

本文引用:王晶晶,李婉迪,张峥,等. miR-148a 对皮肤鳞状细胞癌迁移能力的影响[J]. 新乡医学院学报,2020, 37(7):636-640. DOI:10.7683/xyxyxb.2020.07.009.

【临床研究】

## miR-148a 对皮肤鳞状细胞癌迁移能力的影响

王晶晶<sup>1</sup>, 李婉迪<sup>2</sup>, 张 峥<sup>3</sup>, 康小红<sup>1</sup>, 王巍东<sup>4</sup>

(1. 新乡医学院第一附属医院放射治疗科, 河南 卫辉 453100; 2. 中国医学科学院北京协和医学院整形外科医院乳房整形美容中心, 北京 100144; 3. 偃师市人民医院 CT 室, 河南 偃师 471900; 4. 新乡医学院第三附属医院输血科, 河南 新乡 453003)

**摘要:** **目的** 探讨 miR-148a 对皮肤鳞状细胞癌(CSCC)迁移能力的影响。**方法** 收集 2017 年 1~6 月于新乡医学院第一附属医院确诊的 50 例 CSCC 患者手术切除癌组织和对应癌旁正常组织, 采用实时定量聚合酶链反应检测 CSCC 患者癌组织和癌旁正常组织中 miR-148a 和转化生长影响因子 2(TGIF2) mRNA 表达。取 CSCC 细胞株 A431 培养 24 h 后随机分为阴性对照组、miR-148a mimics 组和 miR-148a inhibitor 组, 分别转染阴性对照、miR-148a mimics 和 miR-148a inhibitor 质粒, 转染后培养 48 h, 采用 Western blot 法检测各组 A431 细胞中 TGIF2 蛋白表达; 分别于转染后 0、36、72 h 进行划痕愈合实验检测各组 A431 细胞迁移能力。**结果** CSCC 组织中 miR-148a 相对表达量显著低于癌旁正常组织( $P < 0.05$ ), CSCC 组织中 TGIF2 mRNA 相对表达量显著高于癌旁正常组织( $P < 0.05$ )。miR-148a 在 CSCC 组织中的表达与患者的性别和临床分期无关( $P > 0.05$ ), 与患者的年龄、病理分化和淋巴结转移有关( $P < 0.05$ )。miR-148a mimics 组 A431 细胞中 TGIF2 蛋白表达量显著低于阴性对照组( $P < 0.05$ ), miR-148a inhibitor 组 A431 细胞中 TGIF2 蛋白表达量显著高于 miR-148a mimics 组和阴性对照组( $P < 0.05$ )。转染后 36、72 h, miR-148a mimics 组 A431 细胞划痕愈合率低于阴性对照组( $P < 0.05$ ), miR-148a inhibitor 组 A431 细胞划痕愈合率高于 miR-148a mimics 组和阴性对照组( $P < 0.05$ )。**结论** CSCC 组织中 miR-148a 表达显著下调, TGIF2 表达显著上调, CSCC A431 细胞中 miR-148a 过表达可使 TGIF2 蛋白表达下降, 从而抑制细胞迁移。

**关键词:** miR-148a; 皮肤鳞状细胞癌; 转化生长影响因子 2; 细胞迁移

**中图分类号:** R739.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)07-0636-05

### Effect of miR-148a on the migrationability of skin squamous cell carcinoma

WANG Jingjing<sup>1</sup>, LI Wandi<sup>2</sup>, ZHANG Zheng<sup>3</sup>, KANG Xiaohong<sup>1</sup>, WANG Weidong<sup>4</sup>

(1. Department of Radiation Therapy, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China; 2. Breast Plastic Surgery Center, Plastic Surgery Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100102, China; 3. CT Room, Yanshi City People's Hospital, Yanshi 471900, Henan Province, China; 4. Department of Blood Transfusion, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the influence of miR-148a on the migration ability of skin squamous cell carcinoma (CSCC). **Methods** The cancer tissues and corresponding adjacent normal tissues of 50 CSCC patients who were diagnosed in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from January to June 2017 were collected, and the expression of miR-148a and transforming growth interacting factor 2 (TGIF2) mRNA in cancer tissues and adjacent normal tissues were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction. The CSCC A431 cells were cultured for 24 h, then the cells were randomly divided into negative control group, miR-148a mimics group and miR-148a inhibitor group. The negative control, miR-148a mimics and miR-148a inhibitor plasmids were transfected into A431 cells of above three groups respectively. The expression of TGIF2 protein in A431 cells in the three groups was detected by Western blot at 48 hours after transfection; the migration ability of A431 cells in the three groups was detected by scratch healing experiment at 0, 36, 72 h after transfection. **Results** The relative expression of miR-148a in CSCC tissues was significantly lower than that in the adjacent normal tissues ( $P < 0.05$ ), and the relative expression of TGIF2 mRNA in CSCC tissues was significantly higher than that in the adjacent

DOI:10.7683/xyxyxb.2020.07.009

收稿日期:2018-12-29

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81503414)。

作者简介:王晶晶(1984-),女,河南新乡人,硕士,主治医师,研究方向:肿瘤。

通信作者:王巍东(1982-),男,河南新乡人,硕士,主管技师,研究方向:肿瘤血栓;E-mail:40014131@qq.com。

normal tissues ( $P < 0.05$ ). The expression of miR-148a in CSCC tissues was not related to the gender and clinical stage of patients ( $P > 0.05$ ), and it was related to the age, pathological differentiation and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). The expression of TGIF2 protein in A431 cells in the miR-148a mimics group was significantly lower than that in the negative control group ( $P < 0.05$ ); the expression of TGIF2 protein in A431 cells in the miR-148a inhibitor group was significantly higher than that in the miR-148a mimics group and negative control group ( $P < 0.05$ ). At 36, 72 hours after transfection, the scratch healing rate of A431 cells in the miR-148a mimics group was lower than that in the negative control group ( $P < 0.05$ ); the scratch healing rate of A431 cells in the miR-148a inhibitor group was higher than that in the miR-148a mimics group and negative control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of miR-148a is down-regulated in CSCC tissues, and the expression of TGIF2 is up-regulated in CSCC tissues. The overexpression of miR-148a in CSCC A431 cells can inhibit the cell migration behavior of cells by decreasing the expression of TGIF2 protein.

**Key words:** miR-148a; squamous cell carcinoma of the skin; transforming growth interacting factor 2; cell migration

皮肤癌是人类最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。皮肤癌的主要类型是黑色素瘤、鳞状细胞癌和基底细胞癌,以鳞状细胞癌和基底细胞癌最为常见。目前,全球每年新发非黑色素瘤病例约 275 万例<sup>[1-2]</sup>,其中皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC)约占非黑色素瘤的 30%<sup>[3-4]</sup>。导致皮肤癌发生、发展的危险因素很多,如紫外线照射、年龄、性别、遗传易感性、表型特征和免疫性等<sup>[5-6]</sup>。目前, CSCC 的发病机制尚未完全阐明,普遍认为多基因的表观遗传改变在 CSCC 发生中起关键作用。研究表明,微 RNA(microRNA, miRNA)在 CSCC 的发生和进展中起重要作用<sup>[7]</sup>。

miRNA 是一类长度为 20 ~ 25 个核苷酸的非编码 RNA 小分子,可以作为癌基因或肿瘤抑制因子等参与各种恶性肿瘤的发生和发展。miRNA 也可以在转录后水平通过靶 mRNA 的 3' 非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)内的特定位点调节基因表达<sup>[8-9]</sup>。miR-148a 被认为是胃癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、乳腺癌、骨肉瘤等多种癌症的抑癌基因<sup>[10-15]</sup>。HU 等<sup>[16]</sup>研究证明,同源异型结构域蛋白转化生长影响因子 2(transforming growth interacting factor 2, TGIF2)是 miR-148a 下游直接的靶基因。为进一步探讨 miR-148a 和 TGIF2 在 CSCC 发生过程中的作用及机制,本研究分析了 miR-148a 在 CSCC 组织中的表达水平及其与 CSCC 患者临床病理学参数之间的关系,同时探讨了 miR-148a 与 TGIF2 的关系及其对 CSCC 细胞迁移和侵袭行为的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 组织标本** 收集 2017 年 1 ~ 6 月于新乡医学院第一附属医院经病理学检查确诊的 50 例 CSCC 患者手术切除的癌组织,同时取对应癌旁正常组织

(距肿瘤边缘 2 cm),立即放入  $-80^{\circ}\text{C}$  液氮中保存。50 例患者年龄 25 ~ 65 岁,男 21 例,女 29 例,患者手术前未接受任何化学治疗和物理治疗。本研究经医院伦理委员会讨论通过,患者均签署知情同意书。

**1.2 细胞、试剂与仪器** CSCC 细胞株 A431 购自美国模式培养物集存库(American type culture collection, ATCC); RPMI-1640 (roswell park memorial institute-1640)培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、二甲基亚砜(dimethylsulfoxide, DMSO)购自上海碧云天生物技术有限公司,无血清 Opti 培养基、细胞培养板购自美国 Gibco 公司,磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)购自北京中杉金桥生物技术有限公司,Trizol 裂解液及 miRNA 反转录试剂盒、聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)试剂盒购自广州复能生物科技有限公司, Lipofectamine 2000 转染试剂和反转录试剂盒购自日本 Takara 公司,PCR 仪购自深圳市瑞安康技术有限公司。

**1.3 实时定量聚合酶链反应(real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测 CSCC 组织和癌旁正常组织中 miR-148a 及 TGIF2 mRNA 表达**

取 CSCC 组织和癌旁正常组织各 50 mg,采用 Trizol 试剂盒提取总 RNA。反转录试剂盒进行反转录合成 cDNA 模板,然后在 qRT-PCR 系统中进行反应。反应条件为:  $95^{\circ}\text{C}$  预变性 10 min、 $95^{\circ}\text{C}$  变性 15 s、 $60^{\circ}\text{C}$  退火 32 s,循环 50 次后检测其溶解曲线,检测完成后,通过计算机系统测定荧光,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miR-148a 和 TGIF2 mRNA 相对表达量。实验重复 3 次,取均值。

**1.4 细胞培养及实验分组** 取 A431 细胞株接种于含体积分数 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基,置于  $37^{\circ}\text{C}$ 、含体积分数 5%  $\text{CO}_2$  恒温培养箱中培养 24 h 后将 A431 细胞分为阴性对照组、miR-148a

mimics 组和 miR-148a inhibitor 组,分别转染阴性对照、miR-148a mimics 和 miR-148a inhibitor 质粒,转染 48 h 后收集细胞,提取总 RNA 和蛋白。

**1.5 Western blot 法检测 3 组 A431 细胞中 TGIF2 蛋白表达** 取 3 组转染 48 h 后的 A431 细胞置于液氮中保存,经匀浆、裂解液裂解 20 min 后,12 000 r · min<sup>-1</sup> 离心 5 min,收集上清液,测定蛋白质浓度后,各组取 50 μg 蛋白进行聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,将凝胶上的蛋白转移至硝酸纤维素膜上,加入 TGIF2 抗体 (1:200),4 ℃ 过夜。洗涤后加入二抗,37 ℃ 孵育 2 h。于暗室中曝光,通过显影和定影显示特异的蛋白信号。应用 Image-Pro Plus 5.0 软件分析蛋白表达的灰度值,以 β-actin 为参照。实验重复 3 次,取均值。

**1.6 划痕愈合实验检测 A431 细胞迁移能力** 取 3 组转染后对数生长期细胞,将细胞接种于 6 孔板,接种密度以过夜铺满为准;使用 PBS 洗掉漂浮细胞,加入不含血清的培养液;使用 200 μL 无菌移液器尖端将单层细胞划伤创建无细胞区域,然后将细胞置于 37 ℃ 下孵育。分别于 0、36、72 h 记录并拍照,观察细胞迁移情况,测量划痕宽度,计算划痕愈合率,划痕愈合率 = (0 h 时的宽度 - 测量时间点的宽度)/0 h 时的宽度。

**1.7 统计学处理** 应用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计量数据用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数表示,采用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CSCC 组织和癌旁正常组织中 miR-148a 和 TGIF2 mRNA 表达** CSCC 组织和癌旁正常组织中 miR-148a 相对表达量分别为  $0.27 \pm 0.06$ 、 $0.78 \pm 0.16$ ,CSCC 组织和癌旁正常组织中 TGIF2 mRNA 相对表达量分别为  $0.74 \pm 0.13$ 、 $0.22 \pm 0.08$ ;CSCC 组织中 miR-148a 相对表达量显著低于癌旁正常组织 ( $P < 0.05$ ),CSCC 组织中 TGIF2 mRNA 相对表达量显著高于癌旁正常组织,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

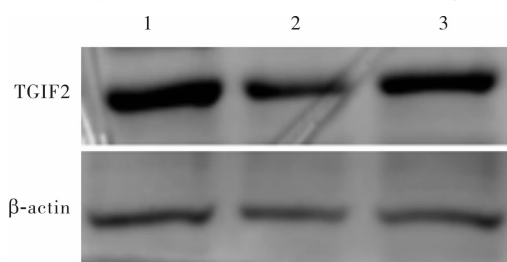
**2.2 CSCC 组织中 miR-148 表达与患者临床病理学参数的关系** 结果见表 1。miR-148a 在 CSCC 组织中的表达与患者的性别和临床分期无关 ( $P > 0.05$ ),与患者的年龄、病理分化和淋巴结转移有关 ( $P < 0.05$ )。

表 1 癌组织中 miR-148a 表达与 CSCC 患者临床病理学特征的关系

Tab.1 Relationship between the expression of miR-148a in cancer tissues and the clinicopathological features of patients with CSCC

临床病理学参数	<i>n</i>	miR-148a 高表达/例	miR-148a 低表达/例	$\chi^2$	<i>P</i>
性别					
男	38	20	18	0.217	0.547
女	12	6	6		
年龄					
≤60 岁	36	20	16	2.231	0.021
≥60 岁	14	12	2		
病理分化					
低分化	26	19	7	1.931	0.009
中、高分化	24	9	15		
淋巴结转移					
否	30	9	21	1.564	0.007
是	20	14	6		
临床分期					
I + II 期	21	13	8	0.712	0.321
III + IV 期	29	17	12		

**2.3 miR-148a 对 A431 细胞中 TGIF2 蛋白表达的影响** 结果见图 1。miR-148a inhibitor 组、miR-148a mimics 组、阴性对照组 A431 细胞中 TGIF2 蛋白相对表达量分别为  $2.01 \pm 0.09$ 、 $0.52 \pm 0.03$ 、 $1.24 \pm 0.02$ 。miR-148a mimics 组 A431 细胞中 TGIF2 蛋白表达量显著低于阴性对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); miR-148a inhibitor 组 A431 细胞中 TGIF2 蛋白表达量显著高于 miR-148a mimics 组和阴性对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。



1:miR-148a inhibitor 组;2:miR-148a mimics 组;3:阴性对照组。

图 1 3 组 A431 细胞中 TGIF2 蛋白表达

Fig.1 Expression of TGIF2 protein in A431 cells in the three groups

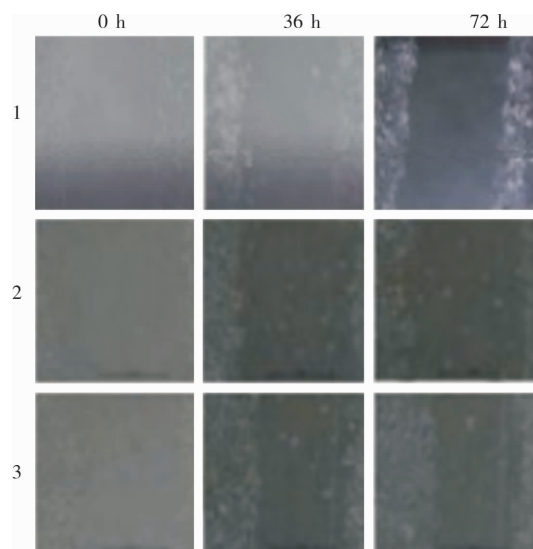
**2.4 miR-148 对 A431 细胞迁移能力的影响** 结果见表 2 和图 2。转染后 36、72 h,miR-148a mimics 组 A431 细胞划痕愈合率低于阴性对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );miR-148a inhibitor 组 A431 细胞划痕愈合率高于 miR-148a mimics 组和阴性对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表2 3组 A431 细胞迁移能力比较

Tab.2 Comparison of the migration ability of A431 cells among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	划痕愈合率		
	0 h	36 h	72 h
阴性对照组	1.00 $\pm$ 0.11	0.52 $\pm$ 0.16	0.72 $\pm$ 0.21
miR-148a mimics 组	1.00 $\pm$ 0.14	0.41 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	0.29 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>
miR-148a inhibitor 组	1.00 $\pm$ 0.10	0.68 $\pm$ 0.08 <sup>b</sup>	0.92 $\pm$ 0.21 <sup>b</sup>

注:与阴性对照组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与阴性对照组和 miR-148a mimics 组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。



1: 阴性对照组; 2: miR-148a mimics 组; 3: miR-148a inhibitor 组。

图2 3组 A431 细胞划痕愈合情况

Fig.2 Scratch healing of A431 cells in the three groups

### 3 讨论

有研究指出,miRNA 在转录后水平是人类重要的调节因子,在多数肿瘤的形成和发展中起着至关重要的作用<sup>[17]</sup>。有研究显示,miR-148a 在包括皮肤癌在内的多种恶性肿瘤中存在异常表达,并被认为是这些恶性肿瘤中重要的肿瘤抑制因子<sup>[18]</sup>。

miR-148a 可以靶向 100 多个人类基因,且多数靶标涉及细胞的生长发育或细胞迁移运动,在早期的肿瘤细胞发展过程中可以间接诱导细胞特异性分化,进而影响肿瘤的发展过程。miR-148a 甲基化可以直接影响皮肤癌患者发生发展,miR-148a 的甲基化标志可以作为皮肤癌的预后标志物。ZHAO 等<sup>[19]</sup>研究发现,miR-148a 对卵巢癌细胞增殖和侵袭的抑制作用可能是通过靶向 TGIF2 实现的,TGIF2 可能参与癌细胞的侵袭、增殖和转移。由此推测,miR-148a 可能通过靶向 TGIF2 参与 CSCC 生物学行为的调控过程。

本研究检测了 50 例 CSCC 患者癌组织和癌旁

正常组织中 miR-148a 和 TGIF2 mRNA 表达,结果显示,miR-148a 在 CSCC 组织中的表达显著低于癌旁正常组织,TGIF2 mRNA 在 CSCC 组织中的表达显著高于癌旁正常组织。为进一步研究 CSCC 细胞的迁移能力,本研究分别将 miR-148a mimics 和 miR-148a inhibitor 转染到 CSCC 细胞中,通过细胞划痕实验来进行验证,结果发现,miR-148a mimics 转染组 CSCC 细胞迁移能力显著低于阴性对照组,miR-148a inhibitor 转染组 CSCC 细胞迁移能力显著高于阴性对照组。推测 TGIF2 是 miR-148a 的靶向基因之一,其表达可能受 miR-148a 直接介导,miR-148a 通过直接抑制 TGIF2 的表达来抑制 CSCC 细胞的迁移。

本研究还发现,miR-148a 在 CSCC 组织中的表达与患者年龄、病理分期和淋巴结转移有关,与患者的性别和临床分期无关。HAFTMANN 等<sup>[20]</sup>研究提出,在 CSCC 中,肿瘤厚度、淋巴结转移、临床分期与 miR-148a 的表达独立相关。90% 以上实体瘤患者存在肿瘤转移情况,特别是经淋巴途径转移。在一些恶性肿瘤中已经证实有 miRNA 与肿瘤的转移直接相关,如 miR-10b、miR-373、miR-126 和 miR-335<sup>[21]</sup>。miR-148a 也逐渐被发现与人类恶性肿瘤的淋巴结转移显著相关。本研究结果表明,miR-148a 与 CSCC 组织中 TGIF2 的表达呈显著负相关。

综上所述,miR-148a 通过靶向 TGIF2 参与 CSCC 细胞的生物学行为,同时影响其部分临床病理参数,推测 miR-148a 是 CSCC 细胞转移的启动子。本研究为探讨 CSCC 的发病机制及临床诊疗提供了一定的实验证据和理论依据。

### 参考文献:

- [1] FORMAN D, BURLEY V J. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2006, 20(4): 633-649.
- [2] ALBERG A J, FISCHER A H. Is a personal history of non-melanoma skin cancer associated with increased or decreased risk of other cancers [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(3): 433-436.
- [3] LEITER U, EIGENTLER T, GARBE C. The epidemiology of skin cancer [J]. *Br J Dermatol*, 2002, 146: 1-6.
- [4] EISEMANN N, WALDMANN A, GELLER A C, et al. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(1): 43-50.
- [5] BERLIN N L, CARTMEL B, LEFFSL D J, et al. Family history of skin cancer is associated with early-onset basal cell carcinoma

- independent of MC1R genotype[J]. *Cancer Epidemiology*, 2015, 39(6):1078-1083.
- [6] REDDI A, POWERS M A, DELLAVALLE R P. Therapeutic potential of the anti-diabetic agent metformin in targeting the skin cancer stem cell diaspora[J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(5):345-346.
- [7] 韩向春, 郑力强, 冯志芳. 微小 RNA 在皮肤鳞状细胞癌中的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(3):282-285.
- [8] FARZAN S F, KARAGAS M R, CHRISTENSEN B C, et al. RNASEL and MIR146A SNP-SNP interaction as a susceptibility factor for non-melanoma skin cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e93602. DOI:10.1371/journal.pone.0093602. eCollection 2014.
- [9] DI GIROLAMO D, AMBROSIO R, DE STEFANO M A, et al. Reciprocal interplay between thyroid hormone and microRNA-21 regulates hedgehog pathway-driven skin tumorigenesis[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6):2308-2320.
- [10] YAN J, GUO X, XIA J, et al. MiR-148a regulates MEG3 in gastric cancer by targeting DNA methyltransferase 1[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(3):879.
- [11] LI J, SONG Y, WANG Y, et al. MicroRNA-148a suppresses epithelial-to-mesenchymal transition by targeting ROCK1 in non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 380(1/2):277-282.
- [12] HIBINO Y, SAKAMOTO N, NAITO Y, et al. Significance of miR-148a in colorectal neoplasia: downregulation of miR-148a contributes to the carcinogenesis and cell invasion of colorectal cancer[J]. *Pathobiology*, 2015, 82(5):233-241.
- [13] JUNG K H, ZHANG J, ZHOU C, et al. Differentiation therapy for hepatocellular carcinoma: multifaceted effects of miR-148a on tumor growth and phenotype and liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2016, 63(3):864-879.
- [14] ZHANG R, LI M, ZANG W, et al. MiR-148a regulates the growth and apoptosis in pancreatic cancer by targeting CCKBR and Bcl-2[J]. *Tumor Biology*, 2014, 35(1):837-844.
- [15] TAO S, HE H, CHEN Q, et al. GPER mediated estradiol reduces miR-148a to promote HLA-G expression in breast cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 451(1):74-78.
- [16] HU C W, TSENG C W, CHIEN C W, et al. Quantitative proteomics reveals diverse roles of miR-148a from gastric cancer progression to neurological development[J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(9):3993-4004.
- [17] YANG J, LI B, LU H, et al. Serum miR-152, miR-148a, miR-148b, and miR-21 as novel biomarkers in non-small cell lung cancer screening[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(4):3035-3042.
- [18] XIA J, GUO X, YAN J, et al. The role of miR-148a in gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(9):1451-1456.
- [19] ZHAO M, SU Z, ZHANG S, et al. Suppressive role of microRNA-148a in cell proliferation and invasion in ovarian cancer through targeting transforming growth factor- $\beta$ -induced 2[J]. *Oncol Res*, 2016, 24:353-360.
- [20] HAFTMANN C, STITTRICH A B, ZIMMERMANN J, et al. miR-148a is upregulated by Twist1 and T-bet and promotes Th1-cell survival by regulating the proapoptotic gene Bim[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(4):1192-1205.
- [21] SINGH R, POCHAMPALLY R, WATABE K, et al. Exosome-mediated transfer of miR-10b promotes cell invasion in breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13(1):256.
- (本文编辑:孟 月)

## (上接第 635 页)

- [2] FERRARA F, BALDI C, MALINCONICO M, et al. Takotsubo cardiomyopathy after acute myocardial infarction: an unusual case of possible association[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016, 5(2):171-176.
- [3] 美国颅脑外伤基金会. 颅脑创伤外科治疗指南[M]. 北京:人民军医出版社, 2008:37-39.
- [4] 姬婷, 李天, 蒋帅, 等. 脑心综合征的损伤机制及治疗[J]. *生理科学进展*, 2019, 50(6):443-446.
- [5] 任应国, 张保朝, 贾东佩, 等. 甘露醇联合神经节苷脂注射液治疗急性高血压脑出血疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(8):768-772.
- [6] 苏丽娜, 王金环, 谷守维, 等. 动态监测动脉血乳酸水平与急性重症颅脑损伤合并脑心综合征预后的关系[J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(1):35-36.
- [7] BRESCIA G, BARION U, ZANOTTI C, et al. The prognostic role of serum eosinophil and basophil levels in sinonasal polyposis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7(3):261-267.
- [8] 俞建峰, 刘文明, 蒋建红, 等. 乳酸代谢及乳酸清除率对重症中暑患者预后的评估价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(23):44-47.
- [9] 戴琼艳, 薛寅莹, 郁万友, 等. 磷酸肌酸钠对创伤性脑心综合征患者心脏局部室壁运动异常和射血分数数值的影响[J]. *药学与临床研究*, 2019, 27(1):40-42.
- [10] 霍燕飞, 马美芳, 田洪森. hs-cTnI 与 cTnI 在远端冠脉阻塞后的微小心肌损伤诊断中的价值比较[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(5):51-54.
- [11] HALSTROM A, MACDONALD E, NEIL C, et al. Elevation of oxidative stress indicators in a pilot study of plasma following traumatic brain injury[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 35(1):104-108.
- [12] WOŹNIAK B, WOŹNIAK A, MILA-KIERZENKOWSKA C, et al. Correlation of oxidative and antioxidative processes in the blood of patients with cervical spinal cord injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(5):1-9.
- [13] ANTHONYMUTHU T S, KENNY E M, BAYIR H. Therapies targeting lipid peroxidation in traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2016, 1640(Pt A):57-76.
- [14] 於永婷, 李玉堂, 张志超, 等. 谷红注射液联合前列地尔治疗急性大面积脑梗死并发脑心综合征疗效及对血浆 ET-1、NO 及 8-iso-PGF $_{2\alpha}$  的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(22):2440-2443.
- [15] 许怀刚, 仲其飞. 急性脑出血并发脑心综合征患者检测血清乳酸水平的临床意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(1):56-57, 72.
- (本文编辑:徐自超)