

溃疡性结肠炎患者血清外泌体 miRNA - 221 水平及临床意义

董丽丽 李 珍 徐 蓉 丁 芳 李华铭

摘 要 **目的** 探讨血清外泌体 miRNA - 221 在溃疡性结肠炎患者中的表达及临床意义。**方法** 选取 2020 年 1 月 ~ 2021 年 1 月笔者医院收治的溃疡性结肠炎 (UC) 患者 80 例作为病例组,另选取同期 60 例健康体检者作为对照组。采用定量 PCR 仪检测血清 miRNA - 221 水平,绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线并计算曲线下面积 (AUC) 分析 miRNA - 221 对 UC 患者的诊断价值。**结果** 病例组红细胞沉降率、基底浆细胞、C 反应蛋白 (C - reaction protein, CRP)、miRNA - 221 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。内镜活动度重度活动组和中度活动组血清 miRNA - 221 水平高于轻度活动组,重度活动组血清 miRNA - 221 水平高于中度活动组 ($P < 0.05$)。严重度指数重度和中度患者血清 miRNA - 221 水平高于轻度患者,重度患者血清 miRNA - 221 水平高于中度患者 ($P < 0.05$)。血清 miRNA - 221 与红细胞沉降率、基底浆细胞、CRP、Mayo、UCEIS 评分呈正相关 ($P < 0.05$)。血清 miRNA - 221 在预测发生识别 UC、UC 内镜下活动度、UC 严重程度的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.786 (95% CI: 0.713 ~ 0.857)、0.674 (95% CI: 0.576 ~ 0.771)、0.801 (95% CI: 0.725 ~ 0.887)。**结论** 溃疡性结肠炎血清 miRNA - 221 水平升高,血清 miRNA - 221 水平与溃疡性结肠炎疾病严重程度呈正相关,其表达水平有助于早期识别评估 UC 的发展阶段和疾病严重程度,可作为早期诊治的生物学标志物。

关键词 miRNA - 221 溃疡性结肠炎 临床意义 内镜活动度

中图分类号 R574.62 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.09.021

Expression and Clinical Significance of serum Exosomal miRNA - 221 in Patients with Ulcerative Colitis. DONG Lili, LI Zhen, XU Rong, et al. Department of Gastroenterology, Hangzhou Third People's Hospital, Zhejiang 310009, China

Abstract **Objective** To investigate the expression and clinical significance of serum exosomal miRNA - 221 in patients with ulcerative colitis. **Methods** A total of 80 patients with ulcerative colitis (UC) who were admitted to our hospital from January 2020 to January 2021 were selected as the case group, and 60 healthy subjects in the same period were selected as the control group. A quantitative PCR instrument was used to detect the serum miRNA - 221 level. The receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the curve (AUC) were used to analyze the diagnostic value of miRNA - 221 for UC patients. **Results** The red blood cell sedimentation rate, basal plasma cell, CRP, and miRNA - 221 expression levels in the case group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The level of serum miRNA - 221 in the severely active group and the moderately active group of endoscopic activity was higher than that of the lightly active group, and the serum miRNA - 221 level of the severely active group was higher than that of the moderately active group ($P < 0.05$). The serum miRNA - 221 level of severe and moderate severity index patients was significantly higher than that of mild patients, and the serum miRNA - 221 level of severe patients was higher than that of moderate patients ($P < 0.05$). Serum miRNA - 221 level was positively correlated with erythrocyte sedimentation rate, basal plasma cells, CRP, Mayo score, UCEIS score ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of serum miRNA - 221 in predicting the occurrence of UC, UC endoscopic activity, and UC severity were 0.786 (95% CI: 0.713 - 0.857) and 0.674 (95% CI: 0.576 - 0.771), respectively, 0.801 (95% CI: 0.725 - 0.887) respectively. Under the cut - off value of 1.12, the sensitivity of serum miRNA - 221 to predict UC was 70.1%, and the specificity was 65.3%. **Conclusion** The level of serum miRNA - 221 in ulcerative colitis is elevated, and the level of serum miRNA - 221 is positively correlated with the severity of ulcerative colitis. Its expression level is helpful for early identification and evaluation of the development stage and disease severity of UC, which can be used as an early diagnosis and treatment Of biomarkers.

Key words miRNA - 221; Ulcerative colitis; Clinical significance; Endoscopic mobility

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 在我国的发生率逐年升高, 已有研究证实, 西化的生活方式、饮食、环境、基因和自身免疫因素均可能导致 UC 的发生^[1]。研究发现, UC 发病反复等特点可增加患结直肠癌的风险^[2]。既往研究表明, UC 患者患癌的标准化发生率为 3.7% ~ 5.7%^[3]。近年来研究指出, 实际 UC 转罹患癌的概率已大幅降低, 可能与改善治疗管理有关^[4]。结肠镜检查是判断 UC 患者肠道黏膜状况的金标准, 但其属于侵入性检查, 耗时较长且不能实时动态评估患病情况^[5]。因此, 临床上筛选出敏感、准确的生物学标志物, 对于改善患者的预后至关重要。微 RNA (microRNA, miRNA) 是一种小的非编码 RNA, 长度为 18 ~ 25 个核苷酸。miRNAs 广泛参与 UC 的病理生理过程, 其在 UC 活动期与缓解期的表达均有所不同^[6,7]。据报道, miRNA - 221 可通过转录后基因沉默机制促进结直肠癌的发生、发展^[8]。本研究拟通过检测 UC 患者血清外泌体 miRNA - 221 的表达水平探讨其具有的临床意义, 以期为临床诊疗提供参考。

对象与方法

1. 一般资料: 选取 2020 年 1 月 ~ 2021 年 1 月在笔者医院收治的 UC 患者 80 例作为病例组, 另选取同期 60 例健康体检者作为对照组。本研究获得笔者医院医学伦理学委员会批准 (伦理学批号: KL201031), 所有研究治疗和检测方法均取得患者或家属知情同意。纳入标准: ① 诊断符合 2012 年广州炎症性肠病诊断与治疗的共识意见^[9]; ② 年龄 18 ~ 70 岁。排除标准: ① 恶性肿瘤患者; ② 慢性心脏、肝脏、肾脏疾病患者; ③ 伴有中毒性结肠扩张、结肠狭窄、梗阻、穿孔等; ④ 检查资料不完整的患者。收集患者的临床基线数据包括年龄、性别、体重、吸烟史、红细胞沉降率、基底浆细胞。

2. UC 内镜活动度分级: 采用 Mayo 评分评价 UC 临床活动度, 包含 4 个评分项目, 每项 0 ~ 3 分^[10]。(1) 排便次数: ① 排便次数正常; ② 比正常排便次数增加 1 ~ 2 次/天; ③ 比正常排便次数增加 3 ~ 4 次/天; ④ 比正常排便次数增加 5 次/天或以上。(2) 便血: ① 未见出血; ② 不到一半时间内出现便中混血; ③ 大部分时间内为便中混血; ④ 一直存在出血。(3) 内镜发现: ① 正常或无活动性病变; ② 红斑、血管纹理减少、轻度易脆; ③ 明显红斑、血管纹理缺乏、易脆、糜烂; ④ 自发性出血、溃疡形成。(4) 医生总体评价: ① 正常; ② 轻度病情; ③ 中度病情; ④ 重度病情。症状

缓解: Mayo 评分 ≤ 2 分, 轻度活动: 3 分 $\leq$ Mayo 评分 ≤ 5 分; 中度活动: 6 分 $\leq$ Mayo 评分 ≤ 10 分; 重度活动: 11 分 $\leq$ Mayo 评分 ≤ 12 分。

3. UC 严重度指数: 采用 UC 内镜下严重度指数 (UCEIS 评分) 进行评分, 包含血管纹理、出血情况、糜烂和溃疡 3 个方面^[11]。血管纹理评分范围为 0 ~ 2 分, 出血情况为 0 ~ 3 分, 糜烂和溃疡为 0 ~ 3 分, 分数越高代表越严重。轻度患者: 2 分 $\leq$ UCEIS 评分 ≤ 3 分; 中度患者: 4 分 $\leq$ UCEIS 评分 ≤ 6 分; 重度患者: 7 分 $\leq$ UCEIS 评分 ≤ 8 分。

4. 血清采集: 患者入院隔日采集空腹静脉血 5ml, 室温静置 30min 后, 4℃ 4000r/min 离心 15min。取血清到新的收集管后, 再 4℃ 12000r/min 离心 10min 除去细胞碎片, -80℃ 保存备用。

5. 指标检测: 采用速率比浊法检测 C 反应蛋白 (CRP) 水平, HE 染色测定基底浆细胞, 间接免疫荧光法检测抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA)。

6. 试剂和仪器: SYBR[®] PrimeScript[™] miRNA RT-PCR 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司; PCR[®] Strip-Tubes 购自美国 Axygen 公司; TRIzol 试剂购自美国 Invitrogen 公司; ABI - 7300 荧光定量 PCR 仪购自美国 Ambion 公司; 引物设计与合成由生工生物工程 (上海) 股份有限公司完成。

7. 引物设计与合成: 根据 GenBank 序列设计引物, miRNA - 221 上游引物: 5' - CAGCATACATGATTC-CTTGTGA - 3'; 下游引物: 5' - AACGCTTCACGAATTT-GCGT - 3'。内参 β - actin 上游引物: 5' - TGGCAC-CCAGCACAATGAA - 3', 下游引物: 5' - CTAAGTCAT-AGTCCGCCTAGAAGCA - 3'。

8. 实时定量 PCR: 用 PrimeScript[™] RT-PCR 试剂盒将样本提取后的 RNA 转化成 cDNA, 使用 ABI - 7500 荧光实时定量 PCR 仪进行 PCR 扩增及检测 miRNA - 221 水平。miRNA - 221 及内参 β - actin 的扩增产物长度分别为 110、112bp。RT-PCR 反应体系: 95℃ 预变性 10min, 95℃ 变性 15s, 60℃ 退火 30s, 最后 72℃ 延伸 30s, 循环 40 次。

9. 统计学方法: 应用 SPSS 23.0 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, 两组间比较采用 t 检验, 多组比较采用单因素方差分析, 多重比较采用 SNK - q 检验; 计数资料以百分比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 相关性采用 Pearson 相关分析, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 miRNA - 221 对 UC 患者的诊断价值, 以

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组一般临床资料及血清 miRNA - 221 比较: 两组年龄、性别、BMI 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。病例组红细胞沉降率、基底浆细胞、CRP、miRNA - 221 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 详见表 1。

表 1 两组一般资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]				
项目	病例组 ($n=80$)	对照组 ($n=60$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	47.2 $\pm$ 10.4	46.6 $\pm$ 9.3	0.353	0.724
性别(男性)	45(56.3)	36(60.0)	0.198	0.657
BMI(kg/m ²)	21.6 $\pm$ 3.2	21.5 $\pm$ 3.3	0.181	0.857
红细胞沉降率(mm/h)	17.5 $\pm$ 3.4	10.5 $\pm$ 2.2	13.906	<0.001
基底浆细胞增多	11(13.7)	2(3.33)	4.417	0.036
CRP(mg/dl)	0.38 $\pm$ 0.07	0.12 $\pm$ 0.03	26.955	<0.001
血清 miRNA - 221	3.75 $\pm$ 0.46	1.21 $\pm$ 0.32	36.624	<0.001

2. 不同内镜活动度 UC 患者血清 miRNA - 221 水平比较: 重度活动组、中度活动组患者血清 miRNA - 221 水平均高于轻度活动组, 重度活动组血清 miRNA - 221 水平高于中度活动组 (P 均 < 0.05), 详见表 2。

表 2 不同内镜活动度 UC 患者血清 miRNA - 221 表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	血清 miRNA - 221	F	P
轻度活动组	36	0.85 $\pm$ 0.16	635.562	<0.001
中度活动组	28	1.68 $\pm$ 0.22 *		
重度活动组	16	3.03 $\pm$ 0.26 *#		

与轻度活动组比较, * $P < 0.05$; 与中度活动组比较, # $P < 0.05$

3. 不同 UC 严重度指数患者血清 miRNA - 221

表 5 血清 miRNA - 221 水平对 UC、UC 内镜下活动度、UC 严重程度的诊断价值					
项目	AUC	95% CI	截断值	敏感度(%)	特异性(%)
UC	0.786	0.713 ~ 0.857	1.12	70.1	65.3
UC 内镜下活动度	0.674	0.576 ~ 0.771	1.56	65.2	70.4
UC 严重程度	0.801	0.725 ~ 0.887	1.85	64.6	82.1

讨 论

研究显示, 肿瘤或炎症性疾病患者的 circRNA 可抑制 miRNA 功能, 调控基因表达, 从而影响表型^[12]。lncRNA H19 可通过调控 miRNA - 675 - 5p 表达, 间接调控肠上皮细胞屏障功能相关蛋白 VDR、ZO - 1 等的表达, 从而导致 UC 发生。miRNA - 221 与多种炎症性疾病关系密切, 是一种功能性 miRNA。既往研

究指出, 重度、中度患者血清 miRNA - 221 水平高于轻度患者, 重度患者血清 miRNA - 221 水平高于中度患者 (P 均 < 0.05), 详见表 3。

表 3 不同 UC 严重度指数患者血清 miRNA - 221 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	血清 miRNA - 221	F	P
轻度患者	40	0.94 $\pm$ 0.13	433.593	<0.001
中度患者	25	1.88 $\pm$ 0.34 *		
重度患者	15	3.21 $\pm$ 0.35 *#		

与轻度患者比较, * $P < 0.05$; 与中度患者比较, # $P < 0.05$

4. UC 患者血清 miRNA - 221 水平与临床参数相关性: 血清 miRNA - 221 与红细胞沉降率、基底浆细胞、CRP、Mayo 评分、UCEIS 评分呈正相关 (P 均 < 0.05), 详见表 4。

表 4 UC 患者血清 miRNA - 221 与各指标相关性		
项目	血清 miRNA - 221	
	r	P
红细胞沉降率	0.762	0.016
基底浆细胞	0.678	0.025
CRP	0.812	0.007
Mayo 评分	0.766	0.022
UCEIS 评分	0.723	0.013

5. 血清 miRNA - 221 水平对 UC、UC 内镜下活动度、UC 严重程度的诊断价值: 血清 miRNA - 221 在预测发生识别 UC、UC 内镜下活动度、UC 严重程度的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.786(95% CI: 0.713 ~ 0.857)、0.674(95% CI: 0.576 ~ 0.771)、0.801(95% CI: 0.725 ~ 0.887), 详见表 5 和图 1。

究指出, miRNA - 221 在 UC 患者中异常表达能通过调节炎性细胞因子水平参与到 UC 的发病过程^[13]。本研究结果提示, miRNA - 221 相对表达量是 UC 发病的危险因素, 其发病可能与 miRNA - 221 因子参与 UC 的发生、发展过程有关。研究表明, 慢性炎症与癌症发展之间存在关联^[14]。通过激活炎性细胞因子 IL - 6 促进上皮细胞和免疫细胞正常分泌向恶性细

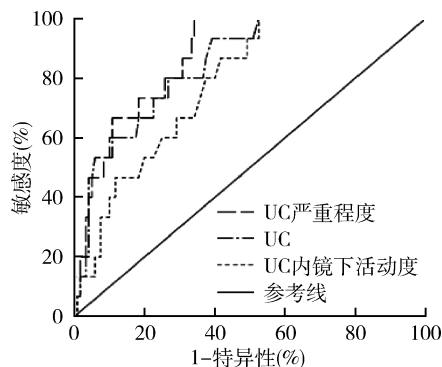


图1 血清 miRNA-221 水平对 UC、UC 内镜下活动度、UC 严重程度的诊断 ROC 曲线

胞转变。据报道,结肠炎相关的结肠癌中已经发现有炎症反应,但尚不清楚这些炎症是否与信号调节的通路相同^[15,16]。本研究显示,miRNA-221 作为炎症效应分子在 UC 患者中表达失调,提示其在结直肠癌发生中的重要性。

目前,临床上常用 UCEIS 评分和 Mayo 内镜评分评价 UC 患者的黏膜病变程度,而 Mayo 内镜评分以黏膜脆性为分级标准,由于知识和经验掌握程度不同,致使各医生对 UC 患者的评估结果各异,容易影响结果判断的准确性。而 UCEIS 主要从糜烂和溃疡、出血情况、血管纹理 3 方面进行黏膜病变评价,判断标准上容易量化,对黏膜病变程度的评价更为细致。研究显示,UCEIS 评价 UC 患者临床转归及远期预后方面的准确度高于 Mayo 内镜评分^[17]。本研究结果显示,miRNA-221 与 UCEIS 评分和 Mayo 内镜评分密切相关,提示 miRNA-221 在 UC 患者临床转归及远期预后方面也可能发挥重大作用。研究表明,miRNA-221 可参与调节单核细胞及巨噬细胞的分化等多种生理活动^[18]。此外,有多项研究表明,miRNA-221 与肝癌、肺癌、乳腺癌、结直肠癌、口腔鳞状细胞癌及胶质瘤等发生有关^[19]。

研究表明,miRNA-17-92、miRNA-21 家族在肿瘤组织中常表达异常,非酒精性脂肪性肝病小鼠 T 细胞中可见 170 种 miRNA,其中大部分通过 MAPK 信号通路表达下调^[20]。miRNA 因其稳定性和多样性等特点,被广泛用于疾病治疗、诊断以及预后评估,可作为分子标志物。慢性 UC 反复发作可演变为结直肠癌,是 UC 最严重的并发症。基于 miRNA-221 在 UC 相关结肠癌患者中的独特表达模式,其可能是 UC 发病机制中重要的调节因子。笔者研究结果表明,miRNA-221 可以作为一种生物学标志物,用于识别有

这种恶性转化风险的患者。本研究还表明,miRNA-221 表达水平与 UC 活动和疾病持续时间密切相关,这为当前临床诊疗指南提供分子生物学基础。

综上所述,溃疡性结肠炎血清 miRNA-221 水平升高,血清 miRNA-221 水平与溃疡性结肠炎疾病严重程度呈正相关,其表达水平有助于早期识别评估 UC 的发展阶段和疾病严重程度,可作为早期诊治的生物学标志物。

参考文献

- 程迎迎, 张洁, 李鹏飞, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值对溃疡性结肠炎的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2): 137-141
- Kobayashi T, Udagawa E, Uda A, *et al.* Impact of immunomodulator use on treatment persistence in patients with ulcerative colitis: a claims database analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(2): 225-232
- Mancina RM, De Bonis D, Pagnotta R, *et al.* Ulcerative colitis as an independent risk factor for hepatic steatosis[J]. Gastroenterol Nurs, 2020, 43(4): 292-297
- Noda K, Okita Y, Mizutani Y, *et al.* Risk factors for arthropathy in patients with ulcerative colitis after total colectomy[J]. Mod Rheumatol, 2021, 31(2): 468-473
- 朱振华, 刘林林. 共聚焦激光显微内镜在评估缓解期溃疡性结肠炎患者肠道黏膜组织学炎症活动中的价值[J]. 赣南医学院学报, 2019, 39(4): 347-349
- Chan C, Guo N, Duan X, *et al.* Systemic miRNA delivery by nontoxic nanoscale coordination polymers limits epithelial to mesenchymal transition and suppresses liver metastases of colorectal cancer[J]. Biomaterials, 2019, 210: 94-104
- Wang S, Shen L, Luo H. Identification and validation of key miRNAs and a microRNA-mRNA regulatory network associated with ulcerative colitis[J]. DNA Cell Biol, 2021, 40(2): 147-156
- Zhao H, Yan P, Wang J, *et al.* Clinical significance of tumor miR-21, miR-221, miR-143, and miR-106a as biomarkers in patients with osteosarcoma[J]. Int J Biol Markers, 2019, 34(2): 184-193
- 吴小平. 2012 中国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见解读(溃疡性结肠炎部分)[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(1): 70-71
- 魏茂桂, 刘财堂, 晁丽华. 溃疡性结肠炎患者不同中医证型 Mayo 评分、血清 pANCA 水平的研究[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2017, 39(5): 321-324
- 张静文. 溃疡性结肠炎内镜下评分与细胞免疫指标的相关性分析[J]. 实用医药杂志, 2020, 37(12): 1085-1087
- Gu X, Jiang YN, Wang WJ, *et al.* Comprehensive circRNA expression profile and construction of circRNA-related ceRNA network in cardiac fibrosis[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 109944
- Fang K, Sideri A, Law IK, *et al.* Identification of a novel substance P (SP)-neurokinin-1 receptor (NK-1R) microRNA-221-5p inflammatory network in human colonic epithelial cells[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2015, 1(5): 503-515

(下转第 127 页)

- surgery[J]. Surg Endosc, 2018, 32(3): 1422–1433
- 3 宋美娇, 沈庆林, 张锡泉, 等. 胃癌肝转移的综合治疗进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2020, 47(9): 565–568
- 4 Tiberio GA, Coniglio A, Marchet A. Metachronous hepatic metastases from gastric carcinoma: a multicentric survey[J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35: 486–491
- 5 Amin MB. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population–based to a more “personalized” approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 93–99
- 6 龚娇, 孙恒昌, 胡波. 列线图在肿瘤风险预测和预后评估中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(6): 614–618
- 7 Duggan MA, Aanerson WF, Altekruse S, *et al.* The surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program and pathology: toward strengthening the critical relationship[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(12): e94–e102
- 8 Liu K, Feng F, Chen XZ, *et al.* Comparison between gastric and esophageal classification system among adenocarcinomas of esophagogastric junction according to AJCC 8th edition: a retrospective observational study from two high–volume institutions in China[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(3): 506–517
- 9 Zhang Y, Lin Y, Duan J, *et al.* A population–based analysis of distant metastasis in stage IV gastric cancer[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e923867
- 10 Riihinaki M, Hemminki A, Sundquist K, *et al.* Metastatic spread in patients with gastric cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(32): 52307–52316
- 11 Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, *et al.* Distinct recurrence pattern and outcome of adenocarcinoma of the gastric cardia in comparison with carcinoma of other regions of the stomach[J]. World J Surg, 2006, 30(10): 1864–1869
- 12 Wang HM, Huang CM, Zheng CH, *et al.* Tumor size as a prognostic factor in patients with advanced gastric cancer in the lower third of the stomach[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(38): 5470–5475
- 13 Yokota T, Ishiyama S, Saito T, *et al.* Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? [J]. Anticancer Res, 2002, 22(6B): 3673–3677
- 14 Nonaka Y, Hiramatsu K, Kato T, *et al.* Evaluation of hepatic resection in liver metastasis of gastric cancer[J]. Indian J Surg Oncol, 2019, 10(1): 204–209
- 15 Wang X, Wan F, Pan J, *et al.* Tumor size: a non–neglectable independent prognostic factor for gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2008, 97(3): 236–240
- 16 Liu Y, Chen L, Zhang R, *et al.* Efficacy and safety of elemene combined with chemotherapy in advanced gastric cancer: a Meta–analysis[J]. Medicine: Baltimore, 2020, 99(11): e19481
- 17 Ajani JA, D’amico TA, Almhanna K, *et al.* Gastric cancer, version 3. 2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(10): 1286–1312
- 18 Smyth EC, Verheij M, Allum W, *et al.* Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow–up[J]. Ann Oncol, 2016, 27(suppl 5): v38–v49
- 19 张珂诚, 陈凛. 胃癌肝转移外科治疗进展的共识与争议[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(14): 975–978
- 20 Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, *et al.* Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non–curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3): 309–318
- 21 Gao Y, Chu Y, Hu Q, *et al.* Primary tumor resection benefited the survival of patients with distant metastatic gastric cancer[J]. J Res Med Sci, 2021, 26: 24
- 22 Lasithiotakis K, Antoniou SA, Antoniou GA, *et al.* Gastrectomy for stage IV gastric cancer. a systematic review and Meta–analysis[J]. Anticancer Res, 2014, 34(5): 2079–2085

(收稿日期: 2021–12–27)

(修回日期: 2022–01–09)

(上接第 100 页)

- 14 Hirano T. IL–6 in inflammation, autoimmunity and cancer[J]. Int Immunol, 2021, 33(3):127–148
- 15 Baker DM, Folan AM, Lee MJ, *et al.* A systematic review and meta–analysis of outcomes after elective surgery for ulcerative colitis [J]. Colorectal Dis, 2021, 23(1):18–33
- 16 Ren Y, Yang M, Ma R, *et al.* Microcystin–LR promotes migration via the cooperation between microRNA–221/PTEN and STAT3signal pathway in colon cancer cell line DLD–1 [J]. Ecotoxical Environ Saf, 2019, 167:107–113
- 17 周卫真, 刘振, 李光, 等. 阑尾周围炎症对溃疡性结肠炎的诊断价值[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(12):843–849
- 18 Yasser MB, Abdellatif M, Emad E, *et al.* Circulatory miR–221 & miR–542 expression profiles as potential molecular biomarkers in Hepatitis C Virus mediated liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. Virus Res, 2021, 296:198341
- 19 Fründt T, Krause L, Hussey E, *et al.* Diagnostic and prognostic value of miR–16, miR–146a, miR–192 and miR–221 in exosomes of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis patients [J]. Cancers, 2021, 13(10):2484
- 20 Fuziwar CS, Saito KC, Kimura ET. Thyroid follicular cell loss of differentiation induced by MicroRNA miR–17–92 cluster is attenuated by CRISPR/Cas9n gene silencing in anaplastic thyroid cancer[J]. Thyroid, 2020, 30(1):81–94

(收稿日期: 2021–12–08)

(修回日期: 2022–01–04)