

- thickness in normal Hong Kong Chinese children measured with optical coherence tomography [J]. J Glaucoma, 2010, 19 (2): 95-99.
- [18] PINELES SL, DEMER JL. Bilateral abnormalities of optic nerve size and eye shape in unilateral amblyopia[J]. Am J Ophthalmol, 2009, 148(4): 551-557.
- [19] 刘意, 周利晓, 严凯, 等. 不同程度近视患者黄斑厚度改变的相关因素分析[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(3): 506-509.
- [20] 廖妙云, 中华, 黄海. 共同性斜视矫正术后双眼总和图形视觉诱发电位的对比分析[J]. 国际眼科杂志, 2014(7): 1284-1287.
- [21] WU PC, CHEN YJ, CHEN CH, et al. Assessment of macular retinal thickness and volume in normal eyes and highly myopic eyes with third-generation optical coherence tomography [J]. Eye (Lond), 2008, 22(4): 551-555.
- (收稿日期: 2020-03-01, 修回日期: 2020-05-21)

引用本文: 李敏, 赵妍丽, 杜国波. 下调微小RNA-425-5p靶向第10号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白调控宫颈癌细胞侵袭和迁移的分子机制[J]. 安徽医药, 2022, 26(3): 523-527. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.03.024.

◇ 临床医学 ◇



下调微小RNA-425-5p靶向第10号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白调控宫颈癌细胞侵袭和迁移的分子机制

李敏, 赵妍丽, 杜国波

作者单位: 川北医学院附属医院肿瘤科, 四川 南充 637000

通信作者: 杜国波, 男, 副主任医师, 研究方向为食管癌、宫颈癌, Email: duguobo@yeah.net

摘要: **目的** 研究下调微小RNA(miR)-425-5p靶向第10号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白(PTEN)调控宫颈癌Caski细胞侵袭和迁移的分子机制。**方法** 本研究起止时间为2018年12月至2019年11月。以宫颈癌Caski细胞为探讨对象, 转染miR-425-5p抑制剂(inhibitor), PTEN siRNA和miR-425-5p inhibitor共转染到宫颈癌Caski细胞; MTT法测定细胞增殖, Transwell小室测定细胞侵袭和迁移; 在线靶基因预测软件发现PTEN与miR-425-5p可能互为靶向关系, 荧光素酶报告系统鉴定靶向关系; 蛋白质印迹法(Western blotting)测定上皮钙黏素(E-cadherin)、神经钙黏素(N-cadherin)蛋白表达。**结果** 转染miR-425-5p inhibitor后的宫颈癌Caski细胞miR-425-5p表达量降低[(0.96±0.15)比(0.32±0.04)], 增殖[(0.47±0.05)比(0.23±0.04)], 侵袭[(95.32±7.86)比(63.17±5.22)]及迁移[(140.88±13.94)比(89.64±9.57)]能力降低, E-cadherin表达上调[(0.29±0.05)比(0.65±0.07)], N-cadherin表达下调[(0.59±0.04)比(0.30±0.04)]。miR-425-5p靶向负调控PTEN表达。PTEN siRNA可以逆转下调miR-425-5p对宫颈癌Caski细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用。**结论** 下调miR-425-5p靶向PTEN抑制宫颈癌Caski细胞侵袭和迁移。

关键词: 子宫肿瘤; CaSki细胞; 钙黏着糖蛋白类; 微小RNA-425-5p; 第10号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白; 转移; 侵袭

Molecular mechanism of the downregulation of miR-425-5p targeting PTEN to regulate the invasion and migration of cervical cancer cells

LI Min, ZHAO Yanli, DU Guobo

Author Affiliation: Department of Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: **Objective** To investigate the molecular mechanism of the downregulation of microRNA (miR)-425-5p targeting phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) to regulate the invasion and migration of cervical cancer CaSki cells. **Methods** The study period was from December 2018 to November 2019. Cervical cancer Caski cells were used as the research object, transfected with miR-425-5p inhibitor, and cotransfected with PTEN siRNA and miR-425-5p inhibitor into cervical cancer Caski cells. The MTT assay was used to measure cell proliferation, and a Transwell chamber was used to measure cell invasion and migration. The online target gene prediction software found that PTEN and miR-425-5p may have a targeting relationship with each other, and the luciferase reporter system identified the targeting relationship. Western blotting was used to determine the protein expression of epithelial cadherin (E-cadherin) and neural cadherin (N-cadherin). **Results** The expression of miR-425-5p in cervical cancer Caski cells transfected with miR-425-5p inhibitor decreased [(0.96±0.15) vs. (0.32±0.04)], proliferation [(0.47±0.05) vs. (0.23±0.04)], invasion [(95.32±

7.86) *vs.* (63.17±5.22)] and migration [(140.88±13.94) *vs.* (89.64±9.57)] were decreased. The expression of E-cadherin [(0.29±0.05) *vs.* (0.65±0.07)] was upregulated, while the expression of N-cadherin [(0.59±0.04) *vs.* (0.30±0.04)] was downregulated. miR-425-5p targets and negatively regulates PTEN expression. PTEN siRNA can reverse the inhibitory effect of downregulation of miR-425-5p on the proliferation, invasion and migration of cervical cancer CaSki cells. **Conclusion** Downregulation of miR-425-5p targeting PTEN inhibits the invasion and migration of cervical cancer CaSki cells.

Key words: Uterine neoplasms; CaSki cell; Cadherins; MiR-425-5p; Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten; Metastasis; Invasion

宫颈癌作为一种常见的恶性肿瘤,其分子发生机制十分复杂,宫颈癌发生与肿瘤组织中异常表达的基因有关^[1]。研究报道表明,肿瘤中异常表达的基因可以通过影响肿瘤细胞生长、转移等生物学行为参与肿瘤进展,靶向基因治疗肿瘤是目前研究的重点^[2]。微小RNA(miRNA/miR)是由19~24个核苷酸组成的小分子RNA,miRNA的产生需要经过细胞核内、细胞质等加工程序,并且每个miRNA可能有成千上百个作用位点,在不同组织的不同生理进程中参与调控下游蛋白表达^[3]。miRNA在物种间的表达具有时序性、保守型性以及组织特异性,参与细胞生长、病变等过程^[4]。miRNA与肿瘤的发生和转移有关,其参与调控肿瘤细胞恶性表型转化^[5]。研究报道显示,miR-425-5p在肾癌、胃癌等组织和细胞中表达上调,下调其表达可以抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移^[6-7]。目前已知miR-425-5p在宫颈癌中表达上调,其高表达与宫颈癌病人肿瘤高分期以及淋巴结转移呈正相关,并且高表达miR-425-5p的病人生存率较低,下调miR-425-5p表达可以诱导宫颈癌细胞凋亡^[8-9]。现阶段对于下调miR-425-5p对宫颈癌细胞侵袭和迁移的影响还不明确。

2018年12月至2019年11月,本研究以宫颈癌Caski细胞为研究对象,通过转染miR-425-5p抑制剂(inhibitor)下调miR-425-5p表达水平,探讨下调miR-425-5p对宫颈癌细胞侵袭和迁移的影响。

1 材料与方法

1.1 材料 第10号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白(PTEN)抗体、神经钙黏素(N-cadherin)抗体购自北京百奥莱博科技有限公司;宫颈癌Caski细胞购自上海沪震生物科技有限公司;上皮钙黏素(E-cadherin)抗体购自美国Proteintech Group;miR-425-5p inhibitor和抑制剂对照(inhibitor control)由杭州泰禾生物技术有限公司构建合成;Lipofectamine 2000购自美国Invitrogen;siRNA control、PTEN siRNA购自吉满生物科技(上海)有限公司。

1.2 细胞转染 宫颈癌Caski细胞中分别转染miR-425-5p inhibitor和inhibitor control,转染具体步骤参照Lipofectamine 2000转染试剂具体操作说明书。设置没转染的Caski细胞为Control组,依次把转染

miR-425-5p inhibitor、inhibitor control以后的宫颈癌Caski细胞设置为Anti-miR-425-5p和Anti-NC组。

1.3 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)测定 miR-425-5p inhibitor 对细胞中 miR-425-5p 表达影响 收集转染24 h以后的Control、Anti-NC、Anti-miR-425-5p组细胞,添加Trizol试剂,分别将各组细胞中的总RNA提取并保存在-20℃。RNA浓度测定用紫外分光光度计检测。取1 μg的RNA,分别添加以下试剂,配制逆转录体系,添加试剂包括:1 μL的逆转录酶、1 μL的5×Buffer、1 μL的2.5 U/μL的多腺苷酸聚合酶,添加双蒸水至25 μL,瞬时离心,按照37℃孵育60 min,85℃孵育5 min的逆转录程序合成互补DNA(cDNA)。以cDNA为模板,进行qRT-PCR检测,配制反应体系如下:2 μL的miRNA qPCR Primer、10 μL的2×All-in-one qPCR Mix、2 μL的Vniversal Adaptor PCR、2 μL的cDNA,添加双蒸水至20 μL,PCR反应程序为:95℃,10 min;95℃,10 s;60℃,20 s;72℃,15 s。按照公式 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算miR-425-5p相对表达水平。

引物序列:miR-425-5p正向5'-GGGGAGTTAG-GATTAGGTC-3',反向5'-TGCGTGTCTGGAGTC-3'。

1.4 MTT法测定 miR-425-5p inhibitor 对细胞增殖影响 按照Control、Anti-NC、Anti-miR-425-5p组分组方法将宫颈癌Caski细胞分别种植在96孔板内,每孔中吸取100 μL细胞培养液(约含有5 000个细胞),放在37℃,饱和湿度,5%二氧化碳培养箱中培养24 h。取出培养板,用移液枪分别在每个孔内添加15 μL的MTT,将培养板继续放置在37℃环境下孵育4 h。吸弃上清溶液,添加二甲基亚砜(Dimethyl sulphoxide, DMSO)各150 μL,观察结晶物完全溶解以后,调整酶标仪波长为470 nm,检测每个孔的吸光度,以此表示细胞增殖能力。

1.5 Transwell小室方法分别检测 miR-425-5p inhibitor 对侵袭和迁移能力的影响 Control、Anti-NC、Anti-miR-425-5p组细胞分别悬浮在无血清的培养液中(细胞密度为 2×10^3 个/毫升),吸取200 μL分别添加到Transwell小室的上室中,加含血清细胞培养液500 μL到下室,24 h后,擦掉多余的细胞,固定(4%多聚甲醛),染色(0.1%结晶紫)。分别计数各

组细胞迁移数目。侵袭实验前需用基质胶将小室湿化。

1.6 蛋白质印迹法(Western blotting)分别测定N-cadherin、E-cadherin蛋白表达 Control、Anti-NC、Anti-miR-425-5p组细胞培养24 h以后常规方法提取细胞中的总蛋白。蛋白浓度定量用BCA法,步骤完全按照试剂盒说明进行。灌制10%分离胶和5%的浓缩胶,在电泳槽中添加电泳缓冲液,每孔50 μ g样品,80 V电泳30 min,120 V电泳1.5 h。根据目的蛋白的数量和大小,将硝酸纤维素膜(NC膜)裁剪,浸泡至甲醇中。转膜电流为200 mA,转膜装置放在冰上进行,转膜持续50 min。NC膜放在新配置的5%脱脂奶粉中孵育2 h;NC膜与一抗、二抗孵育,用化学发光试剂ECL显色。N-cadherin、E-cadherin一抗以1:800稀释,二抗以1:2 000稀释。利用Image J分析各组目的和内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)灰度值,比较目的蛋白的表达差异。

1.7 靶基因预测以及鉴定 Targetscan生物信息学软件预测miR-425-5p靶基因,结果发现PTEN和miR-425-5p可能互为靶向关系。把突变型载体MUT[PTEN 3'非翻译区(UTR)端互补序列突变]、野生型载体WT(PTEN 3'UTR端互补序列无突变),分别与miR-425-5p inhibitor、inhibitor control共转染至宫颈癌Caski细胞内,用荧光素酶活性检测试剂盒检测24 h各组细胞中荧光素酶活性的变化。MUT和WT分别由南京科佰生物科技有限公司构建。

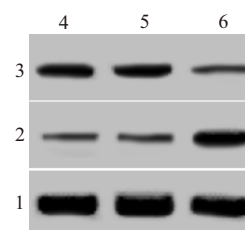
1.8 PTEN siRNA影响下调miR-425-5p的细胞增殖、侵袭和迁移检测 用Lipofectamine 2000分别将siRNA control、miR-425-5p inhibitor和PTEN siRNA、miR-425-5p inhibitor共转染到宫颈癌Caski细胞中,分别命名为Anti-miR-425-5p+si-NC和Anti-miR-425-5p+si-PTEN组。MTT法测定细胞增殖,Transwell小室测定细胞侵袭和迁移,蛋白质印迹法测定N-cadherin、E-cadherin、PTEN蛋白表达,步骤同上。

1.9 统计学方法 利用SPSS 21.0软件分析数据,

计量资料满足正态分布,按照 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间的比较采用成组 t 检验,多组之间的比较采用单因素方差分析+LSD法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-425-5p inhibitor对宫颈癌细胞增殖、侵袭和迁移能力的影响 在宫颈癌细胞中转染miR-425-5p inhibitor,细胞中miR-425-5p表达水平下降,吸光度降低,侵袭数目以及迁移数目减少,N-cadherin蛋白表达减少,E-cadherin蛋白表达增多(均 $P < 0.05$)。miR-425-5p inhibitor降低宫颈癌细胞增殖、侵袭、迁移和上皮间充质转化(EMT)水平。见图1,2;表1。



注:1—甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH);2—上皮钙黏素(E-cadherin);3—神经钙黏素(N-cadherin);4—Control组;5—Anti-NC组;6—Anti-miR-425-5p组。

图2 蛋白质印迹法检测各组宫颈癌细胞N-cadherin、E-cadherin蛋白表达

2.2 miR-425-5p和PTEN靶向关系预测和鉴定 生物信息学软件发现miR-425-5p和PTEN有互补结合位点,WT和miR-425-5p inhibitor共转染后的宫颈癌细胞荧光素酶活性升高($P < 0.05$),见表2。miR-425-5p和PTEN互为靶向关系。

2.3 下调miR-425-5p对宫颈癌细胞中PTEN蛋白表达影响 Control组、Anti-NC组、Anti-miR-425-5p组宫颈癌细胞中PTEN蛋白水平分别为 (0.46 ± 0.05) 、 (0.45 ± 0.03) 、 (0.92 ± 0.08) ,三组比较差异有统计学意义($F = 198.61$, $P < 0.001$),宫颈癌细胞转染miR-425-5p inhibitor以后,细胞中PTEN蛋白表达水平升高($P < 0.05$),见图3。下调miR-425-5p促进宫

表1 miR-425-5p inhibitor转染前后宫颈癌细胞中miR-425-5p水平、吸光度、侵袭数目、迁移数目以及N-cadherin、E-cadherin蛋白水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	miR-425-5p	吸光度	侵袭数目	迁移数目	N-cadherin	E-cadherin
Control	9	1.00 $\pm$ 0.09	0.45 $\pm$ 0.06	96.25 $\pm$ 9.51	138.47 $\pm$ 12.14	0.60 $\pm$ 0.05	0.28 $\pm$ 0.03
Anti-NC	9	0.96 $\pm$ 0.15	0.47 $\pm$ 0.05	95.32 $\pm$ 7.86	140.88 $\pm$ 13.94	0.59 $\pm$ 0.04	0.29 $\pm$ 0.05
Anti-miR-425-5p	9	0.32 $\pm$ 0.04 ^①	0.23 $\pm$ 0.04 ^①	63.17 $\pm$ 5.22 ^①	89.64 $\pm$ 9.57 ^①	0.30 $\pm$ 0.04 ^①	0.65 $\pm$ 0.07 ^①
F值		122.10	62.18	53.38	52.09	137.48	144.47
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

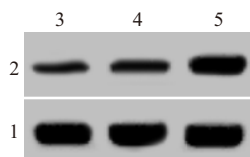
注:N-cadherin为神经钙黏素,E-cadherin为上皮钙黏素。

①与Anti-NC组比, $P < 0.05$ 。

颈癌细胞中 PTEN 蛋白表达。

表2 两组突变型载体 MUT、野生型载体 WT 荧光素酶活性比较/ $\bar{x} \pm s$

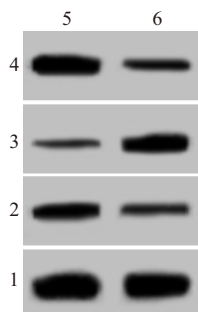
组别	重复次数	MUT	WT
Anti-NC	9	1.00±0.11	1.00±0.13
Anti-miR-425-5p	9	0.97±0.09	2.68±0.23
<i>t</i> 值		0.63	19.08
<i>P</i> 值		0.540	<0.001



注:1—甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH);2—第10号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白(PTEN);3—Control组;4—Anti-NC组;5—Anti-miR-425-5p组。

图3 蛋白质印迹法检测各组宫颈癌细胞 PTEN 蛋白表达

2.4 PTEN siRNA 对下调 miR-425-5p 的宫颈癌细胞增殖、侵袭和迁移能力影响 与共转染 siRNA control、miR-425-5p inhibitor 比较,共转染 PTEN siRNA、miR-425-5p inhibitor 后的宫颈癌细胞吸光度、侵袭数目、迁移数目均升高,PTEN 蛋白水平降低, N-cadherin 蛋白水平则升高, E-cadherin 蛋白表达水平下降($P<0.05$),见图4,表3。



注:1—甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH);2—上皮钙黏素(E-cadherin);3—神经钙黏素(N-cadherin);4—第10号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白(PTEN);5—Anti-miR-425-5p+si-NC组;6—Anti-miR-425-5p+si-PTEN组。

图4 蛋白质印迹法检测各组宫颈癌细胞 PTEN、N-cadherin、E-cadherin 蛋白表达

表3 PTEN siRNA 转染前后的下调 miR-425-5p 宫颈癌细胞吸光度、侵袭数目、迁移数目以及 N-cadherin、E-cadherin、PTEN 蛋白水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	吸光度	侵袭数目	迁移数目	N-cadherin	E-cadherin	PTEN
Anti-miR-425-5p+si-NC	9	0.22±0.03	68.31±7.83	92.37±6.97	0.32±0.03	0.60±0.05	0.89±0.10
Anti-miR-425-5p+si-PTEN	9	0.39±0.04	88.73±5.24	128.43±10.76	0.63±0.06	0.41±0.04	0.44±0.04
<i>t</i> 值		10.20	6.50	8.44	13.86	8.90	12.53
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:PTEN 为第10号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白, N-cadherin 为神经钙黏素, E-cadherin 为上皮钙黏素。

3 讨论

miRNA 是由其初始产物在细胞核内经过 RNA 聚合酶 II 特异性作用而形成的^[10]。miRNA 生物学功能较多,在不同的组织中表达水平不同,miRNA 可能参与决定细胞以及组织的功能特异性^[11]。miRNA 与肿瘤的关系十分密切,其在肿瘤进展中发挥类似癌基因或抑癌基因的作用,改变其表达可能是肿瘤治疗的途径^[12]。miR-425-5p 在人体中作用广泛,与脂肪细胞分化、心肌纤维化等有关,miR-425-5p 通过调控细胞的增殖、分化等过程参与疾病进展^[13-14]。miR-425-5p 在肾癌细胞和组织中高表达,miR-425-5p 在肾癌细胞恶性生长中发挥促进作用^[6]。在胃癌等肿瘤中发现 miR-425-5p 能够正调控肿瘤细胞的侵袭和迁移,下调其表达能够降低肿瘤细胞的转移潜能^[7]。既往的研究显示,miR-425-5p 在宫颈癌中高表达与病人的淋巴结转移有关,下调 miR-425-5p 诱导宫颈癌细胞凋亡^[8-9]。本次研究显示,下调 miR-425-5p 后的宫颈癌细胞增殖、侵袭和迁移能力均下降,提示下调 miR-425-5p 抑制宫颈癌细胞转移潜能,这与以前的研究结果相符合,提示 miR-425-5p 在肿瘤转移中可能发挥促进作用。

N-cadherin 是间质细胞标志蛋白, E-cadherin 是上皮细胞标志蛋白,其表达水平的改变与细胞 EMT 水平有关^[15]。另外, N-cadherin 是一个在肿瘤中高表达的癌基因,而 E-cadherin 是在肿瘤中低表达的抑癌基因,二者表达改变与肿瘤的进展有关^[16]。我们的实验结果表明,下调 miR-425-5p 后的宫颈癌细胞中 N-cadherin 蛋白表达水平下降, E-cadherin 蛋白表达水平升高,提示下调 miR-425-5p 抑制宫颈癌细胞 EMT。研究显示,肿瘤细胞 EMT 发生在肿瘤转移之前,其 EMT 水平越高细胞转移能力也就越强^[17-18]。本实验结果充分证实,下调 miR-425-5p 可以降低宫颈癌细胞转移潜能。

研究报道显示, miRNA 的作用靶点有多个,其与蛋白质的调控因子不同, miRNA 能够在高层次影响细胞生物学行为, miRNA 在不同的生理或病理进程中调控的靶基因可能不同,这也是 miRNA 功能多

样的重要原因^[19-20]。在乳腺癌中的研究显示,miR-425-5p可以通过靶向调控PTEN影响肿瘤进展^[21]。我们的实验表明,miR-425-5p能够负调控宫颈癌细胞中PTEN蛋白表达,提示miR-425-5p参与宫颈癌进展可能也与PTEN有关。PTEN是一个与细胞生长有关的抑癌基因,其在宫颈癌中表达下调,上调可以显著抑制肿瘤细胞的转移潜能^[22]。本研究表明,降低PTEN表达可以部分逆转抑制miR-425-5p抗宫颈癌细胞增殖和侵袭、迁移以及EMT功能,下调miR-425-5p影响宫颈癌细胞转移潜能作用机制与靶向调控PTEN有关,这与上述研究结果相符合,说明下调miR-425-5p对肿瘤影响的作用机制与PTEN有关。

总之,下调miR-425-5p具有抑制宫颈癌细胞侵袭和迁移的作用,机制与PTEN有关,miR-425-5p可能促进宫颈癌转移。宫颈癌的分子发生机制较为复杂,今后会在多株宫颈癌细胞以及体内验证miR-425-5p的作用及下游调控机制。

(本文图1见封三)

参考文献

- [1] LYSON HC, LE G M, ZHANG J, et al. Social media as a tool to promote health awareness: results from an online cervical cancer prevention study[J]. J Cancer Educ, 2019, 34(4): 819-822.
- [2] BAO H, ZHANG L, WANG L, et al. Significant variations in the cervical cancer screening rate in China by individual-level and geographical measures of socioeconomic status: a multilevel model analysis of a nationally representative survey dataset[J]. Cancer Medicine, 2018, 7(5): 2089-2100.
- [3] KYUNO D, ZHAO K, BAUER N, et al. Therapeutic targeting cancer-initiating cell markers by exosome miRNA: efficacy and functional consequences exemplified for claudin7 and EpCAM[J]. Translational Oncology, 2019, 12(2): 191-199.
- [4] ADAMS BD, AREM H, HUBAL MJ, et al. Exercise and weight loss interventions and miRNA expression in women with breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 170(1): 55-67.
- [5] AUSHEV VN, LEE E, ZHU J, et al. Novel predictors of breast cancer survival derived from miRNA activity analysis[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(3): 581-591.
- [6] QUAN J, LI Y, PAN X, et al. Oncogenic miR 425 5p is associated with cellular migration, proliferation and apoptosis in renal cell carcinoma[J]. Oncology Letters, 2018, 16(2): 2175-2184.
- [7] YAN YF, GONG FM, WANG BS, et al. MiR-425-5p promotes tumor progression via modulation of CYLD in gastric cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(9): 2130-2136.
- [8] 朱军, 赵琴. miR-425-5p 在宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(4): 361-363.
- [9] ZHANG Y, YANG Y, LIU R, et al. Downregulation of microRNA 425 5p suppresses cervical cancer tumorigenesis by targeting AIFM1[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(5): 4032-4038.
- [10] MÜLLER S, BLEY N, GLAB M, et al. IGF2BP1 enhances an aggressive tumor cell phenotype by impairing miRNA-directed downregulation of oncogenic factors[J]. Nucleic Acids Research, 2018, 46(12): 6285-6303.
- [11] LEE JH, CHOI JH, CHUENG SD, et al. Nondestructive characterization of stem cell neurogenesis by a magneto-plasmonic nanomaterial-based exosomal miRNA detection[J]. ACS Nano, 2019, 13(8): 8793-8803.
- [12] LV T, SONG K, ZHANG L, et al. MiRNA-34a decreases ovarian cancer cell proliferation and chemoresistance by targeting HDAC1[J]. Biochemistry and Cell Biology, 2018, 96(5): 663-671.
- [13] 杨琼, 辜浩, 堵晶晶, 等. microRNA-425-5p 对 3T3-L1 前体脂肪细胞增殖, 分化的影响[J]. 中国畜牧兽医, 2019, 46(2): 354-364.
- [14] 郭义威, 陶晶, 王志勇. miR-425-5p 通过调控靶基因 HGF 促进急性心肌梗死诱导心肌纤维化的分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(4): 425-429.
- [15] NADANAKA S, KINOCHI H, KITAGAWA H. Chondroitin sulfate-mediated N-cadherin/ β -catenin signaling is associated with basal-like breast cancer cell invasion[J]. J Biol Chem, 2018, 293(2): 444-465.
- [16] GUO B, ZHANG J, LI Q, et al. Hypermethylation of miR-338-3p and impact of its suppression on cell metastasis through N-cadherin accumulation at the cell-cell junction and degradation of MMP in gastric cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(2): 411-425.
- [17] ZENG YT, LIU XF, YANG WT, et al. REX1 promotes EMT-induced cell metastasis by activating the JAK2/STAT3-signaling pathway by targeting SOCS1 in cervical cancer[J]. Oncogene, 2019, 38(43): 6940-6957.
- [18] WANG XH, HE X, JIN HY, et al. Effect of hypoxia on the Twist1 in EMT of cervical cancer cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(20): 6633-6639.
- [19] ADHAMI M, HAGHDOST AA, SADEGHI B, et al. Candidate miRNAs in human breast cancer biomarkers: a systematic review[J]. Breast Cancer, 2018, 25(2): 198-205.
- [20] GHARIB AF, MOHAMED RH, ABDEL-FATAH AR, et al. Association between serum microRNA-21 gene expression, carcinoembryonic antigen and clinicopathological character for colorectal cancer[J]. Zagazig University Medical Journal, 2019, 25(5): 673-681.
- [21] XIAO S, ZHU H, LUO J, et al. miR 425 5p is associated with poor prognosis in patients with breast cancer and promotes cancer cell progression by targeting PTEN[J]. Oncology Reports, 2019, 42(6): 2550-2560.
- [22] YUAN DD, JIA CD, YAN MY, et al. Circular RNA hsa_circ_0000730 restrains cell proliferation, migration, and invasion in cervical cancer through miR-942-5p/PTEN axis[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(11): 964-972.

(收稿日期:2020-02-03,修回日期:2022-02-10)