

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.12.010

· 基础研究 ·

过表达 miR-488-5p 通过靶向 *TEM8* 降低宫颈癌 C33A 细胞的增殖和迁移能力

张沛, 岳青芬, 侯青霞, 韩听锋(郑州大学附属洛阳中心医院 妇科, 河南 洛阳 471009)

[摘要] **目的:**探讨 miR-488-5p 在宫颈癌组织中的表达及对宫颈癌 C33A 细胞增殖和迁移能力的影响。**方法:**收集 2017 年 3 月至 2017 年 9 月郑州大学附属洛阳中心医院妇科全子宫切除术 12 例宫颈癌组织及相应的癌旁组织, qRT-PCR 检测癌组织中 miR-488-5p 的表达。利用 Lipofectamine 3000 转染 miR-488-5p 和 miR-NC 至宫颈癌 C33A 细胞, 分为实验组和对照组。流式细胞术检测两组细胞周期分布, CCK-8 法检测两组细胞增殖能力, Transwell 检测两组细胞迁移能力。生物信息学软件预测 miR-488-5p 可能的靶基因, 荧光素酶活性实验验证 miR-488-5p 与靶基因的结合作用。qRT-PCR 和 Western blotting 检测两组细胞中肿瘤内皮标志物 8 (tumor endothelial marker 8, *TEM8*) 及下游 EGFR 信号通路相关蛋白的表达水平。**结果:**宫颈癌组织中 miR-488-5p 相对表达量明显低于癌旁组织 (1.33 ± 0.20 vs 3.68 ± 0.45 , $P < 0.01$), 实验组细胞中 miR-488-5p 相对表达量明显高于对照组 (25.23 ± 3.11 vs 1.02 ± 0.10 , $P < 0.01$), 实验组 C33A 细胞在 G0/G1 期的细胞比例明显高于对照组 ($P < 0.01$); 当 C33A 细胞生长至 96 和 120 h, 实验组细胞增殖水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。同时实验组的细胞迁移细胞数明显低于对照组 ($P < 0.01$)。miR-488-5p 可直接结合 *TEM8* mRNA 并抑制其表达 ($P < 0.01$)。实验组细胞中 *TEM8* mRNA 相对表达量明显低于对照组 (0.42 ± 0.06 vs 1.00 ± 0.06 , $P < 0.01$)。C33A 细胞转染 miR-488-5p 48 h 后, *TEM8*、p-EGFR、p-ERK、p-AKT 蛋白表达明显低于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:**宫颈癌组织中 miR-488-5p 的表达量下降, 过表达 miR-488-5p 能够抑制宫颈癌细胞周期的进展, 降低宫颈癌细胞的增殖和迁移能力, 其机制可能与靶向干扰 *TEM8* 基因的表达有关。

[关键词] 宫颈癌; 微小 RNA-488-5p; 肿瘤内皮标志物 8; 增殖; 迁移

[中图分类号] R730.51; R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)12-1270-06

Over-expression of miR-488-5p decreases proliferation and migration ability of cervical cancer C33A cells through *TEM8*

ZHANG Pei, YUE Qingfen, HOU Qingxia, HAN Jingfeng (Department of Gynecology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471000, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the expression of miR-488-5p in cervical cancer tissues and to explore its effect on the proliferation and migration of cervical cancer C33A cells. **Methods:** 12 pairs of cervical cancer tissues and corresponding paracancer tissues from patients, who underwent total hysterectomy at the Luoyang Central Hospital of Zhengzhou University from March 2017 to September 2017, were collected for this study; and the expression of miR-488-5p was detected by fluorescence quantitative and real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). Lipofectamine 3000 was used to transfect miR-488-5p (experiment group) and miR-NC (control group) into cervical cancer C33A cells. Cell cycle distribution was detected by Flow cytometry. Cell proliferation was assessed by CCK-8 assay and Transwell assay was used to detect cell migration. Bioinformatics software was used to predict the possible target genes of miR-488-5p, and luciferase activity assay was used to verify the binding of miR-488-5p to target genes. The expressions of tumor endothelial marker 8 (*TEM8*) and downstream EGFR signaling pathway related proteins in two groups were detected by qRT-PCR and Western blotting. **Results:** The relative expression level of miR-488-5p in cervical cancer tissues (1.33 ± 0.20) was significantly lower than that in paracancer tissues (3.68 ± 0.45) ($P < 0.01$). The relative expression level of miR-488-5p in the experimental group (25.23 ± 3.11) was significantly higher than that in the control group (1.02 ± 0.10) ($P < 0.01$). The percentage of C33A cells at G0/G1 phase in experimental group (53.39 ± 2.48)% was significantly higher than that in control group (39.57 ± 1.21)% ($P < 0.01$). When the culture time extended to 96 h and 120 h, the proliferation ability of C33A cells in experimental group was significantly lower than that in control group

[作者简介] 张沛(1978-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤基础与临床治疗的研究, E-mail: 15837966012@163.com

[通信作者] 岳青芬(YUE Qingfen, corresponding author), 学士, 主任医师, 主要从事宫颈癌中 miRNA 表达谱及其功能的研究, E-mail: 15837966012@163.com

($P < 0.05$), and the number of migrated cells in the experimental group (117.90 ± 18.86) was significantly less than that in the control group (295.10 ± 19.33) ($P < 0.01$). Luciferase activity assay confirmed that miR-488-5p could directly bind with TEM8 and inhibit its expression ($P < 0.01$). The relative expression of TEM8 mRNA in experimental group (0.42 ± 0.06) was significantly lower than that in control group (1.00 ± 0.06) ($P < 0.01$). After transfection with miR-488-5p for 48h, the protein expressions of TEM8, p-EGFR, p-ERK and p-AKT were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The expression of miR-488-5p in cervical cancer tissues was decreased. Over-expression of miR-488-5p could inhibit the cell cycle progression of cervical cancer cells and reduce the proliferation and migration of cervical cancer cells. The mechanism may be related to the interference of TEM8 gene expression.

[Key words] cervical cancer; microRNA-488-5p; tumor endothelial marker 8(TEM8); proliferation; migration

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(12): 1270-1275. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.12.010]

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁女性的生命健康,然而宫颈癌尚无有效的基因治疗手段^[1]。微小RNA(miRNA)是一类内源性非编码RNA,长度约为22个核苷酸^[2]。miRNA在恶性肿瘤的发生发展中发挥抑癌基因或癌基因的作用,参与调控细胞周期、增殖及迁移等细胞活动,在多数肿瘤中存在异常表达miRNA^[3]。miR-488-5p在肝癌、胰腺癌、非小细胞肺癌等^[4-6]多种肿瘤中低表达,具有明显的抑癌效应。但miR-488-5p在宫颈癌中的研究很少,miRNA靶基因预测软件显示,miR-488-5p可与肿瘤内皮标志物8(tumor endothelial marker 8,TEM8)结合。TEM8是一种癌基因,与肿瘤的发生发展密切相关^[7]。本研究观察宫颈癌组织中miR-488-5p的表达变化及其对宫颈癌细胞增殖和迁移的影响,并进一步通过生物信息学软件和荧光素酶报告基因系统预测及验证miR-488-5p靶基因,观察miR-488-5p对TEM8基因表达的调节作用,为宫颈癌的靶向治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 临床材料

收集2017年3月至2017年9月郑州大学附属洛阳中心医院妇科全子宫切除术12例宫颈癌组织及相应的癌旁组织(距离肿瘤组织边缘 > 2 cm)标本。患者年龄31~56岁,平均(46.3 ± 6.6)岁。病理分级:G1 5例,G2 4例,G3 3例。按照2009年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南临床分期标准分期:I+II期9例,III+IV期3例。所有患者术前均未接受过放、化疗,所有标本均经病理诊断确诊。本研究经本院伦理委员会审查批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 细胞株及主要试剂

宫颈癌C33A细胞株购自中国医学科学院基础医学研究所。RNA提取试剂盒和荧光实时定量试剂盒购自日本TaKaRa公司,DMEM高糖培养基和胎牛血清购自美国Gibco公司,miR-488-5p mimics、miR-NC、TEM8-3' UTR野生型质粒(TEM8-3' UTR WT)和TEM8-3' UTR突变型质粒(TEM8-3' UTR

MUT)购自广州锐博生物科技有限公司,pGL3荧光素酶检测系统购自美国Promega公司,脂质体转染试剂Lipofectamine 3000购自美国Invitrogen公司,CCK-8试剂盒和细胞周期检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司,Transwell小室购自美国Corning公司,一抗 β -Actin、TEM8、p-EGFR、p-ERK、p-AKT和辣根过氧化物酶标记的二抗购自美国Cell Signaling Technology公司,增强型化学发光(ECL)检测试剂盒购自北京康为世纪生物科技有限公司。

1.3 细胞培养和转染

在37℃、5%CO₂、饱和湿度的培养箱中,使用含10%胎牛血清的DMEM高糖培养基培养宫颈癌细胞C33A。选取对数生长期的C33A细胞为转染对象,严格按照Lipofectamine 3000转染试剂盒说明书进行转染操作,分别转染miR-488-5p(实验组)和miR-NC(对照组)。

1.4 qRT-PCR检测宫颈癌组织中miR-488-5p和TEM8的表达水平

按照RNA提取试剂盒说明书进行操作,提取冰冻组织或细胞中总RNA,进行RNA定量后,逆转录合成cDNA,按照荧光实时定量试剂盒说明书用PCR仪扩增,反应条件:92℃ 5 min;92℃ 5 s,63℃ 35 s,72℃ 45 s,共35个循环。在荧光定量操作系统中,分别以U6和GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-488-5p和TEM8相对表达量。引物序列见表1。

表1 qRT-PCR引物序列
Tab. 1 Sequence of qRT-PCR primers

Gene	Primer sequence (5'-3')
miR-488-5p	F: GATGCTACCCAGATAATGGCACT R: CAGTGGCTGTCGTGGAGT
U6	F: CTCGCTTCGGCAGCACA R: AACGCTTCACGAATTTGCGT
GAPDH	F: CTGGGCTACACTGAGCACC R: AAGTGGTCGTTGAGGGCAATG
TEM8	F: CGGATTGCGGACAGTAAGGAT R: TCCTCTCACGACAACTTGAATG

1.5 流式细胞术检测宫颈癌 C33A 细胞周期

收集两组细胞, 预冷的 PBS 缓冲液洗涤 3 次, 弃去 PBS, 预冷的 70% 乙醇溶液重悬细胞后在 4 °C 固定过夜, 弃去乙醇, PBS 缓冲液洗涤 3 次, 100 mg/L RNase A 重悬细胞后在 37 °C 水浴 30 min, 加入 500 μl 碘化丙啶溶液, 在 4 °C 避光孵育 30 min, 流式细胞仪检测宫颈癌 C33A 细胞周期。实验重复 3 次。

1.6 CCK-8 法检测 miR-488-5p 对 C33A 细胞增殖活性的影响

收集两组对数生长期的 C33A 细胞, 使用含血清的 DMEM 高糖培养基重悬, 调整细胞密度, 以每孔 4×10^3 个接种于 96 孔板, 37 °C、5% CO₂ 培养箱孵育, 并于 24、48、72、96 和 120 h 时分别取各时段的细胞。每组再设置 2 个复孔, 每孔加入 10 μl CCK-8 溶液, 培养箱内孵育 3 h, 于 450 nm 波长处用酶标仪测定每孔光密度(D)值, 绘制细胞生长曲线。实验重复 3 次。

1.7 Transwell 实验检测 miR-488-5p 对 C33A 细胞迁移能力的影响

将两组 C33A 细胞用无血清 DMEM 高糖培养基重悬为 2×10^5 个/ml 的单细胞悬液, 各小室加入 200 μl, 下室加入 600 μl 无血清 DMEM 培养基, 37 °C、5% CO₂ 培养箱培养 24 h。取出小室, 4% 多聚甲醛固定小室基底膜底面的细胞, 0.1% 结晶紫染液染色 30 min, 流水冲洗, 无菌棉棒轻轻擦拭上室残留细胞, 室温晾干后显微镜下拍照计数。实验重复 3 次。

1.8 生物信息学软件预测和荧光素酶报告基因系统检测 miR-488-5p 可能的靶基因及其结合区域

利用 miRNA 靶基因预测软件(miRanda、RNAhybrid 和 TargetScan)预测 miR-488-5p 的靶基因并取交集, 初步表明 TEM8 可能是 miR-488-5p 的靶基因。构建野生型及突变型 TEM8-3' UTR 的报告基因质粒, 分别与 miR-488-5p 和 miR-NC 共转染入至 C33A 细胞中培养 48 h。按照荧光素酶检测试剂盒说明书进行操作, 使用光学检测仪检测各组萤火虫荧光素酶和海肾荧光素酶的活性。相对相关强度=萤火虫荧光强度/海肾荧光强度。

1.9 Western blotting 检测 TEM8 及 EGFR 信号通路蛋白的表达

预冷的 PBS 缓冲液洗涤细胞 3 次, 细胞裂解液裂解细胞, 提取总蛋白。取 50 μg 总蛋白进行 10% SDS-PAGE 分离后, 电转至(PVDF)膜, 5% 脱脂奶粉封闭 1 h。分别加入一抗 TEM8 抗体(工作浓度 1:2 000)、p-EGFR 抗体(工作浓度 1:2 000)、p-ERK 抗体(工作浓度 1:2 000)、p-AKT 抗体(工作浓度 1:2 000)和 β-Actin 抗体(工作浓度 1:10 000), 4 °C 冰箱过夜。Tris-HCl (TBST) 缓冲液洗涤 3 次, 加入辣根过氧化物酶标记

的二抗(工作浓度 1:10 000), 室温反应 1 h, 充分洗膜后, 加入增强型化学发光试剂(ECL), 在凝胶成像分析系统中曝光显影。实验重复 3 次。

1.10 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌组织中 miR-488-5p 表达水平明显降低

qRT-PCR 检测结果(图 1)显示, 宫颈癌组织中 miR-488-5p 相对表达量明显低于癌旁组织(1.33 ± 0.20 vs 3.68 ± 0.45 , $P < 0.01$)。

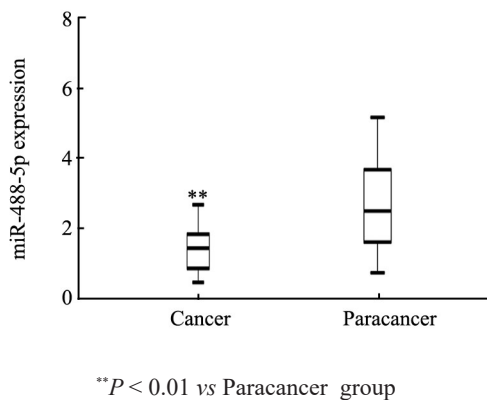


图 1 宫颈癌组织及癌旁组织中 miR-488-5p 的表达水平
Fig. 1 Expression level of miR-488-5p in cervical cancer tissues and paracancer tissues

2.2 转染后的 C33A 细胞 miR-488-5p 表达水平明显提高

qRT-PCR 检测结果显示, 实验组细胞中 miR-488-5p 相对表达量明显高于对照组(25.23 ± 3.11 vs 1.02 ± 0.10 , $P < 0.01$)。

2.3 miR-488-5p 抑制宫颈癌细胞周期进展

流式细胞术结果(表 2)显示, 实验组 C33A 细胞在 G0/G1 期的细胞比例明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 表明 miR-488-5p 具有抑制宫颈癌细胞周期进展的作用。

表 2 miR-488-5p 对宫颈癌 C33A 细胞周期的影响 [$n=4, (\bar{x} \pm s) \%$]
Tab. 2 Effect of miR-488-5p on cell cycle of cervical cancer C33A cells [$n=4, (\bar{x} \pm s) \%$]

Group	G0/G1	S	G2/M
Control	39.57 ± 1.21	32.78 ± 0.99	27.65 ± 1.39
Experimental	53.39 ± 2.48	24.85 ± 1.81	21.76 ± 0.94
<i>t</i>	5.00	3.84	3.52
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01

2.4 miR-488-5p 抑制 C33A 细胞增殖活性

CCK-8 法检测结果(图2)显示,当 C33A 细胞生长至 96 和 120 h,实验组细胞 D 值明显低于对照组 ($P < 0.05$) 表明 miR-488-5p 具有抑制宫颈癌细胞增殖活性的作用。

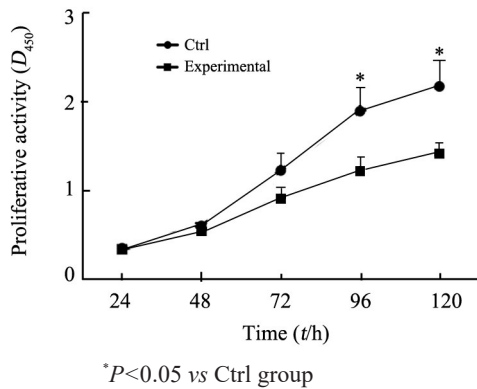
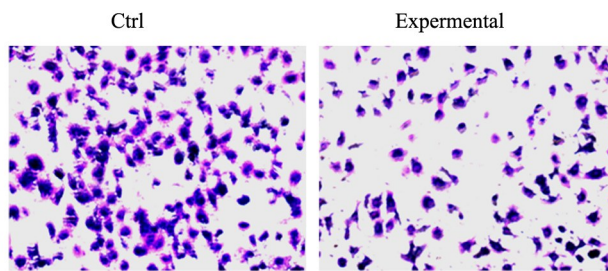


图2 转染 miR-488-5p 后不同时间 C33A 细胞的增殖活性
Fig. 2 Proliferation of C33A cells at different time points after transfection with miR-488-5p



** $P < 0.01$ vs Ctrl group

图3 转染 miR-488-5p 对 C33A 细胞迁移能力的影响($\times 200$)

Fig. 3 Effect of miR-488-5p transfection on migration of C33A cells($\times 200$)

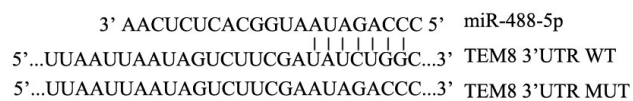
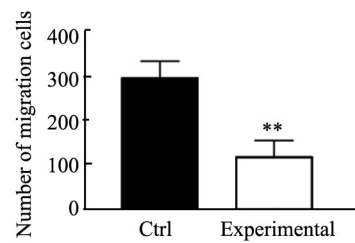


图4 miR-488-5p 与 TEM8 mRNA 的 3'-UTR 结合区域及相应的突变区域

Fig. 4 The binding region of miR-488-5p and TEM8 mRNA 3'-UTR and the corresponding mutation region

2.7 miR-488-5p 转染后降低 C33A 细胞 TEM8 mRNA 的表达水平

qRT-PCR 检测结果显示,实验组细胞中 TEM8 mRNA 相对表达量明显低于对照组 (0.42 ± 0.06 vs 1.00 ± 0.06 , $P < 0.01$),表明 miR-488-5p 具有抑制细胞 TEM8 mRNA 表达的作用。

2.8 miR-488-5p 转染降低 TEM8 蛋白及 EGFR 信号通路相关蛋白的表达

Western blotting 检测结果(图6)显示,C33A 细

2.5 miR-488-5p 抑制 C33A 细胞迁移能力

Transwell 实验检测结果(图4)显示,实验组 C33A 细胞迁移数细胞明显低于对照组 [117.90 ± 18.86] vs [295.10 ± 19.33] 个, $P < 0.05$],表明 miR-488-5p 具有抑制宫颈癌细胞的迁移能力。

2.6 miR-488-5p 可直接结合 TEM8 并抑制其 mRNA 表达

生物信息学软件显示,miR-488-5p 与 TEM8-3' UTR 的 3 094~3 120 区域互补结合,突变区域见图4。荧光素酶报告基因系统检测结果(图5)显示,miR-488-5p 可明显降低野生型即 TEM8-3' UTR WT 质粒转染 C33A 细胞的荧光素酶活性 ($P < 0.01$),而对突变型即 TEM8-3' UTR MUT 质粒转染 C33A 细胞的荧光素酶活性并无影响。上述结果表明,miR-488-5p 可直接结合 TEM8,并抑制 TEM8 mRNA 的表达。

胞转染 miR-488-5p 48 h 后,TEM8、p-EGFR、p-ERK、p-AKT 蛋白表达明显低于对照组 ($P < 0.01$),表明 EGFR 信号通路蛋白表达降低。

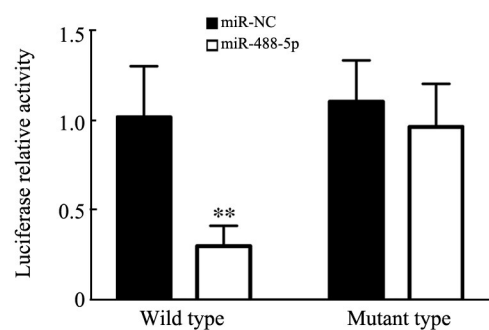


图5 C33A 细胞中 miR-488-5p 与 TEM8-3' UTR 的靶向结合情况
Fig. 5 Targeted binding of miR-488-5p to TEM8-3' UTR in C33A cells

3 讨论

miRNA 主要通过与其靶基因 mRNA 3' UTR(非编码区)完全或不完整配对,引起靶基因 mRNA 的降解或抑制其翻译^[8]。根据靶基因的功能不同,miRNA 在调控肿瘤发生发展时具有癌基因或抑癌基因的作用^[9]。目前与宫颈癌相关的 miRNA 有 miR-187、miR-378、miR-214、miR-433、miR-211、miR-214 等等^[1,3,9-12],

越来越多的 miRNA 可作为宫颈癌的潜在标志物^[13]。近年研究^[14-15]发现,miR-488-5p 在多种肿瘤中具有明显的抑癌作用。miR-488-5p 在肝癌组织中表达降低,可通过靶向作用于长链非编码 RNA HULC 抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[4]。miR-488-5p 可通过靶向干扰真核起始因子 3a 的表达,抑制非小细胞肺癌的增殖^[6]。miR-488-5p 同样在胰腺癌和胃癌中表达降低,高表达 miR-488-5p 可明显抑制胰腺癌和胃癌细胞的增殖或转移^[6,15]。

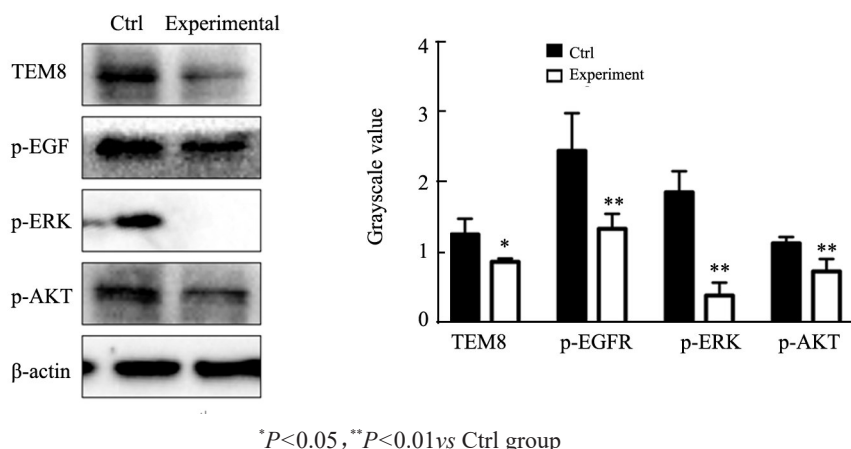


图 6 miR-488-5p 转染 C33A 细胞后 TEM8 蛋白及 EGFR 信号通路相关蛋白的表达水平

Fig. 6 Expression level of TEM8 protein and EGFR signaling pathway related proteins in C33A cells transfected with miR-488-5p

目前,国内外关于 miR-488-5p 在宫颈癌中的作用及机制方面研究较少。本研究应用 qRT-PCR 实验检测 miR-488-5p 在宫颈癌及癌旁组织中的表达水平,结果显示,miR-488-5p 在宫颈癌组织中的表达降低,miR-488-5p 可能参与宫颈癌的发生发展。在宫颈癌细胞 C33A 中过表达 miR-488-5p 后,C33A 细胞周期被阻滞于 G0/G1 期,C33A 细胞的增殖活性和迁移能力降低。通过多个生物信息学软件分析及交集发现,TEM8 可能是 miR-488-5p 的靶基因。荧光素酶报告基因系统检测进一步表明 TEM8 是 miR-488-5p 的直接靶基因。TEM8 基因位于染色体 P14,是一种细胞膜受体蛋白^[16]。有研究^[7]表明,TEM8 在多种肿瘤中高表达,具有促进肿瘤血管的生成、促进肿瘤的生长和转移的作用,但其作用机制并不明确,且在宫颈癌中的研究报道很少。本研究结果显示,过表达 miR-488-5p 后,C33A 细胞中的 TEM8 基因表达明显降低,表明 miR-488-5p 具有干扰 TEM8 基因表达的作用。EGFR 信号通路在多数肿瘤中均呈现为明显的磷酸化激活,促进肿瘤细胞的增殖、分化、转移以及肿瘤血管的生长,EGFR 已成为肿瘤防治研究的主要靶点之一^[17-20]。本研究结果显示,TEM8 蛋白的下调引起 p-EGFR 蛋白表达降低,EGFR 信号通路蛋白 p-

ERK 和 p-AKT 的表达均明显降低,表明下调 TEM8 蛋白的表达能够抑制 EGFR/ ERK 和 EGFR/ AKT 信号通路的磷酸化激活,从而导致宫颈癌细胞 C33A 的增殖活性和迁移能力降低。

综上所述,miR-488-5p 在宫颈癌组织表达降低,过表达 miR-488-5p 能够明显抑制宫颈癌细胞的增殖和迁移。其作用机制可能通过靶向干扰 TEM8,抑制 EGFR 信号通路的磷酸化实现。miR-488-5p 在宫颈癌的增殖和迁移过程中具有重要作用,未来可能成为宫颈癌基因治疗的新靶点之一。

[参考文献]

- [1] CHEN G, HUANG P, XIE J, et al. MicroRNA211 suppresses the growth and metastasis of cervical cancer by directly targeting ZEB1 [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 1275-1282. DOI: 10.3892/ol.2018.8788.
- [2] ZHAO J, LI B, SHU C, et al. Downregulation of miR-30a is associated with proliferation and invasion via targeting MEF2D in cervical cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 14(6): 7437-7442. DOI: 10.3892/ol.2017.7114.
- [3] LIANG C, DING J, YANG Y, et al. MicroRNA-433 inhibits cervical cancer progression by directly targeting metadherin to regulate the AKT and beta-catenin signalling pathways[J]. Oncol Rep, 2017, 38

- (6): 3639-3649. DOI: 10.3892/or.2017.6049.
- [4] HU D, SHEN D, ZHANG M, et al. MiR-488 suppresses cell proliferation and invasion by targeting ADAM9 and lncRNA HULC in hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(10): 2070-2080.
- [5] YU D L, ZHANG T, WU K, et al. MicroRNA-448 suppresses metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma through targeting JAK1/STAT3 pathway[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 1075-1082. DOI: 10.3892/or.2017.5781.
- [6] FANG C, CHEN Y X, WU N Y, et al. MiR-488 inhibits proliferation and cisplatin sensibility in non-small-cell lung cancer (NSCLC) cells by activating the eIF3a-mediated NER signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(22): 40384-40389. DOI: 10.1038/srep40384.
- [7] GONG Q, LIU C, WANG C, et al. Effect of silencing TEM8 gene on proliferation, apoptosis, migration and invasion of XWLC05 lung cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 911-917. DOI: 10.3892/mmr.2017.7959.
- [8] LIU G F, ZHANG S H, LI X F, et al. Overexpression of microRNA-132 enhances the radiosensitivity of cervical cancer cells by down-regulating Bmi-1[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80757-80769. DOI: 10.18632/oncotarget.20358.
- [9] CHANDRASEKARAN K S, SATHYANARAYANAN A, KARUNAGARAN D. miR-214 activates TP53 but suppresses the expression of RELA, CTNNB1, and STAT3 in human cervical and colorectal cancer cells[J]. *Cell Biochem Funct*, 2017, 35(7): 464-471. DOI: 10.1002/cbf.3304.
- [10] LIN M, XUE X Y, LIANG S Z, et al. MiR-187 overexpression inhibits cervical cancer progression by targeting HPV16 E6[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 62914-62926. DOI: 10.18632/oncotarget.17516.
- [11] LI S, YANG F, WANG M, et al. miR-378 functions as an onco-miRNA by targeting the ST7L/Wnt/beta-catenin pathway in cervical cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4): 1047-1056. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3116.
- [12] WANG J M, JU B H, PAN C J, et al. MiR-214 inhibits cell migration, invasion and promotes the drug sensitivity in human cervical cancer by targeting FOXM1[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(8): 3541-3557.
- [13] LIANG H, LUO R, CHEN X, et al. MiR-187 inhibits the growth of cervical cancer cells by targeting FGF9[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 1977-1984. DOI: 10.3892/or.2017.5916.
- [14] YANG Z, FENG Z, GU J, et al. MicroRNA-488 inhibits chemoresistance of ovarian cancer cells by targeting Six1 and mitochondrial function[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80981-80993. DOI: 10.18632/oncotarget.20941.
- [15] ZHAO Y, LU G, KE X, et al. MiR-488 acts as a tumor suppressor gene in gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 8691-8698. DOI: 10.1007/s13277-015-4645-y.
- [16] BYRD T T, FOUSEK K, PIGNATA A, et al. TEM8/ANTXR1-specific CAR T cells as a targeted therapy for triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(2): 489-500. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1911.
- [17] KE X, ZENG X, WEI X, et al. MiR-514a-3p inhibits cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition by targeting EGFR in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12): 5332-5346.
- [18] ZHOU J, ZHAO T, MA L, et al. Cucurbitacin B and SCH772984 exhibit synergistic anti-pancreatic cancer activities by suppressing EGFR, PI3K/Akt/mTOR, STAT3 and ERK signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 103167-103181. DOI: 10.18632/oncotarget.21704.
- [19] 刘馨, 兰敏, 陈晓群, 等. MiR-370 和 EGFR 在肺癌中的表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(1): 94-97. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.01.017.
- [20] SHAO J, ZHENG G, CHEN H, et al. Metapristone (RU486 metabolite) suppresses NSCLC by targeting EGFR-mediated PI3K/AKT pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 78351-78364. DOI: 10.18632/oncotarget.18640.

[收稿日期] 2018-07-13

[修回日期] 2018-10-10

[本文编辑] 王映红