

食管癌组织环状 - TTBK2 和 miR - 217 表达及临床病理意义

徐勇军 彭 琴 谭峥嵘 龙丹丹 魏亚元 徐继宗

摘 要 **目的** 检测 miR - 217、环状 - TTBK2 在食管癌肿瘤组织和癌旁组织中表达情况,探讨 miR - 217、环状 - TTBK2 与食管癌患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 收集食管癌肿瘤组织及对应癌旁组织各 69 例,实时荧光定量 PCR(qRT - PCR)检测 miR - 217、环状 - TTBK2 表达水平,比较并分析 miR - 217、环状 - TTBK2 与食管癌患者临床病理特征及预后的关系。**结果** 食管癌肿瘤组织中 miR - 217 表达水平显著低于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$);环状 - TTBK2 表达水平显著高于癌旁组织($P < 0.05$)。食管癌肿瘤组织中 miR - 217 与环状 - TTBK2 表达呈负相关($r = -0.609, P < 0.05$)。miR - 217、环状 - TTBK2 表达水平高低与食管癌患者 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关($P < 0.05$),与患者年龄、性别、病变部位、病理类型、浸润深度无关($P > 0.05$)。miR - 217 低表达患者 3 年存活率(41.46%)显著低于 miR - 217 高表达者(78.57%, $P < 0.05$),环状 - TTBK2 低表达者 3 年存活率(37.21%)明显低于环状 - TTBK2 高表达者(88.46%, $P < 0.05$)。COX 多因素分析显示,miR - 217 表达、环状 - TTBK2 表达、TNM 分期是影响食管癌患者预后的独立危险因素(HR = 2.674, 95% CI: 1.128 ~ 6.339; HR = 2.328, 95% CI: 1.097 ~ 4.940; HR = 2.907, 95% CI: 1.573 ~ 5.372; P 均 < 0.05)。**结论** miR - 217 在食管癌患者肿瘤组织中低表达,环状 - TTBK2 高表达,二者表达与食管癌疾病恶性程度及患者预后有关。

关键词 食管癌 环状 - TTBK2 miR - 217 临床病理特征 预后

中图分类号 R735.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.037

Expression of Circular - TTBK2 and miR - 217 in Esophageal Carcinoma and its Clinicopathological Significance. Xu Yongjun, Peng Qin, Tan Zhengrong, et al. Digestive Department of Yichang Second People's Hospital (Second People's Hospital of China Three Gorges University), Hubei 443000, China

Abstract Objective To detect the expressions of miR - 217 and ring - TTBK2 in tumor tissues and paracancerous tissues of esophageal cancer, and investigate the relationships between miR - 217 and ring - TTBK2 with the clinicopathological characteristics and prognosis in patients with esophageal cancer. **Methods** 69 cases of tumor tissues of esophageal cancer and corresponding paracancerous tissues were collected. Real time fluorescence quantitative PCR (qRT - PCR) was used to detect the expression levels of miR - 217 and ring - TTBK2. The relationship between miR - 217 and ring - TTBK2 with clinicopathological characteristics and prognosis of esophageal cancer was compared and analyzed. **Results** The expression level of miR - 217 in tumor tissues of esophageal cancer was significantly lower than that in paracancerous tissues, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of ring - TTBK2 was significantly higher than that in paracancerous tissues ($P < 0.05$). The expression of miR - 217 was negatively correlated with the expression of ring - TTBK2 in tumor tissues of esophageal cancer ($r = -0.609, P < 0.05$). The expression levels of miR - 217 and ring - TTBK2 were correlated with TNM stage, differentiation degree and lymph node metastasis of patients with esophageal cancer ($P < 0.05$). They were not related to age, sex, lesion location, pathological type and depth of invasion ($P > 0.05$). The 3 year survival rate of patients with low expression of miR - 217 (41.46%) was significantly lower than that of patients with high miR - 217 expression (78.57%, $P < 0.05$). The 3 year survival rate of patients with low expression of ring - TTBK2 (37.21%) was significantly lower than that of patients with ring - TTBK2 with high expression (88.46%, $P < 0.05$). COX multifactor analysis showed that miR - 217 expression, ring - TTBK2 expression and TNM staging were independent risk factors for the prognosis of patients with esophageal cancer (HR 2.674, 95% CI 1.128 ~ 6.339; HR 2.328, 95% CI 1.097 ~ 4.940; HR 2.907, 95% CI 1.573 ~ 5.372; $P < 0.05$). **Conclusion** MiR - 217 is low expressed in tumor tissues of esophageal cancer patients, and the ring - TTBK2 is high expressed. Their expression is associated with malignant degree of esophageal cancer and prognosis of patients.

Key words Esophageal cancer; Ring - TTBK2; miR - 217; Clinicopathological features; Prognosis

作者单位:443000 宜昌市第二人民医院(三峡大学第二人民医院)消化内科

通讯作者:徐继宗,电子邮箱:jjh20150401@163.com

食管癌(esophageal cancer)是由于食管上皮组织异常增生引起的一种常见消化道恶性肿瘤。流行病学研究表明,我国是食管癌高发地区,每年新增病例约占世界发病人数的一半^[1]。由于食管癌早期症状不典型,多数患者确诊时已发展至中晚期,错过最佳治疗时机,预后效果差,病死率较高^[2]。不良饮食习惯、环境因素及遗传易感因素等均可能导致食管癌的发生,但其发病的具体机制尚不清楚。因此,研究食管癌发生发展的机制,寻找防治食管癌的有效生物学靶标,可为食管癌的早期诊断、临床治疗及预后提供新思路。多项研究表明,微小 RNA(miRNAs)参与多种生理生化过程,其异常表达与炎症、癌症等多种疾病的发生相关^[3]。Li 等^[4]发现,miR-217 在人卵巢上皮癌组织中显著下调表达,过表达 miR-217 可促进卵巢上皮癌细胞的生长和迁移,但关于 miR-217 与食管癌的关系研究较少。

近年来研究表明,基因在转录时并不总是产生线性 RNA,也会形成一些 3'末端与 5'末端相连的非编码环状 RNAs,环状 RNAs 结构稳定,在血液和组织中与核内体或微囊结合,可作为疾病的生物学标志物^[5]。Tau 微管蛋白激酶 2(Tau tubulin kinase 2,TTBK2)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是一种参与重要细胞过程的多功能激酶,维管系统参与多种细胞功能,是神经细胞骨架主要成分,Tau 具有稳定微管的作用,在微管相关蛋白中含量最高,TTBK2 环状 RNA 通过调节 miR217 等途径调控胶质瘤恶性^[6]。因此,本研究通过检测并比较 miR-217、环状-TTBK2 在食管癌肿瘤组织与癌旁组织中的表达情况,探讨二者与食管癌临床病理特征及预后的关系。

材料与方法

1. 标本采集:选取 2013 年 3 月~2015 年 3 月笔者医院病理科收集的食管癌患者术后肿瘤组织及对应癌旁组织标本各 69 例为研究对象,患者年龄 47~79 岁,平均年龄 59.67±10.23 岁,其中食管病变部位:上段 11 例,中段 40 例,下段 18 例;病理类型:57 例鳞癌、12 例非鳞癌;肿瘤分化程度:高分化患者 14

例、中分化患者 21 例、低分化患者 34 例;浸润深度:T₁~T₂ 患者 30 例,T₃~T₄ 患者 39 例;淋巴结转移患者 41 例,淋巴结无转移患者 28 例;根据国际抗癌协会 TNM 分期标准,I 期 14 例,Ⅱ期 19 例,Ⅲ期 36 例^[7]。对所有入选患者进行为期 3 年的随访,并做好记录,随访日期截止 2017 年 4 月 30 日。纳入标准:①经病理诊断首次确诊为食管癌患者的组织标本;②年龄不超过 80 岁患者的组织标本;③明确 TNM 分期及病理分化标本;④癌旁组织距肿瘤病灶组织距离超过 5cm 的组织标本;⑤患者的临床及随访资料完整。排除标准:①非首次确诊食管癌患者;②转移性食管癌患者;③其它恶性肿瘤;④术前行放化疗等其他辅助治疗患者;⑤临床或随访资料不完整患者。于术中分别收集食管癌肿瘤组织和癌旁组织,切成小块(每块体积 1.0cm×1.0cm×1.0cm),冲洗干净后置于 Trizol 试剂中,-80℃保存。该研究经过笔者医院医学伦理学委员会批准通过,标本采集和研究过程均符合赫尔辛基宣言。

2. 主要试剂与仪器:Trizol 试剂购自日本 TaKaRa 公司;AceQ qPCR SYBR® Green Mix 购自南京 vazyme 生物公司;MystiCq® microRNA qPCR Assay Primer 购自美国 Sigma 公司;qRT-PCR 引物由上海生工生物公司合成等;qRT-PCR 仪购自美国 Bio-Rad 公司等。

3. 实时荧光定量 PCR (quantitative Real-time PCR,qRT-PCR)检测 miR-217、环状-TTBK2 表达水平:Trizol 法提取两组食管组织总 RNA,反转录获得 cDNA。按照 AceQ qPCR SYBR® Green Mix 试剂盒说明书对 miR-217、环状-TTBK2 进行扩增。反应体系:正、反向引物(10μmol/L)各 0.5μl,SYBR® Green Mix 5.0μl,cDNA(50ng/μl)1.0μl,ddH₂O 3.0μl,共 10.0μl。反应条件:95℃,90s;95℃,30s;62℃,30s;72℃,20s;40 个循环,采用 qRT-PCR 仪进行检测,通过溶解曲线评价 qRT-PCR 扩增产物的特异性。反应结束后,采用 2^{-ΔΔCT}法对扩增结果进行定量分析。qRT-PCR 引物序列详见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

miRNA	正向引物(5'→3')	反向引物(5'→3')
miR-217	TACTCAACTCACTACTGCATCAGGA	TATGGTTGTTCTGCTCTCTGTGTC
U6	ATTGGAACGATACAGAGAAGATT	GGAACGCTTCACGAATTTG
环状-TTBK2	AATAGTACTTGGGTGGTGGTCT	CTGCCAACTGTGGGATGTTC
β-actin	GATCATTGCTCCTCTCTGAGC	ACTCCTGCTTGCTGATCCAC

4. 统计学方法:利用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,行单因素方差分析;计数资料以百分比 (%) 表示,行 χ^2 检验;采用 Kaplan - Meier 法绘制食管癌患者生存曲线,行 Log - Rank 检验;采用 Pearson 进行双因子相关性分析;采用 COX 回归模型分析影响食管癌患者预后的危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 食管肿瘤组织及癌旁组织中 miR - 217、环状 - TTBK2 表达水平的比较:食管癌肿瘤组织中 miR - 217 相对表达水平显著低于癌旁组织,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);食管癌肿瘤组织中环状 - TTBK2 相对表达水平显著高于癌旁组织,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 不同食管组织中 miR - 217、环状 - TTBK2 表达水平的比较

组别	n	miR - 217/U6	环状 - TTBK2/ β - actin
癌旁组织	69	1.02 $\pm$ 0.22	1.03 $\pm$ 0.19
食管肿瘤组织	69	0.71 $\pm$ 0.15	3.75 $\pm$ 0.76
t	-	10.413	31.055
P	-	0.000	0.000

2. 食管癌患者肿瘤组织中 miR - 217 与环状 - TTBK2 表达的相关性:Pearson 分析结果显示,食管癌患者肿瘤组织中 miR - 217 与环状 - TTBK2 表达呈显著负相关 ($r = -0.609$),差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见图 1。

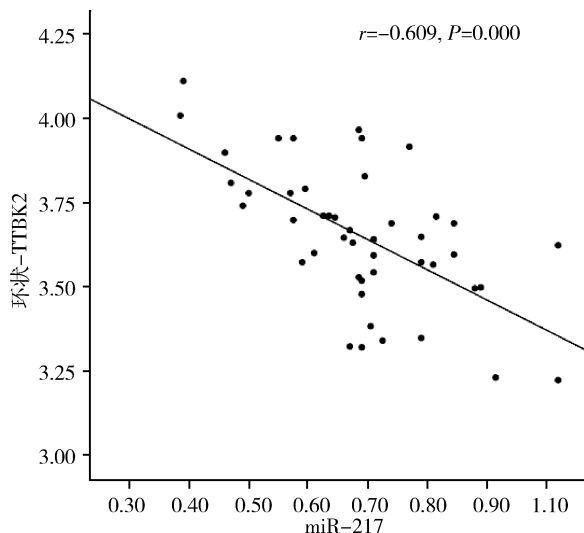


图 1 食管癌患者肿瘤组织 miR - 217 与环状 - TTBK2 表达的相关性

3. 食管癌患者肿瘤组织中 miR - 217、环状 - TTBK2 表达情况与临床病理特征的关系:以 69 例食管癌患者肿瘤组织中 miR - 217 和环状 - TTBK2 的平均水平为截断值,将患者分为 miR - 217 低表达组 41 例,miR - 217 高表达组 28 例,环状 - TTBK2 低表达组 26 例,高表达组 43 例。不同年龄、性别、病变部位、病理类型、肿瘤浸润深度的食管癌患者肿瘤组织中 miR - 217、环状 - TTBK2 表达水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);不同 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移情况的食管癌患者肿瘤组织中 miR - 217、环状 - TTBK2 表达水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 3。

4. 不同 miR - 217、环状 - TTBK2 表达食管癌患者 3 年总生存率的比较:如图 2 所示,miR - 217 低表达者 3 年存活率为 41.46% (17/41),明显低于 miR - 217 高表达者 3 年存活率 78.57% (22/28, $\chi^2 = 9.238, P < 0.05$);环状 - TTBK2 高表达者 3 年存活率为 37.21% (16/43),明显低于环状 - TTBK2 阴性表达者 3 年生存率 88.46% (23/26, $\chi^2 = 15.780, P < 0.05$)。

5. 影响食管癌患者预后的 COX 回归分析:本研究将患者 miR - 217 表达、环状 - TTBK2 表达、年龄分层、性别、病变位置、病理类型、浸润深度、肿瘤分化、淋巴结转移、TNM 分期等因素,纳入影响食管癌患者预后的 COX 比例风险模型进行分析。单因素分析结果显示,miR - 217 表达、环状 - TTBK2 表达、浸润深度、肿瘤分化、淋巴结转移、TNM 分期是影响食管癌患者预后的危险因素,详见表 4。多因素分析显示,miR - 217 表达、环状 - TTBK2 表达、TNM 分期是影响食管癌患者预后的独立危险因素,详见表 5。

讨 论

食管癌是临床上一种较为常见的消化道恶性肿瘤,多发生于 40 岁以后,其典型临床症状是进行性吞咽困难。据报道,目前我国食管癌的发生率高达 0.05% 以上,是世界上高发病地区之一,每年约 20 万人死于该种疾病,且发生率呈逐年升高的趋势^[8]。现阶段对于食管癌的病因尚不明确,认为由多种因素引起的食管鳞状或腺状上皮的持续性病变,最终都可能发展为食管癌。研究显示,食管癌的 5 年存活率低于 45%,中位存活时间不到 32 个月,病死率较高,易出现发和转移,远期预后效果较差^[9]。因此,探索食管癌的发病机制,寻找有效生物学分子标志物,可为食管癌的临床靶向治疗和预后判断提供新思路。

表 3 食管癌患者肿瘤组织中 miR-217、环状-TTBK2 表达情况与临床病理特征之间关系

项目	n	miR-217		χ^2	P	环状-TTBK2		χ^2	P
		高	低			高	低		
性别									
女性	30	9	21	2.464	0.116	16	14	1.825	0.177
男性	39	19	20			27	12		
年龄(岁)									
<60	25	13	12	2.121	0.145	14	11	0.667	0.414
≥60	44	15	29			29	15		
病变位置									
上段	11	3	8	1.994	0.369	6	5	0.417	0.812
中段	40	19	21			26	14		
下段	18	6	12			11	7		
病理类型									
鳞癌	57	21	36	1.899	0.168	34	23	0.995	0.319
非鳞癌	12	7	5			9	3		
肿瘤分化程度									
低分化	32	21	11	14.305	0.000	28	4	14.492	0.000
中、高分化	35	7	28			15	20		
浸润深度									
T ₁ ~T ₂	30	9	21	2.464	0.116	16	14	1.825	0.177
T ₃ ~T ₄	39	19	20			27	12		
淋巴结转移									
无	28	6	22	7.168	0.007	13	15	5.067	0.024
有	41	22	19			30	11		
TNM 分期									
I~II	33	5	28	16.961	0.000	14	19	10.661	0.001
III	36	23	13			29	7		

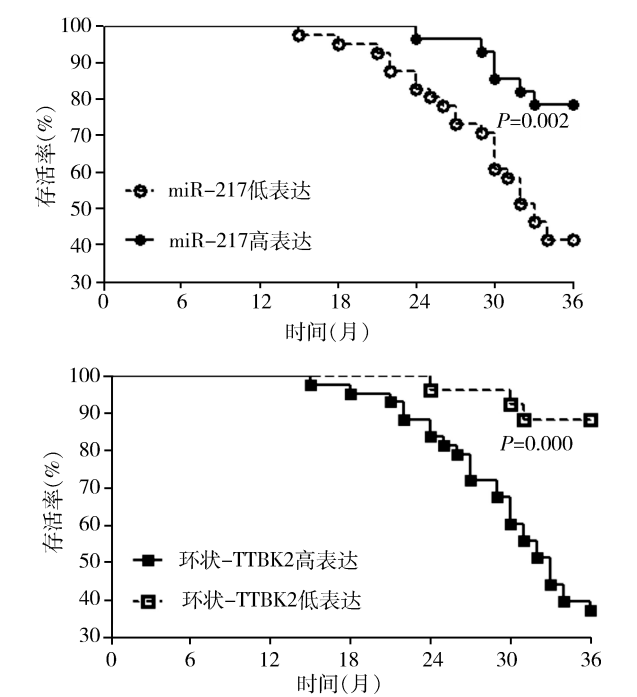


图 2 不同 miR-217、环状-TTBK2 表达食管癌患者 3 年总生存率的比较

表 4 影响食管癌患者预后单因素 COX 回归分析结果

项目	HR	95% CI	P
miR-217 表达	3.576	1.237 ~ 10.338	0.000
环状-TTBK2 表达	3.854	1.569 ~ 9.467	0.000
年龄	1.615	0.577 ~ 4.520	0.251
性别	1.734	0.491 ~ 6.124	0.134
病理类型	1.248	0.679 ~ 2.294	0.616
浸润深度	1.976	1.109 ~ 3.521	0.043
肿瘤分化	2.547	1.011 ~ 6.417	0.035
淋巴结转移	3.039	1.348 ~ 6.851	0.015
TNM 分期	3.643	1.914 ~ 6.934	0.000

表 5 影响食管癌患者预后多因素 COX 回归分析结果

项目	HR	95% CI	P
miR-217 表达	2.674	1.128 ~ 6.339	0.000
环状-TTBK2 表达	2.328	1.097 ~ 4.940	0.000
年龄	1.514	0.483 ~ 4.746	0.223
性别	1.528	0.377 ~ 6.193	0.138
病理类型	1.139	0.549 ~ 2.363	0.654
浸润深度	1.771	0.956 ~ 3.281	0.141
肿瘤分化	2.057	0.857 ~ 4.937	0.621
淋巴结转移	1.896	0.974 ~ 3.691	0.245
TNM 分期	2.907	1.573 ~ 5.372	0.005

微小 RNA (microRNA, miRNA) 含有 18 ~ 25 个核苷酸,是真核生物细胞内一类高度保守的内源性单链非编码 RNA,能与靶基因 mRNA 3' 非编码区特异性结合,调节基因转录和表达,在细胞增殖、细胞分化及细胞凋亡等生理生化过程中发挥非常重要的作用^[10]。Ansari 等^[11]发现,miR-93、miR-143 在食管鳞状细胞癌肿瘤组织中表达明显降低,可作为食管鳞癌的潜在生物学标志物。Wang 等^[12]研究发现,miR-625 在食管癌组织中表达下调,低表达 miR-625 可促进食管癌细胞增殖、迁移,过表达 miR-625 则抑制食管癌细胞增殖、迁移,提示 miR-761 有望作为食管癌的治疗靶点。Winther 等^[13]研究表明,miR-21 在食管鳞癌和食管腺癌肿瘤组织中表达上调,miR-21 高表达与食管鳞癌和食管腺癌患者的疾病特异性、生存率和总生存率较差有关,是影响患者不良预后的独立危险因素,提示 miR-21 有望作为评价食管癌患者预后情况的生物学标志物。以上研究表明 miRNAs 在食管癌发生、发展过程中具有抑癌或致癌作用,可作为食管癌的潜在预后生物学标志物和治疗靶点,然而 miR-217 在食管癌发生、发展过程中的作用尚不清楚。

miR-217 是哺乳动物常见的 miRNA 之一,存在于多种细胞、组织中。Su 等^[14]发现,miR-217 在转移性肝癌组织和高侵袭性肝细胞癌细胞系 MHCC-97H 细胞中的表达较低,过表达 miR-217 抑制 MHCC-97H 细胞侵袭能力,表明 miR-217 可能作为潜在的肿瘤抑制因子参与肝细胞癌的疾病进展。Lin 等^[15]分析发现,miR-217 在甲状腺癌组织和细胞系中表达下降,与患者临床分期、淋巴结转移情况有关,细胞实验表明,过表达 miR-217 可显著抑制甲状腺癌细胞的增殖、迁移及侵袭,同时可抑制体内肿瘤的生长,提示 miR-217 作为抑癌因子参与甲状腺癌的发展。Zhang 等^[16]发现 miR-217 在结肠癌组织中表达显著高于癌旁组织,与结肠癌患者的临床分期及总体生存率有关,过表达 miR-217 可抑制胃癌细胞增殖,促进细胞凋亡,推测 miR-217 可能作为致癌因子参与结肠癌的发生。以上研究结果显示,miR-217 在恶性肿瘤发展和进展中既可作为抑癌基因也可作为致癌基因发挥作用。

本研究对 69 例食管癌肿瘤组织及对应癌旁组织进行检测,发现食管癌组织中 miR-217 表达水平显著降低,与 miR-217 等在肝细胞癌、甲状腺癌中的表达模式一致^[14,15]。提示 miR-217 在食管癌中可能

作为抑癌基因发挥作用。本研究中 miR-217 表达与食管癌患者 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关,随着患者 TNM 分期的升高、分化程度的降低,肿瘤组织中 miR-217 表达水平逐渐升高,有淋巴结转移的患者肿瘤组织中 miR-217 表达水平高于未转移患者。其中 TNM 分期和病理分化可反肿瘤的分化程度,分期分级越高,分化程度越差,肿瘤的恶性程度越高,提示 miR-217 低表达参与食管癌疾病的进展,与肿瘤恶性程度有关。进一步分析发现,miR-217 低表达者 3 年存活率显著低于 miR-217 高表达者,提示 miR-217 低表达与食管癌患者 3 年存活率有关,影响患者的预后,推测 miR-217 可作为反应食管癌恶性程度和患者预后的生物学标志物。

环状 RNAs 是一类不编码蛋白质的 ncRNAs,大多数环状 RNA 都来自外显子区域,且多数分布于细胞质中。近期研究表明,环状 RNAs 在胃癌、结肠癌等消化系统肿瘤中异常表达,参与恶性肿瘤的发生,逐渐作为一种新型生物学标志物应用于癌症疾病的筛查^[17,18]。Tau 微管蛋白激酶 2 (Tau tubulin kinase 2, TTBK2) 是一种激酶,可催化 Tau 蛋白和微管蛋白磷酸化而激活^[19]。Bender 等^[20]发现,线性 TTBK2 过表达与肾癌细胞系和黑色素瘤细胞系的耐药性密切相关。Zheng 等^[21]报道称,在胶质瘤组织和细胞系中均发现环状-TTBK2 表达显著上调,而线性-TTBK2 表达无显著变化,体外实验进一步发现,过表达环状-TTBK2 促进胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭,敲除环状-TTBK2 则可导致体内肿瘤的回归,提示环状-TTBK2 高表达促进胶质瘤进展。

本研究发现,食管癌肿瘤组织中环状-TTBK2 表达水平显著升高,与 Zheng 等^[21]在胶质瘤中发现一致,提示环状-TTBK2 在食管癌发生过程中可能作为致癌基因发挥作用。本研究中环状-TTBK2 表达与食管癌患者 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关,随着患者 TNM 分期的升高、分化程度的降低,肿瘤组织中 miR-217 表达水平逐渐升高,提示环状-TTBK2 高表达可能参与食管癌疾病进展。进一步分析发现,环状-TTBK2 高表达者 3 年存活率显著低于环状-TTBK2 低表达者,提示环状-TTBK2 高表达与食管癌患者的生存率有关,影响患者的预后,推测环状-TTBK2 可能作为判断食管癌患者疾病程度和预后情况的生物学标志物。本研究采用 COX 比例风险模型对影响食管癌患者预后的危险因素进行分析,结果显示,miR-217 表达、环状-TT-

BK2 表达、TNM 分期是影响食管癌患者预后的独立危险因素,提示检测食管癌肿瘤组织 miR - 217、环状 - TTBK2 表达情况可评估患者预后情况。另外, Pearson 分析表明,食管癌肿瘤组织中 miR - 217 与环状 - TTBK2 表达呈负相关,表明二者某种方式相互作用,然而具体以何种方式共同参与调节食管癌的发生和进展仍不明确,将在进一步研究中进行探索。

综上所述,本研究结果显示,miR - 217 在食管癌患者肿瘤组织中低表达,环状 - TTBK2 高表达,二者表达与患者 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移及 3 年存活率有关,是影响食管癌患者预后的独立危险因素,推测二者可能作为治疗食管癌的潜在靶标,并用于判断患者预后。

参考文献

- 1 乔友林. 食管癌流行病学研究的重要里程碑[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(12):500 - 501
- 2 诸葛雪朋, 孟庆江, 王保收. 食管癌组织 MTA1 蛋白表达与患者临床病理特征及 3 年生存率的关系[J]. 重庆医学, 2017, 46(31):4378 - 4380
- 3 Slaby O, Srovnal J, Radova L, *et al.* Dynamic changes in microRNA expression profiles reflect progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma[J]. Carcinogenesis, 2015, 36(5):521 - 527
- 4 Li J, Li D, Zhang W. Tumor suppressor role of miR - 217 in human epithelial ovarian cancer by targeting IGF1R[J]. Oncol Rep, 2016, 35(3):1671 - 1679
- 5 Haque S, Harries LW. Circular RNAs (circRNAs) in health and disease[J]. Genes, 2017, 8(12):353 - 362
- 6 Jian Z, Liu X, Xue Y, *et al.* TTBK2 circular RNA promotes glioma malignancy by regulating miR - 217/HNF1 β /Derlin - 1 pathway[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1):52 - 70
- 7 Yamasaki M, Miyata H, Miyazaki Y, *et al.* Evaluation of the nodal status in the 7th edition of the UICC - TNM classification for esophageal squamous cell cancer: proposed modifications for improved survival stratification: impact of lymph node metastases on overall survival after esophagectomy[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(9):2850 - 2856
- 8 傅剑华, 谭子辉. 食管癌外科治疗的现状与未来展望[J]. 中国

- 肿瘤临床, 2016, 43(12):507 - 510
- 9 Alsop BR, Sharma P. Esophageal cancer[J]. Gastroenterol Clin N, 2016, 45(3):399 - 412
- 10 Zhou W, Song F, Wu Q, *et al.* miR - 217 inhibits triple - negative breast cancer cell growth, migration, and invasion through targeting KLF5[J]. PLoS One, 2017, 12(4):e0176395 - 11
- 11 Ansari MH, Irani S, Edalat H, *et al.* Deregulation of miR - 93, and miR - 143, in human esophageal cancer[J]. Tumor Biol, 2016, 37(3):3097 - 3103
- 12 Wang Z, Qiao Q, Chen M, *et al.* miR - 625 down - regulation promotes proliferation and invasion in esophageal cancer by targeting Sox2[J]. FEBS Lett, 2014, 588(6):915 - 921
- 13 Winther M, Alsner J, Tramm T, *et al.* Evaluation of miR - 21 and miR - 375 as prognostic biomarkers in esophageal cancer[J]. Acta Oncol, 2015, 54(9):1582 - 1591
- 14 Su J, Wang Q, Liu Y, *et al.* miR - 217 inhibits invasion of hepatocellular cancer cells through direct suppression of E2F3[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 392(1 - 2):289 - 296
- 15 Lin Y, Cheng K, Wang T, *et al.* miR - 217 inhibits proliferation, migration, and invasion via targeting AKT3 in thyroid cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 36(5):1718 - 1724
- 16 Zhang N, Lu C, Chen L. miR - 217 regulates tumor growth and apoptosis by targeting the MAPK signaling pathway in colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 12(6):4589 - 4597
- 17 Li P, Chen S, Chen H, *et al.* Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer[J]. Clin Chim Acta, 2015, 60(4):132 - 136
- 18 Hsiao KY, Lin YC, Gupta SK, *et al.* Noncoding effects of circular RNA CCDC66 promote colon cancer growth and metastasis[J]. Cancer Res, 2017, 77(9):2339 - 2350
- 19 Liao JC, Yang TT, Weng RR, *et al.* TTBK2: a Tau protein kinase beyond Tau phosphorylation[J]. Biomed Res Int, 2015, 75(4):1 - 10
- 20 Bender C, Ullrich A. PRKX, TTBK2 and RSK4 expression causes sunitinib resistance in kidney cancer - and melanoma - cell lines[J]. Int J Cancer, 2012, 131(2):E45 - 55
- 21 Zheng J, Liu X, Xue Y, *et al.* TTBK2 circular RNA promotes glioma malignancy by regulating miR - 217/HNF1 β /Derlin - 1 pathway[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1):52 - 61

(收稿日期:2018 - 04 - 28)

(修回日期:2018 - 05 - 18)

(上接第 155 页)

- 15 Chu PG, Weiss LM. Expression of cytokeratin5/6 in epithelialneoplasms:an immunohistochemical study of 509 cases[J]. Mod Pathol, 2002, 15(1):6 - 10
- 16 廖志东, 朱文标, 郑少秋, 等. 细胞蜡块及免疫组化在肺腺癌恶性胸水诊断中的应用[J]. 海南医学, 2017, 28(11):1773 - 1775
- 17 Ensani F, Nematizadeh F, Irvanlou G. Accuracy of immunohistochemistryin evaluation of malignant pleural and peritoneal effusions[J]. Pol J Pathol, 2011, 62(2):95 - 100
- 18 Kimbrell HZ, Gustafson KS, Huang M, *et al.* Subclassificationof non - small cell lung cancer by cytologic sampling: a logical approachwith

selective use of immunocytochemistry[J]. Acta Cytol, 2012, 56(4):419 - 424

- 19 Su XY, Li GD, Liu WP, *et al.* Cytological differential diagnosisamong adenocarcinoma, epithelial mesothelioma, and reactivemesothelial cells in serous effusions by immunocytochemistry[J]. Diagn Cytopathol, 2011, 39(12):900 - 908
- 20 杨槐, 刘禄, 杨娜, 等. 肺恶性肿瘤伴胸腔积液细胞块病理诊断价值[J]. 临床医药实践, 2015, 24(3):233 - 235

(收稿日期:2018 - 07 - 10)

(修回日期:2018 - 08 - 13)