

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-02-016

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

## 肾癌相关 miRNAs 及靶基因对肾癌预后的评估价值

聂倩茹<sup>ab</sup>, 赵海东<sup>a</sup>, 杨小丽<sup>a</sup>

(桂林医学院 a.公共卫生学院, b.科学实验中心, 桂林 541199)

**摘要** 目的 基于美国癌症基因组图谱(TCGA)构建肾癌 miRNAs 预后风险模型评分公式,分析这个评分公式评估 miRNAs 及其靶基因作为肾癌预后分子标志物的潜在临床价值。方法 基于 TCGA 肾癌 miRNAs 与 mRNA 测序数据,采用单因素、Lasso 和多因素 Cox 回归分析,构建肾癌 miRNAs 预后风险模型;通过对靶基因进行 GO、KEGG 富集分析,筛选相关 miRNAs;在临床样本中验证预后风险模型中筛选出的 miRNAs 及其靶基因的表达。结果 基于 TCGA 数据库,在肾癌与其癌旁样本转录组数据中共找到 94 个差异 miRNAs 和 1 226 个差异 mRNAs,独立预后分析筛选得到 7 个 miRNAs。GO 与 KEGG 富集分析结果提示,7 个 miRNAs 的功能与 PI3K-Akt 信号通路、钙离子信号通路、MAPK 信号通路有关。采集肾癌临床样本,应用 qPCR 分析,结果显示,5 个 miRNAs 在肾癌临床样本中的表达模式与 TCGA 数据库中的表达模式一致,miRNAs 的 8 个靶基因表达模式与其在 TCGA 数据库中的表达趋势一致。免疫组化结果显示,HPGD 在肾癌中低表达。结论 构建的肾癌 miRNAs 预后模型能有效筛选肾癌预后相关 miRNAs,这些 miRNAs 的研究对揭示肾癌发生与发展机制及评估肾癌预后具有重要意义。

**关键词:** 肾癌; miRNAs; 靶基因; 预后风险模型

中图分类号: R737.11

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)02-0111-09

## Prognostic value of miRNAs and their target genes in renal cell carcinoma

NIE Qianru<sup>ab</sup>, ZHAO Haidong<sup>a</sup>, YANG Xiaoli<sup>a</sup>

(a. College of Public Health, b. Scientific Research Center, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

**Abstract Objective** Based on the cancer genome atlas (TCGA), the miRNAs prognostic risk scoring model of renal cancer was constructed to evaluate the potential clinical value of miRNAs and its target genes as molecular markers for renal cancer prognosis. **Methods** Based on TCGA miRNAs and mRNA datasets, the prognostic risk scoring model of renal cancer miRNAs was constructed and verified by single-factor, Lasso and multi-factor Cox regression analysis. GO and KEGG enrichment analyses of target genes were performed to predict the related functions of miRNAs in prognostic risk scoring model of renal cancer. The expressions of miRNAs and their target

基金项目: 广西科技基地和人才专项(桂科 AD23026329)。

第一作者: 聂倩茹, 硕士研究生, 研究方向为流行病学与统计学。

通信作者: 杨小丽, cncsyxl@glmc.edu.cn。

genes in the prognostic risk scoring model of renal cancer were verified in clinical samples. **Results** Based on the TCGA database, 94 differential expression miRNAs and 1 226 mRNAs were identified in the transcriptome data of renal cancer samples compared with pericarcinomatous tissue. 7 miRNAs were screened by independent prognostic analysis and a prognostic risk scoring model of renal cancer was constructed. GO and KEGG enrichment analyses showed that the functions of the 7 miRNAs were related to the PI3K-Akt signaling pathway, calcium ion signaling pathway and MAPK signaling pathway. The results of qPCR verification in renal cancer tissues samples showed that the expression patterns of 5 miRNAs and 8 target genes of miRNAs in clinical samples were consistent with the trend in TCGA database. Immunohistochemistry results showed that HPGD was low expressed in renal cancer. **Conclusion** The miRNAs prognostic model constructed in this study can effectively screen for miRNAs related to the prognosis of renal cancer. The study of these miRNAs is of great significance for the mechanism of renal cell carcinoma occurrence and development, as well as the prognosis of renal cell cancer.

**Keywords:** renal cancer; miRNAs; target gene; prognostic risk scoring model

肾细胞癌(renal cell cancer, RCC)又称肾癌,是一种常见的源自肾小管上皮细胞的泌尿生殖道恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。肾癌病理类型主要有以下几种:透明细胞型、乳头状型、嫌色型及其他亚型,其中最常见的是透明细胞型,约占肾癌总发病率的 70%<sup>[2]</sup>。2019 年发布的一项流行病学调查结果显示,我国肾癌的发病率、死亡率在全球范围内处于较高水平,2019 年肾癌新发病例 59 827 例,死亡 23 954 例,我国肾癌新发病例占全球肾癌新发病例的 16.1%,死亡病例为全球的 14.4%<sup>[3]</sup>。由于肾癌在早期阶段无明显临床特征,导致约 16%的患者确诊时已经进入晚期阶段<sup>[4]</sup>,这些患者的预后较差,往往需要采用靶向治疗改善患者预后。

近年来,随着高通量测序技术的兴起,通过生物信息学手段对大规模癌症样本进行分析,了解癌症发生发展的机制,构建癌症预后模型,并筛选、鉴定癌症相关分子标记物,这将有利于提升对癌症发生与诊治的认识水平。microRNAs 是一种小的非编码 RNA,通过降低靶 mRNA 的稳定性或抑制其翻译,参与细胞周期、增殖、凋亡、迁移、侵袭等多种癌症发生过程<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>表明,miR-141 可作为一种肾癌生物标志物,通过 EphA2/p-FAK/p-AKT/MMPs 信号通路参与肾癌细胞的增殖与转移。因此,miRNAs 与 mRNA 是肾癌诊断与肾癌预后监测的潜在生物标志物。

本研究基于 TCGA 数据库中肾癌 miRNAs 与 mRNA 转录组数据,通过差异表达分析与独立预后

分析,构建肾癌相关 miRNAs 预后模型,根据风险评估分析,筛选肾癌相关 miRNAs,鉴定这些 miRNAs 及作用的靶基因,为肾癌生物标志物的研究和应用提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据收集

从 TCGA 数据库中获取 614 例肾癌患者的 RNA-seq 数据、616 例肾癌患者的 miRNAs 原始数据及其临床样本数据。

### 1.2 差异表达分析

使用 perl 软件对肾癌 mRNA 与 miRNA 转录组数据进行处理并分别构建 mRNA 表达矩阵与 miRNA 表达矩阵。用“edgeR 包”分别对 mRNA 表达矩阵和 miRNA 表达矩阵进行差异表达分析。筛选标准为  $|\logFC| > 1.5$  且  $FDR < 0.05$ 。

### 1.3 预后模型构建

首先使用“R 软件”中的“caret 包”将筛选后得到的 499 个样本随机分为训练集(251 个样本)和测试集(248 个样本);用“survival 包”筛选与肾癌生存相关的 miRNAs。采用 Lasso 回归(最小绝对收缩和选择算法)对上述单因素预后结果进行降维分析,用“glmnet 包”构建模型,对模型随机循环 1 000 次,并对 lambda 值进行交叉验证,得到最佳的 lambda 值。对上述 Lasso 回归分析的结果进行预后模型构建,用“R 软件”中“survival 包”进行多因素回归分析,筛选

出最优模型。根据模型公式计算每个样本的风险评分,并以训练集中风险评分的中位值将样品分为高、低风险组。

#### 1.4 预测 miRNAs 的靶基因

使用 perl 软件对 TargetScan、miRDB、miRTarBase 3 个数据库进行 miRNAs 的靶基因预测,将两个及以上数据库存在靶向关系的 mRNA 定义为 miRNAs 的靶基因,绘制 miRNA-mRNA 调控网络。

#### 1.5 GO 和 KEGG 富集分析

使用“R 软件”对差异表达的靶基因进行 GO 和 KEGG 富集分析,设定  $P < 0.05$  并筛选出功能和通路富集相关靶基因。

#### 1.6 肾癌与癌旁样本收集

收集 2022~2024 年桂林医学院附属医院肾癌患者的癌组织及癌旁组织标本,共 16 对,同时收集患

者血液中的白蛋白、肌酐、尿酸、氯离子、钾离子、钠离子和钙离子含量等临床检验指标。本研究经桂林医学院附属医院医学伦理委员会批准(GYLL2022088)。

#### 1.7 RT-qPCR 检测 miRNA 及 mRNA 在肾癌及癌旁组织中的表达

使用 Trizol 法提取肾癌组织和癌旁组织总 RNA,按照生工生物工程股份有限公司 miRNA 加尾法逆转录试剂盒将总 RNA 中的 miRNA 逆转录为相应 cDNA;根据 TaKaRaPrimeScript™ RT Master Mix 试剂盒说明书将总 RNA 中的 mRNA 逆转录为相应 cDNA。将合成的 cDNA 稀释 10 倍后进行扩增。引物由生工生物工程股份有限公司定制,miRNA 引物采用加尾法设计合成,miRNA 内参选择 U6,mRNA 内参选择  $\beta$ -actin,按照  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  进行数据的处理。引物序列如表 1 所示。

表 1 miRNA、mRNA 引物序列

基因名称	上游引物序列 5'-3'	下游引物序列 5'-3'
miR-21-5p	CCGTGCTAGCTTATCAGACTGATGTTGA	ACGCTTCACGAATTTGCGT
miR-149-5p	ATCTGGCTCCGTGTCTTCACTCCC	ACGCTTCACGAATTTGCGT
miR-224-5p	GCCGTCAAGTCACTAGTGGTTCCGT	ACGCTTCACGAATTTGCGT
miR-20b-3p	CGGACTGTAGTATGGGCACTTCCAG	ACGCTTCACGAATTTGCGT
miR-142-5p	GCGCAGGCCATAAAGTAGAAAGCACT	ACGCTTCACGAATTTGCGT
miR-215-5p	CCGAGCGATGACCTATGAATTGACAG	ACGCTTCACGAATTTGCGT
U6	AAGTGCTCATAGTGCAG	ACGCTTCACGAATTTGCGT
$\beta$ -actin	TGGCACCCAGCACAATGAA	CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA
COR02B	CATCCCCCTGGAGCAGACAG	CGTCATGTTCCGCTTCAGCC
SLC5A3	CCTACCGTGCCCCAGAATGT	GGGAGGTGGTGTGAGAAGGC
PSAT1	GGGCTTGGTTCTGGAGTGA	TGCCTCCCACAGACAGGTAG
COL27A1	ACCGGGACTGGCTGGTTATG	CGGTCTCCTCGATCACCAC
HPGD	GTTGCACAGCAGCCGGTTTA	CAATCAATGGTGGGCGCTGC
NTRK2	GCTTCTGCTGGCTGGTTGTG	CTGGGAAATGCCACGATGCC
GLYAT	GAGGAAGAGCCTCCAGCAT	AGGCCACTTGTCCACCACAG
OSMR	CCATTCCAGCACCAGCCAAC	AGCAGGAGAAGCACCCACAC
PLAU	TTGCGGCCATCTACAGGAGG	TCCCTTGCCTGTTGGAGTT
UGT8	TGAAGTGGGTGCTCCTGCTC	TGCAGCAAGTTCATGCGGTC

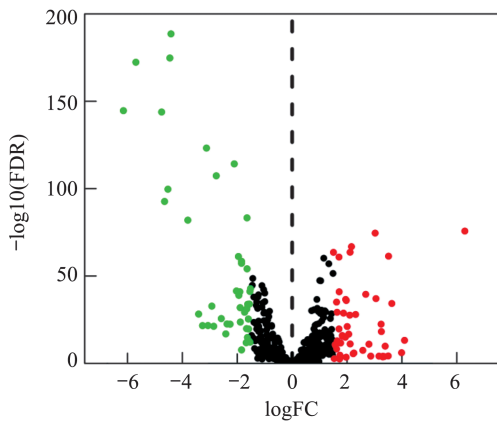
## 1.8 免疫组化检测 HPGD 在肾癌及癌旁组织中的表达

肾癌及其对应癌旁组织的芯片购买于上海威奥生物科技有限公司,共39对标本。免疫组化试剂购买于中杉金桥公司。将组织芯片置于68℃烤片2h,然后使用二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水后,修复抗原;阻断内源性过氧化物酶之后,于4℃冰箱孵育一抗12h;DAB染色,苏木素进行复染,盐酸乙醇分化2~3s后,于清水中返蓝。封片后,根据免疫组化评分确定 HPGD 在肾癌与癌旁组织中的表达。

## 2 结果

### 2.1 肾癌相关 miRNAs 与 mRNAs 筛选

以 $|\log FC| > 1.5$ 且 $FDR < 0.05$ 为标准,在 miRNA 测序数据中鉴定得到94个差异表达 miRNAs,其中包括50个上调 miRNAs 和44个下调 miRNAs。以同样标准,在 mRNA 测序数据中鉴定得到1266个差异表达基因,其中包括868个上调基因与398个下调基因。差异基因火山图如图1所示。



注:红色表示在癌组织中表达上调,绿色表示在癌组织中下调,黑色表示差异无统计学意义的 miRNAs。

图1 miRNA 表达分析火山图

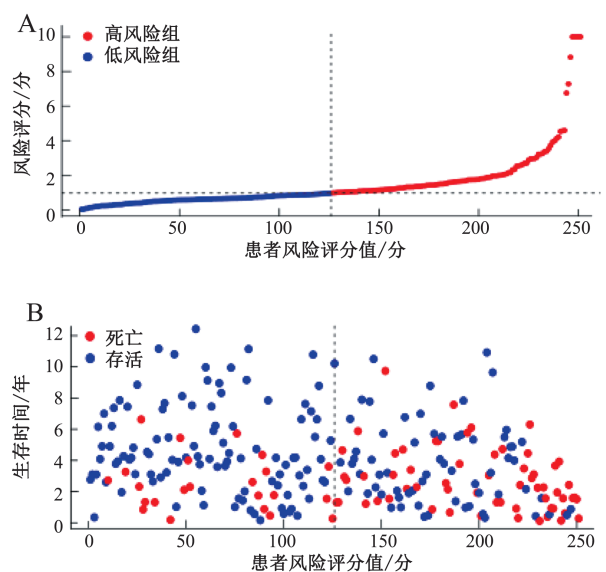
### 2.2 构建的 miRNAs 预后模型

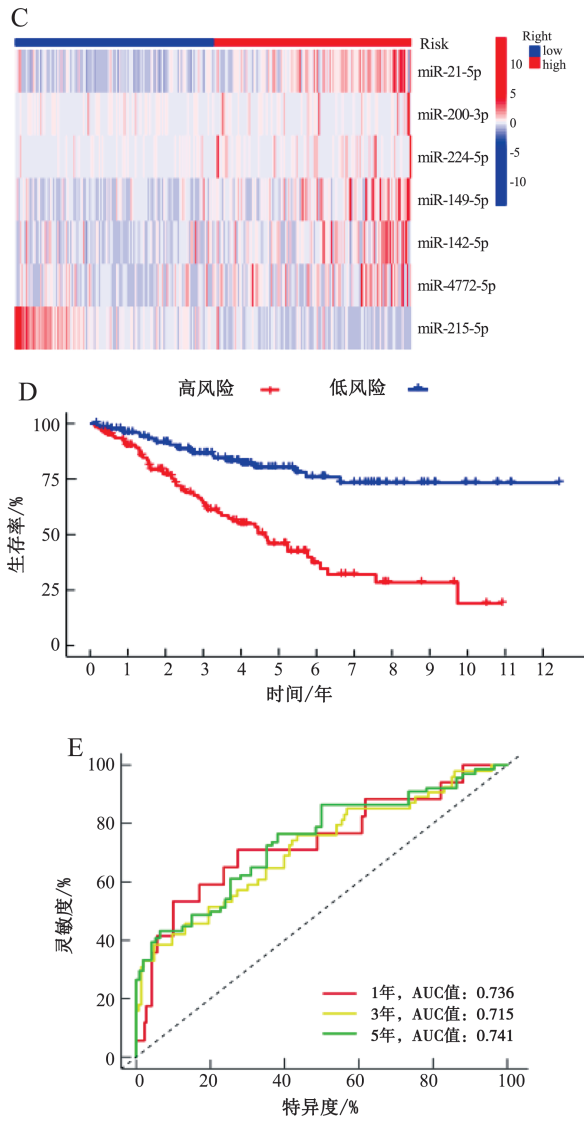
首先根据单因素 Cox 回归分析,筛选出与预后相关的 miRNAs,设定与生存相关的标准为 $P < 0.01$ ,得到10个显著相关的 miRNAs。为减少多重共线性

的影响,采用 Lasso 回归对以上结果进行降维分析,在 $\lambda$ 值最小处对应有9个与预后相关的 miRNAs,对其进行交叉验证;然后,基于 Lasso 分析结果,进行多因素 Cox 分析并构建模型。最终模型包括7个 miRNAs,分别为 miR-21-5p、miR-20b-3p、miR-224-5p、miR-149-5p、miR-142-5p、miR-4772-5p、miR-215-5p。依据构建的预后模型中每个基因的相关系数(Coef)和其基因表达量计算模型的风险评分,风险评分 $= \sum_{k=1}^n \rho_k \times x_k$ , $n$ :模型中基因总数; $\rho$ 为基因的相关系数; $x$ :每个基因的表达量; $k$ :基因的序号。

### 2.3 模型的效果

将 TCGA 数据库中肾癌样本随机分配为训练集(251例)和测试集(248例),依据训练集中风险评分的中位值将样品分为高、低风险组。训练集:风险曲线显示,高风险组风险评分显著上调,死亡率逐渐上升,高风险组 miRNAs 表达水平与低风险组之间的差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),结果如图2中A-C所示。生存分析显示,两组之间的生存率差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),结果如图2D所示。对训练集按照1年、3年、5年进行生存分析,结果显示 AUC 值均大于0.7,表明该预后模型对肾癌具有较强的诊断效能,结果如图2E所示。

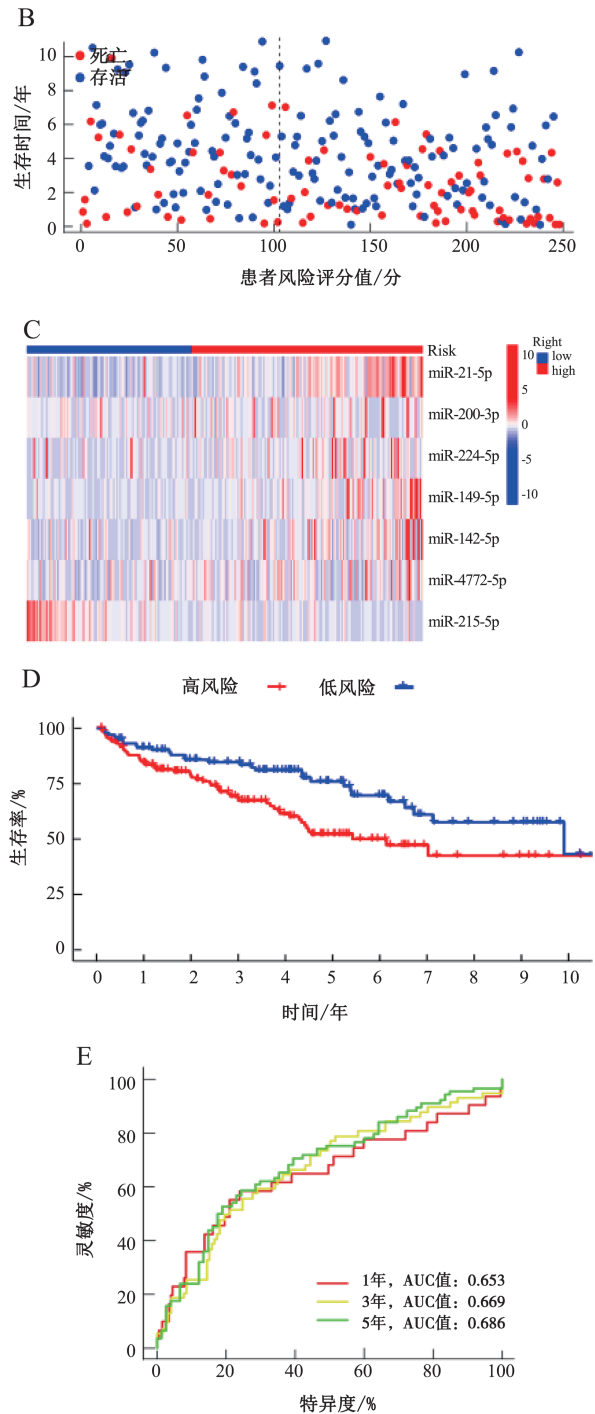
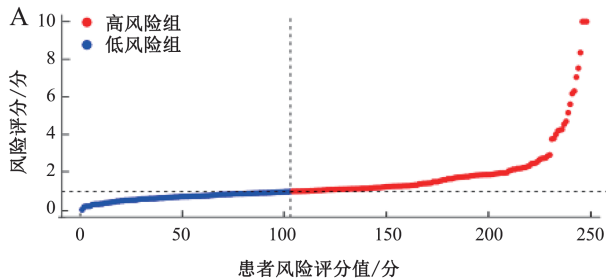




注:A.风险曲线图;B.生存状态散点图;C.风险热图;D.生存曲线图;E.风险模型的1年、3年、5年的ROC曲线下面积。

图 2 训练集中肾癌患者 miRNA 的预后价值

测试集分析结果与训练集结果相一致,表明该模型可为肾癌患者提供预后监测,结果如图 3 所示。



注:A.风险曲线图;B.生存状态散点图;C.风险热图;D.生存曲线图;E.风险模型的1年、3年、5年的ROC曲线下面积。

图 3 测试集中肾癌患者 miRNA 的预后价值

### 2.4 靶基因的筛选

根据 KEGG 和 GO 富集结果,选择出 9 个与 miRNA 调控相关的靶基因,结果如表 2 所示。

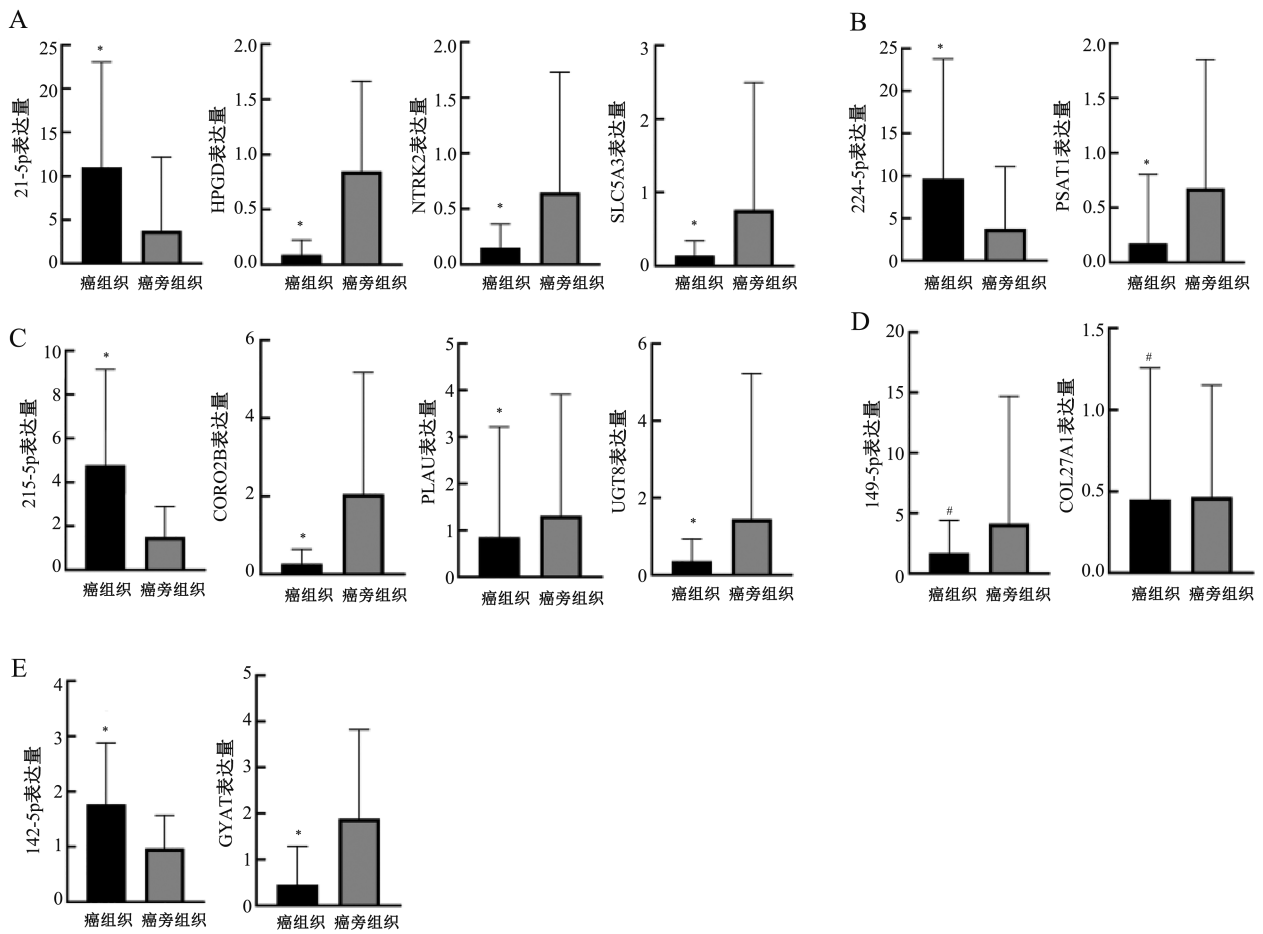
表 2 miRNA 调控的靶基因

miRNA 名称	肿瘤中表达	相互作用靶基因
miR-21-5p	高表达	HPGD、NTRK2、SLC5A3
miR-149-5p	低表达	COL27A1
miR-224-5p	高表达	PSAT1
miR-142-5p	高表达	GLYAT、SLC5A3、PSAT1
miR-215-5p	高表达	CORO2B、PLAU、UGT8

2.5 miRNA 及其靶基因在肾癌中的表达

荧光定量 PCR 结果显示,预后模型中 miR-21-

5p 在肾癌组织中上调,其靶基因 HPGD、NTRK2、SLC5A3 在肾癌组织中下调,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); miR-215-5p 在肾癌组织中上调,其靶基因 CORO2B、UGT8、PLAU 在肾癌组织中下调( $P < 0.05$ ); miR-224-5p 在肾癌中表达上调、其靶基因 PSAT1 在肾癌组织中下调( $P < 0.05$ ); miR-142-5p 在肾癌组织中表达上调,其靶基因 GLYAT 在肾癌组织中下调( $P < 0.05$ ); miR-149-5p 在肾癌组织中表达下调( $P < 0.05$ ),结果如图 4 所示。



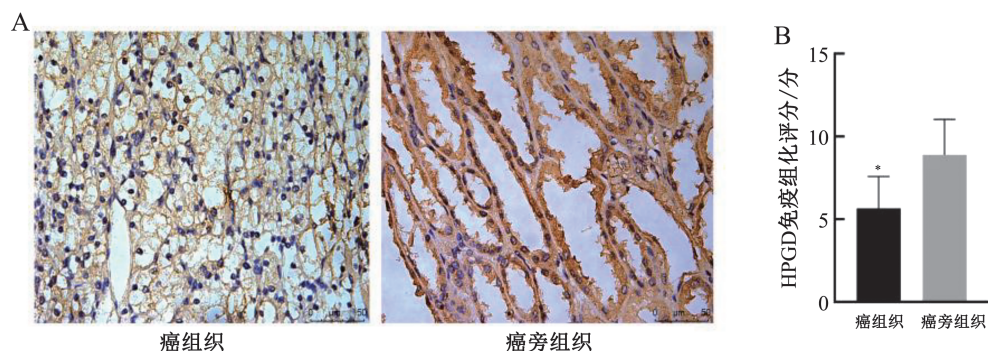
注:A. miR-21-5p 及其靶基因;B. miR-224-5p 及其靶基因;C. miR-215-5p 及其靶基因;D. miR-149-5p 及其靶基因;E. miR-142-5p 及其靶基因。与癌旁组织比较,\*  $P < 0.05$ ,#  $P > 0.05$ 。

图 4 miRNAs 及其靶基因在肾癌中表达分析

2.6 HPGD 在肾癌及癌旁组织中表达

HPGD 是 miR-21-5p 的靶向调控基因,免疫组织

化学结果显示,HPGD 在肾癌中表达明显低于癌旁组织( $P < 0.01$ ),结果如图 5 所示。



注:A.免疫组织化学检测 HPGD 在肾癌中的表达(400 $\times$ );B.HPGD 在癌组织中的表达评分分析。与癌旁组织比较,\* $P<0.05$ 。

图 5 HPGD 在肾癌组织中的表达分析

## 2.7 HPGD 与临床相关指标的相关性

依据 HPGD 表达水平将患者分为高表达组与低表达组,分析结果表明,HPGD 的表达水平与患者血液中的白蛋白、肌酐、尿酸、氯离子、钾离子、钠离子和钙离子含量等指标并无明显关联。

## 3 讨论

肾癌患者的生存期与其转移有关,若肿瘤未发生远处转移仅局限于肾脏,其 5 年生存率约为 90%,而发生远处转移的患者,其 5 年生存率仅有 10%<sup>[7]</sup>。随着分子生物学研究的逐渐深入,预后评估对于肾癌患者具有重要意义,相较于用单一生物标志物进行预后评估,多个生物标志物整合构建的预后模型将显著提升其预后价值。研究<sup>[8]</sup>表明,采用多个 miRNAs 具有更高的诊断和预后价值,通过构建肾癌 miRNAs 预后风险模型,将为患者的靶向治疗提供有意义的参考。因此,本研究从 TCGA 数据库的 miRNAs 测序数据以及临床数据中筛选出 7 个高度相关的 miRNAs,以此为基础,构建肾癌 miRNAs 预后风险模型,并推导出它的评估公式,经单因素 Cox 回归分析、Lasso 回归分析与多因素 Cox 回归分析,证明该模型和评估公式可以用来预测肾癌患者的预后情况。

本研究对构建的肾癌预后模型中 miRNAs 的靶基因进行预测,并构建预后模型 miRNA-mRNA 调控网络。为评估预后模型中 miRNAs 在肾癌发生、发展中的作用,本研究对预后模型中的 miRNAs 的靶

基因集进行 GO 与 KEGG 富集分析,结果显示,靶基因功能主要与 PI3K-Akt 信号通路、钙离子信号通路、MAPK 信号通路及癌症组织的转录失调等有关。PI3K-AKT 信号通路可以促进肾癌的进展和转移<sup>[9]</sup>。WANG 等<sup>[10]</sup>研究发现,LPAR2 对 LPA 促进肾癌进展至关重要,其作用机制主要取决于 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 的激活。因此,本研究所构建的肾癌预后风险模型公式中,miRNAs 的功能与肾癌的发生与发展具有重要的联系。

研究<sup>[11]</sup>表明,miR-21-5p 能促进乳腺癌、肝癌的发生、发展。miR-21-5p 是一个潜在的乳腺癌预后标记物,通过靶向 TGF $\beta$ R3 和 EGFR 在乳腺癌中发挥作用<sup>[12]</sup>。miR-21-5p 对肾癌细胞的侵袭和迁徙具有促进作用<sup>[13]</sup>。本研究结果表明,miR-21-5p 在肾癌中表达水平升高,可能与肾癌的发生和发展有关。miR-224-5p 促进甲状腺癌的进展<sup>[14]</sup>,血清 miR-224-5p 可以作为肾癌的生物标志物<sup>[15]</sup>。本研究发现,miR-224-5p 在肾癌组织中明显上调。miR-215-5p 在乳腺癌中低表达<sup>[16]</sup>,miR-215-5p 可以抑制肾母细胞瘤细胞的增殖和迁移,从而抑制肾母细胞瘤的进展<sup>[17]</sup>。本研究结果表明,miR-215-5p 在肾癌组织中表达高于癌旁组织,推测 miR-215-5p 的高表达可能对肾癌的发生、发展有促进作用。最近有文献<sup>[18]</sup>报告,在肾癌细胞系中转染后发现 miR-142-5p 促进肾癌细胞的增殖与迁移,经一系列实验证明 miR-142-5p 作为致癌因子在肾癌中发挥作用。本研究所构建的肾癌预后风险评估公式中的 miRNAs 在癌症,尤

其是在肾癌发生与发展中起重要的作用,表明本研究构建的肾癌预后风险评估公式对肾癌诊断以及预后监测有重要价值。

为了阐明预后模型中 miRNAs 的作用,本研究通过构建 miRNA-mRNA 调控网络对预后模型中的 miRNAs 的靶基因进行预测,并对预测的靶基因进行分析,发现 HPGD、NTRK2、SLC5A3、PSAT1、CORO2B、PLAU、UGT8、GLYAT、OSMR 在肾癌组织中低表达。8 个靶基因(PLAU、HPGD、CORO2B、NTRK2、UGT8、GLYAT、SLC5A3 和 PSAT1)在肾癌中的表达模式与 TCGA 数据库中展示的表达模式基本一致。GAO 等<sup>[19]</sup>研究了 PLAU 在宫颈癌中的表达,发现 PLAU 表达对宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭有重要作用。本研究的实验结果表明,PLAU 在肾癌组织中呈低表达,ROC 曲线显示,PLAU 在肾癌中作为诊断标志物的准确率约为 0.881。HPGD 过表达抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移<sup>[20]</sup>。本研究发现,HPGD 在肾癌组织中呈低表达,提示其可能是肾癌的抑制基因。CORO2B 与疾病的相关研究较少,CORO2B 在发育小鼠的肾脏组织和成熟的足细胞中高表达,由此认为 CORO2B 是一种新的足细胞特异性高表达蛋白<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,CORO2B 在肾癌组织中呈低表达。NTRK2 是神经生长受体酪氨酸激酶 2,也称为 Trk- $\beta$ ,由 NTRK 蛋白家族编码<sup>[22]</sup>。研究<sup>[23]</sup>显示,NTRK2 与乳腺癌的发生相关,NTRK2 表达受 miR-885-3p 调节,从而调节 PIK3/AKT 信号通路。本研究显示,NTRK2 是 miR-21-5p 的靶基因,在肾癌组织中表达下调。GLYA 是一种人甘氨酸 N-酰基转移酶,GLYATL1 表达降低与肝细胞癌患者的生存期短相关<sup>[24]</sup>。有研究<sup>[25]</sup>表明,PSAT1 作为一种限速酶,与胰腺癌的发生、发展相关。

#### 4 结论

本研究构建的肾癌预后风险模型及评分公式可应用于肾癌发生与发展的研究和肾癌患者的预后评估。

#### 参考文献

[1] BAHADORAM S, DAVOODI M, HASSANZADEH S, et al.

Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment [J]. *G Ital Nefrol*, 2022, 39(3): 1-17.

- [2] LIPWORTH L, MORGANS A K, EDWARDS T L, et al. Renal cell cancer histological subtype distribution differs by race and sex [J]. *BJU Int*, 2016, 117(2): 260-265.
- [3] WANG Z P, WANG L, WANG S, et al. Burden of kidney cancer and attributed risk factors in China from 1990 to 2019 [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 1062504. :1-11
- [4] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [5] UZUNER E, ULU G T, GÜRLER S B, et al. Therole of MiRNA in cancer: pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2257: 375-422.
- [6] CHEN X Y, WANG X G, RUAN A M, et al. MiR-141 is a key regulator of renal cell carcinoma proliferation and metastasis by controlling EphA2 expression [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(10): 2617-2630.
- [7] CAPITANIO U, BENSALAH K, BEX A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(1): 74-84.
- [8] CHEN Z L, LI J G, TIAN L Q, et al. MiRNA expression profile reveals a prognostic signature for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2014, 350(1/2): 34-42.
- [9] MAO W P, WANG K Y, XU B, et al. ciRS-7 is a prognostic biomarker and potential gene therapy target for renal cell carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 1-17.
- [10] WANG Y W, QI Z M, LI Z, et al. LPAR2-mediated action promotes human renal cell carcinoma via MAPK/NF- $\kappa$ B signaling to regulate cytokine network [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(5): 2041-2055.
- [11] RODRIGUES P M, AFONSO M B, SIMÃO A L, et al. MiR-21-5p promotes NASH-related hepatocarcinogenesis [J]. *Liver Int*, 2023, 43(10): 2256-2274.
- [12] LIU M, MO F, SONG X H, et al. Exosomal hsa-miR-21-5p is a biomarker for breast cancer diagnosis [J]. *Peer J*, 2021, 9: e121-147.
- [13] MENG B, WANG P F, ZHAO C F, et al. MiR-21-5p serves as a promoter in renal cell carcinoma progression through ARHGAP24 downregulation [J]. *Environ Sci Pol-*

- lut Res Int, 2022, 29(26):39985-39993.
- [14] ZANG C S, HUANG H T, QIU J, et al. MiR-224-5p targets EGR2 to promote the development of papillary thyroid carcinoma [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(9):4890-4900.
- [15] HUANG G C, LI X J, CHEN Z B, et al. A three-microRNA panel in serum: serving as a potential diagnostic biomarker for renal cell carcinoma [J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(4):2425-2434.
- [16] WU C L, XU L L, PENG J, et al. Al-MPSobstructs EMT in breast cancer by inhibiting lipid metabolism via miR-215-5p/SREBP1 [J]. Endocrinology, 2022, 163(5):1-14
- [17] WANG L, LI L D, DANG X Q, et al. MicroRNA-215-5p inhibits the proliferation and migration of wilm's tumor cells by targeting CRK [J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20.
- [18] Zhu M, Zou L, Lu F, et al. miR-147-5p promotes renal cell tumorigenesis by targeting TFAP2 $\beta$  [J]. Oncology letters, 2020, 20(6):324.
- [19] GAO Y, MA X, LU H, et al. PLAU is associated with cell migration and invasion and is regulated by transcription factor YY1 in cervical cancer [J]. Oncology Reports, 2023, 49(2):1-9.
- [20] FAN Y G, YANG L B, REN Y, et al. Sp1-induced SET-DB1 overexpression transcriptionally inhibits HPGD in a  $\beta$ -catenin-dependent manner and promotes the proliferation and metastasis of gastric cancer [J]. J Gastric Cancer, 2022, 22(4):319-338.
- [21] ROGG M, YASUDA-YAMAHARA M, ABED A, et al. The WD40-domain containing protein CORO2B is specifically enriched in glomerular podocytes and regulates the ventral actin cytoskeleton [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):15910.:1-15.
- [22] ADAMS I, YANG T, LONGO F M, et al. Restoration of motor learning in a mouse model of Rett syndrome following long-term treatment with a novel small-molecule activator of TrkB [J]. Dis Model Mech, 2020, 13(11).
- [23] ZHOU X Q, JIAN W, LUO Q F, et al. Circular RNA\_0006014 promotes breast cancer progression through sponging miR-885-3p to regulate NTRK2 and PIK3/AKT pathway [J]. Aging, 2022, 14(7):3105-3128.
- [24] GUAN R G, HONG W F, HUANG J F, et al. The expression and prognostic value of GLYATL1 and its potential role in hepatocellular carcinoma [J]. J Gastrointest Oncol, 2020, 11(6):1305-1321.
- [25] 聂钊, 李岚, 杨兰群, 等. 胰腺癌组织中 PSAT1 表达及其介导的细胞增殖侵袭作用机制研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(23):1187-1193.

[收稿日期:2024-02-06]

[责任编辑:涂剑,向秋 英文编辑:周寿红]