

miR-125a-5p 靶向调控 CDKN2B 表达抑制肝癌细胞的增殖和转移

马明¹, 马颖², 马玲³

(1. 新疆维吾尔自治区人民医院, 新疆 乌鲁木齐 830001; 2. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054; 3. 新疆维吾尔自治区胸科医院, 新疆 乌鲁木齐 830049)

摘要: [目的] 探讨 miR-125a-5p 在肝癌细胞中的表达, 及其对肝癌细胞增殖和转移的影响。[方法] 采用荧光实时定量 PCR (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 方法检测肝癌组织与癌旁组织中 miR-125a-5p 与细胞周期依赖蛋白激酶抑制因子 2B (cyclin dependent kinase inhibitor 2B, CDKN2B) 的表达水平; 通过向肝癌细胞 HepG2 细胞系中转染 miR-125a-5p mimic 和 inhibitor 干扰内源 miR-125a-5p 的表达, 同时检测其靶基因 CDKN2B 蛋白的表达变化; 采用 CCK-8 法检测各组肝癌细胞增殖能力的变化, 以及划痕实验对 HepG2 细胞迁移能力进行评估。[结果] 在肝癌患者中, 肝癌组织中 miR-125a-5p 的表达水平 (2.16 ± 0.37) 显著高于癌旁组织 (1.28 ± 0.21), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 肝癌组织中 CDKN2B 的表达水平 (0.87 ± 0.15) 显著低于癌旁组织 (1.56 ± 0.28), 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在 32 例肝癌患者肝癌组织中, CDKN2B 表达水平与 miR-125a-5p 表达呈显著负相关 ($r = -0.168, P < 0.05$); HepG2 细胞体外转染实验结果发现, 降低细胞内源 miR-125a-5p 的表达时, CDKN2B 表达水平显著升高, 细胞的增殖活性以及转移能力会被抑制; 而上调细胞内源 miR-125a-5p 的表达时, CDKN2B 表达水平显著下降, 细胞的增殖活性与转移能力显著提高, 相比于对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。[结论] miR-125a-5p 在肝癌组织中高表达, 其可能靶向调控 CDKN2B 的表达抑制肝癌细胞的增殖活性与转移能力, 在肝癌的发生发展过程中起着重要的生理功能。

关键词: 肝肿瘤; miR-125a-5p; CDKN2B

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)02-0112-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.02.B007

Regulates CDKN2B Expression to Inhibit Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma Cells

MA Ming¹, MA Ying², MA Ling³

(1. People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China; 2. First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 3. Thoracic Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830049, China)

Abstract: [Objective] To investigate the effect of miR-125a-5p on proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells and its relation with CDKN2B expression. [Methods] The expression levels of miR-125a-5p and CDKN2B in hepatocellular carcinoma tissues and adjacent tissues were detected by qRT-PCR. Mimic and inhibitor interfere with the expression of endogenous microRNAs-125a-5p were performed by transfecting microRNAs into hepatocellular carcinoma HepG2 cells, then the expression of CDKN2B protein was detected. The proliferation of hepatoma cells was detected by CCK-8. Scratch test was used to evaluate the migration ability of HepG2 cells. [Results] In patients with hepatocellular carcinoma, the expression level of microRNA-125a-5p in cancer tissues (2.16 ± 0.37) was significantly higher than that in adjacent tissues (1.28 ± 0.21) ($P < 0.05$), and the expression level of CDKN2B in cancer tissues (0.87 ± 0.15) was significantly lower than that in adjacent tissues (1.56 ± 0.28) ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression of CDKN2B was negatively correlated with the expression of miR-125a-5p ($r = -0.168, P < 0.05$). The results of in vitro transfection of HepG2 cells showed that the expression of CDKN2B increased significantly when the expression of endogenous microRNAs-125a-5p was inhibited, and the proliferation and migration ability of HepG2 cells were inhibited. When the expression of endogenous microRNAs-125a-5p was up-regulated, the expression of CDKN2B decreased significantly, and the proliferation and migration ability of HepG2 cells increased significantly ($P < 0.05$). [Conclusion] The miR-125a-5p is highly expressed in HCC tissues, which may promote the proliferation and metastasis of HCC cells through regulation of CDKN2B expression.

Subject words: liver cancer; miR-125a-5p; CDKN2B

基金项目: 中国新疆维吾尔自治区自然科学基金(2018D03011)

通信作者: 马明, 主治医师, 硕士; 新疆维吾尔自治区人民医院肝胆外科, 新疆乌鲁木齐市天山区延安路 106 号(830049); E-mail: 115173245@qq.com

收稿日期: 2019-02-21; **修回日期:** 2019-04-29

肝癌患者通常会出现肝区疼痛、恶心呕吐等主要临床表现,并往往伴随着较差的预后^[1-2]。而随着肝移植技术的逐渐成熟,其已成为治疗晚期原发性肝癌的有效手段,但术后肿瘤的复发及转移是限制肝癌肝移植发展的关键问题^[3]。目前治疗肝移植术后肿瘤复发的主要方法包括手术切除、介入化疗栓塞、射频消融等手段,但以上方式的疗效仍有待进一步确认,特别是对于肝功良好而存在远处转移的肝癌患者,以上方案的临床效果均不理想^[4]。因此提早诊断、及时治疗是降低肝癌死亡率以及改善肝癌患者生活质量的关键。微小RNA(miRNAs)是一种小的非编码RNA,长度20~22个核苷酸,作为一种新的基因表达调节物,它能通过与目的mRNA结合,从而引起目的mRNA的降解或抑制目的mRNA的翻译^[5]。miRNAs在体内参与多种生物过程的信号通路调控,如细胞增殖、凋亡、应激及脂肪代谢,在肿瘤发生发展中起重要作用^[6]。miR-125a-5p在多种恶性肿瘤组织中检测到表达上调,如宫颈癌、胰腺癌以及肺癌等,在癌症的发生发展以及预后过程中发挥重要作用^[7-9]。但是国内关于miR-125a-5p在肝癌增殖与转移中的作用研究鲜有报道。本研究拟通过荧光定量PCR的方法检测肝癌组织中miR-125a-5p表达变化,同时利用体外细胞学实验进一步探讨miR-125a-5p对肝癌侵袭与转移过程中影响,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集2015年9月至2016年9月我院肿瘤科就诊的32例患者的肝癌组织切片和癌旁组织切片(距癌组织3~4cm处)。参与研究的患者均已签署知情同意书,获得我院临床研究医学伦理委员会的审批。入组标准:(1)手术前未进行放疗、化疗以及免疫治疗;(2)原发性肝癌;(3)无其他恶性肿瘤或其他系统性疾病。排除标准:(1)服用抗肿瘤药物或进行放疗等治疗的患者;(2)并发其他恶性肿瘤的患者。肝癌HepG2细胞株购自中国科学院上海细胞库。

1.2 细胞培养与转染

细胞复苏:取出冻存肝癌HepG2细胞,迅速放置于37℃水浴锅中融化,然后4℃低速(300r/min)离心3min,弃上清,加入1ml含有10% FBS的RPMI-1640

培养液将细胞重悬,然后置于培养皿中,放入含有5% CO₂的37℃培养箱进行培养,当生长至合适的细胞密度(70%~80%)时,对其进行传代培养。

细胞转染:其中miR-125a-5p mimic以及inhibitor均在生工生物进行合成,细胞转染严格按照Invitrogen公司的Lipofectamine® 2000 Transfection Reagent说明书进行操作,阴性对照组不进行转染操作。

1.3 癌细胞系全RNA抽提

对转染24h后的HepG2细胞经0.25%的胰酶进行消化,收集消化后的细胞悬液于15ml离心管中;进行4℃低速(1000r/min)离心2min,弃上清,置于冰上;加入1ml Trizol裂解液,重悬并混匀细胞,置于冰上;向Trizol裂解液中加入200μl氯仿,剧烈震荡细胞悬液,室温放置5~10min,然后采用4℃,12 000r/min离心15min;取离心之后的上层水相,于RNase-free的1.5ml离心管中,加入等体积异丙醇,充分震荡混匀后,于冰上放置30~40min;取出离心管,然后再4℃,12 000r/min离心15min,得到RNA沉淀;采用500μl,75%的酒精对RNA沉淀进行两次洗涤,而后风干;加入50 μl RNase-free的水,室温溶解RNA;采用NanoDrop对总抽提的RNA进行浓度测定,而后置于-20℃备用。

1.4 miRNA的反转录与定量PCR检测

按照ABI公司的TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription kit试剂盒操作说明书,对抽提的RNA进行体外反转录实验,得到cDNA产物;反应条件为:16℃,孵育30min,42℃孵育30min,85℃加热5min,4℃保存。以得到的cDNA为模版,进行荧光定量PCR,采用TaqMan® Universal PCR Master Mix 20μl反应体系,在罗氏LightCycler480仪器上操作,以U6作为表达检测的内参,ΔCT表示miR-125a-5p的相对表达,其中 $\Delta CT = CT_{miR-125a-5p} - CT_{U6}$;反应条件为:95℃,预变性10min;95℃ 15s,60℃ 30s,70℃ 30s进行40个循环的扩增;以同样的方法检测CDKN2B在RNA水平的表达,PCR扩增引物见Table 1。

1.5 CCK8检测细胞增殖活力

采用CCK8方法检测HepG2细胞增殖能力,将转染24h后的HepG2细胞分别以 5×10^3 细胞/孔接种于96孔板中,每孔中分别加入10μl CCK8溶液,并于在37℃ 5% CO₂的培养箱中孵育,当细胞生长到24h、48h和72h时,使用酶标读数仪检测细胞在450nm处的吸光度值。

1.6 细胞划痕实验

取各转染组 HepG2 细胞 10^6 个接种至 6 孔板中,置于 37°C 、5% CO_2 培养箱过夜培养直至细胞密度达到 90% 以上;采用无菌枪头在培养皿中均匀的进行划痕,然后采用 $1\times\text{PBS}$ 对细胞洗涤 3 次,加入培养基后显微镜下拍照,即为 0h 时细胞迁移情况;继续置于 37°C 、5% CO_2 培养箱进行培养,24h 后显微镜下拍照,记录两次拍照之间的划痕距离,以反映各组肝癌细胞的迁移能力。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,其中计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-125a-5p 与 CDKN2B 在肝癌组织中的表达

以 U6 为内参,通过 qRT-PCR 检测肝癌组织和癌旁组织切片中 miR-125a-5p 的相对表达量发现,癌旁组织中其相对表达量为 1.28 ± 0.21 ,而肝癌组织中其相对表达量为 2.16 ± 0.37 ,显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$);癌旁组织中 CDKN2B 的相对表达量为 1.56 ± 0.28 ,肝癌组织中其相对表达量为 0.87 ± 0.15 ,显著低于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)(见 Table 2)。进一步对 32 例肝癌患者癌组织中 miR-125a-5p 与 CDKN2B 相对表达量进行分析发现,miR-125a-5p 与 CDKN2B 的表达呈负相关($r=-0.168, P<0.05$)。见 Figure 1。

2.2 各组 HepG2 细胞中 miR-125a-5p 与 CDKN2B 表达比较

通过定量 PCR 检测各转染组细胞中 miR-125a-5p 的相对表达量发现,在 miR-125a-5p mimic 组中 miR-125a-5p 的表达显著升高,平均为 $4.57\pm 0.64\Delta\text{CT}$,而 miR-125a-5p inhibitor 组中 miR-125a-5p 的表达

Table 1 Primer sequence information

Gene	Primer sequence(5'-3')	Annealing temperature
miR-125a-5p	Upstream primers	TGGTTTACCCTATGGTAG
	Downstream primers	TGCAGGGTCCGAGGT
U6	Upstream primers	GGGTGCTCGCTTCGGC
	Downstream primers	TGGTGTCTGGAGTCG
CDKN2B	Upstream primers	GGAAGTTAGGAGCTC
	Downstream primers	CTGGAAGTGTTCGGATG

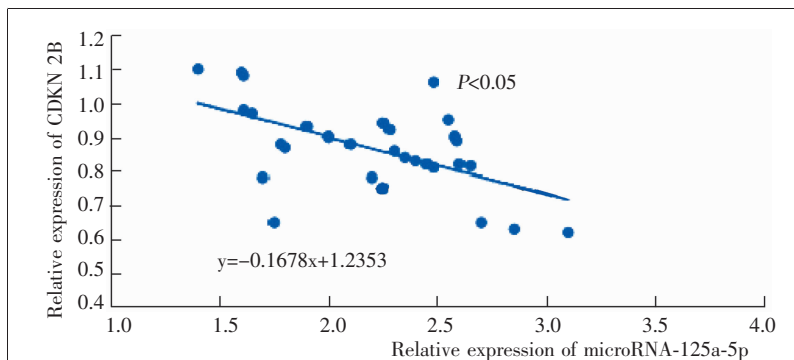


Figure 1 The correlation between the expression of miR-125a-5p and CDKN2B in hepatocellular carcinoma

Table 2 Detection of the expression of miR-125a-5p in different cervical tissues

Groups	N	Relative expression of miR-125a-5p	Relative expression of CDKN2B
Liver cancer tissue	32	2.16 ± 0.37	0.87 ± 0.15
Paracancerous tissue	32	1.28 ± 0.21	1.56 ± 0.28
t	—	5.71	12.29
P	—	<0.001	<0.001

Table 3 Comparison of the expression of miR-125a-5p in each group of cells

Groups	n	Relative expression of microRNA-125a-5p	Relative expression of CDKN2B
miR-125a-5p mimic group	6	1.82 ± 0.69^a	0.72 ± 0.14^a
miR-125a-5p inhibitor group	6	0.42 ± 0.12^a	1.94 ± 0.52^a
Negative control group	6	0.86 ± 0.38	1.13 ± 0.48
F	—	12.62	13.33
P	—	0.001	0.001

Note: a, compared with negative control group, $P<0.05$

显著降低,平均为 $1.48\pm 0.32\Delta\text{CT}$,与阴性对照组比较差异均有统计学意义($F=12.62, P=0.001; F=13.33, P=0.001$)。见 Table 3。

2.3 miR-125a-5p 对 HepG2 细胞增殖活性的影响

转染 24h、48h、72h 后检测各组细胞 OD450nm 吸光值发现,miR-125a-5p inhibitor 组的增殖率在转染 24h 后显著下降,与阴性对照组比较差异有统计学意义($t=2.887, P=0.016$),并且在 48h、72h 后增殖率均低于阴性对照组,差异有统计学意义($t=3.443, P=$

0.006; $t=4.077$, $P=0.002$); 而 miR-125a-5p mimic 组的增殖率在转染 24h 后显著升高, 与阴性对照组差异有统计学意义 ($t=2.939$, $P=0.015$), 且在 48h、72h 后增殖率也高于阴性对照组, 差异有统计学意义 ($t=4.271$, $P=0.002$; $t=3.067$, $P=0.01$)。见 Figure 2。

2.4 miR-125a-5p 对 HepG2 细胞迁移能力的影响

细胞划痕实验结果显示, miR-125a-5p inhibitor 组 HepG2 细胞迁移距离平均为 $62.7 \pm 5.7 \mu\text{m}$, 相比于阴性对照组 HepG2 细胞迁移平均距离为 $94.3 \pm 10.8 \mu\text{m}$, 差异有统计学意义 ($t=6.338$, $P<0.05$); 而 miR-125a-5p mimic 组 HepG2 细胞迁移距离平均为 $158.6 \pm 15.6 \mu\text{m}$, 显著高于阴性对照组, 差异有统计学意义 ($t=8.301$, $P<0.05$)。见 Figure 3。

3 讨论

目前普遍认为细胞的恶性增殖是癌症发生的必要环节, 近年来对肝癌的研究发现, miRNA 通过其对关键基因表达的调控, 如 p53, 在癌细胞的增殖、迁移、侵袭以及凋亡过程中起着重要作用^[10-11]。在肝癌细胞中表达上调的 miRNA 包括 miRNA-183、miRNA-21、miRNA-221 等, 在肝癌细胞中表达下调的 miRNA 有 miRNA-122、miRNA-145 以及 miRNA-26a 等, 其表达水平不尽相同, 作用机制也是各有特色^[11-12]。

Spence 等^[13]对肝癌患者的研究发现, miR-122 在正常肝组织中表达水平较高, 占全部 miRNAs 表达量的 70%, 而其表达的下调与癌症的发生发展密切相关, 其在肝癌细胞中的下调会导致其靶基因如肝细胞核因子 3A (hepatocyte nuclear factor 3A, HNF3A) 与肝细胞核因子 1A (hepatocyte nuclear factor 1A, HNF1A) 的表达升高, 而 HNF3A 与 HNF1A 均是肝细胞细胞周期重要的调控蛋白, 从而导致细胞周期紊乱, 引发癌症的发生; Li 等^[14]在体外对 HepG2 与 Hep3B 细胞的研究发现, 当抑制细胞内源 miR-21 与 miR-183 的表达时, 肝癌细胞的增殖能力以及侵袭活力明显降低, 而细胞凋亡率则显著升高;

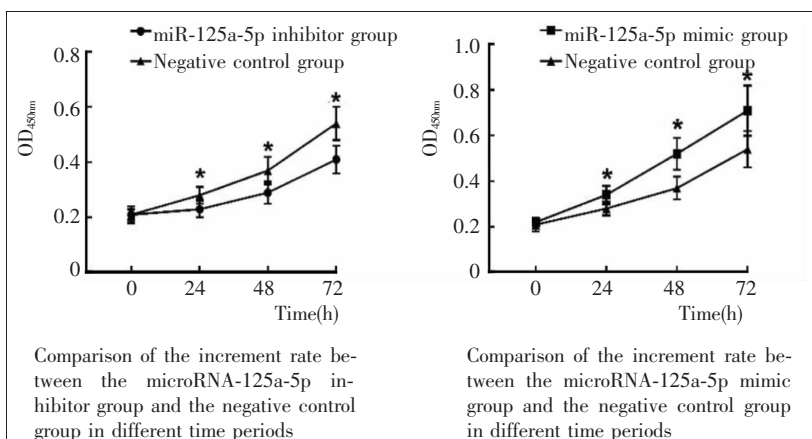


Figure 2 The effect of miR-125a-5p on the proliferation activity of HepG2 cells (* $P<0.05$)

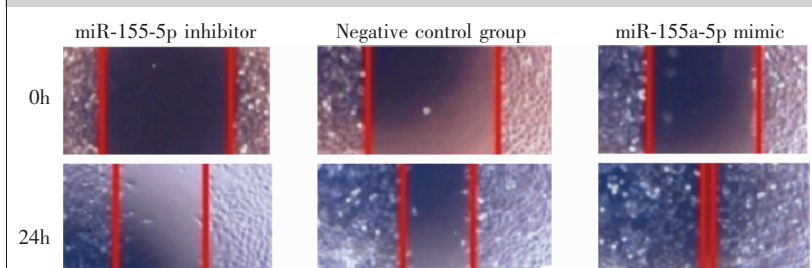


Figure 3 Comparison of cell migration ability in different groups (x200)

进一步研究其靶基因发现, miR-21 与 miR-183 作用共同的靶基因细胞因子信号转导抑制物 6 (suppressor of cytokine signaling 6, SOCS6) 与凋亡蛋白 3/7 (caspase 3/7), 通过上调 SOCS6 的表达, 抑制 caspase 3/7 的表达, 提高细胞的增殖与侵袭能力, 抑制细胞的凋亡, 从而促进肝癌的发生; Huang 等^[15]对 HepG2 细胞系的研究发现, 当提高细胞内源 miR-122 的表达水平时, 细胞中 caspase 9/3 蛋白的表达水平明显提高, 同时细胞凋亡率显著提高; 进一步对 miR-122 靶基因进行分析发现, 其可能是通过抑制内源 Bcl-w 蛋白的表达实现对细胞凋亡的调控, 表明在肝癌细胞中 miR-122 的表达上调, 可抑制内源 Bcl-w 蛋白表达从而调控肝癌细胞的凋亡过程, 在肝癌的发生发展中起着重要作用; Gao 等^[16]通过在细胞学水平的研究也表明, miR-145 在细胞内的表达上调可明显抑制肝癌细胞的增殖; 进一步的分析发现, 其可能是通过负调控 CUL5 蛋白的表达在肝癌发生中起作用。此外还有研究发现, 联合各患者多个 miRNAs 的表达, 可对肝癌的发生发展进行诊断。Fornari 等^[17]报道称联合患者血清中的 miR-939、miR-595、miR-519d 以及 miR-494 的表达, 可对肝硬

化患者是否发生肝癌进行诊断;Wang 等^[18]研究表明 miR-200 家族或可作为肝癌患者血清中的标志物;贾等^[9]在对胰腺癌细胞中对 miR-125a-5p 的表达进行研究发现,miR-125a-5p 在癌细胞中的表达水平显著高于癌旁组织,而下调 miR-125a-5p 在胰腺癌细胞系 Panc-1 中的表达,血细胞的生长增殖会明显被抑制;进一步通过流式细胞仪对细胞的凋亡情况进行检测发现,下调胰腺癌细胞系 Panc-1 内源 miR-125a-5p 表达,癌细胞的凋亡率显著提高,集聚能力明显下降,表明 miR-125a-5p 在胰腺癌的发生发展中起着癌基因的作用。

本研究在肝癌细胞中对 miR-125a-5p 及其靶基因的表达研究发现,其在肝癌患者癌组织中表达明显上调,相比于癌旁组织差异有统计学意义;而在肝癌组织中 CDKN2B 的表达水平显著下降,相比于癌旁组织差异有统计学意义;Pearson 相关性分析显示,在 32 例肝癌患者肝癌组织中,CDKN2B 的表达水平与 miR-125a-5p 表达呈负相关($r=-0.510, P<0.05$),进一步证实了 miR-125a-5p 对 CDKN2B 的靶向调控作用。有研究表明 CDKN2B 的表达增高,可导致多种肿瘤细胞的迁移和侵袭能力减弱;我们的研究表明在肝癌细胞中 miR-125a-5p 表达上调,通过靶向调控 CDKN2B 的表达,抑制其在肿瘤细胞中的表达,推测其可能与肿瘤的增殖和迁移能力,进而通过 CCK8 法以及细胞划痕实验对各组肝癌细胞的增殖活力和迁移能力进行检测。CCK8 检测不同组肝癌细胞的增殖活力发现,在肝癌细胞中上调 miR-125a-5p 的表达,细胞的增殖活力以及迁移能力明显提高,相比于阴性对照组,差异有统计学意义;而当下调细胞内源 miR-125a-5p 的表达,肝癌细胞的增殖活力以及迁移能力明显被抑制,相比于阴性对照组,差异有统计学意义;表明 miR-125a-5p 通过靶向调控 CDKN2B 的表达,在肿瘤的增殖和迁移过程中发挥重要作用。

综上所述,肝癌癌细胞中 miR-125a-5p 表达明显上调,而 CDKN2B 的表达被抑制;在肝癌细胞系中的研究进一步证实,miR-125a-5p 通过靶向调控癌细胞中 CDKN2B 的表达,促进肝癌细胞的增殖和迁移,与肿瘤的发生发展密切相关。

参考文献:

- [1] Wei MR, Peng XB, Liang ZH, et al. Global epidemic of hepatocellular carcinoma [J]. China Cancer, 2015, 24(8):

- 621-630.[魏矿荣,彭侠彪,梁智恒,等.全球肝癌流行概况[J].中国肿瘤,2015,24(8):621-630.]
- [2] Cowan AJ, Stevenson PA, Gooley TA, et al. Results of a phase III study of fenretinide and rituximab for patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma [J]. Haematology, 2017, 176(4):583-590.
- [3] Weng L, He Z, Li X, et al. Ampelopsin attenuates lipopolysaccharide induced inflammatory response through the inhibition of the NF- κ B and JAK2/STAT3 signaling pathways in microglia [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 44(10):1-8.
- [4] Peng X, Chen K, Chen J, et al. Aflatoxin B1 affects apoptosis and expression of Bax, Bcl-2, and Caspase-3 in thymus and bursa of fabricius in broiler chickens [J]. Environ Toxicol, 2016, 31(9):1113-1120.
- [5] Farazi TA, Spitzer JJ, Morozov P, et al. miRNAs in human cancer [J]. J Pathol, 2015, 223(2):102-115.
- [6] Baer C, Claus R, Plass C, et al. Genome-wide epigenetic regulation of miRNAs in cancer [J]. Cancer Res, 2013, 73(2):473-477.
- [7] Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms [J]. Cancer Biol Med, 2016, 13(1):120-135.
- [8] Hou TH, Qiu YM, Zhai ZG. Study on the proliferation, apoptosis and invasion of lung cancer cells by miR-125a [J]. Chinese Journal of Endemic Disease Control, 2016, 31(12):1388-1399.[侯太辉,邱亚梅,翟宗岗.miR-125a 对肺癌细胞增殖、凋亡及侵袭能力的研究[J].中国地方病防治杂志,2016,31(12):1388-1399.]
- [9] Jia CW, Sun Y, Zhang TT, et al. Effects of microRNA-125a-5p on proliferation, apoptosis and cell cycle of pancreatic cancer cells [J]. Journal of Chinese Academy of Medical Sciences, 2016, 38(4):415-421.[贾丛伟,孙洋,张婷婷,等.miR-125a-5p 对胰腺癌细胞增殖、凋亡和细胞周期的影响 [J].中国医学科学院学报,2016,38(4):415-421.]
- [10] Zhang CY, Zhang FC, Ma J, et al. MicroRNA and hepatocellular carcinoma [J]. Basic Medicine and Clinic, 2016, 36(10):1429-1432.[张春艳,张富春,马纪,等.microRNA 与肝癌 [J].基础医学与临床,2016,36(10):1429-1432.]
- [11] Hou J, Cao XT. MicroRNA and diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: new opportunities and challenges [J]. Chinese Journal of Oncology Biotherapy, 2015, 22(1):1-7.[侯晋,曹雪涛. MicroRNA 与肝癌诊治:新的机遇和挑战 [J].中国肿瘤生物治疗杂志,2015,22(1):1-7.]
- [12] Knittle G, Liedgens P, Korovkina D, et al. Rewired NF κ B signaling as a potentially actionable feature of activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma [J]. Haematology, 2016, 97(6):499-510.
- [13] Spence T, Bruce J, Yip KW, et al. MicroRNAs in nasopharyngeal carcinoma [J]. Chin Clin Oncol, 2016, 5(2):17.
- [14] Li ZB, Li ZZ, Li L, et al. MiR-21 and miR-183 can simultaneously target SOCS6 and modulate growth and invasion of hepatocellular carcinoma (HCC) cells [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(17):3208-3217.
- [15] Huang H, Zhu Y, Li S. MicroRNA-122 mimic transfection contributes to apoptosis in HepG2 cells [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5):6918-6927.
- [16] Gao F, Sun X, Wang L, et al. Downregulation of microRNA-145 caused by hepatitis B virus X protein promotes expression of CUL5 and contributes to pathogenesis of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(4):1547-1559.
- [17] Fornari F, Ferracin M, Trerā D, et al. Circulating microRNAs, miR-939, miR-595, miR-519d and miR-494, identify cirrhotic patients with HCC [J]. PLoS One, 2015, 10(10):e0141448.
- [18] Wang C, Li D, Zhang S, et al. MicroRNA-125a-5p induces mouse granulosa cell apoptosis by targeting signal transducer and activator of transcription 3 [J]. Menopause, 2016, 23(1):100-107.