

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.05.024

◇临床医学◇

微小RNA-671-5p 对人结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响

李莹, 孙万仆, 安志强, 管淑敏

作者单位: 濮阳市人民医院病理科, 河南 濮阳 457000

摘要:目的 探讨 miR-671-5p 对结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及作用机制。方法 培养人正常结肠上皮细胞 NCM460 和结肠癌细胞 SW480、SW620、HT29 和 LOVO, 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测 miR-671-5p 和染色盒同源物 4 (CBX4) mRNA 水平。转染 miR-671-5p mimics (miR-671-5p 组)、阴性对照 (miR-NC 组) 至 SW480 细胞, 四甲基唑蓝染色法 (MTT) 检测细胞增殖, 克隆实验检测细胞克隆形成能力, Transwell 检测细胞迁移和侵袭, 蛋白质印迹法 (Western Blot) 检测 CBX4、细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1)、p21、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、基质金属蛋白酶 14 (MMP-14) 及酪氨酸激酶 1/信号转导子与转录激活子 3 (JAK1/STAT3) 信号通路相关蛋白表达水平。双荧光素酶报告基因实验验证 miR-671-5p 和 CBX4 之间靶向关系。结果 与 NCM460 细胞比, 结肠癌细胞 SW480、SW620、HT29 和 LOVO 中 miR-671-5p 水平显著降低 ($P < 0.05$), CBX4 mRNA 水平显著升高 ($P < 0.05$)。与 miR-NC 组比, miR-671-5p 组 SW480 细胞培养 24、48、72 h 后的 OD 值、克隆形成率、迁移和侵袭细胞数及 CyclinD1、MMP-9、MMP-14、p-JAK1 和 p-STAT3 蛋白水平显著降低 ($P < 0.05$), p21 蛋白水平显著升高 ($P < 0.05$)。miR-671-5p 负调控 CBX4 表达, 过表达 CBX4 降低了 miR-671-5p 过表达对 SW480 细胞增殖、迁移和侵袭及 JAK1/STAT3 信号通路的影响。结论 miR-671-5p 过表达可抑制结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 其作用机制与下调 CBX4 表达、抑制 JAK1/STAT3 信号通路的激活有关。

关键词: 结肠肿瘤; 微小RNA-671-5p; 染色盒同源物4; 细胞增殖; 迁移; 侵袭; 酪氨酸激酶1/信号转导子与转录激活子3

miR-671-5p inhibits colon cancer cell proliferation, migration and invasion by targeting CBX4

LI Ying, SUN Wanpu, AN Zhiqiang, GUAN Shumin

Author Affiliation: Department of Pathology, The Peoples Hospital of Puyang, Puyang, Henan 457000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of miR-671-5p on proliferation, migration and invasion of colon cancer cells and the mechanisms. **Methods** Human normal colonic epithelial cells NCM460 and colon cancer cells SW480, SW620, HT29 and LOVO were cultured. The miR-671-5p and CBX4 mRNA levels were detected by RT-qPCR. The miR-671-5p mimics (miR-671-5p group) and the negative control (miR-NC group) were transfected into SW480 cells. MTT assays was used to detect cell proliferation, cloning assay was detected cell clone formation ability, Transwell was used to detect cell migration and invasion and Western Blot assay was used to detect the levels of CBX4, CyclinD1, p21, MMP-9, MMP-14 protein and JAK1/STAT3 signaling pathway-related protein. The dual luciferase reporter gene assay validated the targeting relationship between miR-671-5p and CBX4. **Results** Compared with the NCM460 cells, the levels of miR-671-5p in colon cancer SW480, SW620, HT29 and LOVO were significantly decreased ($P < 0.05$), and CBX4 mRNA levels were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the miR-NC group, the OD value, colony formation rate, migration and invasion cell number and the levels of CyclinD1, MMP-9, MMP-14, p-JAK1 and p-STAT3 in the miR-671-5p group were significantly decreased ($P < 0.05$), and the level of p21 protein was significantly increased ($P < 0.05$). miR-671-5p negatively regulated CBX4 expression, overexpression of CBX4 reduced the effect of miR-671-5p overexpression on proliferation, migration and invasion of SW480 cells and JAK1/STAT3 signaling pathway. **Conclusion** Overexpression of miR-671-5p can inhibit the proliferation, migration and invasion of colon cancer cells, which is related to down-regulation of CBX4 expression and inhibition of JAK1/STAT3 signaling pathway activation.

Key words: Colonic neoplasms; miR-671-5p; Chromobox homolog 4; Cell proliferation; Migration; Invasion; Janus kinase 1/signal transducer and activator of transcription 3

结肠癌是消化道常见的恶性肿瘤之一,其发病率在胃肠道肿瘤中排名第三^[1]。流行病学调查显示,在中国,结肠癌的发病率逐年增长^[2]。转移和复

发是结肠癌预后较差的重要原因^[3]。目前,结肠癌的发病机制尚未阐明,探讨结肠癌发生发展的分子机制具有重要意义。微小RNA (microRNA, miRNA)

是一类小分子单链非编码RNA,长度约为18~25个核苷酸,参与细胞的生长、增殖、凋亡等生物学过程^[4]。研究显示,miR-671-5p通过直接靶向叉头框蛋白M1(FOXO1)在乳腺癌中起抑癌基因作用,可作为乳腺癌的新型治疗靶标^[5]。miR-671-5p过表达抑制胃癌细胞的增殖,并促进胃癌细胞凋亡,与其靶向负调控细胞增殖上调因子(URGCP)表达有关^[6]。但是,miR-671-5p对结肠癌细胞生物学行为的影响还未知。本研究自2018年1月至2019年1月探讨了miR-671-5p对结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及作用机制,以期对结肠癌的靶向治疗提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 细胞和实验试剂 结肠癌细胞株SW480、SW620、HT29、LOVO以及人正常结肠上皮细胞株NCM460,中国科学院上海细胞库;胎牛血清和RPMI 1640培养基,北京索莱宝公司;胰蛋白酶和四甲基噻唑蓝(MTT),美国Sigma公司;染色盒同源物4(CBX4)抗体,上海钰博生物科技有限公司;细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、p21、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、基质金属蛋白酶14(MMP-14)抗体,美国Santa Cruz公司;酪氨酸激酶1(JAK1)、磷酸化JAK1(p-JAK1)、信号转导子与转录激活子3(STAT3)和磷酸化STAT3(p-STAT3)抗体,北京博奥森生物技术有限公司;Lipofectamine™ 2000试剂盒,美国Invitrogen公司;Trizol试剂,深圳晶美公司;逆转录试剂盒和PCR试剂盒,Fergma公司;miR-671-5p模拟物(mimics)、阴性对照和CBX4过表达载体,上海吉玛公司设计并合成;双荧光素酶活性检测试剂盒,碧云天生物技术有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养和分组转染 结肠癌细胞株SW480、SW620、HT29、LOVO以及人正常结肠上皮细胞株NCM460复苏后,用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基培养,置于37℃、二氧化碳体积分数5%的培养箱中。每2~3天更换1次新鲜培养基。待细胞融合至80%后,0.25%胰蛋白酶消化,进行传代培养。以SW480细胞为研究对象,分组处理。miR-671-5p组:转染miR-671-5p mimics;miR-NC组:转染miR-671-5p mimics 阴性对照;miR-671-5p+pcDNA-CBX4组:共转染miR-671-5p mimics与CBX4过表达载体;miR-671-5p+pcDNA组:共转染miR-671-5p mimics与空载体。转染操作过程严格参照Lipofectamine™ 2000试剂盒说明书。细胞转染后6 h,更换新鲜培养基,继续培养至24 h,收集细胞用于后续

实验。

1.2.2 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测miR-671-5p和CBX4 mRNA表达 Trizol试剂提取细胞中总RNA,紫外分光光度计检测提取的RNA纯度和浓度,确保RNA溶液260_{nm}/280_{nm}的比值处于1.8~2.0范围内。参照逆转录试剂盒操作说明,将提取的RNA逆转录为cDNA。以cDNA为模板,进行PCR扩增。PCR扩增条件:95℃预变性5 min,95℃变性10 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s,共计45个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算miR-671-5p和CBX4 mRNA的相对表达水平。

1.2.3 MTT检测细胞增殖 转染后的各组细胞,调整浓度为 2.5×10^4 个/mL,每孔200 μL接种于96孔板中。分别培养24、48、72 h后,每孔加入20 μL MTT溶液(5 mg/mL),继续孵育4 h。吸弃上清液,加入150 μL DMSO,充分混匀,于酶联免疫分析仪490 nm处测定吸光度值。

1.2.4 细胞克隆形成实验 准备培养皿,将转染后的各组细胞接种于培养皿中,培养箱中培养10~14天。待细胞形成肉眼可见的克隆时终止培养,吸弃培养基。PBS清洗细胞3次,加入4%甲醛固定15 min,弃固定液,0.1%结晶紫染色5 min,PBS清洗后晾干,显微镜观察并计数。

1.2.5 Transwell检测细胞迁移和侵袭 细胞迁移实验:各组转染后的细胞,用不含胎牛血清的RPMI 1640培养基调整浓度为 2.5×10^5 个/毫升。取100 μL细胞悬液加入Transwell上室,下室加入500 μL含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基。培养24 h后,4%多聚甲醛固定15 min,棉签擦去上室细胞,0.1%结晶紫染色,倒置显微镜观察。随机选取5个视野计数。细胞侵袭实验:首先将Matrigel基质胶与RPMI 1640培养基以1:8的比例稀释,铺设于Transwell上室,自然晾干。然后加入100 μL细胞悬液,剩余操作同细胞迁移实验。

1.2.6 蛋白质印迹法检测蛋白水平 RIPA裂解液裂解细胞,4℃、12 000 r/min离心10 min,收集上清液,BCA法测定蛋白含量。取30 μL蛋白溶液,加入适量上样缓冲液,沸水中煮沸5 min,行十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)。电泳结束后,转至聚偏乙烯二氟膜(PVEF),5%脱脂牛奶孵育1 h。TBST洗膜后,加入一抗,4℃孵育过夜。次日,TBST洗膜后,加入辣根过氧化物酶标记的二抗,室温孵育1 h。TBST再次洗膜后,加入化学发光试剂ECL,避光显影,Quantity One软件分析图像。

1.2.7 双荧光素酶报告基因实验验证miR-671-5p

和CBX4之间靶向关系 starBase 在线软件预测显示, CBX4的3'非翻译区(3'UTR)中含有miR-671-5p的结合位点。PCR扩增含有miR-671-5p结合位点的CBX4的3'UTR, 构建CBX4的3'UTR的野生型(WT)质粒。利用基因突变技术将结合位点突变后, 构建AKR1B10的3'UTR的突变型(MUT)质粒。SW480细胞调整浓度为 2.5×10^5 个/mL, 接种于24孔板中。待细胞融合至60%时, 分别将AKR1B10的3'UTR的WT、MUT质粒与miR-671-5p mimics、阴性对照共转染至SW480细胞, 转染后6 h, 更换新鲜培养基, 继续培养至48 h后, 收集细胞。参照双荧光素酶活性检测试剂盒, 测定每组的荧光素酶活性。

1.3 统计学方法 利用SPSS.22.0软件对实验数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠癌细胞系中miR-671-5p与CBX4 mRNA水平 与人正常结肠上皮细胞NCM460比, 结肠癌细胞SW480、SW620、HT29和LOVO中miR-671-5p水平显著降低($F = 71.671, P = 0.000, P < 0.01$), CBX4 mRNA水平显著升高($F = 218.744, P = 0.000, P < 0.01$)。由于结肠癌SW480细胞中miR-671-5p表达水平最低, CBX4 mRNA水平最高, 因此, 选取SW480细胞进行后续实验。见表1。

表1 结肠癌细胞系中miR-671-5p与CBX4 mRNA水平/ $(\bar{x} \pm s, n = 9)$

组别	miR-671-5p	CBX4 mRNA
NCM460	1.00±0.07	1.01±0.08
SW480	0.32±0.10 ^a	2.52±0.16 ^a
SW620	0.71±0.11 ^a	1.42±0.11 ^a
HT29	0.43±0.10 ^a	2.11±0.13 ^a
LOVO	0.51±0.09 ^a	1.71±0.10 ^a

注: 与NCM460细胞比, ^a $P < 0.05$; CBX4为染色盒同源物4

2.2 miR-671-5p过表达对SW480细胞增殖的影响 miR-671-5p组miR-671-5p水平显著高于miR-NC组($t = 49.846, P = 0.000, P < 0.01$), 表明miR-671-5p mimics 转染成功, SW480细胞中miR-671-5p过表

达。与miR-NC组比, miR-671-5p组细胞培养24、48、72 h后的OD值($t_{24h} = 7.374, t_{48h} = 8.028, t_{72h} = 14.877, P$ 均 $= 0.000, P < 0.01$)、克隆形成率($t = 12.208, P = 0.000, P < 0.01$)及CyclinD1蛋白水平显著降低($t = 9.283, P = 0.000, P < 0.01$), p21蛋白水平显著升高($t = 6.801, P = 0.000, P < 0.01$)。见表2。

2.3 miR-671-5p过表达对SW480细胞迁移和侵袭能力的影响 与miR-NC组比, miR-671-5p组迁移($t = 6.613, P = 0.000, P < 0.01$)和侵袭细胞数($t = 10.265, P = 0.000, P < 0.01$)、MMP-9($t = 7.547, P = 0.000, P < 0.01$)和MMP-14蛋白水平显著降低($t = 7.867, P = 0.000, P < 0.01$)。见表3。

表3 miR-671-5p过表达对SW480细胞迁移及侵袭能力的影响/ $(\bar{x} \pm s, n = 9)$

组别	迁移细胞数	侵袭细胞数	MMP-9	MMP-14
空白对照组	135±13.25	122±10.52	1.03±0.15	0.72±0.11
miR-NC组	130±15.49	125±13.56	1.01±0.16	0.70±0.09
miR-671-5p组	80±16.57 ^a	67±10.17 ^a	0.56±0.08 ^a	0.43±0.05 ^a

注: 与miR-NC组比, ^a $P < 0.05$; MMP-9为基质金属蛋白酶9, MMP-14为基质金属蛋白酶14

2.4 miR-671-5p靶基因的生物学方法预测及其靶基因验证 预测结果显示, CBX4的3'UTR中含有与miR-671-5p互补的核苷酸序列, 见图1。双荧光素酶报告基因实验结果显示, miR-671-5p mimics可降低共转染CBX4-WT的SW480细胞的荧光素酶活性($t = 22.278, P = 0.000, P < 0.01$), 而对共转染CBX4-MUT的SW480细胞的荧光素酶活性无显著影响($t = 0.633, P = 0.536$), 表明miR-671-5p可与CBX4的3'UTR靶向结合, 见表4。与miR-NC组比, miR-671-5p组CBX4蛋白水平显著降低($t = 11.051, P = 0.000, P < 0.01$); 与anti-miR-NC组比, anti-miR-671-5p组CBX4蛋白水平显著升高($t = 8.904, P = 0.000, P < 0.01$), 进一步说明miR-671-5p负调控CBX4表达, 见图2。

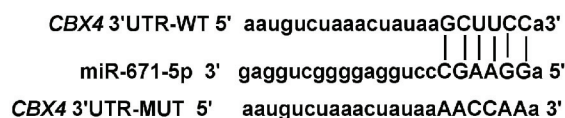
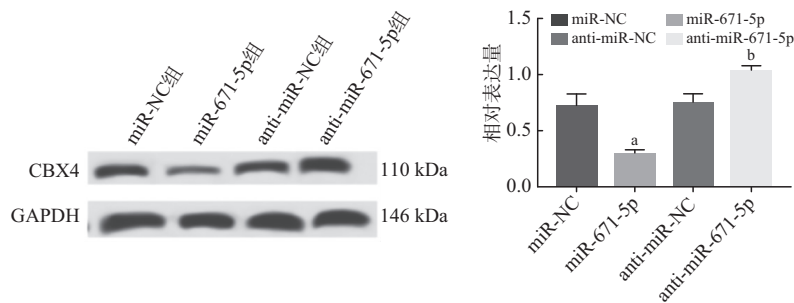


图1 CBX4的3'UTR中含有与miR-671-5p互补的核苷酸序列

表2 miR-671-5p过表达对SW480细胞增殖的影响/ $(\bar{x} \pm s, n = 9)$

组别	miR-671-5p	细胞活性(OD 490 nm)			克隆形成率/%	CyclinD1	p21
		24 h	48 h	72 h			
空白对照组	1.01±0.03	0.45±0.10	1.03±0.11	1.45±0.12	1.03±0.11	1.01±0.03	0.53±0.11
miR-NC组	1.00±0.05	0.41±0.08	1.01±0.09	1.42±0.13	1.01±0.08	0.98±0.11	0.55±0.13
miR-671-5p组	3.16±0.12 ^a	0.20±0.03 ^a	0.65±0.10 ^a	0.71±0.06 ^a	0.52±0.09 ^a	0.52±0.10 ^a	1.00±0.15 ^a

注: 与miR-NC组比, ^a $P < 0.05$; CyclinD1为细胞周期蛋白D1



注:与 miR-NC 组比, ^a $P < 0.05$;与 anti-miR-NC 组比, ^b $P < 0.05$

图2 miR-671-5p负向调控CBX4表达

表4 miR-671-5p靶基因双荧光素酶报告实验($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	CBX4-WT	CBX4-MUT
miR-NC组	1.03±0.05	1.08±0.09
miR-671-5p组	0.45±0.06	1.05±0.11
<i>t</i> 值	22.278	0.633
<i>P</i> 值	0.000	0.536

2.5 CBX4过表达降低了miR-671-5p过表达对SW480细胞增殖、迁移及侵袭的影响 与miR-671-5p+pcDNA组比,miR-671-5p+pcDNA-CBX4组细胞培养24、48、72 h后的OD值($t_{24h} = 15.809, t_{48h} = 3.475, t_{72h} = 2.672, P = 0.000, P < 0.01$)、迁移($t = 3.730, P = 0.000, P < 0.01$)和侵袭细胞数($t = 8.970, P = 0.000, P < 0.01$)及CyclinD1($t = 11.735, P = 0.000, P < 0.01$)和MMP-9($t = 9.487, P = 0.000, P < 0.01$)蛋白水平显著升高,见表5。

2.6 CBX4过表达降低了miR-671-5p过表达对SW480细胞JAK1/STAT3信号通路的影响 与miR-NC组比,miR-671-5p组p-JAK1($t = 11.947, P = 0.000, P < 0.01$)和p-STAT3蛋白水平显著降低($t = 7.075, P = 0.000, P < 0.01$)。与miR-671-5p+pcDNA组比,miR-671-5p+pcDNA-CBX4组p-JAK1($t = 9.338, P = 0.000, P < 0.01$)和p-STAT3蛋白水平($t = 9.775, P = 0.000, P < 0.01$)显著升高。见表6。

3 讨论

miRNA在转录后水平抑制靶mRNA翻译或降解mRNA调控基因的表达,参与肿瘤的发生和发展

表6 CBX4过表达降低了miR-671-5p过表达对SW480细胞JAK1/STAT3信号通路的影响($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	JAK1	p-JAK1	STAT3	p-STAT3
miR-NC组	0.86±0.05	0.84±0.09	0.88±0.15	0.81±0.13
miR-671-5p组	0.87±0.10	0.43±0.05 ^a	0.91±0.11	0.45±0.08 ^a
miR-671-5p+pcDNA组	0.82±0.13	0.41±0.06	0.93±0.10	0.47±0.06
miR-671-5p+pcDNA-CBX4组	0.83±0.08	0.80±0.11 ^b	0.89±0.09	0.85±0.10 ^b

注:与miR-NC组比, ^a $P < 0.05$;与miR-671-5p+pcDNA组比, ^b $P < 0.05$;CBX4为染色盒同源物4

过程,探讨肿瘤中异常表达的miRNA及其对肿瘤细胞生物学行为的影响可为肿瘤的靶向治疗提供新思路^[7]。研究显示,miR-663a、miR-15b-5p、miR-211等多种miRNA参与调控结肠癌细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭等过程,与结肠癌的发展进程密切相关^[8-10]。miR-671-5p基因定位于7q36.1,参与肾细胞癌、胶质母细胞瘤、上皮样肉瘤等肿瘤的发生和发展^[11-13]。本研究结果显示,结肠癌细胞SW480、SW620、HT29和LOVO中miR-671-5p表达水平显著低于人正常结肠上皮细胞NCM460,提示miR-671-5p参与结肠癌的发生和发展。转染miR-671-5p mimics至SW480细胞,结果显示,miR-671-5p过表达可抑制SW480细胞增殖、克隆形成以及迁移和侵袭,提示miR-671-5p可作为结肠癌治疗的新靶点。

CBX4是作为多梳蛋白家族(PcG)成员之一。研究显示,CBX4在乳腺癌组织中表达上调,miR-129-5p靶向CBX4表达可抑制乳腺癌细胞的增

表5 CBX4过表达降低miR-671-5p过表达对SW480细胞增殖、迁移及侵袭的影响($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	细胞活性(OD 490 nm)			迁移细胞数	侵袭细胞数	CyclinD1	MMP-9
	24 h	48 h	72 h				
miR-NC组	0.40±0.05	1.06±0.08	1.45±0.16	132±16.36	128±11.58	1.03±0.05	1.05±0.12
miR-671-5p组	0.21±0.02 ^a	0.66±0.11 ^a	0.73±0.08 ^a	82±15.85 ^a	69±12.48 ^a	0.43±0.05 ^a	0.50±0.10 ^a
miR-671-5p+pcDNA组	0.20±0.03	0.67±0.13	0.75±0.10	85±16.35	70±11.31	0.45±0.07	0.48±0.09
miR-671-5p+pcDNA-CBX4组	0.39±0.02 ^b	0.86±0.10 ^b	1.10±0.58 ^b	113±15.49 ^b	116±10.43 ^b	0.96±0.11 ^b	0.98±0.13 ^b

注:与miR-NC组相比, ^a $P < 0.05$;与miR-671-5p+pcDNA组相比, ^b $P < 0.05$;CBX4为染色盒同源物4,CyclinD1为细胞周期蛋白D1,MMP-9为基质金属蛋白酶9

殖^[14]。miR-195通过靶向CBX4表达抑制肝细胞癌HepG2细胞的增殖、侵袭和迁移能力^[15]。目前, CBX4对结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响还未知。本研究结果显示, 结肠癌细胞中CBX4表达水平升高, 提示CBX4作为促癌基因参与结肠癌的发生和发展。生物信息学软件预测显示, CBX4的3'UTR中含有与miR-671-5p互补的核苷酸序列, 提示miR-671-5p可能调控CBX4表达。双荧光素酶实验证实了miR-671-5p可与CBX4的3'UTR靶向结合。同时, 上调结肠癌细胞SW480中miR-671-5p水平, CBX4蛋白表达降低, 而下调miR-671-5p水平后CBX4蛋白表达升高, 进一步说明miR-671-5p负调控CBX4表达。研究显示, CBX4过表达降低了miR-671-5p过表达对结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 提示miR-671-5p通过下调CBX4表达抑制结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

JAK/STAT信号通路主要由酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶JAK和转录因子STAT三个成分组成, 参与细胞的增殖、分化、凋亡等生物学过程^[16]。当细胞因子与相应受体结合后, 受体二聚化, 导致与受体偶联的JAK磷酸化而被激活JAK。JAK活化后进而将与受体偶联的STAT磷酸化^[17]。磷酸化的STAT形成二聚体从受体上释放下来, 进入细胞核调节基因表达。研究显示, 直肠癌细胞和组织中STAT3异常活化^[18]。本研究结果显示, miR-671-5p过表达后, 结肠癌细胞中p-JAK1与p-STAT3蛋白水平显著降低, 表明miR-671-5p过表达抑制了结肠癌细胞JAK1/STAT3信号通路的激活。CBX4过表达降低了miR-671-5p过表达对结肠癌细胞中JAK1/STAT3信号通路的抑制作用, 提示miR-671-5p通过下调CBX4表达影响JAK1/STAT3信号通路抑制结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

综上所述, 过表达miR-671-5p可能通过靶向负调控CBX4表达进而抑制JAK1/STAT3信号通路的活性降低结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 是结肠癌分子靶向治疗的潜在靶点。

参考文献

- [1] 庄彪, 闵志均, 王廷峰, 等. miRNA-34a对人结肠癌细胞HCT116增殖及侵袭转移的影响[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(2): 179-182, 186.
- [2] 彭俊杰, 朱骥, 刘方奇, 等. 中国局部进展期直肠癌诊疗专家共

- 识[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(1): 41-80.
- [3] 刘建军, 魏寿江. 结肠癌术后肿瘤复发转移的影响因素及远期预后观察[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(1): 69-70.
- [4] 李磊, 倪正义, 汤中文, 等. miR-219-5p对非小细胞肺癌细胞增殖、凋亡与侵袭的影响及其机制[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1809-1815.
- [5] TAN X, FU Y, CHEN L, et al. miR-671-5p inhibits epithelial-to-mesenchymal transition by downregulating FOXM1 expression in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1): 293-307.
- [6] QIU T, WANG K, LI X, et al. miR-671-5p inhibits gastric cancer cell proliferation and promotes cell apoptosis by targeting URGCP[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4753-4758.
- [7] HAO NB, HE YF, LI XQ, et al. The role of miRNA and lncRNA in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 81572-81582.
- [8] KURODA K, FUKUDA T, KRSTIC-DEMONACOS M, et al. miR-663a regulates growth of colon cancer cells, after administration of antimicrobial peptides, by targeting CXCR4 - p21 pathway[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 33-42.
- [9] ZHAO C, ZHAO Q, ZHANG C, et al. miR-15b-5p resensitizes colon cancer cells to 5-fluorouracil by promoting apoptosis via the NF- κ B/XIAP axis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4194-4205.
- [10] XU J, ZHANG R, ZHAO J. The novel long noncoding RNA TUSC7 inhibits proliferation by sponging MiR-211 in Colorectal Cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(2): 635-644.
- [11] TAN X, LEE W, WU X, ET AL. Abstract 1072: miR-671-5p and miR-638 serve as novel biomarkers for early breast cancer detection[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 1072-1072.
- [12] BARBAGALLO D, CONDORELLI A, RAGUSA M, et al. Dysregulated miR-671-5p/CDR1-AS/CDR1/VSNL1 axis is involved in glioblastoma multiforme[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4): 4746-4759.
- [13] LIEN GS, LIU JF, CHIEN MH, et al. The ability to suppress macrophage-mediated inflammation in orbital fat stem cells is controlled by miR-671-5p[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(4): 97-105.
- [14] MENG R, FANG J, YU Y, et al. miR-129-5p suppresses breast cancer proliferation by targeting CBX4[J]. *Neoplasma*, 2018, 65(4): 572-578.
- [15] ZHENG C, LI J, WANG Q, et al. MicroRNA-195 functions as a tumor suppressor by inhibiting CBX4 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(3): 1115-1122.
- [16] DOI T, ISHIKAWA T, OKAYAMA T, et al. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1545-1554.
- [17] YU DL, ZHANG T, WU K, et al. MicroRNA-448 suppresses metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma through targeting JAK1/STAT3 pathway[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 1075-1082.
- [18] 蔡助全, 潘勤聪, 沈强, 等. JAK-STAT信号通路与人直肠癌发生发展的关系[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(3): 331-336.

(收稿日期: 2019-08-05, 修回日期: 2019-10-10)