doi:10.11659/jjssx.05E023043

·临床研究·

皮肤恶性黑色素瘤组织miR-205、miR-367表达及其临床意义

张丽君,严伟恒,黄国庆,孙充洲 (电子科技大学医学院附属绵阳医院/绵阳市中心医院烧伤整形外科,四川 绵阳 621000)

[摘 要] **目的** 探讨皮肤恶性黑色素瘤(CMM)组织中miR-205、miR-367的表达及与临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取2013年5月至2019年12月我院收治的85例CMM患者术中切除的肿瘤组织作为CMM组,另选取同期于本院治疗的80例皮肤良性色素痣患者的痣组织标本作为对照组。采用qRT-PCR法检测miR-205、miR-367的表达水平。收集CMM患者的临床病理资料,分析miR-205、miR-367表达与临床病理特征的关系。*Kaplan-Meier*法绘制患者术后3年的生存曲线,采用*Log-rank*检验分析患者生存率。*COX*比例风险回归模型分析预后的影响因素。**结果** CMM组患者miR-205表达水平低于对照组($P<0.05$),miR-367表达水平高于对照组($P<0.05$)。miR-205低表达组患者溃疡、临床分期高、肿瘤侵袭、KPS评分低、原发灶厚、Clark分级高、淋巴结转移的比例高于miR-205高表达组($P<0.05$),miR-367高表达组患者以上指标比例高于miR-367低表达组($P<0.05$)。随访3年,中位时间为28.3个月,失访1例。*Kaplan-Meier*生存曲线显示,miR-205高表达组患者3年生存率高于miR-205低表达组($P<0.05$);miR-367低表达组患者3年生存率高于miR-367高表达组($P<0.05$)。*COX*多因素分析显示,临床分期高、KPS评分低、Clark分级高、淋巴结转移及miR-367表达升高为患者预后的危险因素,miR-205表达升高为其保护因素($P<0.05$)。**结论** CMM组织中miR-205低表达,miR-367高表达,且均与患者溃疡、临床分期高、肿瘤侵袭、KPS评分低、原发灶厚、Clark分级高、淋巴结转移和预后不良有关,可作为CMM患者预后评估的潜在标志物。

[关键词] 皮肤恶性黑色素瘤;miR-205;miR-367;临床病理特征;预后

[中图分类号] R739.5 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-05-10

Expression of miR-205 and miR-367 in cutaneous malignant melanoma tissue and their clinical significances

ZHANG Li-jun, YAN Wei-heng, HUANG Guo-qing, SUN Chong-zhou (Department of Burns and Plastic Surgery, Mianyang Hospital, Medical College of University of Electronic Science and Technology of China/Mianyang Central Hospital, Mianyang Sichuan 621000, China)

Abstract: Objective To study the expression of miR-205 and miR-367 in cutaneous malignant melanoma (CMM) tissue and their relationships with clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** The tumor tissues from 85 patients with CMM who were admitted to our hospital from May 2013 to December 2019 were selected as the CMM group, and the nevus tissue samples from 80 patients with benign pigmented nevi who were treated in our hospital during the same period were selected as the control group. The expression level of miR-205 and miR-367 of two groups were detected by qRT-PCR. The clinical and pathological data of patients with CMM were collected, and the relationships between the expression of miR-205 and miR-367 and clinicopathological characteristics were analyzed. *Kaplan-Meier* was used to draw the survival curves of patients 3 years after surgery, and the survival rate of patients was analyzed by *Log-rank* test. The influencing factors of prognosis was analyzed by *COX* proportional risk regression model. **Results** The expression level of miR-205 of patients in the CMM group was lower than that in the control group, and the expression level of miR-367 was higher than that in the control group ($P<0.05$). The proportions of patients with ulceration, high clinical stage, tumor invasion, low KPS score, thick primary lesion, high Clark grade, lymph node metastasis in the miR-205 low-expression group were higher than those in the miR-205 high-expression group ($P<0.05$), the proportions of patients with the above indexes in the miR-367 high-expression group were higher than those in the miR-367 low-expression group ($P<0.05$). Patietns were followed up for 3 years, with a median time of 28.3 months, and 1 case was lost to followed-

[基金项目] 四川省自然科学基金项目面上项目(2022NSFSC0611)

[12] Yasargil MG, Krayenbuhl HA, Jacobson JH 2nd. Microneurosurgical arterial reconstruction[J].Surgery,1970,67(1):221-233.

[13] 邱永逸,陈劲草,章剑剑,等. 成人烟雾病STA-MCA分流术联合EMS后脑出血和高灌注综合征的关系[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(7): 387-389. doi: 10.13798/j. issn. 1009-153X. 2019.07.002.

[14] 黄 河,刘志文,刘彬彬,等. 颞浅动脉-大脑中动脉分流术在颅内复杂动脉瘤手术中的应用[J]. 中国临床神经外科杂志,2022,27(5):337-340. doi:10.13798/j. issn. 1009-153X. 2022.05.001.

[15] Rice CJ, Cho SM, Taqui A, et al. Early versus delayed extracranial-intracranial bypass surgery in symptomatic atherosclerotic occlusion [J]. Neurosurgery, 2019, 85(5): 656-663. doi: 10.1093/neuros/nyy411.

(编辑:龙小芬)

up. The *Kaplan-Meier* survival curve showed that the 3-year survival rate of patients in the miR-205 high-expression group was higher than that in the miR-205 low-expression group (P<0.05), and the 3-year survival rate of patients in the miR-367 low-expression group was higher than that in the miR-367 high-expression group (P<0.05). *COX* multivariate regression analysis showed that the high clinical stage, low KPS score, high Clark grade, lymph node metastasis, and high expression of miR-367 were the risk factors for prognosis of patients, while high expression of miR-205 was a protective factor (P<0.05). **Conclusion** Low expression of miR-205 and high expression of miR-367 in CMM tissue are associated with ulceration, high clinical stage, tumor invasion, low KPS score, thick primary lesion, high Clark grade, lymph node metastasis, and poor prognosis. These two indicators may serve as potential biomarkers for prognostic evaluation in CMM patients.

Keywords: cutaneous malignant melanoma; miR-205; miR-367; clinicopathological characteristics; prognosis

恶性黑色素瘤(malignant melanoma,MM)为侵袭性强的恶性肿瘤,多发生于皮肤、黏膜等组织,易转移,患者预后较差[1]。皮肤恶性黑色素瘤(cutaneous malignant melanoma,CMM)为原发灶在皮肤的MM,发病率占全身恶性肿瘤的1%~3%,且呈上升趋势[2]。虽然医疗诊断技术不断改进,但多数患者确诊时已发生转移。故寻找新型有效的治疗靶点成为临床研究热点。miRNAs为非编码小分子RNA,参与生命活动的调控过程,尤其是在肿瘤发生发展中发挥重要作用[3]。miRNAs在不同组织中有不同生物学作用,不同miRNAs可靶向调控不同信号通路,发挥基因调控作用[4]。miR-205是在多物种间高度保守的miRNA,具有抑制肿瘤的作用[5]。研究发现,miR-205在乳腺癌[6]、前列腺癌[7]中表达下调。miR-367位于4号染色体q25区,其在肿瘤、心血管疾病等中具有重要调控功能,在不同疾病中可通过靶向调节靶基因发挥不同生物学作用,其可增强血管平滑肌细胞增殖能力,并抑制肿瘤细胞凋亡[8]。但关于miR-367在CMM组织中的作用尚不清楚,需要进一步研究。因此,本研究通过分析miR-205、miR-367在CMM组织中的表达情况,并分析其与患者临床病理特征及预后的关系,旨在为临床诊疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2013年5月至2019年12月我院收治的85例CMM患者,以莫氏手术术中切除的肿瘤组织为CMM组。其中男48例,女37例;年龄29~77岁,平均(56.68±2.31)岁;肿瘤位置:四肢39例,非肢端46例;美国癌症联合会第7版肿瘤分期[9]:Ⅰ期27例,Ⅱ期33例,ⅢA~B期25例;溃疡33例,无溃疡52例;淋巴结转移36例,未转移49例。纳入标准:①符合《中国黑色素瘤诊治指南(2011版)》中CMM的诊断标准[10],且经病理检查确诊;②临床分期为ⅠA~ⅢB期,具有手术指征;③术前无放疗、激光治疗等;④临床资料完整。排除标准:①合并严重慢性病;②合并其他恶性肿瘤;③原发灶于皮肤外;④存在活动性病毒或细菌感染;⑤合并精神疾病。另选取同期于本院治疗的80例皮肤良性色素痣患者的痣组织标本作为对照组,其中男45例,女35例;年龄27~76岁,平均(56.73±2.46)岁;发病位置:四肢41例,非肢端39例。2组患者性别、年龄、发病位置比较,差异无统计学意义(P>0.05)。本研究经我院伦理委员会批准[2013伦(审)N0406011],患者对本研究知情同意。

1.2 临床资料收集

收集CMM患者性别、年龄、溃疡、肿瘤直径、临床分期、肿瘤侵袭性、Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status,KPS)评分(总分0~100分,得分越低表示患者健康状态越差)、原发灶厚度、Clark分级、淋巴结转移等临床资料。CMM患者术后定期电话或门诊随访3年,随访截止时间为2022年12月31日或患者死亡;统计患者总生存时间,即从出院后至死亡或随访结束的时间。

1.3 qRT-PCR检测miR-205、miR-367的相对表达量

按TRIzol试剂盒说明书提取组织总RNA,按mRNA反转录试剂盒将2 μg RNA反转录为cDNA,然后按SYBR Green PCR master mix试剂说明书配置反应体系,加样。反应体系:SYBR Premix Ex Taq Ⅱ(2×)10 μL、cDNA 2.0 μL、上下游引物各0.8 μL、ROX Reference Dye Ⅱ(50×)0.4 μL、ddH_2O 6.0 μL。荧光定量PCR反应条件:95 ℃ 30 s,95 ℃ 15 s,60 ℃ 15 s,72 ℃ 15 s,共40个循环,然后72 ℃反应10 min。以GAPDH为内参。miR-205正向引物5′-AGAACTTATACTGAGTGAGG-3′,反向引物5′-GAAGTCAAGATCGAATTG-3′;miR-367正向引物5′-TTCTCCGAACTTGTCACGTTT-3′,反向引物5′-ACGTGACACGTTCGGAGAATT-3′;GAPDH正向引物5′-GAAGGTGAAGGTCGCAGTC3′,反向引物5′-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3′。反应结束后收集数据,分析获得的Ct值,采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算miR-205、miR-367的相对表达量。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件分析数据，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用独立样本t检验；计数资料以率（%）表示，采用χ^2检验。*Kaplan-Meier*法绘制患者的生存曲线，采用*Log-rank*检验分析生存率；*COX*比例风险回归模型分析预后的影响因素。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组织miR-205、miR-367表达水平的比较

CMM组患者miR-205表达水平低于对照组（P<0.05），miR-367表达水平高于对照组（P<0.05），见表1。

表1 不同组织miR-205、miR-367表达水平的比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	miR-205	miR-367
对照组	80	1.02±0.15	1.12±0.20
CMM组	85	0.46±0.07	2.23±0.53
t		34.648	19.319
P		<0.001	<0.001

2.2 患者miR-205、miR-367表达与临床病理特征的关系

以miR-205、miR-367在CMM组织中表达水平的均数为临界值，将患者分为miR-205低表达组（≤0.46，52例）、高表达组（>0.46，33例）及miR-367高表达组（≥2.23，59例）、低表达组（<2.23，26例）。

miR-205低表达组患者溃疡、临床分期高、肿瘤侵袭、KPS评分低、原发灶厚、Clark分级高、淋巴结转移的比例高于miR-205高表达组（P<0.05），miR-367高表达组患者以上指标比例高于miR-367低表达组（P<0.05）；miR-205、miR-367表达与患者性别、年龄、肿瘤直径无关（P>0.05），见表2。

表2 患者miR-205、miR-367表达与临床病理特征的关系[例(%)]

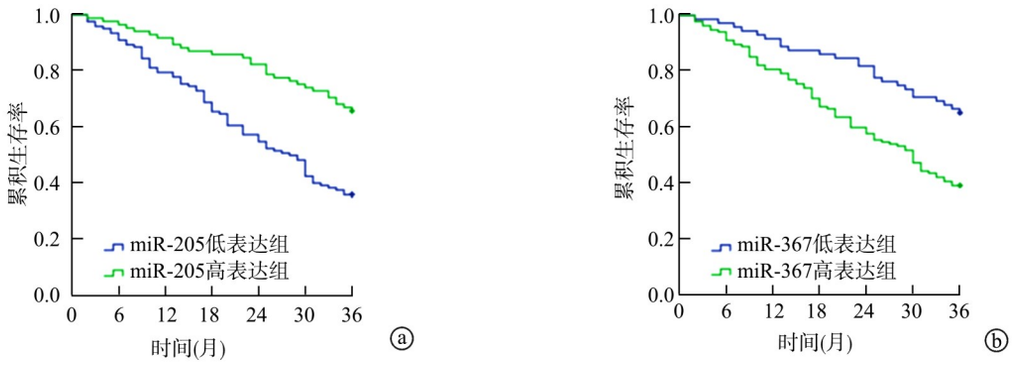
临床病理特征		n	miR-205		χ^2	P	miR-367		χ^2	P
			低表达组（n=52）	高表达组（n=33）			低表达组（n=26）	高表达组（n=59）		
性别	男	48	28(58.33)	20(41.67)	0.038	0.847	16(33.33)	32(66.67)	0.202	0.654
	女	37	24(64.86)	13(35.14)			10(27.03)	27(72.97)		
年龄	<60岁	46	28(60.87)	18(39.13)	0.015	0.903	15(32.61)	31(67.39)	0.629	0.428
	≥60岁	39	24(61.54)	15(38.46)			11(28.21)	28(71.79)		
溃疡	有	33	25(75.76)	8(24.24)	5.635	0.018	4(12.12)	29(87.88)	15.713	<0.001
	无	52	27(51.92)	25(48.08)			22(42.31)	30(57.69)		
肿瘤直径	<2 cm	60	37(61.67)	23(38.33)	0.642	0.423	19(31.67)	41(68.33)	0.224	0.636
	≥2 cm	25	15(60.00)	10(40.00)			7(28.00)	18(72.00)		
临床分期	Ⅰ期	27	7(25.93)	20(74.07)	24.680	<0.001	16(59.26)	11(40.74)	11.702	<0.001
	Ⅱ期	33	24(72.73)	9(27.27)			8(24.24)	25(75.76)		
	ⅢA~B期	25	21(84.00)	4(16.00)			2(8.00)	23(92.00)		
肿瘤侵袭性	原位	47	23(48.94)	24(51.06)	8.353	0.004	22(46.81)	25(53.19)	18.759	<0.001
	侵袭	38	29(76.32)	9(23.68)			4(10.53)	34(89.47)		
KPS评分	<80分	43	31(72.09)	12(27.91)	5.055	0.025	8(18.60)	35(81.40)	7.359	0.007
	≥80分	42	21(50.00)	21(50.00)			18(42.86)	24(57.14)		
原发灶厚度	<1 mm	18	6(33.33)	12(66.67)	10.634	0.005	10(55.56)	8(44.44)	11.731	0.003
	1~4 mm	28	19(67.86)	9(32.14)			4(14.29)	24(85.71)		
	>4 mm	39	27(69.23)	12(30.77)			12(30.77)	27(69.23)		
Clark分级	Ⅰ~Ⅳ级	38	18(47.37)	20(52.63)	7.078	0.008	12(31.58)	26(68.42)	6.845	0.009
	Ⅴ级	47	34(72.34)	13(27.66)			14(29.79)	33(70.21)		
淋巴结转移	有	36	30(83.33)	6(16.67)	18.325	<0.001	2(5.56)	34(94.44)	25.459	<0.001
	无	49	22(44.90)	27(55.10)			24(48.98)	25(51.02)		

2.3 患者生存分析

患者术后随访3年，中位时间为28.3个月，失访1例。*Kaplan-Meier*生存曲线显示，miR-205高表达组患者3年生存率为69.70%（23/33），高于低表达组患者的50.98%（26/51）；miR-367低表达组患者3年生存率为69.23%（18/26），高于高表达组患者的53.45%（31/58），差异均有统计学意义（P<0.05），见图1。

2.4 患者预后的影响因素分析

单因素分析显示，临床分期、肿瘤侵袭性、KPS评分、原发灶厚度、Clark分级、淋巴结转移、miR-205、miR-367为预后的影响因素（P<0.05）。*COX*多因素分析显示，临床分期高、KPS评分低、Clark分级高、有淋巴结转移及miR-367升高为影响患者预后的危险因素（P<0.05），miR-205升高为其保护因素（P<0.05），见表3。



a:不同miR-205表达患者生存曲线;b:不同miR-367表达患者生存曲线

图1 *Kaplan-Meier*生存曲线

表3 患者预后的单因素与多因素*COX*比例风险回归分析

变量	单因素			多因素		
	HR	*95%CI*	*P*	*HR*	*95%CI*	*P*
溃疡	1.652	0.616~2.799	0.195			
临床分期	2.370	1.521~3.945	0.001	2.547	1.819~5.540	<0.001
肿瘤侵袭性	1.316	1.134~1.841	0.005			
KPS评分	2.701	1.957~5.427	<0.001	2.923	2.213~7.019	<0.001
原发灶厚度	1.283	1.031~1.667	0.021			
Clark分级	2.256	1.471~4.191	0.002	2.094	1.430~3.713	0.002
淋巴结转移	3.421	2.574~11.860	<0.001	3.543	2.501~14.385	0.005
miR-205	0.611	0.371~0.976	<0.001	0.392	0.055~0.729	<0.001
miR-367	2.738	2.101~5.983	<0.001	2.638	1.846~5.372	<0.001

3 讨论

CMM为来源于皮肤黑色素细胞的恶性肿瘤,隐匿性及恶性程度较高,易发生血管、淋巴结转移,且病情发展迅速,严重威胁患者的健康[11-12]。CMM的临床治疗以手术为主,患者确诊后应尽快行原发灶扩大切除手术,临床分期Ⅲ期的患者在扩大切除的基础上还应实施区域淋巴结清扫;化疗也是其常用的治疗方式,但仅少部分患者对化疗敏感;靶向治疗为近年来快速发展的方法,针对性较强,故CMM靶向基因突变成为目前临床研究的热点[13]。

miRNAs为具有基因调节功能的短链非编码RNA,通过转录后抑制调节基因表达,可直接切割mRNA或直接翻译抑制其目标蛋白编码基因[14]。特定miRNAs与多种生理、病理过程有关[14]。miRNAs对癌症的影响取决于其靶基因的功能性质,可分别通过靶基因的功能性质产生抑癌或致癌效果[15]。miR-205具有调节细胞增殖、迁移和侵袭等多种功能,在癌症中其表达发生改变[7]。当miR-205表达下调时,鉴定其靶基因可能有助于判断CMM转移扩散的分子途径,该途径可以为阻断CMM的转移提供新的潜在治疗靶点[16]。研究指出,miR-205在前列腺癌中表达下调,上调其表达后能抑制癌细胞生长、转移等过程[7]。据报道,miR-367参与了不同癌症的发生和转移,起促癌或抑癌作用[17-18]。研究显示,miR-367过表达可促进癌细胞的生长,与非小细胞肺癌患者不良预后相关[18]。目前,临床研究中关于miR-205、miR-367在CMM中的作用尚不清楚。本研究结果显示,CMM组患者miR-205表达水平低于对照组,miR-367表达水平高于对照组,提示miR-205、miR-367与CMM的发生有关,可能是miR-205、miR-367参与调控CMM细胞增殖过程。研究显示,miR-205能调节细胞增殖、侵袭、转移等多个过程[19],miR-205表达下调可促使CMM的转移扩散,缩短患者的生存时间;miR-367在CMM细胞中一个重要的靶点为PTEN,通过靶向PTEN基因发挥促癌作用,参与癌细胞的增殖、迁移等恶性行为[20]。

本研究结果显示,miR-205、miR-367表达与患者溃疡、临床分期高、肿瘤侵袭、KPS评分低、原发灶厚、Clark分级高及淋巴结转移等临床病理特征有关,提示miR-205、miR-367可能参与CMM的发生、发展过程;*Kaplan-Meier*生存曲线显示,miR-205高表达组患者3年生存率高于miR-205低表达组,miR-367低表达组患者3年生存率高于miR-367高表达组,miR-205升高为患者预后的保护因素,miR-367升高为患者预后的危险因素,提示miR-205、miR-367表达与CMM患者预后有关,推测miR-205具有抑制肿瘤细胞增殖的作用[21],miR-205表达下调介导的机制促进CMM进展。

miR-367高表达促进细胞增殖、迁移,并抑制其靶基因PTEN表达,促进肿瘤进展,进而导致患者预后不良[22]。提示miR-367可能通过调节靶基因PTEN表达以促进CMM发展。

本研究*COX*回归模型显示,临床分期高、KPS评分低、Clark分级高、有淋巴结转移为患者预后的危险因素。研究显示,KPS评分<80分的患者无法独立正常工作,分数越低,其状态越差,预后也较差[23]。Clark分级越高表示浸润程度越深[24],肿瘤侵袭性越强,转移风险也越大。因此,对于具有以上特征的患者,临床应提前做好风险预防措施。

综上,在CMM组织中miR-205低表达,miR-367高表达,且与患者溃疡、临床分期低、肿瘤侵袭、KPS评分低、原发灶厚、Clark分级高及淋巴结转移有关,且miR-205高表达、miR-367低表达的患者生存率更高,可作为评估CMM预后的潜在标志物,具体作用机制需结合细胞或动物模型进一步研究。

[参考文献]

[1] Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Malignant melanoma: skin cancer-diagnosis, prevention, and treatment[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2020, 30(4): 291-297. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028454.

[2] 雷 英, 刘鸿雁, 高华伟, 等. 皮肤恶性黑色素瘤临床病理特征及生存分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(5): 470-474. doi: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.079.

[3] Hill M, Tran N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer[J]. Dis Model Mech, 2021, 14(4): dmm047662. doi: 10.1242/dmm.047662.

[4] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5451-5465. doi: 10.1002/jcp.27486.

[5] 张 军,李 杰,李 杏,等. miR-205通过JAK2/STAT3信号通路影响三阴性乳腺癌细胞的体外转移活性[J]. 医学分子生物学杂志, 2023, 20(4): 310-315. doi: 10.3870/j.issn.1672-8009.2023.04.006.

[6] Xiao Y, Humphries B, Yang C, et al. MiR-205 dysregulations in breast cancer: the complexity and opportunities[J]. Noncoding RNA, 2019, 5(4): 53. doi: 10.3390/ncrna5040053.

[7] 徐朝艳, 刘维雪, 卢宏凯, 等. DEAD盒RNA解螺旋酶5和微小RNA-205在前列腺癌中的表达及临床意义[J]. 国际泌尿系统杂志, 2022, 42(4): 590-594. doi: 10.3760/cma.j.cn431460-20201023-00160.

[8] Wu CT, Liu S, Tang M. Downregulation of linc00961 contributes to promote proliferation and inhibit apoptosis of vascular smooth muscle cell by sponging miR-367 in patients with coronary heart disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(19): 8540-8550. doi: 10.26355/eurrev_201910_19168.

[9] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. 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. doi: 10.3322/caac.21388.

[10] CSCO黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南(2011版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(2): 159-171. doi: 10.3969/j.issn.1009-0460.2012.02.015.

[11] 刘 杰, 朱丽萍, 杨旭丽, 等. 2014年中国皮肤黑色素瘤发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(4): 241-245. doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.04.A001.

[12] 王运帷,曹 鹏,朱冠男,等. 多学科诊疗理念下皮肤恶性黑色素瘤的外科治疗与探索[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(22): 4191-4195. doi: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.22.034.

[13] 代 强, 孙充洲, 王帅道, 等. 皮肤恶性黑色素瘤的治疗进展[J]. 医学综述, 2020, 26(15): 2982-2985. doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.15.013.

[14] Chen L, Heikkinen L, Wang C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools[J]. Brief Bioinform, 2019, 20(5): 1836-1852. doi: 10.1093/bib/bby054.

[15] Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhzul C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1723. doi: 10.3390/ijms21051723.

[16] Sánchez-Sendra B, Serna E, Navarro L, et al. Transcriptomic identification of miR-205 target genes potentially involved in metastasis and survival of cutaneous malignant melanoma[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 4771. doi: 10.1038/s41598-020-61637-4.

[17] Zheng Q, Dai X, Fang W, et al. Overexpression of microRNA-367 inhibits angiogenesis in ovarian cancer by downregulating the expression of LPA1[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20(10): 476. doi: 10.1186/s12935-020-01551-x.

[18] 杜 宁,王培礼,王 猛,等. miR-367-3p在非小细胞肺癌组织中的表达及对细胞功能的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(15): 2623-2627. doi: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.15.002.

[19] Ferrari E, Gandellini P. Unveiling the ups and downs of miR-205 in physiology and cancer: transcriptional and post-transcriptional mechanisms[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(11): 980. doi: 10.1038/s41419-020-03192-4.

[20] Mu X, Mou KH, Ge R, et al. Linc00961 inhibits the proliferation and invasion of skin melanoma by targeting the miR-367/PTEN axis[J]. Int J Oncol, 2019, 55(3): 708-720. doi: 10.3892/ijo.2019.4848.

[21] 刘亚琪,郑承红. miR-205通过靶向调控Wnt-5a抑制乳头状甲状腺癌的细胞增殖[J]. 基础医学与临床, 2021, 41(3): 358-363. doi: 10.3969/j.issn.1001-6325.2021.03.008.

[22] Ling JW, Lu PR, Zhang YB, et al. miR-367 promotes uveal melanoma cell proliferation and migration by regulating PTEN[J]. Genet Mol Res, 2017, 16(3): gmr16039067. doi: 10.4238/gmr16039067.

[23] 李鹏杰. 皮肤恶性黑色素瘤的临床、病理特点及预后分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.

[24] 陈花花, 吕大伦, 虞佳其, 等. 皮肤恶性黑色素瘤患者预后的影响因素分析[J]. 癌症进展, 2019, 17(8): 936-938. doi: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.08.18.

(编辑:杨 颖)