、反转录试剂盒、荧光定量试剂盒均购自上海爱必信生物科技有限公司(货号分别为:abs60154、abs60265、abs601512);引物由南京金斯瑞生物科技有限公司合成,引物序列见表1。

3 随访与分组

对所有胃癌合并Hp感染患者进行为期2年的随访,随访方式为电话随访或门诊复查,每3个月随访1

次,日期截至2024年6月。随访结束时,若患者癌症复发或全因死亡视为预后不良组($n=34$),否则视为预后良好组($n=59$)。

表1 qRT-PCR引物序列
Table 1 qRT-PCR primer sequence

基因	引物
miR-155-5p	上游引物 5-GTAACCCGTTGAACCCATT-3'
	下游引物 5-CCATCCAATCGGTAGTAGCG-3'
miR-4286	上游引物 5-TTATGACTATGGTACCAGGAGT-3'
	下游引物 5-ACTCCTGGTACCATAGTCATAA-3'
U6	上游引物 5-GCTTCGGCAGCACATATACTAA-3'
	下游引物 5-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'

4 统计学分析

使用SPSS 26.0进行统计学分析。计量数据符合正态分布,以“均值±标准差($\bar{x} \pm s$)”形式表示, t 检验分析组间差异。计数数据以“例数(百分比)[n (%)”形式表示, χ^2 检验分析组间差异。logistic回归分析胃癌合并Hp感染患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析癌组织miR-155-5p、miR-4286对胃癌合并Hp感染患者预后不良的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 癌组织、癌旁组织 miR-155-5p、miR-4286 表达比较

表2 胃癌合并Hp感染患者临床病理特征与miR-155-5p、miR-4286表达的关系

Table 2 Relationship between clinicopathological features and miR-155-5p and miR-4286 expression in patients with gastric cancer complicated with Hp infection

病理特征	n	miR-155-5p		χ^2	P	miR-4286		χ^2	P	
		高表达 ($n=48$)	低表达 ($n=45$)			高表达 ($n=48$)	低表达 ($n=45$)			
性别	男	47	20(41.67)	27(60.00)	3.123	0.077	19(41.30)	28(59.57)	3.104	0.078
	女	46	28(58.33)	18(40.00)			27(58.70)	19(40.43)		
年龄(岁)	≥ 60	45	27(56.25)	18(40.00)	2.456	0.117	24(52.17)	21(44.68)	0.523	0.407
	< 60	48	21(43.75)	27(60.00)			22(47.83)	26(55.32)		
组织学亚型	肠型	57	30(62.50)	27(60.00)	1.659	0.436	29(63.04)	28(59.57)	0.460	0.795
	弥漫型	29	13(27.08)	16(35.56)			13(28.26)	16(34.04)		
分化程度	中/高分化	34	16(33.33)	18(40.00)	0.445	0.505	13(28.26)	21(44.68)	2.702	0.100
	低分化	59	32(66.67)	27(60.00)			33(71.74)	26(55.32)		
肿瘤直径(cm)	< 5	43	17(35.42)	26(57.78)	4.672	0.031	14(30.43)	29(61.70)	9.143	0.002
	≥ 5	50	31(64.58)	19(42.22)			32(69.57)	18(38.30)		
TNM分期	I/II期	56	23(47.92)	33(73.33)	6.263	0.012	22(47.83)	34(72.34)	5.832	0.016
	III/IV期	37	25(52.08)	12(26.67)			24(52.17)	13(27.66)		
淋巴结转移	无	74	34(70.83)	40(88.89)	4.658	0.031	31(67.39)	43(91.49)	8.305	0.004
	有	19	14(29.17)	5(11.11)			15(32.61)	4(8.51)		

4 不同预后的胃癌合并Hp感染患者癌组织 miR-155-5p、miR-4286 表达的比较

59例预后良好组miR-155-5p、miR-4286水平分别为 1.08 ± 0.16 、 1.41 ± 0.22 ,34例预后不良组分别

胃癌患者癌旁组织miR-155-5p、miR-4286水平分别为 0.93 ± 0.18 、 0.97 ± 0.21 ,癌组织分别为 1.14 ± 0.24 、 1.48 ± 0.30 ;与癌旁组织相比,胃癌患者癌组织miR-155-5p、miR-4286表达上升,差异有统计学意义($t=8.400$ 、 16.712 , $P < 0.05$)。

2 Hp阳性组、阴性组癌组织 miR-155-5p、miR-4286 表达的比较

51例Hp阴性组miR-155-5p、miR-4286水平分别为 1.02 ± 0.14 、 1.39 ± 0.24 ,93例Hp阳性组分别为 1.20 ± 0.21 、 1.53 ± 0.27 ;与Hp阴性组相比,Hp阳性组miR-155-5p、miR-4286表达上升,差异有统计学意义($t=5.485$ 、 3.092 , $P < 0.05$)。

3 癌组织 miR-155-5p、miR-4286 表达与胃癌合并Hp感染患者临床病理特征的关系

以癌组织miR-155-5p、miR-4286表达的均值为临界值,将胃癌合并Hp感染患者分为miR-155-5p高表达组(≥ 1.20 , $n=48$)和miR-155-5p低表达组(< 1.20 , $n=45$)、miR-4286高表达组(≥ 1.53 , $n=46$)和miR-4286低表达组(< 1.53 , $n=47$)。癌组织miR-155-5p、miR-4286表达与胃癌合并Hp感染患者的性别、年龄、组织学亚型、分化程度无关($P < 0.05$),与肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移有关($P < 0.05$),见表2。

为 1.42 ± 0.21 、 1.75 ± 0.24 ;与预后良好组相比,预后不良组miR-155-5p、miR-4286表达上升,差异有统计学意义($t=8.785$ 、 6.942 , $P < 0.05$)。

5 logistic回归分析胃癌合并Hp感染患者预后的影

响因素

以胃癌合并 Hp 感染患者预后状况(不良=1, 良好=0)为因变量, 以癌组织 miR-155-5p、miR-4286 表达(均为实测值)为自变量进行 logistic 回归分析。miR-155-5p、miR-4286 为患者预后的危险因素($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 logistic 回归分析胃癌合并 Hp 感染患者预后的影响因素
Table 3 logistic regression was used to analyze the prognostic factors in patients with gastric cancer complicated with Hp infection

指标	B	SE	Wald χ^2	OR	95% 置信区间	P
miR-155-5p	2.007	0.152	174.275	7.438	5.522-10.019	0.000
miR-4286	1.796	0.178	101.796	6.025	4.251-8.540	0.000

6 ROC 曲线分析癌组织 miR-155-5p、miR-4286 表达对胃癌合并 Hp 感染患者预后不良的预测价值

癌组织 miR-155-5p 表达预测胃癌合并 Hp 感染患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.896(95%CI: 0.831-0.961), 其相对截断值为 1.376, 敏感度、特异性分别为 73.50%、91.50%。miR-4286 预测预后不良的 AUC 为 0.859(95%CI: 0.777-0.941), 其相对截断值为 1.576, 敏感度、特异性分别为 91.20%、72.90%。二者联合预测的 AUC 为 0.978(95%CI: 0.947-1.000), 显著大于 miR-155-5p($Z=2.236, P=0.025$)、miR-4286($Z=2.648, P=0.008$)单独预测的 AUC。miR-155-5p、miR-4286 联合预测的敏感度为 94.10%, 特异性为 94.90%。见图 1。

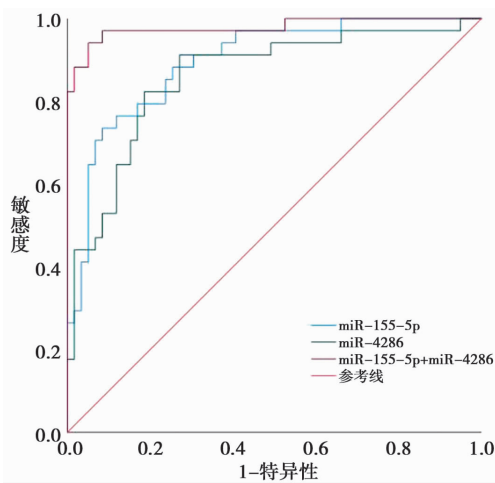


图 1 癌组织 miR-155-5p、miR-4286 表达预测胃癌合并 Hp 感染患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1 The expression of miR-155-5p and miR-4286 in cancer tissue predicted the poor prognosis of patients with gastric cancer combined with Hp infection

讨论

世界上约 50% 的人口感染 Hp, 而多数 Hp 早期感染患者临床无症状导致感染者持续免疫浸润, 这一过程中, Hp 毒力因子激活宿主细胞的信号通路并调

节免疫反应, 导致肿瘤发展^[2]。Martel 等^[12]发现, 220 万例感染导致的癌症病例中, Hp 感染占 37%, 排名第一, 且多发生于东亚地区。Hp 感染已被确认为胃癌发生的重要危险因素之一, 然而尚未完全理解其中的发病机制。miRNA 参与广泛的生理病理过程, 与多种癌症及感染性疾病相关, 是潜在的胃癌合并 Hp 感染相关因子。因此, 有必要了解更多 miRNA 与胃癌合并 Hp 感染的相关性, 以进一步了解胃癌, 及时预防和控制病情发展, 保护患者的生命安全。

许多研究报道了 Hp 感染相关性胃癌、胃炎中 miR-155-5p 高表达^[5-6, 13]。miR-155-5p 的靶基因网络与 Hp 感染相关性胃炎失调基因高度重叠, 多与宿主免疫反应及与炎症相关^[14]。Wang 等^[15]发现, 结直肠癌细胞来源的 miR-155-5p 可以被癌症相关成纤维细胞摄取, 并通过靶向 SOCS1 和 ZBTB2 介导 JAK2-STAT3/NF- κ B 信号传导激活癌症相关成纤维细胞, 并进一步通过上调炎症细胞因子 IL-6、TNF- α 、TGF- β 和 CXCL12 水平触发结直肠癌细胞的上皮-间质转化和促转移开关, 促进结直肠癌的肿瘤形成和肺部转移。Ji 等^[16]表示, 环状 RNA 通过海绵化 miR-155-5p 表达促进抑癌基因 CDX1 表达, 进而抑制结直肠癌的肝转移。Su 等^[17]观察到, miR-155-5p 在胃癌细胞和临床组织中过表达, miR-155-5p 通过上调 claudin 1、cyclin D1 和 c-Myc 等表达促进胃癌细胞系的增殖、侵袭、转移并抑制凋亡。本研究中, 胃癌患者癌组织 miR-155-5p 表达高于癌旁组织, 提示 miR-155-5p 与胃癌发生有关。胃癌合并 Hp 感染患者 miR-155-5p 表达高于非 Hp 感染患者, miR-155-5p 表达与胃癌合并 Hp 感染患者的肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移有关, 提示 miR-155-5p 与胃癌合并 Hp 感染进展有关, 推测在 Hp 感染期间, miR-155-5p 可能通过靶向调控相关网络诱导胃部炎症、促进细胞上皮间质转化, 导致细胞的恶性转化, 造成胃癌发生及进展^[14-15]。与胃癌合并 Hp 感染预后良好患者相比, 预后不良患者癌组织 miR-155-5p 表达升高, miR-155-5p 为患者预后不良的危险因素, 提示 miR-155-5p 与预后不良有关, 推测 miR-155-5p 可能通过抑制抑癌基因或促进细胞增殖信号共同促进癌细胞的增殖和转移, 最终造成胃癌合并 Hp 感染患者预后不良^[16-17]。

何智慧等^[18]、赵敏等^[19]均观察到肺癌患者癌组织和人肺癌细胞系中 miR-4286 的高表达, 抑制 miR-4286 通过靶向上调 FOXO4 表达抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭。miR-4286 在前列腺癌、非小细胞肺癌中具有促癌作用, Li 等^[20]发现, 敲低 miR-4286 可通过靶向 SALL1 抑制前列腺癌细胞增殖, 促进细胞凋亡; An 等^[21]表示, 抑制 miR-4286 通过靶向 Runx3 诱导

的肺癌细胞 G1 周期阻滞,加速细胞凋亡。此外,miR-4286 过表达诱导顺铂治疗后的非小细胞肺癌细胞的抗凋亡作用^[22]。本研究中,胃癌患者癌组织 miR-4286 表达高于癌旁组织,Hp 阳性胃癌患者 miR-4286 表达高于阴性患者,提示 miR-4286 与胃癌、Hp 感染有关,这与前人报道的结果^[7]一致。胃癌合并 Hp 感染患者癌组织 miR-4286 表达与肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移有关,提示 miR-4286 参与胃癌合并 Hp 感染患者胃癌进展,推测 miR-4286 可能通过促进癌细胞的增殖并抑制凋亡加重病情^[18-21]。与预后良好胃癌合并 Hp 感染患者相比,预后不良患者 miR-4286 表达上升,为患者预后不良的危险因素,提示 miR-4286 高表达不利于预后,推测 miR-4286 可能通过靶向抑制下游多种受体信号通路促进癌细胞的恶性增殖,降低治疗效果,造成患者预后复发^[8,18-22]。

本研究中,癌组织 miR-155-5p、miR-4268 联合预测胃癌合并 Hp 感染患者预后不良的 AUC 为显著大于 miR-155-5p、miR-4268 单独预测的 AUC,提示 miR-155-5p、miR-4268 联合具有较高的预测胃癌合并 Hp 感染患者预后不良价值,但未来仍需纳入更大规模病例样本中进行验证。目前有关 miR-155-5p、miR-4268 影响胃癌合并 Hp 感染分子机制的研究较少,本研究相关的推测需要进一步的数据支撑。

综上所述,本研究发现,胃癌合并 Hp 感染患者癌组织 miR-155-5p、miR-4286 均呈高表达,与患者肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移及预后不良相关,二者联合具有较高的胃癌合并 Hp 感染患者预后不良评估价值。这些结果提供了 miR-155-5p、miR-4268 与胃癌合并 Hp 感染及预后相关的基础数据,有利于进一步开发与 Hp 感染相关性胃癌预后评估的临床指标,及早、精准治疗患者,提高患者预后生存。

【参考文献】

- [1] Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 264-279.
- [2] Alipour M. Molecular mechanism of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer[J]. J Gastrointest Cancer, 2021, 52(1): 23-30.
- [3] Zavros Y, Merchant JL. The immune microenvironment in gastric adenocarcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(7): 451-467.
- [4] Xu H, Huang K, Shi M, et al. MicroRNAs in *Helicobacter pylori*-infected gastric cancer: function and clinical application[J]. Pharmacol Res, 2024, 205(1): 107216-107229.
- [5] Karimi M, Mohammadnia A, Amini MA, et al. Overexpression of miR-146a and miR-155 are potentially biomarkers and predict unfavorable relationship between gastric cancer and helicobacter pylori infection[J]. Chonnam Med J, 2023, 59(3): 167-173.
- [6] Vasapolli R, Venerito M, Schirrmeyer W, et al. Inflammatory microRNAs in gastric mucosa are modulated by *Helicobacter pylori* infection and proton-pump inhibitors but not by aspirin or NSAIDs[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0249282.
- [7] Santos JC, Brianti MT, Almeida VR, et al. *Helicobacter pylori* infection modulates the expression of miRNAs associated with DNA mismatch repair pathway[J]. Mol Carcinog, 2017, 56(4): 1372-1379.
- [8] 郭红艳, 高勇, 张春晶, 等. 血清 microRNA-4286 表达与胃癌临床病理特征的关系及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(10): 27-32.
- [9] Tsai CC, Chen TY, Tsai KJ, et al. NF- κ B/miR-18a-3p and miR-4286/BZRAP1 axis may mediate carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-associated gastric cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132(1): 110869-110878.
- [10] Huang SH, O Sullivan B. Overview of the 8th edition TNM classification for head and neck cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18(7): 40-53.
- [11] 徐惠绵, 季加孚, 梁寒, 等. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(8): 869-904.
- [12] Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis [J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(2): e180-e190.
- [13] Zhou X, Zhu Y, Liu J, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on the development of chronic gastritis[J]. Turk J Gastroenterol, 2023, 34(7): 700-713.
- [14] Mahbobi R, Fallah F, Behmanesh A, et al. *Helicobacter pylori* infection mediates inflammation and tumorigenesis-associated genes through miR-155-5p: an integrative omics and bioinformatics-based investigation[J]. Curr Microbiol, 2022, 9(7): 192-208.
- [15] Wang D, Wang X, Song Y, et al. Exosomal miR-146a-5p and miR-155-5p promote CXCL12/CXCR7-induced metastasis of colorectal cancer by crosstalk with cancer-associated fibroblasts [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(4): 380-394.
- [16] Ji H, Kim TW, Lee WJ, et al. Two circPPFIAs negatively regulate liver metastasis of colon cancer via miR-155-5p/CDX1 and HuR/RAB36[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 197-215.
- [17] Su N, Li L, Zhou E, et al. Resveratrol downregulates mir-155-5p to block the malignant behavior of gastric cancer cells [J]. Biomed Res Int, 2022, 2022(1): 6968641-6968650.
- [18] 何智慧, 黄丽, 苏菊红, 等. MiR-4286 调控 FOXO4 对肺癌细胞增殖和转移的影响[J]. 河北医药, 2021, 43(10): 1460-1464.
- [19] 赵敏, 厉永强, 石贞玉. MiR-4286 靶向 FOXO4 对肺癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(8): 958-963.
- [20] Li Z, Zhao S, Wang H, et al. MiR-4286 promotes prostate cancer progression by targeting the expression of SALL1[J]. J Gene Med, 2023, 25(7): e3127.
- [21] An X, Ge J, Guo H, et al. Overexpression of miR-4286 is an unfavorable prognostic marker in individuals with non-small cell lung cancer[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 17573-17583.
- [22] MacDonagh L, Gallagher MF, Ffrench B, et al. MicroRNA expression profiling and biomarker validation in treatment-naive and drug resistant non-small cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(4): 1773-1791.