

MiR-1271 靶向 ZEB1 抑制甲状腺乳头状癌细胞增殖和转移

邵小华,冯联忠,章波,张斌忠,李斌,王胤达

(嘉兴市第二医院,浙江嘉兴 314000)

摘要: [目的] 探讨 miR-1271 对甲状腺乳头状癌细胞增殖和转移的影响及其作用机制。[方法] 收集 20 例手术切除甲状腺乳头状癌患者的癌组织和对应的癌旁组织标本。采用 RT-qPCR 检测组织和细胞系中 miR-1271 和 ZEB1 的表达水平;CCK-8 检测 K1 细胞增殖活力;Transwell 检测 K1 细胞侵袭和迁移能力;Western blot 检测蛋白的表达水平;双荧光素酶报告基因验证 miR-1271 与 ZEB1 的靶向关系。[结果] miR-1271 在甲状腺乳头状癌组织中的表达水平低于癌旁组织组织 (1.175 ± 0.534 vs 3.918 ± 0.512 , $P < 0.001$)。与人甲状腺滤泡上皮正常细胞 (0.985 ± 0.062) 相比,miR-1271 在癌细胞系 (TPC-1: 0.752 ± 0.052 , K1: 0.318 ± 0.042 , BCPAP: 0.584 ± 0.045) 中的表达水平明显下调 (P 均 < 0.05),且在 K1 细胞中表达最低 ($P = 0.016$)。双荧光素酶报告基因结果显示,miR-1271 通过结合 ZEB1 基因的 3'UTR,进而抑制其表达水平。过表达 ZEB1 可明显缓解 miR-1271 对 K1 细胞增殖和转移的抑制作用。[结论] miR-1271 通过靶向下调 ZEB1 的表达,进而抑制 K1 细胞增殖、侵袭、迁移和 EMT。

关键词: 甲状腺乳头状癌;miR-1271;ZEB1;增殖;转移

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)10-0879-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.10.B006

MiR-1271 Targets ZEB1 to Inhibit the Proliferation and Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma Cells

TAI Xiao-hua, FENG Lian-zhong, ZHANG Bo, ZHANG Bin-zhong, LI Bin, WANG Yin-da
(Jiaxing Second Hospital, Jiaxing 314000, China)

Abstract: [Objective] To explore the effect of miR-1271 on the proliferation and metastasis of papillary thyroid carcinoma cells and its underlying mechanism. [Methods] Twenty samples of cancer tissue and corresponding pericancerous tissues were collected from patients with papillary thyroid carcinoma at the Jiaxing Second Hospital from February 2016 to August 2018. RT-qPCR was used to detect the expression level of miR-1271 and ZEB1 in clinical samples and papillary thyroid carcinoma cell lines TPC-1, K1, BCPAP and normal human thyroid follicular epithelial Nthy-ori3-1 cells. The proliferation, invasion, and migration capacity of K1 cells were examined using CCK-8 assay and Transwell assay. Western blot was performed to measure protein level. Dual-luciferase reporter gene assay was applied to verify the interaction between miR-1271 and ZEB1 in papillary thyroid carcinoma. [Results] Expression of miR-1271 in the papillary thyroid carcinoma tissues was higher than that in the corresponding pericancerous tissues (1.175 ± 0.534 vs 3.918 ± 0.512 , $P < 0.001$). Compared with Nthy-ori3-1 cells (0.985 ± 0.062), the expression of miR-1271 was down-regulated in papillary thyroid carcinoma cell lines (TPC-1: 0.752 ± 0.052 , K1: 0.318 ± 0.042 , BCPAP: 0.584 ± 0.045 , all $P < 0.05$). Overexpression of miR-1271 significantly suppressed the proliferation, invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition (EMT). Dual-luciferase reporter gene assay results showed that miR-1271 decreased the expression of ZEB1 by binding to its 3'-untranslated region (UTR). Upregulation of ZEB1 attenuated the inhibitory effect of miR-1271 on the proliferation and metastasis of K1 cells. [Conclusion] miR-1271 can inhibit the proliferation, invasion, migration and EMT in papillary thyroid carcinoma cells by down-regulation of ZEB1 expression.

Subject words: papillary thyroid carcinoma; miR-1271; ZEB1; proliferation; metastasis

甲状腺乳头状癌是常见的内分泌系统肿瘤,约

占甲状腺癌的 80%^[1]。临床研究表明,甲状腺乳头状癌生长缓慢,手术治疗疗效较好;但是其易复发且容易发生局部和远端转移,造成患者预后及生存期短^[2-3]。为此,探讨调控甲状腺乳头状癌增殖和转移

通信作者: 冯联忠,主任医师,硕士生导师,本科;嘉兴市第二医院肿瘤外科,浙江省嘉兴市南湖区环城北路 1518 号 (314000);
E-mail: 334555607@qq.com

收稿日期: 2019-11-12; 修回日期: 2020-02-25

的相关分子以及作用机制是临床上亟待解决的问题。近年来,微小 RNA(miRNA)被证实多种肿瘤中异常表达,且参与调控肿瘤细胞恶性生物学行为^[4-5]。例如,miR-1271 作为抑癌基因,在乳腺癌^[6]、胃癌^[7]和前列腺癌^[8]等肿瘤中低表达,且过表达 miR-1271 可抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移和上皮间质转化(EMT)^[9-10]。锌指 E 盒结合同源框 1(ZEB1)基因作为 miR-1271 的潜在靶基因之一,其通过促进包括甲状腺癌在内的多种恶性肿瘤细胞增殖和转移,介导肿瘤的进一步恶化^[11-12]。但 miR-1271 通过调控 ZEB1 介导甲状腺乳头状癌细胞增殖和转移尚少见相关文献报道。因此,本研究通过检测 miR-1271 和 ZEB1 在甲状腺乳头状腺癌组织和细胞系中的表达水平,并分析 miR-1271/ZEB1 分子轴对甲状腺乳头状腺癌细胞增殖、侵袭、迁移和 EMT 的影响,以期为提高临床上甲状腺乳头状癌的精准治疗提供实验依据。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 一般资料

收集 2016 年 2 月至 2018 年 8 月就诊于嘉兴市第二医院肿瘤外科经手术切除的 20 例甲状腺乳头状腺癌组织和配对的癌旁组织(距离肿瘤 ≥ 1 cm),然后立即将新鲜组织样本储存于 -80°C 冰箱。入选标准:经超声、喉镜、甲状腺扫描、肿瘤标志物以及病理学检查确诊为甲状腺乳头状腺癌;术前未经放疗和化疗以及免疫治疗;患者没有其他类型的重大疾病。排除标准:患者不愿意接受治疗;之前经过放化疗等其他方式治疗;患有非甲状腺乳头状腺癌的其他类型疾病。手术前均告知患者并签署知情同意书。

1.1.2 细胞和主要试剂

人甲状腺乳头状腺癌细胞系(TPC-1、K1、BC-PAP)以及人甲状腺滤泡上皮正常细胞 Nthy-ori3-1 均购于中国科学院生物化学与细胞生物学研究所;细胞培养基 DMEM、胰蛋白酶和胎牛血清均购于美国 Gibco 公司;青霉素和链霉素均购自碧云天生物技术有限公司;miR-1271 mimic,pcDNA3.1-ZEB1 质粒以及阴性对照均由上海吉马公司合成;Trizol 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司;LipofectamineTM3000 和逆转录试剂盒购自日本 TaKaRa 公司;CCK-8 试

剂盒购自日本 Dojindo 公司;Transwell 小室和 Matrigel 均购自美国康宁公司;兔抗人 ZEB1、 β -actin 单克隆抗体和辣根过氧化物酶(HRP)山羊抗鼠 IgG 均购自美国 Cell signaling Technology 公司;BCA 蛋白定量试剂盒购自美国 Thermo 公司;双荧光素酶报告基因试剂盒购自 Promega 公司。

1.2 方 法

1.2.1 细胞培养和转染

采用含有 10% 的胎牛血清和双抗(100U/ml 青霉素和 100 $\mu\text{g/ml}$ 链霉素)的 DMEM 培养人甲状腺乳头状腺癌细胞系和人甲状腺滤泡上皮正常细胞,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的培养箱中培养。待 K1 细胞生长密度达到 80% 时,采用胰酶消化细胞,并将收集到的细胞于 2×10^5 个/孔的浓度接种到 6 孔板中,同时随机将 K1 细胞分为 3 组:过表达 miR-1271 组(miR-mimic)、过表达 ZEB1 组(ZEB1)、同时过表达 ZEB1+miR-1271 (ZEB1+miR-mimic) 以及阴性对照组。转染时严格参照 LipofectamineTM 3000 试剂说明书进行操作,并将上述载体转染于细胞中,并继续培养 6h 后,更换正常培养基 DMEM 继续培养 48 h 后用于后续实验。

1.2.2 RT-qPCR 检测 miR-1271 和 ZEB1 mRNA 表达水平

收集组织样本和处于对数期细胞,采用 Trizol 试剂盒提取组织或细胞中总 RNA,并采用 NanoDrop 检测 RNA 的浓度。随后,采用一步法逆转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA,并将其与 RT-qPCR 试剂盒中的 SYBR Select Master Mix 混合,采用 ABI 7900-fast 热循环仪进行 RT-qPCR 检查。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 方法计算相对表达水平,以 U6 和 β -actin 为内参。miR-1271,上游引物为 5'-CTAGACGTCCAGATTG-AATAGAC-3',下游引物为 5'-GTCCGAGCTTGCTC-AGAATG-3';ZEB1,上游引物为 5'-TTCACAGTG-GAGAGAAGCCA-3',下游引物为 5'-GCCTGGTGAT-GCTGAAAGAG-3';U6,上游引物为 5'-CTCGCTT-CGGCAGCACA-3',下游引物为 5'-AACGCTTCAC-GAATTTGCGT-3'。 β -actin,上游引物为 5'-CGA-GAAGATGACCCAGATCATG-3',下游引物为 5'-GT-GAAGCTGTAGCCGCGCTCGG-3'。实验重复 3 次。

1.2.3 Western blot 检测 K1 细胞中 PTEN 蛋白表达水平

收集处于对数期的 K1 细胞,采用 RAPI 裂解液

提取细胞中的总蛋白。根据 BCA 试剂盒说明书检测提取到的蛋白质浓度。进行 10% SDS-PAGE 分离蛋白、电转膜法将目的条带转移至 PVDF 膜上、以 5% 脱脂奶粉室温封闭 1h。分别加入兔抗人 ZEB1 (1:1500) 和 β -actin 单克隆抗体 (1:1000), 4℃ 孵育过夜。加入 HRP 标记的山羊抗鼠 IgG (1:2000) 室温孵育 2h。最后进行 ECL 染色, 凝胶成像仪采集图像; 通过 Image J 分析灰度值。实验重复 3 次。

1.2.4 CCK-8 检测 K1 细胞增殖活力

将经转染和未转染处理的 K1 细胞培养至处于对数生长期后, 以 2×10^4 个/孔的浓度接种于 96 孔板中, 并在没孔中加入 100 μ l DMEM 培养基, 每组设置 6 个复孔。置于 37℃、5% CO₂ 的培养箱中培养 0、24、48、72 和 96h 后, 向每孔中加入 10 μ l CCK-8 溶液 (0.5mg/ml) 后继续于培养箱中孵育 4h, 采用酶标仪检测 450nm 处的每孔光密度 (OD₄₅₀) 值。

1.2.5 Transwell 检测 K1 细胞侵袭和迁移能力

将经转染和未转染处理的 K1 细胞培养至处于对数生长期后, 以 1×10^5 个/孔的浓度接种于 Transwell 小室上室, 下室加入 500 μ l DMEM 培养基后常规培养 24h。培养激素后采用 1% 结晶紫染色 20 min, 并于光学显微镜下随机选择 5 个视野计算侵袭和迁移细胞数。对于侵袭实验, Transwell 小室上室需采用 Matrigel 胶包被, 其他实验与迁移实验步骤一致。实验重复 3 次。

1.2.6 双荧光素酶报告基因验证 miR-1271 和 ZEB1 的靶向关系

由湖南普拉特泽生物科技有限公司构建 ZEB1 基因的 3'UTR, 插入 pGL3-Promoter 质粒载体中, 将该重组质粒命名为 pGL3-ZEB1-3'UTR WT, 采用基因突变法定点突变获得 ZEB1 突变型载体 (pGL3-ZEB1-3'UTR MUT)。然后, 将 HEK 293T 细胞接种于 12 孔板中, 待细胞汇合度达到 70% 时分别将 miR-1271 mimic 和 mimic-NC, ZEB1 野生型载体、ZEB1 突变型载体共转染于 HEK 293T 细胞中, 转染 6h 后更换为新鲜的含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液, 继续培养 36h。最后, 采用双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测荧光素酶活。实验重复 3 次。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 对所有数据进行统计学分析, 并利用 GraphPad Prism 8 对实验数据进行绘图。实验结果以平均值+标准偏差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

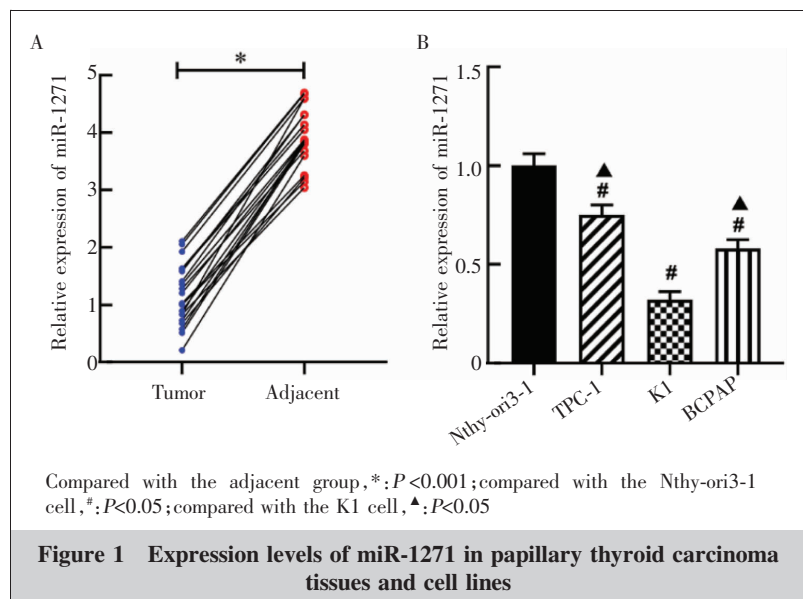
2 结果

2.1 MiR-1271 在甲状腺乳头状癌组织和细胞系中低表达

RT-qPCR 检测结果表明, miR-1271 在 20 例甲状腺乳头状癌组织中的表达水平明显低于对应的癌旁组织 (P<0.001, Figure 1A)。同时, 相比于人甲状腺滤泡上皮正常细胞 (Nthy-ori3-1), miR-1271 在甲状腺乳头状癌细胞系 (TPC-1、K1 和 BCPAP) 中低表达 (P<0.05, Figure 1B), 且在 K1 细胞中表达最低 (P=0.016)。由此可知, miR-1271 在甲状腺乳头状腺癌组织和细胞系中异常低表达, 并选择 K1 细胞进行后续实验。

2.2 过表达 miR-1271 抑制了 K1 细胞增殖、侵袭、迁移和 EMT

RT-qPCR 检测结果显示, 相比于对照组, 在 K1 细胞中转染 miR-1271 mimic 显著上调了 miR-1271 的表达水平 (P<0.001, Figure 2A)。CCK-8 检测结果表明, 过表达 miR-1271 后 K1 细胞增殖活力明显低于对照组 (P=0.034, Figure 2B)。Transwell 检测结果



显示,相比于对照组,过表达 miR-1271 可显著抑制 K1 细胞侵袭 ($P=0.0066$, Figure 2C) 和迁移能力 ($P=0.0046$, Figure 2D)。此外,Western blot 检测结果同样显示,相比于对照组,过表达 miR-1271 显著上调了上皮细胞标志物 E-cadherin 的表达水平 ($P=0.0037$, Figure 2E),抑制了间质细胞标志物 N-cadherin 和 Vimentin 的表达水平 ($P=0.0058$, $P=0.0057$, Figure 2E)。

2.3 MiR-1271 靶向负调控 ZEB1

通过比对 StarBase 数据库发现, ZEB1 是 miR-1271 的潜在靶基因,其结合位点如 Figure 3A 所示。同时,RT-qPCR 检测结果显示,ZEB1 在甲状腺乳头状腺癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织 ($P<0.001$, Figure 3B)。Western blot 检测结果同样显示,ZEB1 在甲状腺癌细胞系中的表达水平明显高于人甲状腺滤泡上皮正常细胞 ($P<0.001$, Figure 3C)。双荧光素酶报告基因结果表明,相比于对照组 (mimic-NC),过表达 miR-1271 可显著减少野生型 ZEB1 质粒的荧光素酶活性 ($P=0.0002$, Figure 3D),但对突变型 ZEB1 质粒荧光素酶的活性没有影响。Western blot 检测结果发现,过表达 miR-1271 可显著下调 K1 细胞中 ZEB1 蛋白的表达水平 ($P=0.0002$, Figure 3E)。

2.4 MiR-1271 通过靶向 ZEB1 抑制 K1 细胞增殖和转移能力

CKK-8 检测结果显示,与 miR-1271 单独过表达组相比,同时过表达 ZEB1 可明显下调 miR-1271 对 K1 细胞增殖活力的抑制作用 ($P=0.019$, Figure 4A)。Transwell 检测结果表明,与 miR-1271 单独过表达组相比,同时过表达 ZEB1+miR-1271 组中 K1 细胞侵袭和迁移能力明显上调 ($P=0.0063$, $P=0.0064$, Figure 4B、E),但与对照组相比差异无统计学意义。进一步,Western blot 检测结果显示,过表达 ZEB1 可显著缓解 miR-1271 对 N-cadherin 和 Vimentin 表达的抑制作用 ($P=0.0067$, $P=0.0064$, Figure 4F),以及下调 miR-1271 对

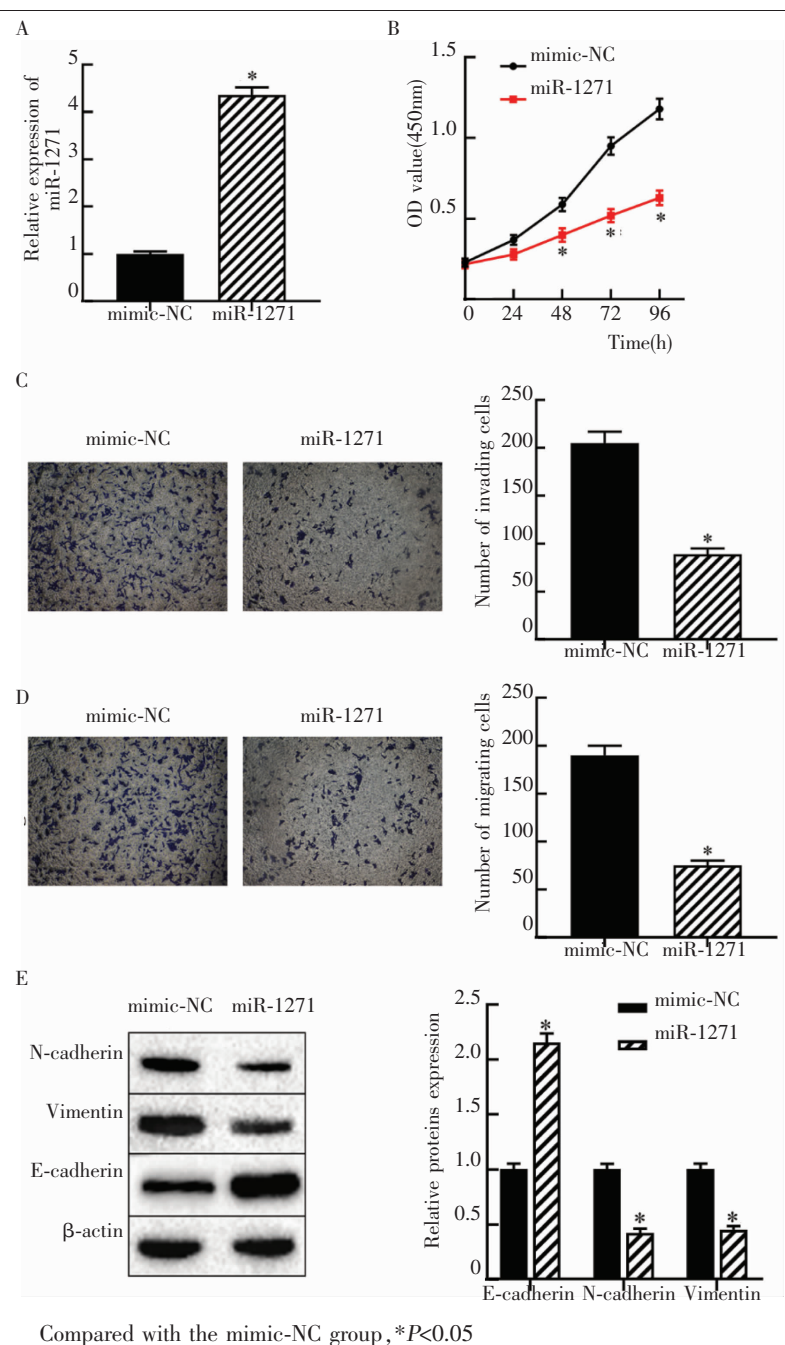
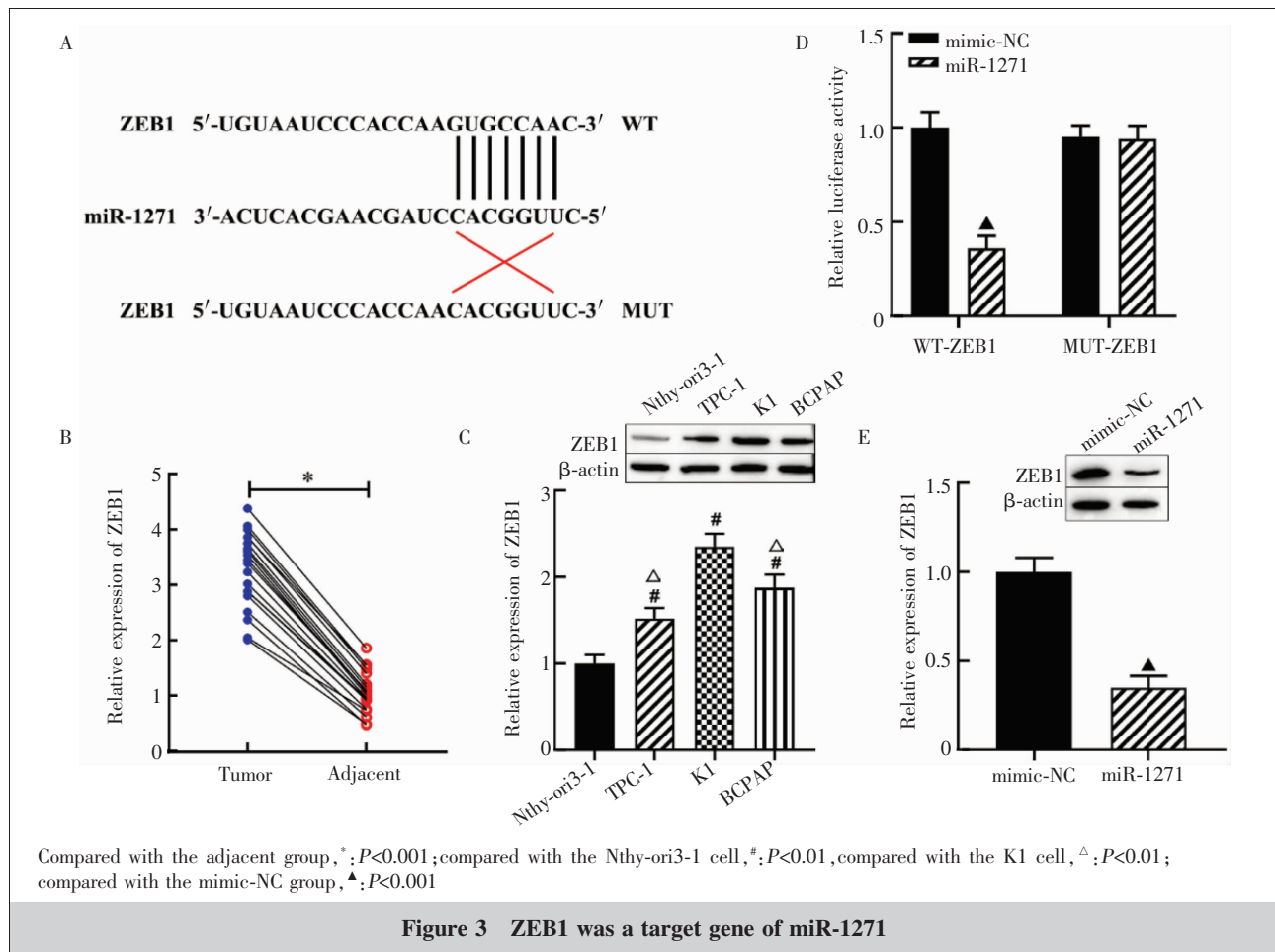


Figure 2 Effect of miR-1271 on the proliferation and metastasis of K1 cells

E-cadherin 表达的促进作用 ($P=0.0041$, Figure 4F)。由此可知,miR-1271 通过靶向下调 ZEB1 的表达,进而抑制 K1 细胞增殖、侵袭、迁移和 EMT。

3 讨论

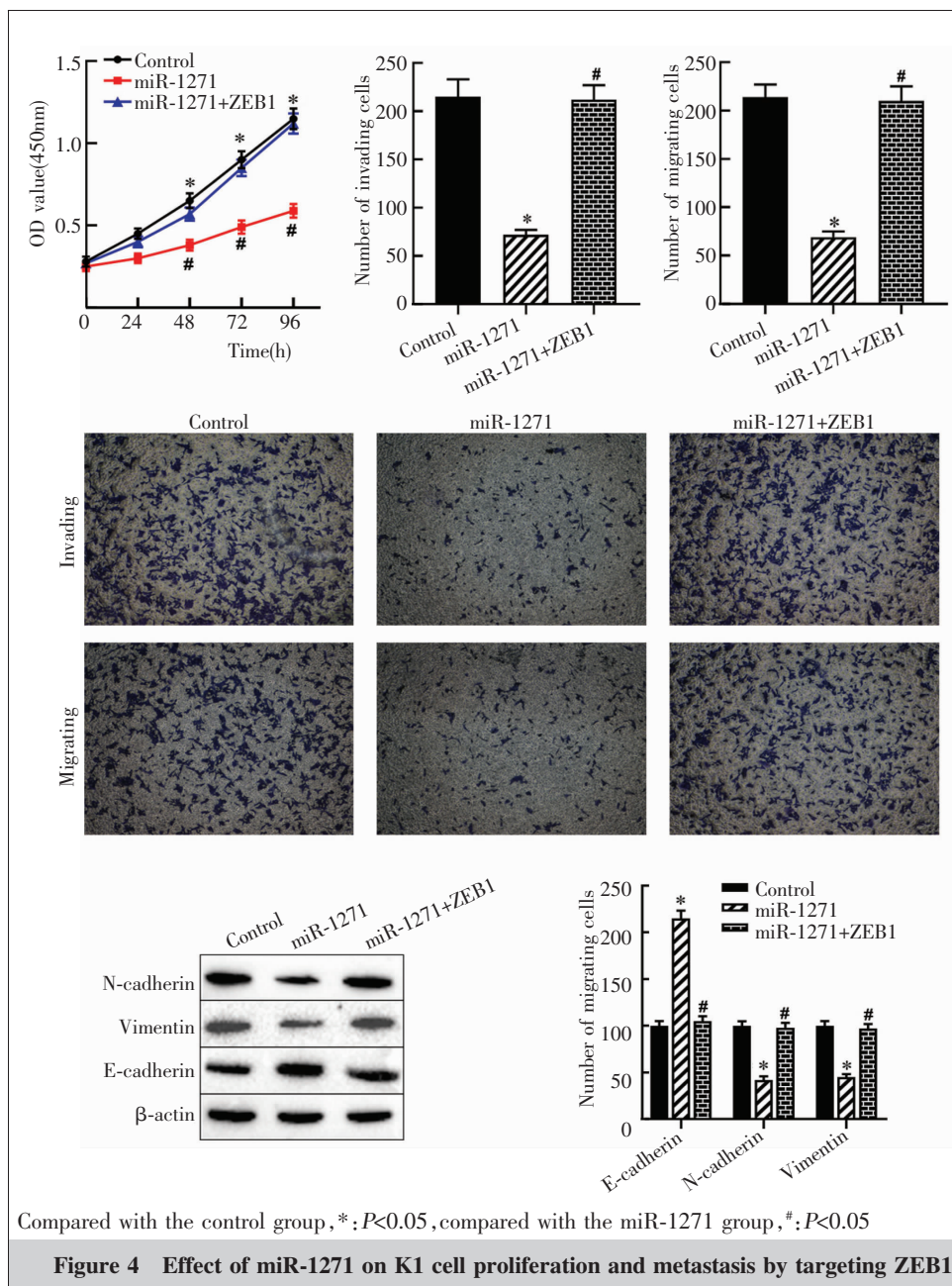
近年来,大量研究证实非编码 RNA(circRNA, lncRNA 和 miRNA) 与多种肿瘤的发生发展密切相



关。多项研究证实,miR-1271 在恶性肿瘤组织和细胞系中异常低表达^[8,13],且可作为肿瘤早期和预后诊断的潜在标志物^[10]。同时,Li 等^[14]研究发现,过表达 miR-1271 可显著抑制子宫内膜癌细胞增殖和转移。此外,过表达 miR-1271 可通过抑制肿瘤细胞增殖和侵袭以及诱导细胞凋亡,进而增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[15-17]。本研究结果显示,miR-1271 在甲状腺乳头状癌组织中的表达水平低于对应的癌旁组织,且在甲状腺乳头状癌细胞系中的表达水平低于人甲状腺滤泡上皮正常细胞。进一步,过表达 miR-1271 可显著抑制甲状腺乳头状癌 K1 细胞增殖、侵袭、迁移和 EMT。结果说明,过表达 miR-1271 对癌细胞生物学行为具有抑制作用,可缓解甲状腺乳头状癌发展。

MiRNA 主要通过结合下游靶基因的 3'UTR,进而抑制靶基因的表达,从而调控恶性肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭和 EMT^[18-19]。本研究结果证实,miR-1271 可靶向负调控 ZEB1。ZEB1 作为诱导 EMT 过程的重

要转录因子之一,被广泛报道在非小细胞肺癌^[20],甲状腺癌^[11],前列腺癌^[21]和胃癌^[22]等肿瘤中高表达,并参与调控多种恶性肿瘤细胞侵袭和 EMT 过程。Mizukoshi 等^[23]研究证实,ZEB1 在结肠癌组织中高表达,且敲降 ZEB1 可明显缓解结肠癌细胞增殖和转移。本研究结果也表明,ZEB1 在甲状腺乳头状癌组织和细胞系中高表达,且过表达 ZEB1 可明显缓解 miR-1271 对 K1 细胞增殖、侵袭、迁移和 EMT 的抑制作用。同时,Liu 等^[9]研究发现,过表达 miR-1271 可通过靶向 ZEB1 和 TWIST1 抑制胰腺癌细胞侵袭、迁移和 EMT。此外,Dong 等^[24]研究表明,miR-876-5p 通过靶向下调 ZEB1 抑制胶质瘤细胞增殖、侵袭、迁移和 EMT。Zhu 等^[25]研究发现,miR-3662 靶向下调 ZEB1 缓解了黑色素瘤 A365 细胞增殖和转移能力。Xu 等^[26]研究证实,miR-126 通过靶向下调 ZEB1 抑制了宫颈癌细胞侵袭和迁移能力。以上结果说明,miRNA 可通过靶向下调 ZEB1 抑制肿瘤细胞增殖和转移能力,进而抑制肿瘤的发生发展进程。



综上所述,本研究发现 miR-1271 在甲状腺乳头状腺癌组织和细胞系中低表达,过表达 miR-1271 可抑制甲状腺乳头状腺癌细胞增殖、侵袭、迁移和 EMT,其机制是通过靶向下调 ZEB1 的表达而实现的。本研究可能为甲状腺乳头状腺癌临床治疗预后诊断和靶向治疗提高了实验依据。

参考文献:

- [1] Zhu YX, Wang HS, Wu Y, et al. Whether VI region lymph nodes belong to primary site of the thyroid carcinoma or lateral

cervical lymph node metastases[J]. Chinese Journal of Surgery, 2004, 42(14): 38-40. [朱永学, 王弘士, 吴毅, 等. 甲状腺乳头状癌 VI 区淋巴结的归属[J]. 中华外科杂志, 2004, 42(14): 38-40.]

- [2] Lyu CY, Liao MG, Zhang LL, et al. Progress of clinical evaluation of cervical lymph node metastasis in thyroid papillary carcinoma[J]. Journal of Chinese Oncology, 2018, 24(4): 297-302. [吕春艳, 廖曼各, 张丽林, 等. 甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的临床评估进展[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(4): 297-302.]
- [3] Nath MC, Erickson LA. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma: hobnail, tall cell, columnar, and solid[J]. Adv Anat Pathol, 2018, 25(3): 172-179.
- [4] Wu B, Tao J, Tong M, et al. Expression and biological function of miR-150-5p in thyroid cancer[J]. Journal of Chinese Oncology, 2019, 25(6): 503-509. [吴彬, 陶娟, 佟萌, 等. miR-150-5p 在甲状腺癌中的表达及其生物学功能研究[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(6): 503-509.]

- [5] Zhu G, Xie L, Miller D. Expression of microRNAs in thyroid carcinoma[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1617: 261-280.
- [6] Du HY, Liu B. MiR-1271 as a tumor suppressor in breast cancer proliferation and progression via targeting SPIN1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(9): 2697-2706.
- [7] Lim B, Kim HJ, Heo H, et al. Epigenetic silencing of miR-1271 enhances MEK1 and TEAD4 expression in gastric cancer[J]. Cancer Med, 2018, 7(7): 3411-3424.
- [8] Wang M, Gao W, Lu D, et al. MiR-1271 inhibits cell growth in prostate cancer by targeting ERG[J]. Pathol On-

- col Res, 2018, 24(2):385–391.
- [9] Liu H, Wang H, Liu X, et al. miR-1271 inhibits migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition by targeting ZEB1 and TWIST1 in pancreatic cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 472(2):346–352.
- [10] Tian Y, Chen YY, Han AL. MiR-1271 inhibits cell proliferation and metastasis by targeting LDHA in endometrial cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (13): 5648–5656.
- [11] Wu G, Zheng H, Xu J, et al. miR-429 suppresses cell growth and induces apoptosis of human thyroid cancer cell by targeting ZEB1 [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1):548–554.
- [12] Yu P, Shen X, Yang W, et al. ZEB1 stimulates breast cancer growth by up-regulating hTERT expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(4):2505–2511.
- [13] Lin MF, Yang YF, Peng ZP, et al. FOXK2, regulted by miR-1271-5p, promotes cell growth and indicates unfavorable prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 88:155–161.
- [14] Li L, Qu YW, Li YP. Over-expression of miR-1271 inhibits endometrial cancer cells proliferation and induces cell apoptosis by targeting CDK1 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(12):2816–2822.
- [15] Chen Y, Wang L, Zhou J. Effects of microRNA-1271 on ovarian cancer via inhibition of epithelial-mesenchymal transition and cisplatin resistance [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(11):2243–2254.
- [16] Yao H, Sun Q, Zhu J. miR-1271 enhances the sensitivity of colorectal cancer cells to cisplatin [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(6):4363–4370.
- [17] Yang L, Wang Y, Li YJ, et al. Chemo-resistance of A172 glioblastoma cells is controlled by miR-1271-regulated Bcl-2[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108:734–740.
- [18] Shi D, Wang H, Ding M, et al. MicroRNA-26a-5p inhibits proliferation, invasion and metastasis by repressing the expression of Wnt5a in papillary thyroid carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:6605–6616.
- [19] Liu ZM, Wu ZY, Li WH, et al. MiR-96-5p promotes the proliferation, invasion and metastasis of papillary thyroid carcinoma through down-regulating CCDC67 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(8):3421–3430.
- [20] Liu C, Zhang Z, Qi D. Circular RNA hsa_circ_0023404 promotes proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer by regulating miR-217/ZEB1 axis[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:6181–6189.
- [21] Liu S, Wang L, Li Y, et al. Long non-coding RNA CHRF promotes proliferation and mesenchymal transition (EMT) in prostate cancer cell line PC3 requiring up-regulating microRNA-10b[J]. Biol Chem, 2019. [Ahead of print].
- [22] Cao G, Chen D, Liu G, et al. CPEB4 promotes growth and metastasis of gastric cancer cells via ZEB1-mediated epithelial- mesenchymal transition [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11:6153–6165.
- [23] Mizukoshi K, Okazawa Y, Haeno H, et al. Metastatic seeding of human colon cancer cell clusters expressing the hybrid epithelial/mesenchymal state [J]. Int J Cancer, 2019. [Ahead of print].
- [24] Dong N, Guo J, Han S, et al. Positive feedback loop of lncRNA HOXC-AS2/miR-876-5p/ZEB1 to regulate EMT in glioma[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:7601–7609.
- [25] Zhu L, Liu Z, Dong R, et al. MicroRNA-3662 targets ZEB1 and attenuates the invasion of the highly aggressive melanoma cell line A375 [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11:5845–5856.
- [26] Xu J, Wang H, Wang H, et al. The inhibition of miR-126 in cell migration and invasion of cervical cancer through regulating ZEB1[J]. Hereditas, 2019, 156:11–18.