

• 论著——实验研究 •

miR-340-5p 对喉癌 Hep2 细胞增殖的影响及其
内在分子机制研究^{*}卡衣赛尔·卡哈尔¹ 阿布拉江·托合提¹ 唐亮¹ 哈斯叶提·外里² 古丽波斯坦·买买提艾力¹

[摘要] 目的:研究 miR-340-5p 对喉癌 Hep2 细胞增殖的影响并探究其内在分子机制,为喉癌的诊断和治疗筛选潜在的生物标志物及靶点。方法:利用 qRT-PCR 对喉癌患者癌组织、癌旁组织、喉癌细胞株 Hep2 和正常支气管 HBE 细胞株中 miR-340-5p 表达进行定量分析;通过构建双荧光素酶报告载体验证 STAT3 是否为 miR-340-5p 潜在靶基因;利用脂质体转染 miR-340-5p mimics/inhibitor 于 Hep2 细胞中并通过 qRT-PCR 进行验证;分别利用 CCK-8 法、Annexin V/PI 法对转染后的细胞进行细胞增殖、凋亡分析;利用 Western Blot 检测转染后 STAT3 及 Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白表达量。结果:qRT-PCR 结果表明喉癌组织及 Hep2 细胞中 miR-340-5p 水平显著低于癌旁组织及 HBE 细胞,且过表达或抑制 miR-340-5p 后其表达量分别显著提高或降低;荧光素酶活性表明 miR-340-5p 直接与靶基因 STAT3 3'-UTR 相互作用,负调控其表达;细胞增殖、凋亡分析表明上调 miR-340-5p 可显著抑制 Hep2 细胞体外增殖并诱导其凋亡,反之亦然;Western Blot 结果表明过表达 miR-340-5p 后 Hep2 细胞内 STAT3 及 β -catenin、c-Myc、TCF-4、CyclinD1 和 ROCK1 蛋白水平较对照组显著降低,反之亦然。结论:miR-340-5p 在喉癌组织及 Hep2 细胞中异常低表达,其通过靶向 STAT3 基因负调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制喉癌病程,因此可作为喉癌诊断、治疗潜在生物学靶标。

[关键词] miR-340-5p;喉肿瘤;Hep2 细胞;细胞增殖;STAT3

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2020.02.010

[中图分类号] R739.65 **[文献标志码]** A

Effect of miR-340-5p on proliferation of laryngeal cancer Hep2 cells and
its intrinsic molecular mechanism

Kayisaier · Kahaer¹ Abulajiang · Tuoheti¹ TANG Liang¹ Hasiyeti · Waili²
Gulibositan · Maimaitiaili¹

(¹Department of Otolaryngology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang, 830001, China; ²Department of Radiotherapy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region)

Corresponding author: Gulibositan · Maimaitiaili, E-mail: 1183346843@qq.com

Abstract Objective: To study the effect of miR-340-5p on the proliferation of laryngeal cancer Hep2 cells and explore its intrinsic molecular mechanism, so as to screen potential biomarkers and targets for the diagnosis and treatment of laryngeal cancer. **Method:** The expression of miR-340-5p in laryngeal cancer tissues, paracancerous tissues, laryngeal cancer cell lines Hep2 and normal bronchial HBE cell lines was quantitatively analyzed by qRT-PCR; The double luciferase reporter vector was constructed to verify whether STAT3 was a potential target gene of microRNA-340-5p; The miR-340-5p mimics/inhibitor was transfected into Hep2 cells by liposome and verified by qRT-PCR; The CCK-8 method and Annexin V/PI method were used to analyze the proliferation and apoptosis of transfected cells; and Western Blot was used to detect the expression of STAT3 and Wnt/ β -catenin pathway-related proteins after transfection. **Result:** The results of qRT-PCR showed that the level of miR-340-5p in laryngeal cancer tissues and Hep2 cells was significantly lower than that in adjacent tissues and HBE cells, and the expression of miR-340-5p was significantly increased or decreased after overexpression or inhibition; Luciferase activity showed that miR-340-5p directly interacted with target gene STAT3 3'-UTR and negatively regulated its expression; Cell proliferation and apoptosis analysis showed that up-regulation of microRNA-340-5p could significantly inhibit the proliferation and induce apoptosis of Hep2 cells in vitro, and vice versa; Western Blot results showed that the levels of STAT3 and β -catenin, c-Myc, TCF-4, CyclinD1 and ROCK1 in Hep2 cells were significantly lower than those in the control group after over-expression of miR-340-5p, and vice versa. **Conclusion:** The ex-

^{*}基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(No:2015211C209)

¹新疆维吾尔自治区人民医院耳鼻喉科(乌鲁木齐,830001)

²新疆维吾尔自治区人民医院放疗科

通信作者:古丽波斯坦·买买提艾力, E-mail: 1183346843@qq.com

pression of miR-340-5p is abnormally low in laryngeal cancer tissues and Hep2 cells. It can be used as a potential biological target for diagnosis and treatment of laryngeal cancer by targeting STAT3 gene to negatively regulate Wnt/ β -catenin signaling pathway.

Key words miR-340-5p; laryngeal neoplasms; Hep2 cells; cell proliferation; STAT3

喉癌是目前较为常见的发生在头颈部的恶性肿瘤,其中喉鳞状细胞癌是最为典型的类型之一^[1]。根据喉癌的原发部位不同,可将其分为声门上型喉癌、声门型喉癌和声门下型喉癌^[2]。近几年来,环境污染、不健康的生活方式等因素,导致喉癌的发病率和死亡率逐年递增^[3]。目前喉癌的治疗方式有手术和保守治疗(包括放疗、诱导化疗和靶向治疗等)2种常用方法^[4],因此深入研究喉鳞状细胞癌变分子机制将为改良抗癌疗法提供新视角。

小RNA(miRNAs)分子是一种长约22nt的非编码RNA,研究表明其通过与靶基因3'-UTR互补配对从而在转录后水平上调靶mRNA表达^[5]。研究发现miRNAs可以作为原癌基因或抑癌基因调节肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡等过程,从而达到抑制肿瘤细胞增生和再次病变的作用^[6]。miR-340-5p在多种癌细胞中异常表达,表明其在多种癌症中发挥作用,但其促癌或抑癌效应似乎取决于癌症种类,如miR-340-5p在B型肝炎病毒相关的肝癌中可抑制癌细胞增殖和迁移^[7],但在甲状腺癌中表达上调并促进其病程发展^[8],其往往通过与靶基因作用调控信号通路活性从而调控多种癌基因的表达。研究表明喉鳞状细胞癌病理与多种miRNAs相关^[9],但miR-340-5p在喉癌发生发展中的作用笔者尚未见报道。

本研究旨在探究miR-340-5p表达与喉癌病理的关系,以及其如何通过与靶基因相互作用调控Wnt/ β -catenin信号通路进而影响Hep2细胞增殖及凋亡,从而为筛选喉癌潜在的诊断和治疗生物靶标提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究样本 40例喉癌组织标本均来自于2013-01—2018-01在新疆维吾尔自治区人民医院住院接受治疗的喉癌患者,均采用外科治疗,患者此前未接受放疗和化疗等任何治疗方式,喉癌样本均经过3名组织病理学家验证。男女性患者分别为22例和18例。所有标本切除后,取部分肿瘤组织,迅速放入液氮,再转入-80℃冰箱保存备用。所有采集过程及后续研究均得到知情者同意以及医学伦理委员会批准(审批号:20130214-016),且为患者签署保密协议。

1.1.2 主要试剂 喉鳞状细胞癌细胞株Hep2和正常支气管细胞株HBE(中科院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物研究所);DMEM培养

液、胎牛血清(Gibco,美国);TRIzol Reagent、Prime Script[®] RT reagent Kit with gDNA Eraser、SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II(宝生物,大连);pMIR-REPORT 荧光素酶报告载体(Applied Biosystems,美国);双荧光素酶分析试剂盒(Promega, Madison,美国);QuickChange Lighting Mutagenesis Kit(Stratagene,美国);miR-340-5p mimics/inhibitor及阴性对照的合成(吉玛公司,上海);Lipofectamine 3000(Invitrogen,美国);CCK-8(Dojindo,日本);Annexin V-FITC 细胞凋亡分析试剂盒(eBioscience,美国);兔/鼠抗人STAT3、 β -catenin、c-Myc、TCF-4、CyclinD1、ROCK1和 β -actin单克隆抗体、HRP抗兔/鼠IgG二抗(CST,美国);引物(上海生工生物工程有限公司)等。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及转染 将Hep2和HBE细胞株用DMEM培养液(10%FBS+1%青链双抗),于37℃、5% CO₂培养箱中培养,转染前1d将生长于对数期的Hep2细胞接种于96孔板中并保持细胞密度为 1×10^5 个/孔,待细胞汇合度达到40%~50%时,用Lipofectamine 3000转染试剂将20 nmol/L NC mimics和miR-340-5p mimics或者20 nmol/L NC inhibitor和miR-340-5p inhibitor转染入Hep2细胞中,同时设置对照组(加入等量DMEM培养液和脂质体试剂混合液),转染48h后,收集细胞用于后续实验。

1.2.2 qRT-PCR 利用TRIzol试剂提取组织或细胞总RNA,利用Prime Script[®] RT reagent Kit with gDNA Eraser试剂盒进行cDNA合成,反应条件为37℃孵育15 min后85℃加热5 s并于4℃保存,利用SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II进行qRT-PCR反应,反应条件为95℃ 30 s、95℃ 5 s、60℃ 30 s(40循环)后溶解曲线步骤,应用CFX-96 Real-Time PCR Detection System(伯乐,美国)进行检测,扩增结束后收集数据并用比较循环阈值法处理,miR-340-5p的引物为Bulge-Loop[™] miRNA RT-PCR引物,以U6 snRNA为miRNA定量内参, β -actin为mRNA内参,引物序列见表1。

1.2.3 荧光素酶报告基因分析 扩增STAT3的3'-UTR,此区域有潜在的miR-340-5p结合位点,将扩增产物胶回收后连接至XhoI和MluI双酶切的pMIR-REPORT 荧光素酶报告载体形成pMIR-REPORT-WT并测序鉴定;随后将测序正确的重组质粒用点突变试剂盒进行STAT3的3'-UTR

定点突变成 pMIR-REPORT-MUT, 质粒构建引物序列见表 1。将 miR-340-5p mimics 或其 NC mimics 和 pMIR-REPORT-WT 或 pMIR-REPORT-MUT 分别共转染至 Hep2 细胞内, 48 h 或 72 h 后收集细胞, 参照双荧光素酶分析试剂盒进行荧光素酶活性分析, 以海肾荧光素酶为内对照。

表 1 qRT-PCR 及质粒构建引物序列

Primer	Sequence(5'-3')
STAT3-qF	GGCCCAATGGAATCAGCTACAG
STAT3-qR	GAAGAACTGCTTGATTCTTCG
ACTB-F	AGTCCTGTGGCATCCACGAAA
ACTB-R	GTCATACTCCTGCTTGCTGA
STAT3-3' UTR-F	ATCCGCTCGAGATGGCCCAATGGAATC
STAT3-3' UTR-R	CGACGCGTGAGGTCAACTCCATGTCAAAG

1.2.4 细胞增殖分析 取各组转染 48 h 后的细胞以每孔 2×10^3 个细胞接种于含有 DMEM 和 10% FBS 培养液的 96 孔板中培养, 每隔 1 d 加入 10 μ L 的 CCK-8 试剂于 37℃ 黑暗条件下孵育 3 h, 以 450 nm 为波长测定各孔吸光值, 细胞活性以起始点进行标准化并以百分数表示。

1.2.5 细胞凋亡分析 参照细胞凋亡分析试剂盒, 对转染 48 h 后的细胞进行 Annexin V-FITC/PI 双染色, 于流式细胞仪(BD Biosciences, 美国)中分析早晚期细胞凋亡率。

1.2.6 Western Blot 分析 收集转染 72 h 后的细胞并用 RIPA 裂解提取总蛋白并定量, 取等量

60 μ g 蛋白于 SDS-PAGE 分离并电转印于 PVDF 膜上, 随后于含有 5% 脱脂牛奶的 TBST 中室温封闭 1 h 后用 STAT3、 β -catenin、c-Myc、TCF-4、CyclinD1、ROCK1 和 β -actin 一抗(1:1 000)4℃ 孵育过夜, 第 2 天用 TBST 洗膜 3 次并用 HRP 二抗(1:5 000)室温孵育 2 h, TBST 洗净后用 ECL 检测系统(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)显影条带, 并于 ImageJ 软件(National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)计算条带灰度值, 目的蛋白/ β -actin 灰度值为蛋白水平。

1.3 统计学分析

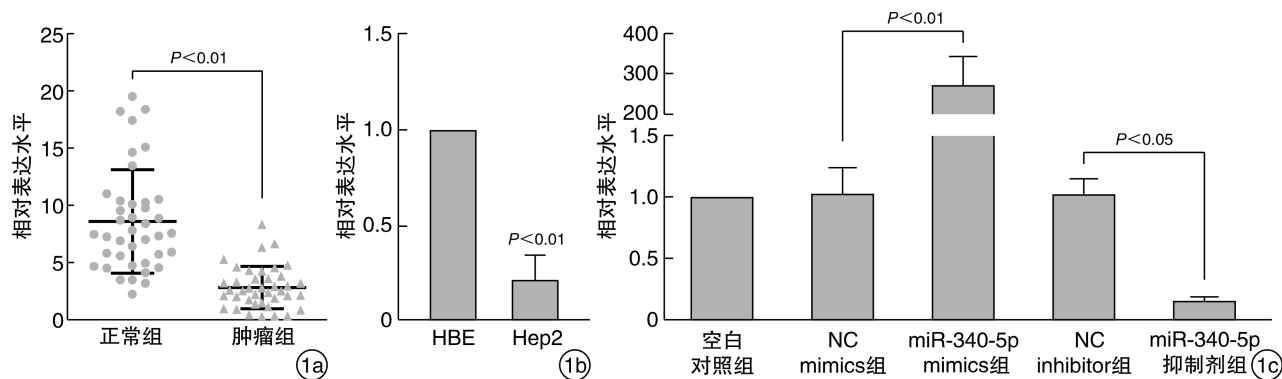
利用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 所有实验均重复 3 次且数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较利用双尾 t 值检验, 多组间进行单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-340-5p 在喉癌组织及细胞中的表达情况

通过 qRT-PCR 检测喉癌患者癌组织及癌旁组织, Hep2 及 HBE 细胞中 miR-340-5p 表达水平。结果如图 1a、b 所示; 与正常癌旁组织相比, miR-340-5p 在喉癌患者癌组织中异常显著低表达; Hep2 细胞中 miR-340-5p 表达水平显著低于 HBE 细胞。

为进一步探究 miR-340-5p 与喉癌病理机制的关系, 我们分别在 Hep2 细胞中转染 miR-340-5p mimics 与 inhibitor 及其阴性对照并通过 qRT-PCR 定量 miR-340-5p 表达, 结果如图 1c 所示: 过表达 miR-340-5p 后其水平较 NC mimics 组显著升高, 而抑制 miR-340-5p 后其水平较 NC inhibitor 组显著降低。



1a: 喉癌患者癌组织和癌旁正常组织中 miR-340-5p 水平; 1b: Hep2 细胞和 HBE 细胞中 miR-340-5p 水平; 1c: 转染 mimics/inhibitor 后的 miR-340-5p 水平。

图 1 miR-340-5p 在喉癌组织、Hep2 细胞及转染 mimics/inhibitor 后的表达水平变化

2.2 miR-340-5p 与其潜在靶基因 STAT3 的调控关系

通过 TargetScan 预测 STAT3 是 miR-340-5p 的潜在靶基因并采用 qRT-PCR 和 Western Blot

检测过表达和抑制 miR-340-5p 后 Hep2 细胞内 STAT3 mRNA 和蛋白水平。过表达 miR-340-5p 后 STAT3 mRNA 和蛋白表达量较 NC mimics 显著降低, 而抑制 miR-340-5p 表达后 STAT3 mRNA-

NA 和蛋白水平相比于 NC inhibitor 显著升高,见图 2a~c。

此外,为验证 miR-340-5p 直接与 STAT3 的 3'-UTR 结合并调控其表达,构建双荧光素酶报告载体并与 mimics 或其 NC mimics 共转染至 Hep2 细胞中分析萤火虫荧光素酶的相对活性,结果见图 2d,与 NC mimics 相比,过表达 miR-340-5p 可显著降低荧光素酶活性,而对 STAT3 3'-UTR 进行定点突变后(图 2e),这种抑制效应明显减弱,且较 NC mimics 无变化。双荧光素酶报告分析结果表明:miR-340-5p 可与其靶基因 STAT3 的 3'-UTR 互补配对而负调控其表达。

2.3 miR-340-5p 对 Hep2 细胞体外增殖的影响

通过 CCK-8 法分析 miR-340-5p mimics/inhibitor 转染 Hep2 细胞后,细胞的增殖情况,过表达 miR-340-5p 与 NC mimics 相比细胞增殖显著受到抑制,而抑制 miR-340-5p 表达相比于 NC inhibitor 可显著促进细胞增殖。见图 3。

2.4 miR-340-5p 对喉癌癌细胞凋亡的影响

通过 Annexin V/PI 双染色法检测 miR-340-5p mimics/inhibitor 转染 48 h 后 Hep2 细胞的凋亡情况,过表达 miR-340-5p 后 Hep2 早晚期凋亡率显著高于 NC mimics,而抑制 miR-340-5p 表达相比于 NC inhibitor 早晚期凋亡率显著降低,见图 4。

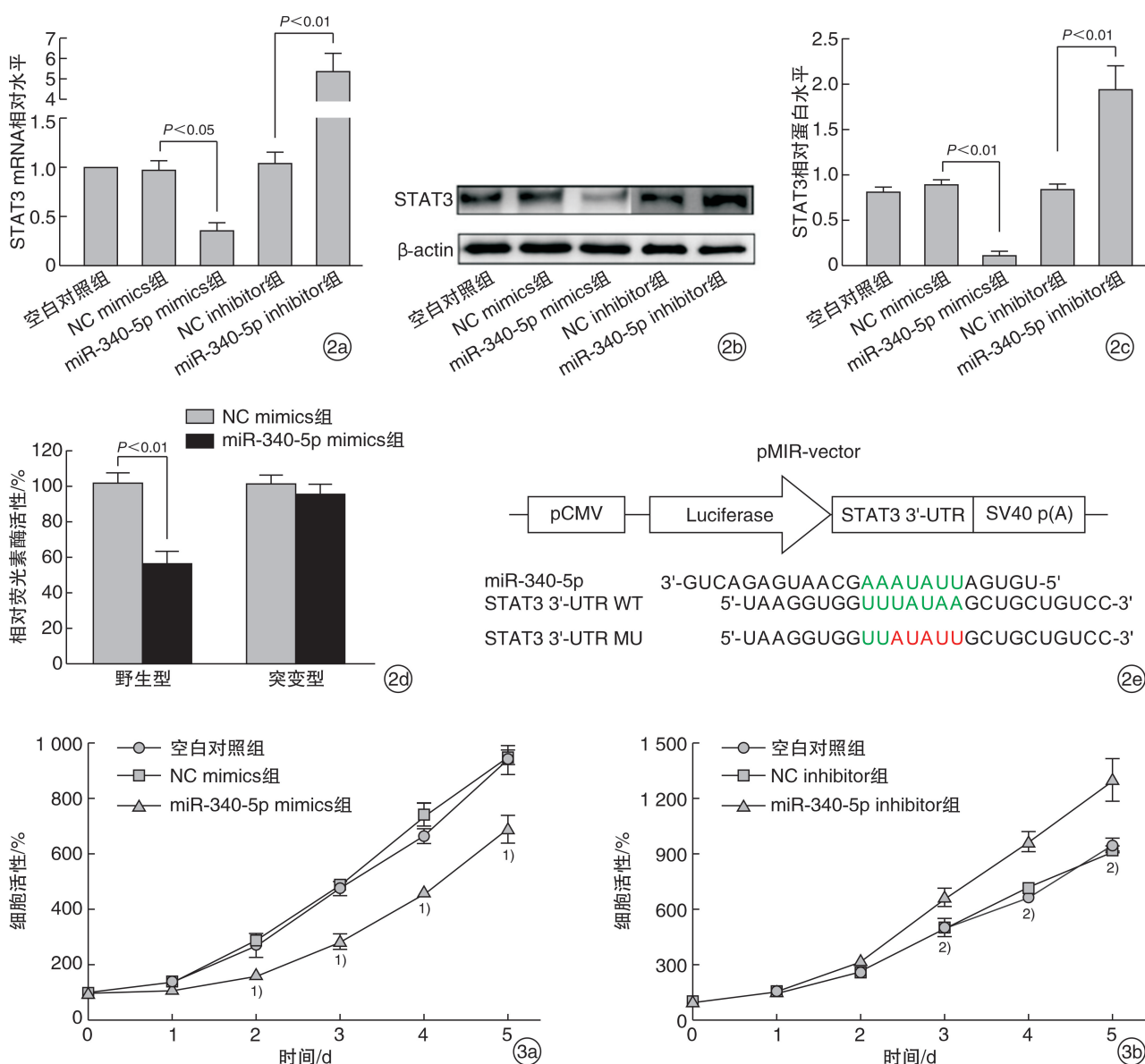


图2 miR-340-5p 调控其靶基因 STAT3 表达情况

2a:过表达和抑制 miR-340-5p 后 STAT3 mRNA 水平;2b:过表达和抑制 miR-340-5p 后 STAT3 蛋白表达水平;2c:过表达和抑制 miR-340-5p 后 STAT3 相对蛋白表达水平;2d:转染不同报告载体和 mimics 后荧光素酶相对活性;2e:双荧光素酶报告载体构建示意图;图3 过表达和抑制 miR-340-5p 对 Hep2 细胞增殖的影响 3a:过表达 miR-340-5p 后 Hep2 细胞增殖情况;3b:抑制 miR-340-5p 后 Hep2 细胞增殖情况。与 NC mimics 组比较,¹⁾ $P<0.05$;与 NC inhibitor 组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.5 miR-340-5p 调控喉癌病理分子机制

通过 Western Blot 检测 miR-340-5p mimics/inhibitor 转染后 Hep2 细胞中 Wnt/ β -catenin 相关蛋白水平,结果如图 5 所示:过表达 miR-340-5p 与 NC mimics 相比 β -catenin、c-Myc、TCF-4、Cy-

clinD1 和 ROCK1 蛋白表达均显著降低,而抑制 miR-340-5p 表达较 NC inhibitor, β -catenin、c-Myc、TCF-4、CyclinD1 和 ROCK1 蛋白水平则显著升高。

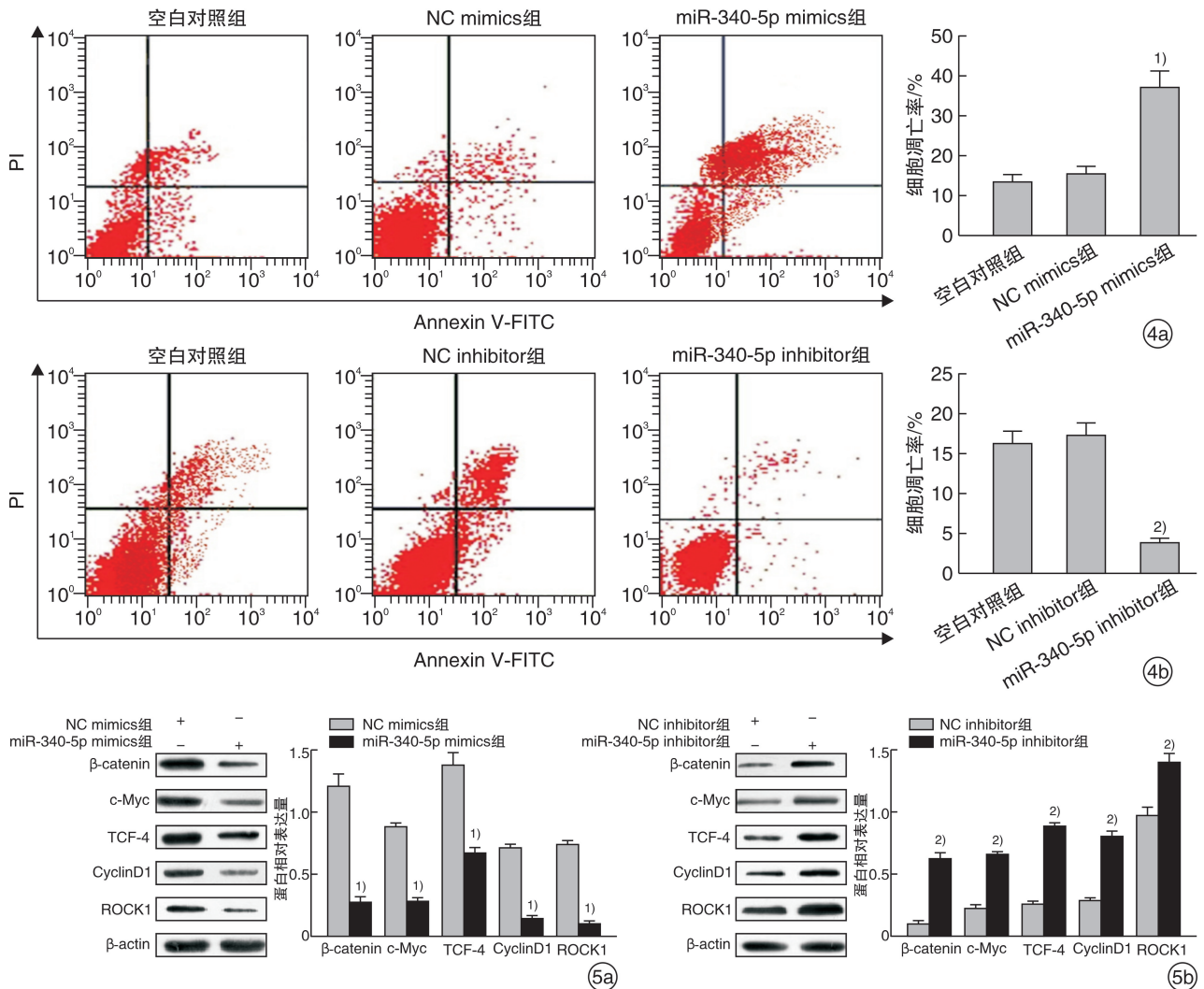


图 4 过表达和抑制 miR-340-5p 对 Hep2 细胞凋亡的影响 4a:过表达 miR-340-5p 后 Hep2 细胞凋亡情况;4b:抑制 miR-340-5p 后 Hep2 细胞凋亡情况;与 NC mimics 组比较,¹⁾ $P < 0.01$;与 NC inhibitor 组比较,²⁾ $P < 0.01$; 图 5 过表达和抑制 miR-340-5p 对 Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白水平的影响 5a:过表达 miR-340-5p 后 Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白水平变化;5b:抑制 miR-340-5p 表达后 Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白水平变化。与 NC mimics 组比较,¹⁾ $P < 0.01$;与 NC inhibitor 组比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

喉癌尤其是恶性喉鳞状细胞癌是人类头颈部最常见的肿瘤,其对放疗和化疗低敏,且预后不佳,发病率和死亡率极高,发病机制十分复杂,涉及到多种因素^[10]。实际治疗中对喉癌发生、发展分子机制进行深入研究,寻找喉癌有效治疗靶点对于喉癌诊断、治疗及预后具有重要意义。

miRNAs 与人类多种肿瘤的形成和发展密切相关,是一种新型调控分子,既可作为原癌基因又可作为抑癌基因,往往通过与靶基因结合从而实现

对癌细胞的调控^[11]。研究表明 miR-206 可抑制喉癌细胞增殖^[12],miR-29a-3p 在喉癌患者体内表达降低,并且与肿瘤分期以及淋巴结的转移有关^[13]。miR-340-5p 也是在人体内正常细胞普遍存在的小 RNA 分子,其在多种肿瘤组织中异常低表达并参与癌症进程^[14],研究发现 miR-340-5p 的过表达可显著降低 Bai3 与 DMD 蛋白表达量^[15]。STAT3 是一种癌基因并在多种癌组织中高表达,其过表达与喉癌临床分期密切相关且可能是喉癌发生进展的主要决定因素^[16],研究证实多种 miRNAs 可与

STAT3 3'-UTR 靶向结合并通过调控信号通路影响癌细胞活性^[17],其中 Wnt/ β -catenin 通路是细胞信号转导过程中重要的通路, β -catenin 胞质积累并进入核内激活下游靶基因表达从而在细胞增殖、分化及肿瘤形成中起关键作用。

本研究发现 miR-340-5p 在喉癌患者组织和细胞中异常低表达,因此 miR-340-5p 的低表达可能与喉癌致病密切相关。通过在 Hep2 细胞中上调和下调 miR-340-5p 并分析其对 Hep2 细胞体外增殖、凋亡的影响,发现过表达 miR-340-5p 可显著抑制 Hep2 细胞体外增殖并诱导其发生凋亡,因此其在喉癌病理中是一种肿瘤抑制基因;通过验证 STAT3 是否为 miR-340-5p 潜在靶基因并检测 Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白水平,发现 miR-340-5p 直接与 STAT3 3'-UTR 相互作用且上调 miR-340-5p 水平可显著降低 Hep2 细胞内 β -catenin、c-Myc、TCF-4、CyclinD1 和 ROCK1 蛋白表达,这表明 miR-340-5p 可通过与靶基因 STAT3 结合从而靶向调控 Wnt/ β -catenin 通路活性进而抑制 Hep2 细胞体外增殖并促进其凋亡。

综上所述,miR-340-5p 在喉癌 Hep2 细胞中异常低表达,其通过靶向 STAT3 基因调控 Wnt/ β -catenin 通路活性从而对喉癌细胞具有抑制效应,因此可作为以后喉癌临床诊断、治疗潜在的生物学靶标。

参考文献

- [1] Anderson ME. Update on Survival in Osteosarcoma [J]. Orthop Clin North Am, 2016, 47: 283—292.
- [2] Nystrom LM, Reimer NB, Reith JD, et al. The Treatment and Outcomes of Extraskelatal Osteosarcoma: Institutional Experience and Review of The Literature [J]. Iowa Orthop J, 2016, 36: 98—103.
- [3] Lee JA, Paik EK, Seo J, et al. Radiotherapy and gemcitabine-docetaxel chemotherapy in children and adolescents with unresectable recurrent or refractory osteosarcoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46: 138—143.
- [4] Enokida H, Yoshino H, Matsushita R, et al. The role of microRNAs in bladder cancer [J]. Investig Clin Urol, 2016, 57 Suppl 1: S60—76.
- [5] Li Z, Yu X, Shen J. Epub 2015 Oct 13. The role of miRNAs in the pheochromocytomas[J]. Tumour Biol, 2016, 37: 4235—4239.
- [6] Zhao P, Ma W, Hu Z, et al. Up-regulation of miR-340-5p promotes progression of thyroid cancer by inhibiting BMP4[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41: 1165—1172.
- [7] Zhang LL, Zhang LF, Shi Y B. miR-24 inhibited the killing effect of natural killer cells to colorectal cancer cells by downregulating Paxillin[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101: 257—263.
- [8] Wang DW, Wang YQ, Shu HS. MiR-16 inhibits pituitary adenoma cell proliferation via the suppression of ERK/MAPK signal pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22: 1241—1248.
- [9] Alvanegh AG, Edalat H, Fallah P, et al. Decreased expression of miR-20a and miR-92a in the serum from sulfur mustard-exposed patients during the chronic phase of resulting illness[J]. Inhal Toxicol, 2015, 27: 682—688.
- [10] Spina A, Sorvillo L, Chiosi E, et al. Synergistic cytotoxic effects of inorganic phosphate and chemotherapeutic drugs on human osteosarcoma cells[J]. Oncol Rep, 2013, 29: 1689—1696.
- [11] Singh R, Ramasubramanian B, Kanji S, et al. Circulating microRNAs in cancer: Hope or hype? [J]. Cancer Lett, 2016, 381: 113—121.
- [12] Long XH, Zhou YF, Peng AF, et al. Demethylation-mediated miR-129-5p up-regulation inhibits malignant phenotype of osteogenic osteosarcoma by targeting Homo sapiens valosin-containing protein (VCP) [J]. Tumour Biol, 2015, 36: 3799—3806.
- [13] Li C, Ma D, Yang J, et al. miR-202-5p inhibits the migration and invasion of osteosarcoma cells by targeting ROCK1[J]. Oncol Lett, 2018, 16: 829—834.
- [14] Li G, Li L, Sun Q, et al. MicroRNA-3200-5p Promotes Osteosarcoma Cell Invasion via Suppression of BRMS1[J]. Mol Cells, 2018, 41: 523—531.
- [15] Wozniak M, Sztiller-Sikorska M, Czyz M. Diminution of miR-340-5p levels is responsible for increased expression of ABCB5 in melanoma cells under oxygen-deprived conditions[J]. Exp Mol Pathol, 2015, 99: 707—716.
- [16] Yan J, Wang Q, Zou K, et al. Inhibition of the JAK2/STAT3 signaling pathway exerts a therapeutic effect on osteosarcoma[J]. Mol Med Rep, 2015, 12: 498—502.
- [17] Fan Y, Qian X, Zhang C. U/G SNP rs111904020 in 3' UTR of STAT3 regulated by miR-214 promotes hepatocellular carcinoma development in Chinese population[J]. Tumour Biol, 2016, 37: 14629—14635.

(收稿日期: 2019-03-14)