

• 论 著 •

miR-602 调控神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞生长、
侵袭的功能研究*张培培^{1,2}, 王相玲³, 张晓红⁴, 杨毅^{1,2,△}

1. 天津市儿童医院(天津大学儿童医院)检验科, 天津 300134; 2. 天津市儿童出生缺陷防治重点实验室, 天津 300134; 3. 天津中医药大学中西医结合学院, 天津 301617; 4. 天津医科大学护理学院, 天津 300070

摘要:目的 探讨微小 RNA-602(miR-602)对神经母细胞瘤(NB)SH-SY5Y 细胞生长、侵袭的影响及其可能的机制。方法 实时定量聚合酶链反应(qPCR)检测人 NB 细胞系 SH-SY5Y 和胚肾细胞系 HEK-293 中 miR-602 的表达水平。四甲基噻唑蓝(MTT)法检测 miR-602 对 SH-SY5Y 细胞生长的影响。Transwell 侵袭实验检测 miR-602 对 SH-SY5Y 细胞侵袭的影响。筛选 miR-602 可能的靶基因,并通过荧光素酶报告基因系统结合 qPCR 技术验证 miR-602 对靶基因的调控作用。结果 将健康者胚肾 HEK-293 细胞的表达量标准化为 1,人 NB 细胞系 SH-SY5Y 中 miR-602 的相对表达水平为 3.83 ± 0.85 , 差异有统计学意义($P < 0.01$); MTT 实验结果显示, miR-602 mimics 组细胞相对活性(1.20 ± 0.05)高于 NC mimics 组(1.00 ± 0.01), 而 miR-602 inhibitor 组细胞相对活性为 0.76 ± 0.04 低于 NC inhibitor 组(1.00 ± 0.01), 差异均有统计学意义($P < 0.05$); Transwell 侵袭实验结果显示, miR-602 mimics 组穿膜细胞数[(193.33 ± 8.02)个]高于 NC mimics 组[(97.33 ± 20.03)个], 而 miR-602 inhibitor 组穿膜细胞数[(62.01 ± 11.79)个]低于 NC inhibitor 组[(132.33 ± 11.24)个], 差异均有统计学意义($P < 0.05$); qPCR 结果显示, 在 miR-602 mimics 组重组人 Sprouty 相关 EVH1 域含蛋白 1(SPRED1)mRNA 表达水平较对照 NC mimics 组相对变化倍数为 0.56 ± 0.08 , miR-602 inhibitor 组 SPRED1 mRNA 表达水平较对照 NC inhibitor 组相对变化倍数为 4.16 ± 0.91 , 差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 miR-602 在 SH-SY5Y 细胞中高表达, 可能通过调控 SPRED1 促进 SH-SY5Y 细胞生长和侵袭。

关键词:微小 RNA; 神经母细胞瘤; 生长; 侵袭

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.012

中图法分类号:R739.4

文章编号:1673-4130(2024)15-1856-05

文献标志码:A

The function of miR-602 in regulating the growth and
invasion of neuroblastoma in SH-SY5Y cells*ZHANG Peipei^{1,2}, WANG Xiangling³, ZHANG Xiaohong⁴, YANG Yi^{1,2,△}

1. Department of Clinical Laboratory, Tianjin Children's Hospital (Children's Hospital, Tianjin University), Tianjin 300134, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Birth Defects for Prevention and Treatment, Tianjin 300134, China; 3. College of Integrative Chinese and Western Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 4. School of Nursing, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of microRNA-602 (miR-602) on the growth and invasion of SH-SY5Y cell lines in neuroblastoma (NB) and its possible mechanism. **Methods** Real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect the expression of miR-602 in SH-SY5Y cell lines of NB and HEK-293 cells of normal human embryonic kidney. MTT assay was used to detect the effect of miR-602 on the growth of SH-SY5Y cell lines. Transwell invasion assay was used to detect the effect of miR-602 on the invasion of SH-SY5Y cell lines of NB. The possible target genes of miR-602 were screened, and the regulatory effects of miR-602 on target genes were verified by the luciferase reporter gene system combined with qPCR technology. **Results** The expression level of HEK-293 cells in healthy people embryonic kidney was normalized as 1, the relative expression level of miR-602 in SH-SY5Y cell lines of NB was 3.83 ± 0.85 and the differ-

* 基金项目:天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-040A);天津市卫生健康委员会天津市中医中西医结合科研课题(2021115)。

作者简介:张培培,女,主管技师,主要从事分子生物学研究。△ 通信作者, E-mail: fuxiao29@163.com。

ence was statistically significant ($P < 0.01$). The results of MTT assay showed that the cell relative activity of miR-602 mimics group (1.20 ± 0.05) was higher than that of NC mimics group (1.00 ± 0.01), while the cell relative activity of miR-602 inhibitor group (0.76 ± 0.04) was lower than that of NC inhibitor group (1.00 ± 0.01), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of Transwell invasion experiment showed that the number of transmembrane cells in miR-602 mimics group (193.33 ± 8.02) was higher than that in NC mimics group (97.33 ± 20.03). The number of transmembrane cells of miR-602 inhibitor group (62.01 ± 11.79) was lower than that of NC inhibitor group (132.33 ± 11.24), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). qPCR results showed that the expression level of recombinant human Sprouty-related EVH1 domain (SPRED1) mRNA in miR-602 mimics group was 0.56 ± 0.08 compared with the control NC mimics group. The relative change factor of SPRED1 mRNA expression level in miR-602 inhibitor group was 4.16 ± 0.91 compared with NC inhibitor group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** miR-602 is highly expressed in SH-SY5Y cell lines, and it may promote the growth and invasion in SH-SY5Y cells by targeting the regulation of expression of SPRED1.

Key words: microRNA; neuroblastoma; growth; invasion

神经母细胞瘤(NB)起源于交感神经系统,这种胚胎恶性肿瘤是世界上第二常见的实体肿瘤,仅次于儿童时期的中枢神经系统肿瘤^[1]。主要发生于5岁以下的儿童,约占儿童癌症相关病死率的15%^[2]。NB原发肿瘤隐匿、恶性程度高,患有转移性疾病的儿童通常在诊断时表现不佳。该疾病难治愈、易复发、易进展的特点与多种分子的异常表达有着密切的关系^[3]。因此,探索新的分子机制,寻找早期肿瘤标志物,对于患者的治疗评估具有重要意义。微小RNA(miR)广泛存在于真核生物体内,是近年来的研究热点之一,miR在肿瘤组织和正常组织中存在差异性表达,研究表明miR可以通过参与肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭、转移、黏附、血管生成等一系列进程从而发挥调控作用^[4]。目前已有研究报道miR-602参与肿瘤的进程,如miR-602在肝癌、食管鳞状细胞癌(ES-CC)、胃癌中都发挥着调控作用^[5-8]。本研究拟通过miR-602对NB SH-SY5Y细胞生长、侵袭功能的研究并揭示其可能的作用机制,以期为NB治疗提供理论支持。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源 人NB细胞系SH-SY5Y细胞、胚肾细胞系HEK-293细胞均购于中国科学院细胞库,细胞培养基DMEM和胎牛血清均购自美国GIBCO公司;脂质体LipofectamineTM 2000转染试剂购于美国Invitrogen公司,四甲基噻唑蓝(MTT)购于德国SIGMA-ALDRICH公司,Transwell小室购于美国Corning公司,荧光定量PCR试剂盒SYBR Premix Ex Taq购于日本TaKaRa公司,miR-602模拟物(miR-602 mimics)模拟物阴性对照(NC mimics)及miR-602抑制物(miR-602 inhibitor),抑制物阴性对照(NC inhibitor)均合成于上海吉玛基因公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与转染 人NB细胞系SH-SY5Y细胞、胚肾细胞系HEK-293细胞采用含10%胎牛血

清、100 IU/mL青霉素、100 μg/mL链霉素的DMEM培养基在37℃、5% CO₂的培养箱内进行培养。每48~72 h用含0.1%胰蛋白酶的消化液消化后,进行常规传代培养。细胞转染通过脂质体介导的方式按LipofectamineTM 2000说明书的步骤进行。

1.2.2 MTT实验 转染前一天分别取对数生长期的SH-SY5Y细胞种于96孔板中(2×10^4 细胞/每孔),每组设3个复孔,待细胞密度达到70%时按LipofectamineTM 2000说明书进行转染。细胞转染72 h后每孔加MTT 10 μL (5 mg/mL),置于37℃、5% CO₂的孵箱,孵育4 h后加100 μL二甲基亚砷终止反应,避光震荡混匀,分光光度计测波长为570 nm的各孔吸光度值。

1.2.3 Transwell侵袭实验 用Matrigel胶模拟细胞基底膜结构。将Matrigel于4℃冰箱融化过夜,然后将Matrigel用无血清DMEM培养液稀释至终浓度为2.5 mg/mL。每个小室中加40 μL稀释好的Matrigel,左右倾斜晃动使胶均匀铺在上层小室中。放在37℃孵箱中约1 h。常规消化细胞,将转染后的SH-SY5Y细胞 5×10^4 稀释于0.2 mL的含有1% FBS的DMEM培养液中,直接接种到Transwell小室中央,每组3个复孔。小室下层为800 μL含20% FBS的DMEM培养液,37℃孵箱中放置。24 h后用棉签擦除小室里面的细胞,固定、染色、漂洗后风干,剔除滤膜,底面朝上置于载玻片上,用盖玻片封闭。显微镜下观察并计数,选取代表性视野拍照。

1.2.4 荧光素酶报告基因检测实验 根据预测miR-602结合靶基因SPRED1 3'端非编码区域(3' UTR),构建含结合位点的野生型报告基因质粒pcDNA3/EGFP-SPRED1 3' UTR报告载体(EGFP-SPRED1 3' UTR)及结合位点突变的质粒pcDNA3/EGFP-SPRED1 3' UTR突变报告载体(EGFP-SPRED1 3' UTR-mut)。实验分组:EGFP-SPRED1 3' UTR+ miR-602 mimics组、EGFP-SPRED1 3'

UTR+ NC mimics 组、EGFP-SPRED1 3' UTR+ miR-602 inhibitor 组、EGFP-SPRED1 3' UTR+ NC inhibitor 组、EGFP-SPRED1 3' UTR-mut+ miR-602 mimics 组、EGFP-SPRED1 3' UTR-mut+ NC mimics 组、EGFP-SPRED1 3' UTR-mut+ miR-602 inhibitor 组、EGFP-SPRED1 3' UTR-mut+ NC inhibitor 组。将各组质粒转染到 SH-SY5Y 细胞中,用 F4500 型荧光定量检测仪检测蛋白样品中绿色荧光蛋白 EGFP(报告分子)的表达强度(激发光 488 nm,发射光 507 nm)和红色荧光蛋白 RFP(内参照)的表达强度(激发光 558 nm,发射光 583 nm),每个样品读取 3 次后取平均值,而后计算各样品的 EGFP 荧光值/RFP 荧光值,得到校正后的 EGFP 表达强度值。

1.2.5 实时定量聚合酶链反应 采用 Trizol 裂解细胞的方式按试剂说明书提取 NB SH-SY5Y 细胞及健康者胚肾 HEK-293 细胞的总 RNA,逆转录为 cDNA,进行 qPCR 扩增实验。检测 miR-602 使用 U6 做内参,对于靶基因 mRNA 的检测使用 β -actin 做内参。反应体系共 20 μ L:2 $\times$ SYBR Premix Ex Taq 10 μ L,引物各 1 μ L,模板 cDNA 1 μ L,无菌双蒸水 7 μ L。引物序列:miR-602 上游引物为 5'-TCGGCAGGGA-CACGGGCGACAG-3',下游引物为 5'-CTCAACTG-GTGTCTGTGGA-3'; SPRED1 上游引物为 5'-GGCGACTTCTGACAACGATAA-3',下游引物为 5'-TTAGTCCACTCCCTCCAAGT-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示目的基因相对表达水平。

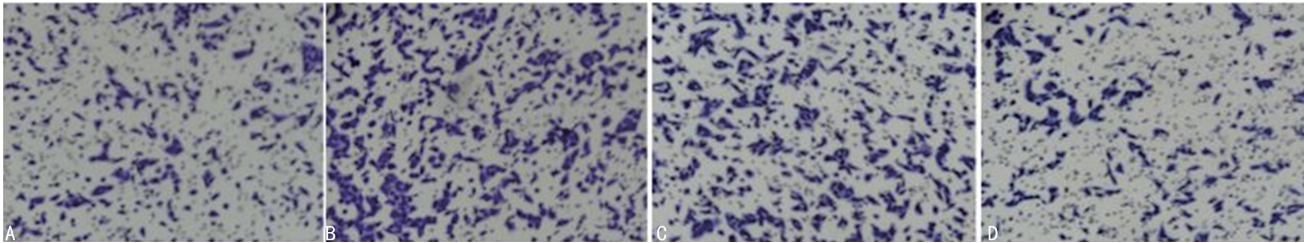
1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS22.0 进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 miR-602 在 SH-SY5Y 和 HEK-293 细胞中的表达 将健康者胚肾 HEK-293 细胞的表达水平标准化为 1,人 NB 细胞 SH-SY5Y 中 miR-602 的相对表达水平为 3.83 ± 0.85 ,升高了约 3.83 倍。差异有统计学意义($t=5.735, P<0.01$)。

2.2 miR-602 对 SH-SY5Y 细胞的生长活性的影响 MTT 实验结果显示 miR-602 mimics 组细胞相对活性(1.20 ± 0.05),是对照 NC mimics 组细胞相对活性(1.00 ± 0.01)的 1.2 倍,差异有统计学意义($t=3.037, P<0.05$),而 miR-602 inhibitor 组细胞相对活性(0.76 ± 0.04)较对照 NC inhibitor 组细胞相对活性(1.00 ± 0.01)降低了约 24%,差异有统计学意义($t=-3.244, P<0.05$)。

2.3 miR-602 对 SH-SY5Y 细胞的侵袭能力的影响 Transwell 侵袭实验结果显示 miR-602 mimics 组穿膜细胞数是对照 NC mimics 组的约 1.97 倍 [(193.33 ± 8.02) 个 *vs.* (97.33 ± 20.03) 个],差异有统计学意义($t=7.705, P<0.01$);而 miR-602 inhibitor 组穿膜细胞数和对照 NC inhibitor 组相比下降了约 53% [(62.01 ± 11.79) 个 *vs.* (132.33 ± 11.24) 个],差异有统计学意义($t=-7.479, P<0.01$)。见图 1。



注:A 为 NC mimics 组;B 为 miR-602 mimics 组;C 为 NC inhibitor 组;D 为 miR-602 inhibitor 组。

图 1 各组细胞穿膜数比较(结晶紫染色, $\times 100$)

2.4 miR-602 靶基因的预测 通过生物信息学数据库 TargetScan (URL: <http://www.Targetscan.org>),miRBase(URL: <http://www.mirbase.org/>)和 Starbaser (URL: <http://starbase.sysu.edu.cn>)及计算机软件分析并结合基因的功能寻找 miR-602 在 NB 可能作用的靶基因。SPRED1 基因的 3'UTR 区与 miR-602 存在结合位点,见图 2。

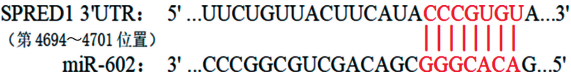


图 2 miR-602 与靶基因 SPRED1 3'UTR 的结合位点

2.5 荧光素酶报告基因检测验证 miR-602 的直接靶基因 在 miR-602 mimics 组,含 EGFP-SPRED1 3' UTR 荧光报告基因的细胞组 EGFP 相对表达强度为

0.74 ± 0.09 ,相比于对照 NC mimics 组(1.00 ± 0.04),荧光效率降低了约 26%,差异有统计学意义($t=-4.515, P<0.05$);在 miR-602 inhibitor 组含 EGFP-SPRED1 3'UTR 荧光报告基因的细胞组 EGFP 相对表达强度为 1.19 ± 0.08 ,相比于对照 NC inhibitor 组(0.99 ± 0.04),荧光效率升高了约 1.19 倍,差异有统计学意义($t=4.230, P<0.05$)。然而,在 miR-602 mimics 组,含 EGFP-SPRED1 3' UTR-mut 荧光报告基因的细胞组 EGFP 相对表达强度为 0.98 ± 0.06 ,相比于对照 NC mimics 组(1.00 ± 0.05),差异无统计学意义($P>0.05$);在 miR-602 inhibitor 组含 EGFP-SPRED1 3'UTR-mut 荧光报告基因的细胞组 EGFP 相对表达强度为 1.05 ± 0.06 ,相比

于对照 NC inhibitor 组(1.00 ± 0.05), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 实时定量 PCR 检测 SPRED1 mRNA 水平
qPCR 结果显示, 在 miR-602 mimics 组 SPRED1 mRNA 表达水平较对照 NC mimics 组相对变化倍数为 0.56 ± 0.08 , 下降了约 44%, 差异有统计学意义($t = -9.358, P < 0.01$), 而 miR-602 inhibitor 组 SPRED1 mRNA 表达水平较对照 NC inhibitor 组相对变化倍数为 4.16 ± 0.91 , 升高了约 4.16 倍, 差异有统计学意义($t = 6.012, P < 0.01$)。

3 讨 论

NB 是儿童期最常见的颅外实体瘤, 其恶性度高, 发展迅速, 极易转移等特点使其早期诊断显得尤为重要^[2]。miR 是一类长度约 22 nt 的内源性非编码 RNA, 广泛存在于真核生物体内, 有研究报道多种 miR 可以对 NB 的发生发展有调控作用, 如 miR-34a-5p 可以通过靶向 SOX4 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活, 进而调控 NB 细胞的增殖、侵袭^[9]; 过表达 miR-15a-5p、miR-15b-5p 和 miR-16-5p 可显著降低 MYCN mRNA 和 N-Myc 蛋白的水平, 从而降低 NB 细胞的增殖、迁移和侵袭^[10]。此外, miR-186、miR-20a-5p、miR-338-3p 等在 NB 中也发挥着不同的作用^[11-13]。

miR-602 定位于染色体 9q34 的基因间区, miR-602 在肝癌组织中的相对表达量明显高于癌旁正常组织和正常肝脏组织, HBV DNA 阳性患者 miR-602 相对表达量明显高于 HBV DNA 阴性患者^[5]。miR-602 可以介导 RASSF1A/JNK 信号通路, 从而促进裸鼠肝癌术后的复发^[6]。miR-602 在食管鳞状细胞癌 (ESCC) 组织中上调, 其过表达可以促进体外和体内 ESCC 细胞的增殖和转移, 调节细胞周期^[7]。miR-602 高表达与其上游低甲基化状态相关, 长链非编码 RNA H1TT 可能通过抑制 miR-602 的成熟来促进胃癌细胞的凋亡^[8]。本研究选择 NB 细胞株 SH-SY5Y 作为体外研究模型, 并合成 miR-602 模拟物及 miR-602 抑制物来研究 miR-602 对儿童 NB SH-SY5Y 细胞系生长和侵袭能力的影响, MTT 和 transwell 侵袭实验表明 miR-602 可以促进 NB 细胞的生长和侵袭, 提示 miR-602 可能在 NB 中发挥着重要的作用, 可能会成为其治疗的一个靶点。

SPRED1 是一种抑癌基因, 属于 Sprouty 相关的蛋白家族, 主要分布在脑组织, SPRED1 蛋白可抑制 Ras-MAPK 和 RhoA 细胞信号传导通路从而抑制肿瘤的发生^[14]。SPRED1 被广泛认为是一种肿瘤抑制因子在小儿急性髓母细胞白血病、胃癌、肺腺癌、肝细胞癌等疾病中低表达^[14-18]。miR-126-3p 通过靶向 SPRED1 参与肝细胞癌对索拉非尼的耐药调节^[17]。环状 RNA Circ_TEX2 通过 miR-96-5p/SPRED1 轴在肝癌中发挥肿瘤抑制作用^[18]。miR-204-5p 通过靶

向 SPRED1 参与大鼠深静脉血栓的调节^[19]。本研究为了确定 miR-602 对 SPRED1 表达的影响是否是直接结合了它的 3'UTR 而引起的, 扩增含 3'UTR 结合位点的片段, 然后克隆插入 pcDNA3/EGFP 绿色荧光蛋白载体上成功构建含有 3'UTR 的质粒, 随后与 miR-602 mimics 共转染到 NB 细胞 SH-SY5Y 中, 结果显示 miR-602 与 EGFP 融合报告载体 3'UTR 结合会抑制绿色荧光蛋白的表达, 当与 miR-602 inhibitor 共转时, 会增强绿色荧光蛋白的表达。为了进一步证明结合的特异性, 突变了这一特定区域, 则无论共转 miR-602 mimics 或 miR-602 inhibitor, 绿色荧光蛋白的表达均不会受到影响。此外, qPCR 实验发现, miR-602 可以降低 SPRED1 的 mRNA 表达水平。

综上所述, miR-602 可能通过靶向调控 SPRED1 促进 NB 细胞的生长和侵袭。因此, miR-602 有望为 NB 药物治疗提供一个新的靶点, 为临床诊断提供理论依据。

参考文献

- [1] AYGUN N. Biological and genetic features of neuroblastoma and their clinical importance[J]. Curr Pediatr Rev, 2018, 14(2): 73-90.
- [2] ZAFAR A, WANG W, LIU G, et al. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: progress and challenges[J]. Med Res Rev, 2021, 41(2): 961-1021.
- [3] MORANDI F. Molecular determinants of neuroblastoma[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3751.
- [4] CHEN S, WANG Y, LI D, et al. Mechanisms controlling microRNA expression in tumor[J]. Cells, 2022, 11(18): 2852.
- [5] 艾宁, 冀宏, 李博等. 微小 RNA-602 在乙型肝炎相关性肝癌组织的表达及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(9): 1555-1556.
- [6] ZHOU C, HUANG Y, CHEN Y, et al. miR-602 mediates the RASSF1A/JNK pathway, thereby promoting postoperative recurrence in nude mice with liver cancer[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(1): 6767-6776.
- [7] LIU M, YU J, WANG D, et al. Epigenetically upregulated microRNA-602 is involved in a negative feedback loop with FOXK2 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Ther, 2019, 27(10): 1796-1809.
- [8] CHEN Y, OUYANG C, LIAO L, et al. Upregulation of lncRNA H1TT promotes cell apoptosis by suppressing the maturation of miR-602 in gastric cancer[J]. Histol Histopathol, 2022, 37(11): 1143-1150.
- [9] WANG Y, GUAN E, LI D, et al. miRNA-34a-5p regulates progression of neuroblastoma via modulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway by targeting SOX4[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(20): e25827.
- [10] CHAVA S, REYNOLDS C P, PATHANIA A S, et al. miR-15a-5p, miR-15b-5p, and miR-16-5p inhibit tumor progression by directly targeting MYCN in neuroblastoma[J]. Mol Oncol, 2020, 14(1): 180-196. (下转第 1866 页)

33(9):810-814.

[12] AMIN M B,EDGE S B,GREENE F L,et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017:155-156.

[13] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017,16(7):635-647.

[14] 王可欣,纪冬. 乙型肝炎病毒与肝细胞癌关系研究进展 [J]. 传染病信息,2022,35(2):166-171.

[15] 国际肝胆胰协会中国分会,中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会,等. 乙型肝炎病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识(2023 版)[J]. 中华消化外科杂志,2023,22(1):29-41.

[16] 李善,唐霓. 乙型肝炎病毒相关肝癌中表观遗传学的调控机制与应用前景[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2023, 43(11):868-873.

[17] 董建兰,何英,孙云菊. miR-125a-5p 在人乳腺癌细胞侵袭和转移中的作用机制研究[J]. 中国妇幼保健,2022,37 (3):534-537.

[18] 姜雷,陈燕,王军,等. miR-125a-5p 通过下调 BAG4 表达抑制胃癌细胞迁移和侵袭[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021,28(6):558-566.

[19] LAK R,YAGHOBI R,GARSHASBI M. Importance of miR-125a-5p and miR-122-5p expression in patients with HBV infection[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand),2020, 66(5):1-8.

[20] UNNISA A,CHETTUPALLI A K,HUSSAIN T,et al. Recent advances in epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs) and their role in the treatment of cancer:a review[J]. Anticancer Agents Med Chem,2022, 22(20):3370-3381.

[21] CAO K,GONG H,QIU Z,et al. Hepatitis B virus X protein reduces the stability of Nrdp1 to up-regulate ErbB3 in hepatocellular carcinoma cells[J]. Tumour Biol,2016, 37(8):10375-10382.

[22] 郑小妹,林叶飞,陈曼玲. miR-127-3p 通过靶向 KIF3B 抑制卵巢癌细胞增殖、侵袭及迁移[J]. 现代肿瘤医学, 2022,30(19):3476-3481.

[23] 钱伟祥,武艳飞,杨卫平,等. miR-127-3p 对口腔鳞状细胞癌细胞增殖、迁移及 Zwint-1 基因表达的影响[J]. 口腔医学,2022,42(2):117-124.

[24] GU H,YAN C,WAN H,et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes block malignant behaviors of hepatocellular carcinoma stem cells through a lncRNA C5orf66-AS1/microRNA-127-3p/DUSP1/ERK axis [J]. Hum Cell,2021,34(6):1812-1829.

[25] ZHANG W,ZHU L,YANG G,et al. Hsa_circ_0026134 expression promoted TRIM25- and IGF2BP3-mediated hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion via sponging miR-127-5p[J]. Biosci Rep, 2020, 40 (7): BSR20191418.

[26] YOU H,ZHANG N,YU T,et al. Hepatitis B virus X protein promotes MAN1B1 expression by enhancing stability of GRP78 via TRIM25 to facilitate hepatocarcinogenesis[J]. Br J Cancer,2023,128(6):992-1004.

[27] DING W B,WANG M C,YU J,et al. HBV/pregenomic RNA increases the stemness and promotes the development of HBV-related HCC through reciprocal regulation with insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3[J]. Hepatology,2021,74(3):1480-1495.

(收稿日期:2023-11-19 修回日期:2024-05-12)

(上接第 1859 页)

[11] NEVIANI P,WISE P M,MURTADHA M,et al. Natural killer-derived exosomal miR-186 inhibits neuroblastoma growth and immune escape mechanisms[J]. Cancer Res, 2019,79(6):1151-1164.

[12] 古力米热木,刘辉,李万富等. miR-20a-5p 靶向调控 NFK-BIB 对神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 增殖、侵袭和迁移的影响[J]. 中华小儿外科杂志,2022,43(12):1075-1081.

[13] YUAN H,LIU F,MA T,et al. miR-338-3p inhibits cell growth, invasion, and EMT process in neuroblastoma through targeting MMP-2 [J]. Open Life Sci, 2021, 16 (1):198-209.

[14] PASMANT E,GILBERT-DUSSARDIER B,PETIT A,et al. SPRED1, a RAS MAPK pathway inhibitor that causes Legius syndrome, is a tumour suppressor downregulated in paediatric acute myeloblastic leukaemia[J]. Oncogene, 2015,34(5):631-638.

[15] LIU W,FANG S,ZUO G. A study on the expression of SPRED1 and PBRM1 (Baf180) and their clinical significances in patients with gastric cancer[J]. Clin Lab,2020, 66(10):2117-2124.

[16] LIU Y,FAN X,JIANG C,et al. SPOCK2 and SPRED1 function downstream of EZH2 to impede the malignant progression of lung adenocarcinoma in vitro and in vivo [J]. Hum Cell,2023,36(2):812-821.

[17] TAN W,LIN Z,CHEN X,et al. miR-126-3p contributes to sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma via downregulating SPRED1 [J]. Ann Transl Med, 2021, 9 (1):38.

[18] YUAN Q,ZHANG Y,LI J,et al. Circ_TEX2 functions as a tumor suppressor in hepatoma via miR-96-5p/SPRED1 axis[J]. Mol Biotechnol,2023,65(10):1679-1692.

[19] DING M,CHI G,LI F,et al. Up-regulated miR-204-5p promoted the migration, invasion, and angiogenesis of endothelial progenitor cells to enhance the thrombolysis of rats with deep venous thrombosis by targeting SPRED1 [J]. Exp Cell Res,2022,411(1):112985.

(收稿日期:2023-11-12 修回日期:2024-05-16)