

· 论 著 ·

利用癌症基因组图谱数据库分析 miR-181a-2-3p 在胃癌中的表达及预后意义*

王心平¹, 郑 侠^{1,2}, 韩玉洁¹, 姜 超^{1,2△}

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210004; 2. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

[摘 要] **目的** 探讨微小 RNA-181a-2-3p(miR-181a-2-3p)在胃癌(GC)中的表达和预后预测价值。**方法** 利用癌症基因组图谱数据库,从中筛选出 GC 患者的人口学、临床病理学、生存结局和 miRNA 测序数据,共纳入 GC 患者 446 例。采用配对样本 *t* 检验分析 miR-181a-2-3p 在 GC 组织和癌旁组织中的表达差异,绘制受试者工作特征曲线评估 miR-181a-2-3p 的诊断价值;采用 Kaplan-Meier 生存曲线比较不同 miR-181a-2-3p 表达水平患者无进展时间(PFI)和总生存期(OS)的差异,单因素和多因素 COX 回归分析筛选、预测 PFI、OS 的预后因子;利用基因本体和京都基因与基因组百科全书对 miR-181a-2-3p 潜在靶基因进行功能和信号通路富集分析。**结果** GC 组织中 miR-181a-2-3p 表达水平(中位 8.70)明显高于癌旁组织(中位 7.97),差异有统计学意义($P<0.05$)。miR-181a-2-3p 对 GC 具有较好的诊断价值(ROC 曲线下面积为 0.748,95%可信区间 0.689~0.808)。miR-181a-2-3p 高表达患者 PFI(中位 25.5 个月)、OS(中位 20.3 个月)均明显短于低表达者(中位分别为 55.0、42.4 个月),差异均有统计学意义($P<0.05$)。miR-181a-2-3p 是影响患者 PFI、OS 的独立预后因子之一(危害比=1.856、1.788,95%可信区间 1.137~3.030、1.061~3.014, $P=0.013$ 、0.029)。miR-181a-2-3p 靶基因的功能主要富集于调控细胞衰亡。**结论** GC 组织 miR-181a-2-3p 明显高表达,与患者预后不良密切相关,可作为诊断 GC 和判断患者预后的生物标志物,其生物学功能主要与细胞衰亡相关。

[关键词] 胃肿瘤; 微小 RNA-181a-2-3p; 预后; 表达; 癌症基因组图谱数据库

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.05.001

中图法分类号:R735.2

文章编号:1009-5519(2025)05-1057-05

文献标识码:A

Expression and prognostic value of miR-181a-2-3p in patients with gastric carcinoma:

The Cancer Gene Atlas database based study*

WANG Xinping¹, ZHENG Xia^{1,2}, HAN Yujie¹, JIANG Chao^{1,2△}

(1. The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210004, China; 2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the expression and prognostic value of microRNA-181a-2-3p (miR-181a-2-3p) in patients with gastric carcinoma (GC). **Methods** The Cancer Gene Atlas (TCGA) databases were selected to filtrate the demographic, clinicopathologic, survival outcomes and miRNA sequencing data of GC patients, and a total of 466 GC patients were included. Paired sample T-test was used to analyze the expression difference of miR-181a-2-3p in GC tissues and adjacent tissues. The diagnostic value of miR-181a-2-3p was evaluated by drawing the working characteristic curves of subjects. Kaplan-Meier survival curve was used to compare the differences in progression-free time (PFI) and overall survival (OS) of patients with different miR-181a-2-3p expression levels. Univariate and multivariate COX regression analysis was used to screen and predict prognostic factors of PFI and OS. The function and signaling pathway enrichment of potential target genes of miR-181a-2-3p were analyzed using gene ontology and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. **Results** The expression level of miR-181a-2-3p in GC tissues (median was 8.70) was significantly higher than that in paracancer tissues (median was 7.97), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). miR-181a-2-3p has good diagnostic value for GC (area under ROC curve was 0.748, 95%CI 0.689—

* 基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(YB201916)。

作者简介:王心平(1999—),硕士研究生在读,主要从事普通外科疾病的临床研究工作。△ 通信作者, E-mail: doctorjc@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250408.1510.002\(2025-04-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250408.1510.002(2025-04-08))

0.808). Patients with high expression of miR-181a-2-3p had significantly shorter PFI (median was 25.5 months) and OS (median was 20.3 months) than those with low expression (median were 55.0 months and 42.4 months, respectively), and the differences were statistically significant ($P<0.05$). miR-181a-2-3p is one of the independent prognostic factors affecting patients' PFI and OS ($HR=1.856, 1.788, 95\%CI\ 1.137-3.030, 1.061-3.014, P=0.013, 0.029$), the functions of miR-181a-2-3p target genes were mainly concentrated in regulating cell death. **Conclusion** miR-181a-2-3p is highly expressed in GC tissues, which is closely related to poor prognosis of patients and can be used as a biomarker for GC diagnosis and prognosis, and its biological function is mainly related to cell death.

[Key words] Stomach neoplasms; Micro RNA-181a-2-3p; Prognosis; Express; The Cancer Gene Atlas database

胃癌(GC)是指原发于胃黏膜上皮源性的恶性肿瘤,是癌症相关死亡的第5大原因^[1]。据统计,2022年GC新增病例超过96万例,死亡人数接近66万例,就全球癌症发病率和死亡率而言,其居于第5位^[2]。在过去的半个世纪里GC发病率总体趋势一直在稳步下降^[3]。然而最近研究表明,GC在低年龄人群中的发病趋势不断上升^[4]。虽然手术切除、化疗、免疫治疗、靶向治疗的进展提高了患者总体存活率,但GC患者的预后仍很差,尤其是晚期GC患者^[5]。有调查发现,晚期、无法切除的GC患者预期存活通常只有几个月^[6]。而早期GC患者手术切除后5年生存率大于90%。且如能及时进行干预治疗可避免63%的早期GC患者在5年内发展为晚期肿瘤^[7]。因此,如何早期诊断及早期干预治疗成为影响GC患者预后的重要问题之一。

目前,针对GC的诊断主要依赖于临床病理和人口学等多种指标,存在灵敏度、特异度低等问题,迫切需要寻找新的生物标志物并阐明其作用机制,从而达到精确治疗的目的。迄今为止,癌症基因组图谱(TCGA)已产生了最全面的人类癌症分子和临床数据库^[8],并且总结了4种主要GC分子亚型,包括染色体不稳定性、微卫星不稳定性、基因组稳定性和EB病毒阳性^[9]。本研究通过挖掘TCGA数据库,筛选出微小RNA-181a-2-3p(miR-181a-2-3p)是诊断GC及预后评估的新型生物标志物,探讨了miR-181a-2-3p在GC中的表达和预后预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源 从TCGA数据库中下载与GC有关的数据,收集患者人口学(包括患者性别、种族和年龄)、临床病理学(包括肿瘤TNM分期、病理分级和幽门螺杆菌感染)和生存随访数据[包括总生存期(OS)和无进展时间(PFI)]。同时,下载miRNA测序数据。采用Ensemble数据库(<http://www.ensembl.org/index.html>)中的注释编码定义miRNA,提取miR-181a-2-3p表达数据。剔除完成的随访资料及miR-181a-2-3p基因缺失病例。共纳入GC患者446例,依据miR-181a-2-3p表达中位数(8.70)分为高表达组(223例)和低表达组(223例)。

1.2 方法

1.2.1 miR-181a-2-3p 靶基因预测 利用PITA软件、TargetScan(http://www.targetscan.org/vert_71/)、miRmap(<https://mirmap.ezlab.org>)在线预测工具预测miR-181a-2-3p潜在结合的mRNA,物种限定为人类,并通过韦恩图筛选出所测结果的共同基因。

1.2.2 功能和信号通路富集分析 通过DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)在线工具对miR-181a-2-3p进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。

1.3 统计学处理 应用R语言edgeR软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或中位数表示,计数资料以率或构成比表示,分别采用独立样本 t 检验、配对样本 t 检验、Wilcoxon秩和检验、 χ^2 检验等。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估miR-181a-2-3p的诊断价值。制作Kaplan-Meier生存曲线图,应用Log-Rank检验比较不同miR-181a-2-3p表达水平患者OS、PFI的差异,采用单因素和多因素COX回归分析评估患者预后的相关因子。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本特征 446例患者中男290例(65.0%);亚裔93例(20.9%);M分期:M0期394例(88.3%),M1期30例(6.7%),未知22例(4.9%)。高表达组患者中M1期患者比例明显高于低表达组,差异有统计学意义($P<0.05$);2组患者性别、种族、年龄、T分期、N分期、病理分级、幽门螺杆菌感染情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表 1 2 组患者基线特征比较[n(%)]

项目	低表达组 (n=223)	高表达组 (n=223)	χ^2	P
性别			3.194	0.074
女	87(39.0)	69(30.9)		
男	136(61.0)	154(69.1)		
种族			0.081	0.776
亚裔	47(21.1)	46(20.6)		
黑人或美籍非裔和白人	152(68.2)	139(62.3)		
未知	24(10.8)	38(17.0)		

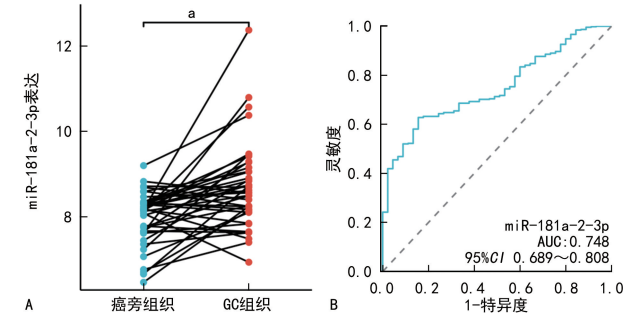
续表 1 2 组患者基线特征比较[n(%)]

项目	低表达组 (n=223)	高表达组 (n=223)	χ^2	P
年龄(岁)			0.003	0.958
≤65	99(44.4)	100(44.8)		
>65	121(54.3)	121(54.3)		
未知	3(1.3)	2(0.9)		
T 分期(期)			1.870	0.171
T1/T2	52(23.3)	63(28.3)		
T3/T4	169(75.8)	152(68.2)		
未知	2(0.9)	8(3.6)		
N 分期(期)			0.002	0.968
N0	66(29.6)	65(29.1)		
N1/N2/N3	148(66.4)	147(65.9)		
未知	9(4.0)	11(4.9)		
M 分期(期)			7.031	0.008
M0	204(91.5)	190(85.2)		
M1	8(3.6)	22(9.9)		
未知	11(4.9)	11(4.9)		
病理分级(级)			0.225	0.635
G1/G2	82(36.8)	88(39.5)		
G3	135(60.5)	132(59.2)		
未知	6(2.7)	3(1.3)		
幽门螺杆菌感染			0.934	0.334
否	97(43.5)	68(30.5)		
是	14(6.3)	6(2.7)		
未知	112(50.2)	149(66.8)		

2.2 miR-181a-2-3p 的表达差异和诊断意义 446 例患者中 41 例患者 GC 组织和癌旁组织均有 miR-181a-2-3p 的表达,GC 组织表达量(中位 8.70)明显高于癌旁组织(中位 7.97),差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1A。miR-181a-2-3p 对 GC 具有较好的诊断价值[ROC 曲线下面积为 0.748,95%可信区间(95%CI)0.689~0.808]。见图 1B。其最佳截断值为 8.35,灵敏度、特异度分别为 63%、84%。

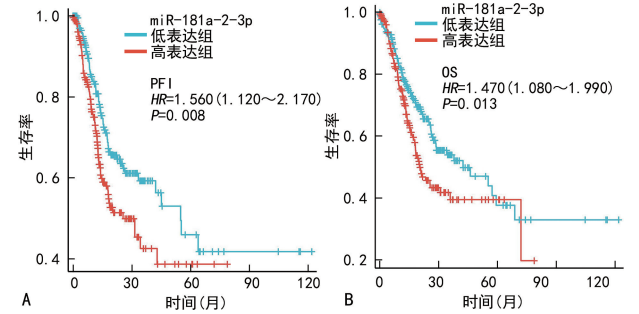
2.3 miR-181a-2-3p 的预后意义 高表达组患者 PFI(中位 25.5 个月)、OS(中位 20.3 个月)均明显短于低表达组(分别为 55.0、42.4 个月),差异均有统计

学意义($P<0.05$)。见图 2。男性、幽门螺杆菌感染、miR-181a-2-3p 高表达是 PFI 的独立预后因子,差异均有统计学意义[危害比(HR)=1.841、0.208、1.856,95%CI 1.047~3.236、0.050~0.859、1.137~3.030, $P=0.034$ 、0.030、0.013]。年龄大于 65 岁、M1 期、病理分级 G3 级、miR-181a-2-3p 高表达是 OS 的独立预后因子,差异均有统计学意义($HR=2.081$ 、2.577、1.693、1.788,95%CI 1.190~3.639、1.029~6.453、1.010~2.837、1.061~3.014, $P=0.010$ 、0.043、0.046、0.029)。见表 2、3。



注:A 为 miR-181a-2-3p 的表达差异;B 为 miR-181a-2-3p 诊断价值的 ROC 曲线;与癌旁组织比较,^a $P<0.05$ 。

图 1 miR-181a-2-3p 表达差异和诊断价值



注:A 为 PFI;B 为 OS。
图 2 不同 miR-181a-2-3p 表达患者 PFI、OS 比较

2.4 miR-181a-2-3p 靶基因功能和信号通路富集分析 共筛选出 372 个共同 miR-181a-2-3p 的潜在靶基因。功能和通路主要富集于同质细胞通过质膜黏附分子黏附、细胞与细胞间通过质膜黏附分子黏附、细胞质处理小体、核质转运复合体、纺锤体、核输入信号受体活性、磷脂酰肌醇激酶活性、核质载体活性、细胞衰亡、孕酮介导的卵母细胞成熟、人类 T 淋巴细胞白血病病毒 1 感染等过程,最主要与细胞衰亡生物学过程相关。

表 2 COX 回归分析评估 PFI 的预后因子

因子	n	单因素分析			多因素分析		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别	442						
女	155	1					
男	287	1.576	1.084~2.291	0.017	1.841	1.047~3.236	0.034
种族	383						
亚裔	93	1					

续表 2 COX 回归分析评估 PFI 的预后因子

因子	n	单因素分析			多因素分析		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
非亚裔	290	0.991	0.649~1.514	0.968			
年龄(岁)	439						
≤65	199	1					
>65	240	0.787	0.567~1.092	0.151			
分期(期)	432						
T1/T2	113	1			1		
T3/T4	319	1.559	1.040~2.338	0.032	1.295	0.682~2.460	0.430
N分期(期)	422						
N0	128	1			1		
N1/N2/N3	294	1.918	1.281~2.870	0.002	1.612	0.811~3.205	0.173
M分期(期)	421						
M0	391	1			1		
M1	30	2.497	1.407~4.429	0.002	1.858	0.831~4.153	0.131
病理分级(级)	433						
G1/G2	167	1			1		
G3	266	1.407	0.993~1.994	0.055	1.439	0.883~2.344	0.144
幽门螺杆菌感染	185						
无	165	1			1		
有	20	0.181	0.044~0.739	0.017	0.208	0.050~0.859	0.030
miR-181a-2-3p	442						
低表达	221	1			1		
高表达	221	1.560	1.122~2.170	0.008	1.856	1.137~3.030	0.013

表 3 COX 回归分析评估 OS 的预后因子

因子	n	单因素分析			多因素分析		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别	440						
女	155	1					
男	285	1.026	0.747~1.409	0.875			
种族	381						
亚裔	92	1					
非亚裔	289	1.380	0.894~2.129	0.146			
年龄(岁)	437						
≤65	198	1			1		
>65	239	1.472	1.080~2.005	0.014	2.081	1.190~3.639	0.010
T分期(期)	430						
T1/T2	112	1			1		
T3/T4	318	1.867	1.254~2.781	0.002	1.612	0.798~3.258	0.183
N分期(期)	420						
N0	127	1			1		
N1/N2/N3	293	2.190	1.474~3.253	<0.001	1.127	0.585~2.171	0.721
M分期(期)	420						
M0	390	1			1		
M1	30	2.571	1.553~4.258	<0.001	2.577	1.029~6.453	0.043
病理分级(级)	431						
G1/G2	166	1			1		
G3	265	1.341	0.972~1.849	0.074	1.693	1.010~2.837	0.046
幽门螺杆菌感染	184						
无	164	1			1		
有	20	0.483	0.194~1.202	0.118	0.594	0.230~1.533	0.282
miR-181a-2-3p	440						
低表达	220	1			1		
高表达	220	1.468	1.084~1.988	0.013	1.788	1.061~3.014	0.029

3 讨 论

GC 是一种发病率、致死率均非常高的胃肠道肿瘤,已成为全球性重大健康问题。近年来,其发病机制及防治措施虽有较大进展,但总体疗效并不理想,尤其是中晚期 GC 患者疗效最差。目前,临床尚缺少灵敏度、特异度高的生物标志物以实现患者的早发现、早诊断、早治疗,以及对高危人群的筛查。因此,迫切需寻找新型生物标志物及分子机制,并针对患者不同生物学特性进行分型,从而探寻新的诊疗方法,对患者进行个性化治疗。

有研究表明,肿瘤组织 miRNA 表达存在显著差异,并且 miRNA 具有促癌和抑癌功能,在多种肿瘤的人血清标本中,miRNA 可作为治疗、预后评估和灵敏的生物标志物^[10-11],并且抗肿瘤药物耐药性产生的潜在机制可能与 miRNA 介导的增殖和凋亡有关^[12]。miRNA 的调控与肿瘤的诊治、预后评估均具有紧密联系,miRNA 功能障碍扰乱了致癌或抑癌靶基因的表达,与癌症发病机制密切相关^[13]。了解、控制癌症 miRNA 表达的分子和细胞调节机制,以及识别 miRNA 的生物功能有利于探索新的生物标志物。

目前,已有一些关于利用 miRNA 与 GC 的发生、发展、诊治、预后评估关系的文献报道^[14]。miRNA 在 GC 中的异常表达是 GC 发生、发展至关重要的因素^[15]。miR-181a-2-3p 在 GC 中的相关研究发现,miR-181a-2-3p 可通过靶向调控肌球蛋白轻链激酶表达促进 GC 细胞进展^[16]。此外,miR-181a-2-3p 能潜在预测 GC 患者顺铂治疗获益的潜力,并且靶向 miR-181a-2-3p 可抑制 GC 的生长并抑制顺铂介导的耐药性^[17]。总之,miR-181a-2-3p 在 GC 组织中高表达,往往具有恶性生物学行为,提示患者预后不良。

本研究通过 TCGA 数据库及临床资料分析初步确定了 miR-181a-2-3p 对 GC 的诊断和预后评估具有重要价值,基于 mRNA 受多种 miRNA 共同作用产生相关生物学功能,通过在线预测工具对 miR-181a-2-3p 的下游靶基因进行了 GO/KEGG 富集分析,证实了 miR-181a-2-3p 具有重要的生物功能,并且通过 COX 回归分析法,以及临床 TNM 分期、年龄等综合因素评估预后,明确了 miR-181a-2-3p 在 GC 早期诊断和预后评估中具有重要作用,有望成为 GC 早期预警分子标志物,从而指导临床医生对 GC 患者的个性化诊疗。

本研究仍具有一些不足之处,如纳入患者均来源于 TCGA 数据库,且种族分布不均匀,亚裔患者较少,GC 的生物行为又具有显著的地域差别,目前,只能通过患者的人口学信息、临床病理资料,以及患者的生存追踪资料进行研究,缺乏真实世界数据证明其可靠性。另外,miR-181a-2-3p 仅为生物信息工具分析预测,需通过实验室研究进一步证实。

综上所述,通过 TCGA 数据库探索出 GC 的新生物标志物——miR-181a-2-3p,其对 GC 的诊断和预后

评估具有潜在的价值,值得临床应用和进一步研究。今后可进一步开展真实世界的队列研究评估其在 GC 中的预后评估价值,并探索其潜在的分子生物学功能,为 GC 的精准管理提供可靠的生物标志物。

参考文献

- [1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.
- [2] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [3] HOWSON C P, HIYAMA T, WYNDER E L. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph[J]. *Epidemiol Rev*, 1986, 8: 1-27.
- [4] ARNOLD M, PARK J Y, CAMARGO M C, et al. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035 [J]. *Gut*, 2020, 69(5): 823-829.
- [5] WU D, ZHANG P, MA J, et al. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(4): 1576-1583.
- [6] GULLO I, GRILLO F, MASTRACCI L, et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes[J]. *Pathologica*, 2020, 112(3): 166-185.
- [7] TSUKUMA H, MISHIMA T, OSHIMA A. Prospective study of "early" gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 1983, 31(4): 421-426.
- [8] WEINSTEIN J N, COLLISSE E A, MILLS G B, et al. The cancer genome Atlas Pan-Cancer analysis project[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(10): 1113-1120.
- [9] YEOH K G, TAN P. Mapping the genomic diaspora of gastric cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(2): 71-84.
- [10] HUR K, TOIYAMA Y, SCHETTER A J, et al. Identification of a metastasis-specific MicroRNA signature in human colorectal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(3): dju492.
- [11] UEDA T, VOLINIA S, OKUMURA H, et al. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 136-146.
- [12] GIOVANNETTI E, EROZENCI A, SMIT J, et al. Molecular mechanisms underlying the role of microRNAs(miRNAs) in anticancer drug resistance and implications for clinical practice[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 81(2): 103-122.
- [13] ALI SYEDA Z, LANGDEN S, MUNKHZUL C, et al. Regulatory mechanism of MicroRNA expression in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1723.
- [14] JIN L, MA X M, WANG T T, et al. Psoralen suppresses Cisplatin-Mediated resistance and induces apoptosis of gastric adenocarcinoma by disruption of the miR196a-HOXB7-HER2 axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2803-2827.

(2023—2024) [EB/OL]. (2023-09-05) [2024-08-20]. https://ivdc.chinacdc.cn/cnic/fascc/202405/t20240522_278654.htm.

[2] GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7 (1): 69-89.

[3] FINNIE T J, COPLEY V R, HALL I M, et al. An analysis of influenza outbreaks in institutions and enclosed societies [J]. *Epidemiol Infect*, 2014, 142 (1): 107-113.

[4] GAGLANI M J. Editorial commentary: school-located influenza vaccination: why worth the effort? [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59 (3): 333-335.

[5] 国家卫生计生委办公厅. 国家卫生计生委办公厅关于印发全国流感监测方案 (2017 年版) 的通知 [EB/OL]. (2017-03-30) [2024-01-20]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/201704/ed1498d9e64144738cc7f8db61a39506.shtml>. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/201704/ed1498d9e64144738cc7f8db61a39506.shtml>.

[6] 疫情防控组, 国家卫生健康委员会疾病预防控制局. 关于印发新型冠状病毒感染不同风险人群防护指南和预防新型冠状病毒感染的肺炎口罩使用指南的通知 [EB/OL]. (2020-01-30) [2024-01-20]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7916/202001/a3a261dabfc4c3fa365d4eb07ddab34.shtml>.

[7] 国家卫生健康委员会办公厅. 国家卫生健康委员会办公厅关于印发新型冠状病毒感染的肺炎防控中居家隔离医学观察感染防控指引 (试行) 的通知 [EB/OL]. (2020-02-04) [2024-01-20]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202002/cf80b05048584f8da9b4a54871c44b26.shtml>.

[8] 方森洲, 洪峰, 李世军, 等. 新冠疫情防控下的贵州省流感流行特征变化 [J]. *现代预防医学*, 2022, 49 (2): 196-201.

[9] 周丽君, 董爽, 李知睿, 等. 2020—2022 年四川省流感哨点监测结果分析 [J]. *现代预防医学*, 2024, 51 (1): 156-160.

[10] 崔蕾, 冯芳莉, 王如敏, 等. 2016—2020 年海南省流感病原学监测分析 [J]. *现代预防医学*, 2020, 47 (16): 3028-3032.

[11] 中国国家流感中心. 中国流感流行情况概要 (截至 2023 年 12 月 31 日) [EB/OL]. (2024-01-04) [2024-08-20]. https://ivdc.chinacdc.cn/cnic/zyzx/lgzb/202401/t20240104_271820.htm.

[12] 龙凤, 李新. 2010—2022 监测年度成都市某儿童流感哨点医院 0~14 岁儿童流行性感冒监测结果分析 [J]. *预防医学情报杂志*, 2025, 41 (2): 185-192.

[13] 解书润, 刘继华, 何晓宏. 2016—2021 年湖北省恩施市儿童流感哨点监测病原学特征分析 [J]. *实用预防医学*, 2024, 31 (1): 1-4.

[14] 邹林, 谢东德, 吴明新, 等. 佛山市 2012—2019 哨点医院儿童流感监测分析 [J]. *实用预防医学*, 2021, 28 (4): 450-453.

[15] 刘怀印, 袁书博, 刘利容, 等. 2017 年 4 月至 2023 年 3 月河南省商丘市哨点医院流感监测结果分析 [J]. *现代疾病预防控制*, 2024, 35 (6): 454-457.

[16] 重庆市卫生健康委员会. 2022 年 11 月重庆市法定传染病疫情概况 [EB/OL]. (2022-12-17) [2024-08-20]. https://wsjkw.cq.gov.cn/zwgk_242/wsjklymsxx/ylws_266434/jbfbk_266438/yqxx/202212/t20221217_11398586.html.

[17] 重庆市卫生健康委员会. 重庆市卫生健康委员会办公室关于印发中医药新冠防治居家健康指引的通知 [EB/OL]. (2022-12-14) [2024-08-20]. https://wsjkw.cq.gov.cn/zwgk_242/wsjklymsxx/ylws_266434/yzgl_266435/zcwj_266436/202212/t20221214_11390164.html.

[18] 国务院应对新型冠状病毒感染疫情联防联控机制综合组. 关于印发对新型冠状病毒感染实施“乙类乙管”总体方案的通知 [EB/OL]. (2022-12-26) [2024-01-20]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengewj/202212/e97e4c449d7a475794624b8ea12123c6.shtml>.

[19] PEPIN S, SAMSON S I, ALVAREZ F P, et al. Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza-associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months: analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres [J]. *Vaccine*, 2019, 37 (13): 1885-1888.

[20] MARIAM Y, JULIE R, HANA R, et al. 2733. Association Between Influenza Vaccination Coverage and Ambulatory Antibiotic Prescription Rates in Children in South Carolina [J]. *Open Forum Infectious Diseases*, 2019, 6: S962.

(收稿日期: 2024-08-06 修回日期: 2025-02-08)

(上接第 1061 页)

[15] WANG R, SUN Y, YU W, et al. Downregulation of miRNA-214 in cancer-associated fibroblasts contributes to migration and invasion of gastric cancer cells through targeting FGF9 and inducing EMT [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 (1): 20.

[16] LI J, XU X, LIU C, et al. miR-181a-2-3p stimulates gastric cancer progression via targeting MYLK [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 687915.

[17] JIN L, MA X, ZHANG N, et al. Targeting Oncogenic miR-181a-2-3p Inhibits Growth and Suppresses Cisplatin Resistance of Gastric Cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 8599-8609.

(收稿日期: 2024-09-12 修回日期: 2025-02-10)