

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.13.006

miR-10a 通过 FBXW7-ZEB2 轴调控非小细胞肺癌肿瘤化疗耐药的动物实验研究 *

任宝恒¹ 丁海斌^{2Δ} 杨栓盈³ 范志刚⁴ 陈旭² 陈静²

(1 西安交通大学医学院附属三二〇一医院呼吸与危重症医学科 陕西 汉中 723000;

2 陕西省肿瘤医院内二科 陕西 西安 710061; 3 西安交通大学第二附属医院呼吸与危重症医学科 陕西 西安 710006;

4 西安交通大学医学院附属三二〇一医院肿瘤内一科 陕西 汉中 723000)

摘要 目的:通过动物实验,具体探讨微小 RNA(miR-10a)通过含 F-框 WD 重复域蛋白 7(FBXW7)-E 盒锌指结合蛋白 2(ZEB2)轴调控非小细胞肺癌的肿瘤化疗耐药作用。**方法:**非小细胞肺癌模型小鼠(n=42)随机平分为三组-模型组、miR-10a 组与环磷酰胺组,模型组给予生理盐水 0.2 mL 腹腔注射,环磷酰胺组给予环磷酰胺 20 mg/kg 腹腔注射,miR-10a 组给 hsa-miR-10a mimics 15 mg/kg 联合环磷酰胺 20 mg/kg 腹腔注射,1 次/d,持续给药 14 d。**结果:**miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 7 d 与第 14 d 的肿瘤体积低于模型组,miR-10a 组低于环磷酰胺组($P<0.05$)。miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 14 d 与第 28 d 的瘤体质量低于模型组,抑瘤率高于模型组,miR-10a 组与环磷酰胺组对比差异也有统计学意义($P<0.05$)。miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 14 d 与第 28 d 的肿瘤细胞凋亡指数高于模型组,miR-10a 组高于环磷酰胺组($P<0.05$)。miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 14 d 与第 28 d 的血清 FBXW7、ZEB2 含量低于模型组,miR-10a 组低于环磷酰胺组($P<0.05$)。miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 14 d 与第 28 d 的 FBXW7、ZEB2 mRNA 与蛋白相对表达水平低于模型组,miR-10a 组低于环磷酰胺组($P<0.05$)。**结论:**过表达 miR-10a 能抑制非小细胞肺癌小鼠的 FBXW7-ZEB2 轴的激活,抑制血清 FBXW7、ZEB2 的表达,从而促进肿瘤细胞凋亡,改善肿瘤化疗耐药性,促进缩小肿瘤体积。

关键词: MiR-10a; 非小细胞肺癌; 小鼠; 含 F-框 WD 重复域蛋白 7; E 盒锌指结合蛋白 2; 化疗耐药; 细胞凋亡

中图分类号: R-33; R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)13-2431-05

The Animal Experiment Study of miR-10a Regulating the Chemotherapy Resistance of Non-small Cell Lung Cancer through the FBXW7-ZEB2 Axis*

REN Bao-heng¹, DING Hai-bin^{2Δ}, YANG Shuan-ying³, FAN Zhi-gang⁴, CHEN Xu², CHEN Jing²

(1 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, 3201 Hospital, School of Medicine, Medical College of Xi'an Jiaotong University, Hanzhong, Shaanxi, 723000, China; 2 Department of Internal Medicine, Shaanxi Cancer Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710061, China; 3 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710006, China; 4 First Department of Oncology, 3201 Hospital Affiliated to School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Hanzhong, Shaanxi, 723000, China)

ABSTRACT Objective: Through animal experiments, To specifically explore the passage of microRNA (miRNA, miR)-10a through F-Box and WD40 domain protein 7 (FBXW7) and E-box zinc finger binding protein 2 (ZEB2) axis regulates the tumor chemotherapy resistance of non-small cell lung cancer through animal experiments. **Methods:** Non-small cell lung cancer model mice (n=42) were randomly equally divided into three groups-model group, miR-10a group and cyclophosphamide group. The model group were given intraperitoneal injection of normal saline 0.2 mL, and the cyclophosphamide group were given cyclophosphamide 20 mg/kg intraperitoneally at 20 mg/kg, the miR-10a group were given hsa-miR-10a mimics 15 mg/kg combined with cyclophosphamide 20 mg/kg intraperitoneally, once daily for 14 d. **Results:** The tumor volume of the miR-10a group and the cyclophosphamide group were lower on the 7th and 14th day of treatment than the model group, and the miR-10a group were lower than that of the cyclophosphamide group ($P<0.05$). The tumor mass of miR-10a group and cyclophosphamide group on the 14th and 28th day of treatment were lower than that of the model group, and the tumor inhibition rate were higher than that of the model group, the difference compared between the miR-10a group and cyclophosphamide group were also statistically significant ($P<0.05$). The apoptosis index of tumor cells in the miR-10a group and the cyclophosphamide group were higher on the 14th and 28th day of treatment than the model group, and the miR-10a group were

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021SF-044)

作者简介:任宝恒(1972-),男,本科,副主任医师,研究方向:慢阻肺、肺小结节、肺癌的病例诊断,

电话:13992677161, E-mail:renbaoheng1972@126.com

Δ 通讯作者:丁海斌(1974-),男,本科,副主任医师,研究方向:肿瘤的靶向、免疫治疗、化疗,新辅助免疫或靶向治疗、化疗,

电话:13002904004, E-mail:renbaoheng1972@126.com

(收稿日期:2021-12-06 接受日期:2021-12-31)

higher than the cyclophosphamide group ($P<0.05$). The levels of serum FBXW7 and ZEB2 in the miR-10a group and the cyclophosphamide group were lower on the 14th and 28th day of treatment than the model group, and the miR-10a group were lower than the cyclophosphamide group ($P<0.05$). The relative expression levels of FBXW7 and ZEB2 mRNA and protein in the miR-10a group and the cyclophosphamide group were lower than the model group on the 14th and 28th day of treatment, and the miR-10a group were lower than the cyclophosphamide group ($P<0.05$). **Conclusion:** Overexpression of miR-10a can inhibit the activation of FBXW7-ZEB2 axis in mice with non-small cell lung cancer, and inhibit the expression of serum FBXW7 and ZEB2, thereby promoting tumor cell apoptosis, improving tumor chemotherapy resistance, and promoting tumor volume reduction.

Key words: MiR-10a; Non-small cell lung cancer; Mice; F-box WD repeat domain protein 7; E-box zinc finger binding protein 2; Chemotherapy resistance; Apoptosis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R743.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)13-2431-05

前言

肺癌为主要的恶性肿瘤之一,其中 85.0%以上为非小细胞肺癌,且病死率一直居高不下^[1]。由于多数非小细胞肺癌患者的早期症状不明显,很多患者由于症状明显进行就诊时已确诊为中晚期非小细胞肺癌,往往错过最佳手术时机^[2,3]。放化疗为中晚期非小细胞肺癌的主要治疗方法,其中化疗占有重要地位,可以有效缩小肿块,减少与消除潜在的微小转移,杀灭看不见的转移细胞,可以延长患者的无进展生存期^[4,5]。但是由于各种因素的影响,肿瘤化疗耐药患者越来越多,也使得患者的复发率越来越多^[6,7]。微小 RNA 是一类广泛存在于真核生物体内、长度大约为 18-25nt 的非编码小单链 RNA 分子,可调节细胞增殖、细胞凋亡、病毒防御、脂肪代谢等多个生物学过程^[8,9]。miR-10a 普遍被认为是一种肿瘤抑制因子,可能和恶性肿瘤化疗耐药性的产生有关^[10]。肺癌肿瘤化疗耐药的产生机制非常的复杂,其中含 F-框 WD 重复域蛋白 7(F-Box and WD40 domain protein 7,FBXW7)-E 盒锌指结合蛋白 2(E-box zinc finger binding protein 2,ZEB2)轴属于 F-box 家族,其表达情况在肺癌的发生、发展、转移中发挥了重要作用^[11,12]。特别是 FBXW7-ZEB2 轴相关基因的突变、错配、扩增、转置、DNA 异常甲基化导致可一系列的遗传及表观遗传上的改变,从而诱发耐药的产生^[13,14]。本文通过动物实验分析,具体探讨了 miR-10a 通过 FBXW7-ZEB2 轴调控非小细胞肺癌的肿瘤化疗耐药作用,希望为非小细胞肺癌化疗耐药预测和治疗提供新的参考依据。现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究材料

C57BL/6 小鼠 Lewis 肺癌体外传代细胞株购自上海弘顺生物科技有限公司,采用 10%小牛血清联合 DMEM 培养基在 5.0%二氧化碳、37.0℃条件下培养。

清洁级雄性 C57BL/6 小鼠($n=48$)购自北京维通利华实验动物有限公司(批号 18383891),严格按照动物伦理要求进行饲养,动物实验过程都得到了动物伦理委员会的批准。

hsa-miR-10a mimics 购自上海吉玛公司,青链霉素混合液购自国药集团,注射用环磷酰胺粉针剂(0.2 g/支,国药准字 H32020857)购自江苏恒瑞医药股份有限公司出碘化嘧啶、胰酶等购自美国 Sigma 公司,酶联免疫血清学检测试剂盒购自杭

州吴天生物技术有限公司,抗 FBXW7 抗体、抗 ZEB2 抗体购自美国 BD 公司,Trizol 试剂、TakaRa 逆转录试剂盒等核酸检测相关试剂购自南京凯基生物科技发展有限公司。

1.2 模型建立

所有小鼠都给予建立 Lewis 非小细胞肺癌小鼠模型,生理盐水调整 Lewis 肺癌体外传代细胞株浓度至 1×10^7 个/mL,筛选出能在培养基上稳定生长传代的耐药细胞。取对数生长期细胞,以 0.2 mL/只接种于小鼠右腋下。自小鼠接种 Lewis 肺癌细胞完成后计算时间,随后每天测定小鼠腋下肿瘤直径,在第 14 d 时小鼠肿瘤直径 $\geq 1 \text{ cm}^3$ 判定为建模成功。

1.3 小鼠分组与治疗

将非小细胞肺癌模型小鼠($n=42$)随机平分为三组 - 模型组、miR-10a 组与环磷酰胺组,模型组给予生理盐水 0.2 mL 腹腔注射,环磷酰胺组给予环磷酰胺 20 mg/kg 腹腔注射,miR-10a 组给 hsa-miR-10a mimics 15 mg/kg 联合环磷酰胺 20 mg/kg 腹腔注射,1 次/d,持续给药 14 d。

1.4 观察指标

(1)所有小鼠在治疗第 7 d 与第 14 d 测定采用游标卡尺测定与计算肿瘤体积。(2)在治疗第 14 d 与第 28 d 各组分别处死 7 只小鼠,无菌剥离瘤体并称重,测定与记录瘤体质量与抑瘤率。(3)无菌剥离瘤体,匀浆后制成肿瘤细胞悬液,调整细胞密度为 $1 \times 10^6/\text{mL}$,加入 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的凋亡检测试剂后,采用流式细胞仪测定与计算肿瘤细胞凋亡指数。(4)取处死大鼠的心脏血液 0.5 mL 左右,4℃下 3000 r/min 离心 5 min,取上层血清,采用酶联免疫法检测血清 FBXW7、ZEB2 含量。(5)将瘤体组织剪碎后,加入液氮研磨粉碎,分为两部分。第一部分加入 Trizol 混匀后,提取 RNA 后,采用 qRT-PCR 检测 FBXW7、ZEB2 mRNA 相对表达水平。另一部分加入蛋白裂解液后在冰上裂解 10 min,12000 rpm 离心 10 min,取上清液定量蛋白浓度,于恒温金属浴 100℃变性 5 min,上样 20 μg 蛋白进行 10% SDS-PAGE 电泳,转膜后封闭 1 h,洗涤,孵育一抗 4℃过夜,洗涤,孵育二抗室温 1 h,洗涤后进行快速显影,计算 FBXW7、ZEB2 蛋白相对表达水平

1.5 统计方法

本研究的计数数据与计量数据分别以%、均数 $\pm$ 标准差表示,统计软件为 SPSS22.00,统计对比方法为卡方分析、t 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 肿瘤体积对比

积低于模型组,miR-10a 组低于环磷酰胺组($P<0.05$)。见表 1。

治疗第 7 d 与第 14 d,miR-10a 组与环磷酰胺组的肿瘤体

表 1 三组治疗不同时间点的肿瘤体积对比(cm^3)

Table 1 Tumour volume comparison of the three groups at different time points of treatment(cm^3)

Groups	n	7 d	14 d
The miR-10a group	7	1.78± 0.14 ^{ab}	1.67± 0.26 ^{ab}
Cyclophosphamide group	7	2.09± 0.18 ^a	2.34± 0.18 ^a
Model group	7	2.46± 0.13	3.01± 0.24
F		8.855	11.032
P		<0.001	<0.001

Note: Compared with the model group, ^a $P<0.05$; compared with the cyclophosphamide group, ^b $P<0.05$.

2.2 瘤体质量与抑瘤率对比

量低于模型组($P<0.05$),抑瘤率高于模型组,miR-10a 组与环磷

miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 14 d 与第 28 d 的瘤体质

酰胺组对比差异也有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 三组治疗不同时间点的瘤体质量与抑瘤率对比

Table 2 Comparison of tumor mass and tumor suppression rate at different time points

Groups	n	Tumor body mass(g)		Tumor suppressor rate(%)	
		14 d	28 d	14 d	28 d
The miR-10a group	7	0.46± 0.08 ^{ab}	0.52± 0.10 ^{ab}	76.82± 5.19 ^{ab}	84.98± 6.66 ^{ab}
Cyclophosphamide group	7	0.72± 0.11 ^a	0.87± 0.15 ^a	34.92± 3.33 ^a	42.91± 5.92 ^a
Model group	7	1.08± 0.14	1.32± 0.13	1.09± 0.13	1.24± 0.22
F		12.922	14.963	134.294	156.888
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the model group, ^a $P<0.05$; compared with the cyclophosphamide group, ^b $P<0.05$.

2.3 肿瘤细胞凋亡指数对比

胞凋亡指数高于模型组,miR-10a 组高于环磷酰胺组($P<0.05$)。

miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 14 d 与第 28 d 的肿瘤细

见表 3。

表 3 三组治疗不同时间点的肿瘤细胞凋亡指数对比(%)

Table 3 Comparison of tumor cell apoptosis index of the three groups at different time points of treatment(%)

Groups	n	14 d	28 d
The miR-10a group	7	12.94± 2.14 ^{ab}	20.19± 1.48 ^{ab}
Cyclophosphamide group	7	5.10± 0.44 ^a	8.91± 0.32 ^a
Model group	7	3.09± 0.13	3.09± 0.15
F		23.184	28.828
P		<0.001	<0.001

Note: Compared with the model group, ^a $P<0.05$; compared with the cyclophosphamide group, ^b $P<0.05$.

2.4 血清 FBXW7、ZEB2 含量对比

miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 14 d 与第 28 d 的血清 FBXW7、ZEB2 含量低于模型组,miR-10a 组低于环磷酰胺组($P<0.05$)。见表 4。

2.5 FBXW7、ZEB2 mRNA 与蛋白相对表达水平对比

miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 14 d 与第 28 d 的 FBXW7、ZEB2 mRNA 与蛋白相对表达水平低于模型组,miR-10a 组低于环磷酰胺组($P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

非小细胞肺癌是发病率最高的恶性肿瘤之一,且发病年龄越来越趋向年轻化^[15]。化疗为中晚期非小细胞肺癌的主要治疗方法,能够使部分原来无法根治的肿瘤达到根治的目的,但是也有一些患者存在肿瘤化疗耐药,从而严重影响非小细胞肺癌治疗的进程和效果^[16]。目前以环磷酰胺为基础的化疗方案是非小细胞肺癌的一线化疗方案,但在治疗过程也可发生耐药现

象,从而影响患者的预后。并且很多非小细胞肺癌早期症状不明显,也具有易发生远处转移与复发、预后不佳等特点,为此寻找更合适的治疗方法具有重要意义^[17,18]。

表 4 三组治疗不同时间点的血清 FBXW7、ZEB2 含量对比(pg/mL)

Table 4 Comparison of serum FBXW7 and ZEB2 content at different time points of treatment (pg/mL)

Groups	n	FBXW7		ZEB2	
		14 d	28 d	14 d	28 d
The miR-10a group	7	2.19± 0.19 ^{ab}	4.18± 0.29 ^{ab}	1.39± 0.09 ^{ab}	2.76± 0.33 ^{ab}
Cyclophosphamide group	7	7.02± 0.32 ^a	8.73± 1.37 ^a	5.20± 0.44 ^a	56.18± 0.47 ^a
Model group	7	15.29± 1.30	18.22± 2.40	9.87± 0.33	11.37± 1.42
F		45.014	36.925	55.035	51.046
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the model group, ^a $P<0.05$; compared with the cyclophosphamide group, ^b $P<0.05$.

表 5 三组治疗不同时间点的 FBXW7、ZEB2 mRNA 与蛋白相对表达水平对比

Table 5 Comparison of relative expression levels of FBXW7 and ZEB2 mRNA and protein at different time points

Groups	n	FBXW7 mRNA		ZEB2 mRNA		FBXW7 protein		ZEB2 protein	
		14 d	28 d	14 d	28 d	14 d	28 d	14 d	28 d
The miR-10a group	7	0.67± 0.13 ^{ab}	0.89± 0.12 ^{ab}	1.45± 0.18 ^{ab}	1.56± 0.25 ^{ab}	1.22± 0.09 ^{ab}	1.56± 0.12 ^{ab}	2.10± 0.23 ^{ab}	2.68± 0.13 ^{ab}
Cyclophosphamide group	7	2.31± 0.13 ^a	2.45± 0.14 ^a	3.19± 0.22 ^a	3.43± 0.18 ^a	2.87± 0.18 ^a	3.18± 0.20 ^a	2.98± 0.11 ^a	3.29± 0.62 ^a
Model group	7	2.41± 0.03	2.49± 0.33	4.19± 0.18	4.76± 0.28	3.33± 0.45	3.87± 0.27	4.66± 0.28	5.33± 0.26
F		12.013	11.777	27.483	28.572	16.873	18.333	13.049	12.764
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the model group, ^a $P<0.05$; compared with the cyclophosphamide group, ^b $P<0.05$.

miRNA 在细胞增殖与凋亡、个体发育等生理活动中起重要作用,也与恶性肿瘤的发生发展、迁移浸润以及肿瘤化疗耐药密切相关。不过 miRNA 对靶基因的调节不是简单的对应关系,而是一种错综复杂的网络关系^[19]。miR-10a 为一种肿瘤抑制因子,可抑制肿瘤细胞增殖,也使得肿瘤的迁移和侵袭性降低^[20]。本研究显示 miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 7 d 与第 14 d 的肿瘤体积低于模型组,miR-10a 组低于环磷酰胺组 ($P<0.05$);miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 14 d 与第 28 d 的瘤体质量低于模型组,抑瘤率高于模型组 ($P<0.05$),miR-10a 组与环磷酰胺组对比差异也有统计学意义 ($P<0.05$),结合上述 Liu Q^[19]和 Yang J^[20]等研究分析可知:miR-10a 可显著抑制非小细胞肺癌肿瘤化疗耐药性,从而提高化疗效果,并促进缩小肿瘤体积。

肿瘤化疗耐药的发生原因为化疗药物比如环磷酰胺在杀死肿瘤细胞时,也能诱导促肿瘤生长旁分泌激活,增加促肿瘤生长因子分泌,诱导肿瘤细胞对环磷酰胺的抵制,从而引发新的致瘤作用^[21,22]。凋亡是细胞的一种程序性的正常死亡过程,是目前抗肿瘤基因治疗的重要方面^[16]。miRNAs 在转录后水平调控基因表达,从而参与非小细胞的发生与发展。本研究显示 miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 14 d 与第 28 d 的肿瘤细胞凋亡指数高于模型组,miR-10a 组高于环磷酰胺组 ($P<0.05$),表明

miR-10a 过表达可显著促进非小细胞肺癌小鼠的肿瘤细胞凋亡。目前有研究显示^[23,24]:miR-10a 能较好地抑制肿瘤细胞生长、增殖,对肿瘤细胞具有免疫作用,可诱导肿瘤细胞凋亡。并且 miR-10a 可抑制肿瘤细胞 NF- κ B 的活化,继而细胞凋亡增加,与本研究结果一致。

miRNAs 在细胞耐药的过程中发挥了重要的作用,其可通过靶向与耐药相关的基因参与调控肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[25]。有学者研究显示 miR-10a 的表达水平在恶性肿瘤顺铂耐药细胞株中较非耐药细胞株发生明显下调,其高表达能抑制恶性肿瘤细胞的增殖,同时能增加恶性肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[26]。有研究显示 miRNAs 可通过调节 FBXW7-ZEB2 轴的激活来抑制消化道恶性肿瘤细胞的生长、侵袭与迁移,还可抑制炎症因子的表达,并且同时能够减轻化疗抵抗^[29]。本研究显示 miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 14 d 与第 28 d 的血清 FBXW7、ZEB2 含量低于模型组,miR-10a 组低于环磷酰胺组 ($P<0.05$);miR-10a 组与环磷酰胺组治疗第 14 d 与第 28 d 的 FBXW7、ZEB2 mRNA 与蛋白相对表达水平低于模型组,miR-10a 组低于环磷酰胺组 ($P<0.05$),结合 Lo Sardo F^[27,28]和 Quintavalle C^[27,28]等研究可知:FBXW7-ZEB2 轴属于泛素连接酶的信号轴,在腹部肿瘤、脑部肿瘤等组织中的表达显著升高,FBXW7、ZEB2 也是恶性肿瘤化疗耐药产生的关键蛋白,其表

达增可导致肿瘤的耐药性增加,因此本研究结果表明:miR-10a能抑制非小细胞肺癌小鼠的 FBXW7-ZEB2 轴的激活,与上述研究结论一致。另外,当前也有研究显示 miR-10a 的过表达能破坏肿瘤细胞 DNA 的合成,可调节肿瘤细胞的迁移、增殖、分化、凋亡等^[30]。本研究也存在一定的不足,没有进行体外细胞学增殖与侵袭分析,也没有设置空白对照组,将在后续研究中深入探讨。

总之,过表达 miR-10a 能抑制非小细胞肺癌小鼠的 FBXW7-ZEB2 轴的激活,抑制血清 FBXW7、ZEB2 的表达,从而促进肿瘤细胞凋亡,改善肿瘤化疗耐药性,促进缩小肿瘤体积。

参考文献(References)

- [1] Xie C, Zhu J, Yang X, et al. TAp63 α Is Involved in Tobacco Smoke-Induced Lung Cancer EMT and the Anti-cancer Activity of Curcumin via miR-19 Transcriptional Suppression [J]. J Immunol Res, 2021, 9(13): 645402
- [2] 沈维敏,许佳毅,唐曦范,等.培美曲塞化疗对非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J].现代生物医学进展,2019,19(19): 3644-3647
- [3] Chen Z, Che Q, Xie C. NORAD regulates epithelial mesenchymal transition of non small cell lung cancer cells via miR-422a [J]. J Cell Mol Med, 2021, 23(2): 786-789
- [4] Di Paolo D, Pontis F, Moro M, et al. Cotargeting of miR-126-3p and miR-221-3p inhibits PIK3R2 and PTEN, reducing lung cancer growth and metastasis by blocking AKT and CXCR4 signalling [J]. Mol Oncol, 2021, 15(11): 2969-2988
- [5] Ding C, Zhou J, Wu G, et al. Piperlongumine inhibits the growth of non-small cell lung cancer cells via the miR-34b-3p/TGFBR1 pathway[J]. Thorac Cancer, 2021, 21(1): 15
- [6] Lu X, Kang N, Ling X, et al. MiR-27a-3p Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Through SLC7A11-Mediated-Ferroptosis [J]. Front Oncol, 2021, 11(14): 759346
- [7] Ma Q, Huai B, Liu Y, et al. Circular RNA circ_0020123 Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Progression Through miR-384/TRIM44 Axis[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13(12): 75-87
- [8] 章萧,艾芬,张莉红,等.微小 RNA-30e 调控 EMT 对胃癌侵袭和转移影响的研究[J].现代生物医学进展,2019,19(22): 4208-4212
- [9] Dong X, Chang M, Song X, et al. Plasma miR-1247-5p, miR-301b-3p and miR-105-5p as potential biomarkers for early diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 12(4): 539-548
- [10] 郑璇,李玉凤,王剑,等. microRNA-10a 抑制结肠癌肝转移肿瘤相关成纤维细胞活性的研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(3): 305-310
- [11] Pang W, Huang F, Zhang X, et al. Circular RNA hsa_circ_0072309 inhibits non-small cell lung cancer progression by sponging miR-580-3p[J]. Biosci Rep, 2021, 41(5): 99-108
- [12] Chen KB, Yang W, Xuan Y, et al. miR-526b-3p inhibits lung cancer cisplatin-resistance and metastasis by inhibiting STAT3-promoted PD-L1[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(8): 748
- [13] Chen Q, Chen S, Zhao J, et al. MicroRNA-126: A new and promising player in lung cancer[J]. Oncol Lett, 2021, 21(1): 35
- [14] Duan J, Wang L, Shang L, et al. miR-152/TNS1 axis inhibits non-small cell lung cancer progression through Akt/mTOR/RhoA pathway[J]. Biosci Rep, 2021, 41(1): 781-788
- [15] Edmonds MD, Ku GW, Kang Y, et al. LncRNA LINC00240 suppresses invasion and migration in non-small cell lung cancer by sponging miR-7-5p[J]. Cancer Res, 2021, 21(1): 44
- [16] Li X. A novel circular RNA, hsa_circ_0030998 suppresses lung cancer tumorigenesis and Taxol resistance by sponging miR-558[J]. J Cell Mol Med, 2021, 15(8): 2235-2248
- [17] Lin CC, Yang TY, Lu HJ, et al. Attenuating role of withaferin A in the proliferation and migration of lung cancer cells via a p53-miR-27a/miR-10b pathway[J]. Oncol Lett, 2021, 21(3): 232
- [18] Liu J, Wen Y, Liu Z, et al. VPS33B modulates c-Myc/p53/miR-192-3p to target CCNB1 suppressing the growth of non-small cell lung cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 23(12): 324-335
- [19] Liu Q, Wang S, Pei G, et al. Impact Analysis of miR-1253 on Lung Cancer Progression Through Targeted Regulation of ANXA3 [J]. Cancer Manag Res, 2021, 13(9): 1767-1776
- [20] Yang J, Jia Y, Wang B, et al. Circular RNA CHST15 Sponges miR-155-5p and miR-194-5p to Promote the Immune Escape of Lung Cancer Cells Mediated by PD-L1 [J]. Front Oncol, 2021, 11 (9): 595609
- [21] Yang W, Yin Y, Bi L, et al. MiR-182-5p promotes the Metastasis and Epithelial-mesenchymal Transition in Non-small Cell Lung Cancer by Targeting EPAS1[J]. J Cancer, 2021, 12(23): 7120-7129
- [22] Yang X, Su W, Li Y, et al. MiR-22-3p suppresses cell growth via MET/STAT3 signaling in lung cancer [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(3): 1221-1232
- [23] Yuan H, Su J, Hu S, et al. Expression of miR-92a, miR-224 and miR-25 in non-small cell lung cancer and their correlation with clinical characteristics[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5): 5561-5567
- [24] Zhang Z, Lin W, Lin Y, et al. Long intergenic non-coding RNA Linc00485 promotes lung cancer progression by modulating miR-298/c-Myc axis[J]. Onco Targets Ther, 2021, 25(1): 309-322
- [25] Zhao Z, Xing Y, Liu Y, et al. Lung cancer-associated transcript 1 facilitates tumorigenesis in laryngeal squamous cell carcinoma through the targeted inhibition of miR-493 [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1):25-29
- [26] 李斌,王静. miR-10a-5p 靶向 ITS1N1 对宫颈癌细胞增殖和顺铂化疗敏感性的影响[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(1): 32-37
- [27] Lo Sardo F, Pulito C, Sacconi A, et al. YAP/TAZ and EZH2 synergize to impair tumor suppressor activity of TGFBR2 in non-small cell lung cancer [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 500(7): 51-63
- [28] Quintavalle C, Gao J. Propofol suppresses lung cancer tumorigenesis by modulating the circ-ERBB2/miR-7-5p/FOXO1 axis [J]. Cancer Gene Ther, 2021, 12(6): 824-834
- [29] Shen Z, Sun S. CircPTCH1 Promotes Migration in Lung Cancer by Regulating MYCN Expression Through miR-34c-5p[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14(77): 4779-4789
- [30] 任玲玲,王立明,朱雅碧. miR-10a-5p 敲低通过靶向 THBS2 抑制胃癌细胞的生长和转移 [J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(23): 1419-1426