

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.11.011

· 临床研究 ·

miR-17-5p 通过下调 BRMS1L 表达调控鼻咽癌 CNE2 细胞增殖、侵袭、迁移和凋亡

王继红¹, 马素丽¹, 夏西超¹, 张晓燕², 陈炳强² (1. 平顶山学院医学院, 河南 平顶山 467000; 2. 平煤神马医疗集团总医院耳鼻喉科, 河南 平顶山 467000)

[摘要] **目的:** 探讨 miR-17-5p 通过调控乳腺癌转移抑制基因 1 相似基因 (breast cancer metastasis suppressor 1 like, BRMS1-like 或 BRMS1L) 表达调控鼻咽癌细胞增殖和侵袭的分子机制。 **方法:** 收集 2014 年 1 月至 2017 年 12 月间平煤神马医疗集团总医院收治的 40 例鼻咽癌患者切除的鼻咽癌组织及其相应的癌旁组织标本, 以及鼻咽癌细胞系 CNE 2、HONE 1、C666-1 和鼻咽部永生上皮细胞株 NP69, 采用 qPCR 检测 miR-17-5p 在癌组织和癌细胞系中的表达水平。通过 StarBase 数据库预测 BRMS1L 与 miR-17-5p 的靶向关系, 采用双荧光素酶报告基因实验进行验证。WB 检测转染 miR-17-5p 模拟物和抑制物对 CNE2 细胞中 BRMS1L 表达的影响; CCK-8、Transwell 和流式细胞术检测 miR-17-5p/BRMS1L 分子轴对 CNE2 细胞增殖、侵袭、迁移和凋亡的影响。 **结果:** miR-17-5p 在鼻咽癌组织和鼻咽癌细胞系中呈高表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 下调 miR-17-5p 显著抑制 CNE2 细胞增殖、侵袭、迁移但促进细胞凋亡 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。miR-17-5p 靶向作用于 BRMS1L 并下调其表达水平。过表达 BRMS1L 可显著抑制 CNE2 细胞增殖、侵袭、迁移而促进细胞凋亡 (均 $P < 0.01$); 而同时过表达 miR-17-5p 和 BRMS1L 可逆转上述作用 (均 $P < 0.01$)。 **结论:** miR-17-5p 通过靶向下调 BRMS1L 的表达, 进而促进 CNE2 细胞增殖、侵袭和迁移而抑制细胞凋亡。

[关键词] 鼻咽癌; miR-17-5p; CNE2 细胞; 乳腺癌转移抑制基因 1 相似基因; 增殖; 侵袭; 凋亡

[中图分类号] R739.63; R730.59 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)11-1249-07

miR-17-5p regulates proliferation, invasion, migration and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma CNE2 cells by down-regulating BRMS1L expression

WANG Jihong¹, MA Suli¹, XIA Xichao¹, ZHANG Xiaoyan², CHEN Bingqiang² (1. Medical College, Pingdingshan University, Pingdingshan 467000, Henan, China; 2. Department of Otolaryngology, General Hospital of Pingdingshan Shenma Medical Group, Pingdingshan 467000, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the molecular mechanism of miR-17-5p regulating the proliferation and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells by regulating the expression of breast cancer metastasis suppressor 1 like (BRMS1-like or BRMS1L) gene. **Methods:** A total of 40 cases of nasopharyngeal carcinoma tissues and corresponding paracancerous tissues resected from nasopharyngeal carcinoma patients, who were admitted to the General Hospital of Pingdingshan Shenma Medical Group during January 2014 to December 2017, were included in this study; in addition, nasopharyngeal carcinoma cell lines CNE 2, HONE 1, C666-1 and nasopharyngeal immortalized epithelial cell line NP69 were also collected for this study. The expression of miR-17-5p in nasopharyngeal carcinoma tissues and cell lines was detected by qPCR. The targeted relationship between BRMS1L and miR-17-5p was predicted by the StarBase and verified by the Dual luciferase reporter gene assay. Effects of transfection of miR-17-5p mimics and inhibitors on the expression of BRMS1L in CNE2 cells were detected by WB assay. CCK-8, Transwell and Flow cytometry were used to detect the effects of miR-17-5p/BRMS1L axis on the proliferation, migration, invasion and apoptosis of CNE 2 cells. **Results:** miR-17-5p was highly expressed in nasopharyngeal carcinoma tissues and cell lines ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Knockdown of miR-17-5p significantly inhibited proliferation, invasion and migration of CNE2 cells but promoted apoptosis ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); miR-17-5p targeted BRMS1L and down-regulated its expression. Over-expression of BRMS1L significantly inhibited the proliferation, invasion and migration of CNE2 cells but promoted apoptosis (all $P < 0.01$); while simultaneous over-expression of miR-17-5p and BRMS1L reversed the above effects (all $P < 0.01$). **Conclusion:** miR-17-5p promoted proliferation, invasion, migration and inhibited apoptosis of CNE 2 cells by down-regulating the expression of BRMS1L.

[作者简介] 王继红 (1975-), 女, 本科, 讲师, 主要从事临床医学研究, E-mail: 799981507@qq.com

[通信作者] 夏西超 (XIA Xichao, corresponding author), 博士, 副教授, 主要从事基础与临床医学研究, E-mail: 626189846@qq.com

[Key words] nasopharyngeal carcinoma; miR-17-5p; CNE2 cell; breast cancer metastasis suppressor 1 like (BRMS1L) gene; proliferation; invasion; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(11): 1249-1255. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.11.011]

鼻咽癌是一种发生于鼻咽部的鳞状上皮细胞癌,是头颈部肿瘤中最为常见的恶性肿瘤之一,目前,鼻咽癌的治疗手段主要依靠放射治疗结合药物化疗为主^[1],但肿瘤细胞的高增殖性、高侵袭性仍然是导致鼻咽癌患者复发甚至患者死亡的主要原因^[2],因此,深入探讨鼻咽癌增殖、侵袭等恶性生物学行为的分子机制对鼻咽癌患者的预后及临床治疗具有重要意义。miR-17-5p 作为一类促癌因子在鼻咽癌中高表达并促进肿瘤细胞增殖、侵袭,介导癌症的发展^[3]。乳腺癌转移抑制基因 1 相似基因 BRMS1L (breast cancer metastasis suppressor 1 like, BRMS1-like 或 BRMS1L) 在卵巢癌^[4]、神经质瘤^[5]、乳腺癌^[6]等多种恶性肿瘤中发挥抑癌基因的作用,但对 BRMS1L 在鼻咽癌中的作用还知之甚少,为此,本研究的主要目的是探究 miR-17-5p 和 BRMS1L 对鼻咽癌细胞的增殖、侵袭的影响,为今后鼻咽癌的诊断和治疗提供新的研究靶点。

1 材料与方法

1.1 临床样本收集

收集 2014 年 1 月至 2017 年 12 月平煤神马医疗集团总医院病理科活检取得并经病理证实的鼻咽癌组织以及癌旁正常鼻咽组织各 40 例,所有患者术前均未经放、化疗,标本均为术后立即取材,于液氮中保存备用。纳入标准:(1)经医院鼻咽镜检验、MRI、病理组织学检查结果确诊为确认鼻咽癌;(2)所有患者术前均未经过放疗、化疗等治疗手段。排除标准:(1)不同意样本采集患者;(2)不能耐受手术以及合并有免疫系统疾病的患者;(3)治疗前经过放疗、化疗等治疗手段的患者。所有入组研究患者研究开始前均签署知情同意书,试验方案获得本院伦理委员会审查批准。

1.2 细胞系和主要试剂

人鼻咽癌细胞系 CNE2 (编号:BNCC341794)、HONE1 (编号:BNCC338405)、C666-1 (编号:BNCC337872) 和鼻咽部永生化上皮细胞株 NP69 (编号:BNCC338439) 均购买于北纳创联生物科技有限公司,DMEM 和胎牛血清购自美国 Biological Industries 公司,青霉素和链霉素均购自北京雷根生物技术有限公司,miR-17-5p 和 BRMS1L 的敲降/过表达载体以及引物(U6、miR-17-5p)均购自 GenePharma 公司,CCK-8 试剂盒购自美国 Sigma 公司,Transwell 小室购自美国 Corning 公司,Lipofectamine™ 2000、RNA 提

取试剂盒和 SYBR GREEN 试剂盒均购自北京天根生化科技公司,pmirGLO luciferase Target Expression Vector 及 Dual-Luciferase Reporter Assay Kit 购买于 Promega 公司,免疫印迹一抗 (Anti-BRMS1L antibody (货号:ab107171)) 和二抗均购自 Abcam 公司。

1.3 人鼻咽癌细胞和鼻咽部永生化上皮细胞培养和转染

将人鼻咽癌细胞 CNE 2、HONE 1、C666-1 和鼻咽部永生化上皮细胞株 NP69 置于含 10% 胎牛血清、青霉素 100 U/ml 和链霉素 100 μg/ml 的 DMEM 培养液中,在 37 °C、5% CO₂ 培养箱中常规培养。取对数生长期细胞进行实验。按照 Lipofectamine™ 2000 试剂盒说明书分别转染:miR-17-5p inhibitor、miR-17-5p mimics、pcDNA-BRMS1L、miR-17-5p mimics + pcDNA-BRMS1L。每个实验组设 3 个复孔,并设置 NC 对照。转染 48 h 后置于荧光显微镜下观察细胞的转染效果,再通过 qPCR 或 WB 检测表达量验证。

1.4 qPCR 检测鼻咽癌组织和细胞中 miR-17-5p 的表达水平

按照 RNA 提取试剂盒提取鼻咽癌组织和细胞总 RNA,NanoDrop 检测 RNA 的浓度及纯度,取 500 ng 总 RNA 为模板逆转录,逆转录制备 cDNA,根据 SYBR GREEN 试剂盒说明书操作,以 U6 作为内参对照,进行 qPCR 扩增检测。引物序列如下:miR-17-5p 正向引物为 5'-CGCTTCGGCAGCACATATAC-3'、反向引物为 5'-CAGAGCAGGGTCCGAGGTA-3';U6,正向引物为 5'-CTTCGGCAGCACATATACTAAAT-3'、反向引物为 5'-AATATGGAACGCTTCACGA-3';建立终体积为 20 μl 的 PCR 反应体系:10 μl SYBR Green Mix、0.5 μl PCR Forward Primer、0.5 μl PCR Reverse Primer、2 μl cDNA 溶液、7 μl H₂O,PCR 热循环参数为 95 °C 预变性 5 min,94 °C 变性 30 s,60 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 5 min 进行 35 个循环。检测结果采用 2^{-ΔΔCt} 法计算目标物相对表达量。

1.5 双荧光素酶报告基因验证 miR-17-5p 与 BRMS1L 的靶向关系

扩增 BRMS1L 基因 3' UTR 片段,将 miR-17-5p 与 BRMS1L 结合部位的序列(WT)及其突变体序列(MUT)插入到萤火虫荧光素酶基因下游构建表达载体。将 miR-17-5p mimics 与 pmirGLO-BRMS1L-Wt/Mut 重组质粒,以及对照组 miR-17-5p scramble 与 BRMS1L 的野生型或突变型重组质粒与 Lipofectamine™ 2000 脂质体混合后转染 HEK 293T 细胞,转染 48 h 后,根据双荧光素酶

报告基因检测试剂盒说明检测荧光素酶活性。

1.6 WB检测miR-17-5p对CNE2细胞BRMS1L蛋白表达水平的影响

收集转染72 h后的CNE2细胞,使用RIPA细胞裂解液提取各组细胞总蛋白,采用BCA法检测蛋白浓度及纯度;取20 μg 总蛋白加1 \times 上样缓冲液煮沸变性,SDS-PAGE分离蛋白后,将蛋白全部转移到0.22 μm PVDF膜上。5%脱脂奶粉封闭1 h,再向其中加入按一定比例稀释的一抗(BRMS1L,1:1 000;GAPDH,1:1 000),4 $^{\circ}\text{C}$ 下过夜培养。洗膜缓冲液冲洗蛋白3次,每次5 min,随后加入山羊抗兔二抗(1:5 000),37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育1 h,洗膜3次后用ECL化学发光液显色,凝胶成像器进行蛋白成像,拍照记录,并用Image J软件对蛋白条带灰度进行半定量分析。

1.7 CCK-8法检测miR-17-5p对CNE2细胞增殖活力的影响

将经过转染处理后处于对数生长期的CNE2细胞接种于96孔板,每孔含细胞 1×10^4 个,每孔加入培养基100 μl 。于待检测前1 h向每孔加入10 μl CCK-8溶液。然后使用酶标仪进行检测450 nm波长处的光密度(D)值,以D值代表细胞增殖活力。每组进行3次重复实验。

1.8 流式细胞术检测miR-17-5p对CNE2细胞凋亡的影响

将经过转染处理后处于对数生长期的CNE2细胞,PBS清洗两次。均匀地将细胞与5 μl Annexin-V-FITC以及500 μl 预冷的1 \times 结合缓冲液混合,孵育15 min(注意避光),上机前5 min加入2.5 μl PI染色,

流式细胞仪检测CNE2细胞的凋亡情况。

1.9 Transwell实验检测miR-17-5p对CNE2细胞迁移和侵袭能力的影响

将转染后的对照组和实验组CNE2细胞用胰酶消化处理后,接种于Transwell小室24孔板内,上室加100 μl (细胞密度为 1×10^5 个/ml)细胞悬液。在侵袭实验中将Matrigel基质胶加入Transwell小室上室的聚碳酸酯滤膜上,迁移实验则不需要预铺Matrigel。之后下室加200 μl 含10%胎牛血清的培养基,37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO₂培养箱中培养48 h后,取出小室,棉签擦去微孔膜上室的细胞,PBS小心冲洗小室上下面2遍,4%的多聚甲醛固定下室细胞15 min,结晶紫染色15 min,PBS冲洗小室,干燥后置于200倍的倒置显微镜下观察,计数穿膜细胞。

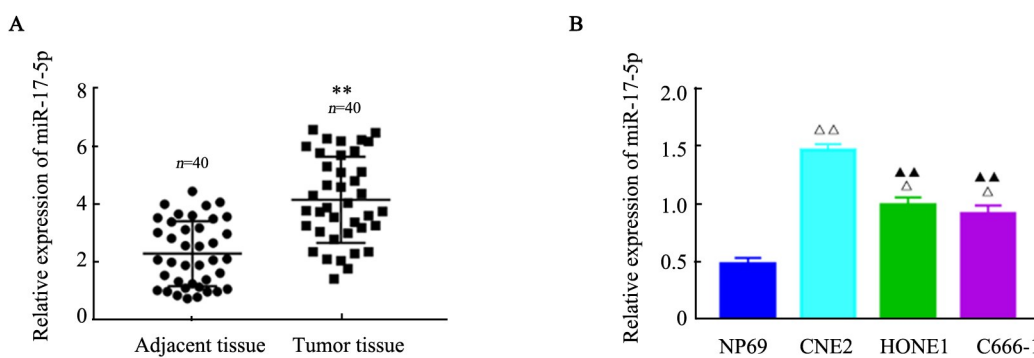
1.10 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行统计分析,采用Graph-Pad Prism 7.0软件对实验数据进行绘图所有实验独立重复3次。两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-17-5p在鼻咽癌组织及细胞系中高表达

qPCR检测结果显示,miR-17-5p在鼻咽癌组织中的表达显著高于癌旁组织($P<0.01$,图1A);miR-17-5p在人鼻咽癌细胞系中的表达均显著高于NP69细胞(均 $P<0.05$,图1B),其中CNE2细胞中miR-17-5p的表达水平最高,因此选择该细胞进行后续实验。



** $P<0.01$ vs Adjacent tissue; Δ $P<0.05$, $\Delta\Delta$ $P<0.01$ vs NP69 cell; \blacktriangle $P<0.01$ vs CNE 2 cell

A: Expression of miR-17-5p in nasopharyngeal carcinoma tissues was detected by qPCR; B: Expression of miR-17-5p in nasopharyngeal carcinoma cell lines was measured by qPCR

图1 miR-17-5p在鼻咽癌组织和癌细胞系中高表达

Fig.1 miR-17-5p was up-regulated in nasopharyngeal carcinoma tissues and cancer cell lines

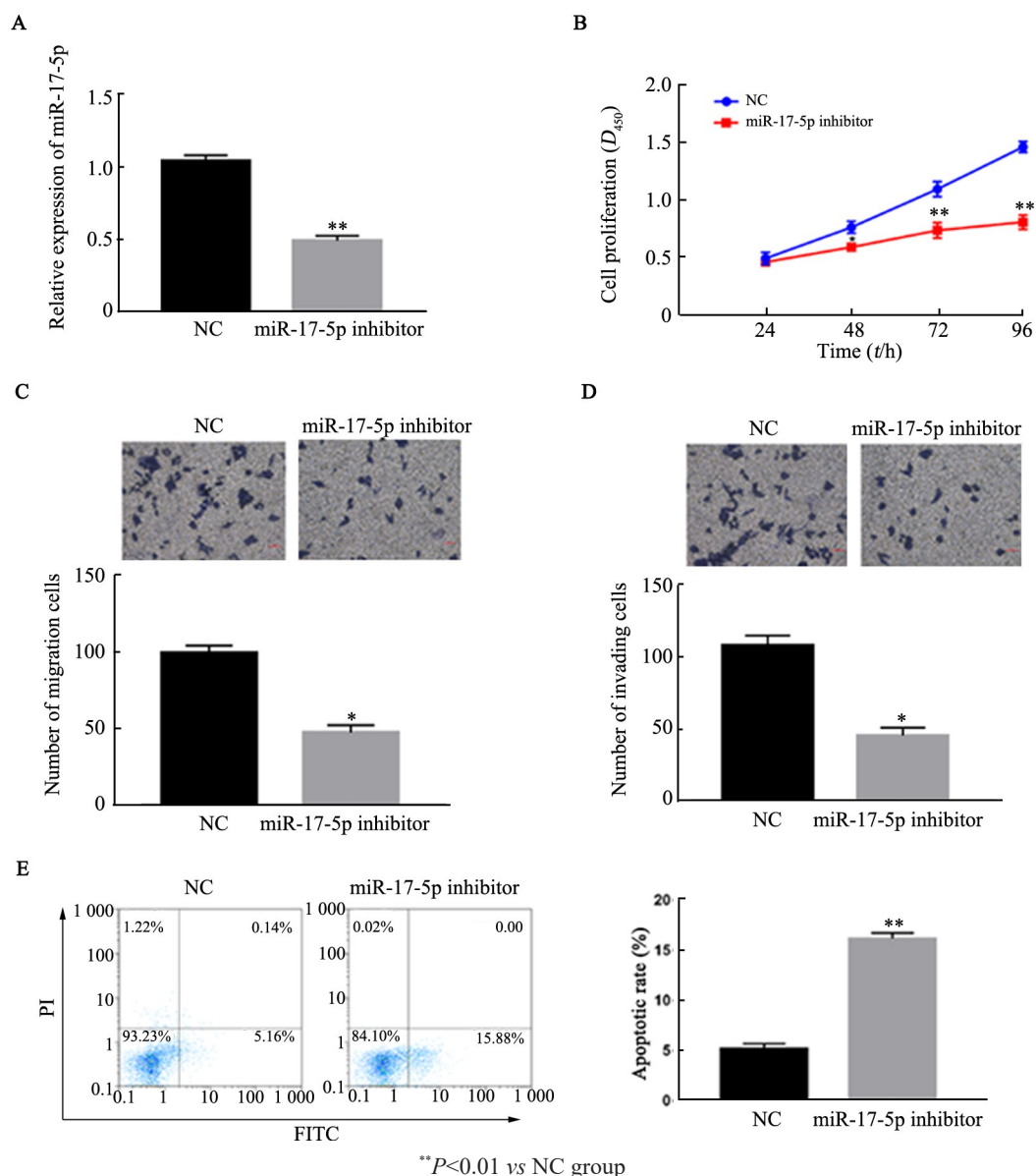
2.2 下调miR-17-5p可抑制CNE2细胞增殖、迁移、侵袭并诱导细胞凋亡

qPCR结果(图2A)显示,与对照组相比,转染

miR-17-5p inhibitor显著抑制CNE2细胞miR-17-5p表达($P<0.01$)。CCK-8实验结果(图2B)显示,在CNE2细胞中下调miR-17-5p后,细胞增殖活力显著

低于对照组 ($P < 0.01$)。Transwell 实验结果显示, 下调 miR-17-5p 的 CNE2 细胞迁移 (图 2C) 和侵袭 (图 2D) 能力显著低于对照组 ($P < 0.05$)。流式细胞术检

测结果 (图 2E) 显示, 与对照组相比, 下调 miR-17-5p 可显著提高 CNE2 细胞凋亡水平 ($P < 0.01$)。



A: The expression of miR-17-5p was detected by qPCR; B: The proliferation of CNE2 cells was measured by CCK-8; C-D: The migration and invasion of CNE2 cells were tested by Transwell assay ($\times 200$); E: The cell apoptosis of CNE2 cells was verified by Flow cytometry

图2 下调 miR-17-5p 可抑制 CNE2 细胞增殖、迁移、侵袭并诱导细胞凋亡

Fig.2 miR-17-5p knockdown inhibited proliferation, migration and invasion of CNE 2 cells and induced apoptosis

2.3 miR-17-5p 靶向下调 BRMS1L 表达

通过 StarBase 数据库 (<http://starbase.sysu.edu.cn/>) 进行预测, 结果 (图 3A) 得知, BRMS1L 是 miR-17-5p 潜在靶基因。双荧光素酶报告基因实验检测结果 (图 3B) 表明, 过表达 miR-17-5p 显著抑制 BRMS1L 野生型质粒荧光强度 ($P < 0.01$), 而 BRMS1L 突变型质粒过表达 miR-17-5p 后荧光强度与对照组无显著差异。同时, WB 检测结果 (图 3C) 表明, 在 CNE2 细

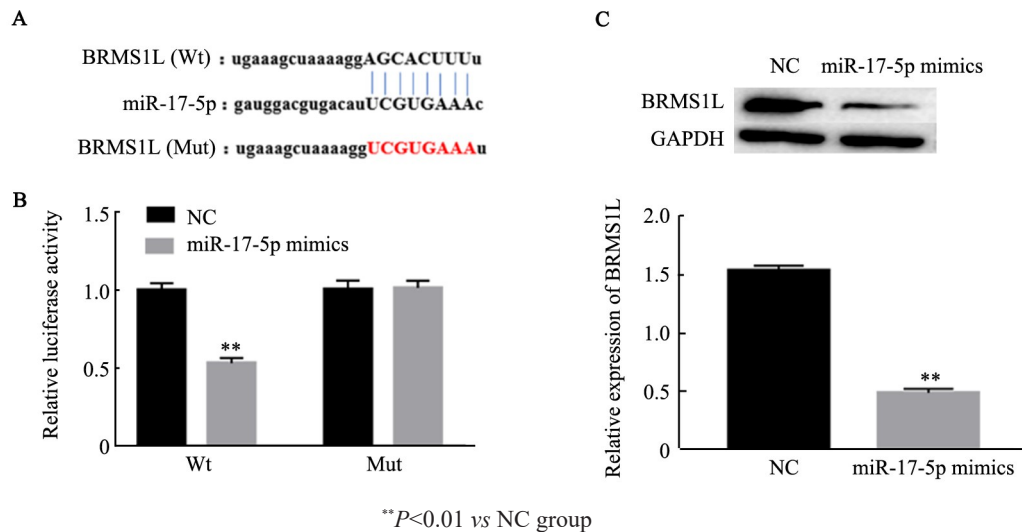
胞中过表达 miR-17-5p 显著抑制 BRMS1L 的表达 ($P < 0.01$)。

2.4 miR-17-5p 通过下调 BRMS1L 促进 CNE2 细胞增殖、迁移侵袭并抑制细胞凋亡

WB 检测结果 (图 4A) 显示, 与对照组相比, 转染 pcDNA-BRMS1L 显著增加 CNE2 细胞 BRMS1L 的表达; 同时转染 miR-17-5p mimics 和 pcDNA-BRMS1L 组 CNE2 细胞中 BRMS1L 的表达水平与对照组无显

著差异 ($P < 0.01$)。CCK-8 实验结果 (图 4B) 显示, 与对照组相比, 过表达 BRMS1L 显著抑制 CNE2 细胞增殖活力 ($P < 0.01$)。Transwell 实验结果 (图 4C 和 D) 显示, 过表达 BRMS1L 与对照组相比, CNE2 细胞的迁移和侵袭能力降低, 而同时过表达 miR-17-5p 和

BRMS1L 则与对照组差异无统计学意义 ($P < 0.01$)。流式细胞术检测结果 (图 4E) 显示, 与对照组相比, 过表达 BRMS1L 显著促进 CNE2 细胞凋亡, 而同时过表达 miR-17-5p 和 BRMS1L 与对照组相比无显著差异 ($P < 0.01$)。



A: The binding site between miR-17-5p and BRMS1L was verified by StarBase; B: The luciferase activity was detected by Dual luciferase reporter gene assay; C: The expression of BRMS1L was verified by WB

图3 BRMS1L 是 miR-17-5p 的靶基因

Fig.3 BRMS1L was a target gene of miR-17-5p

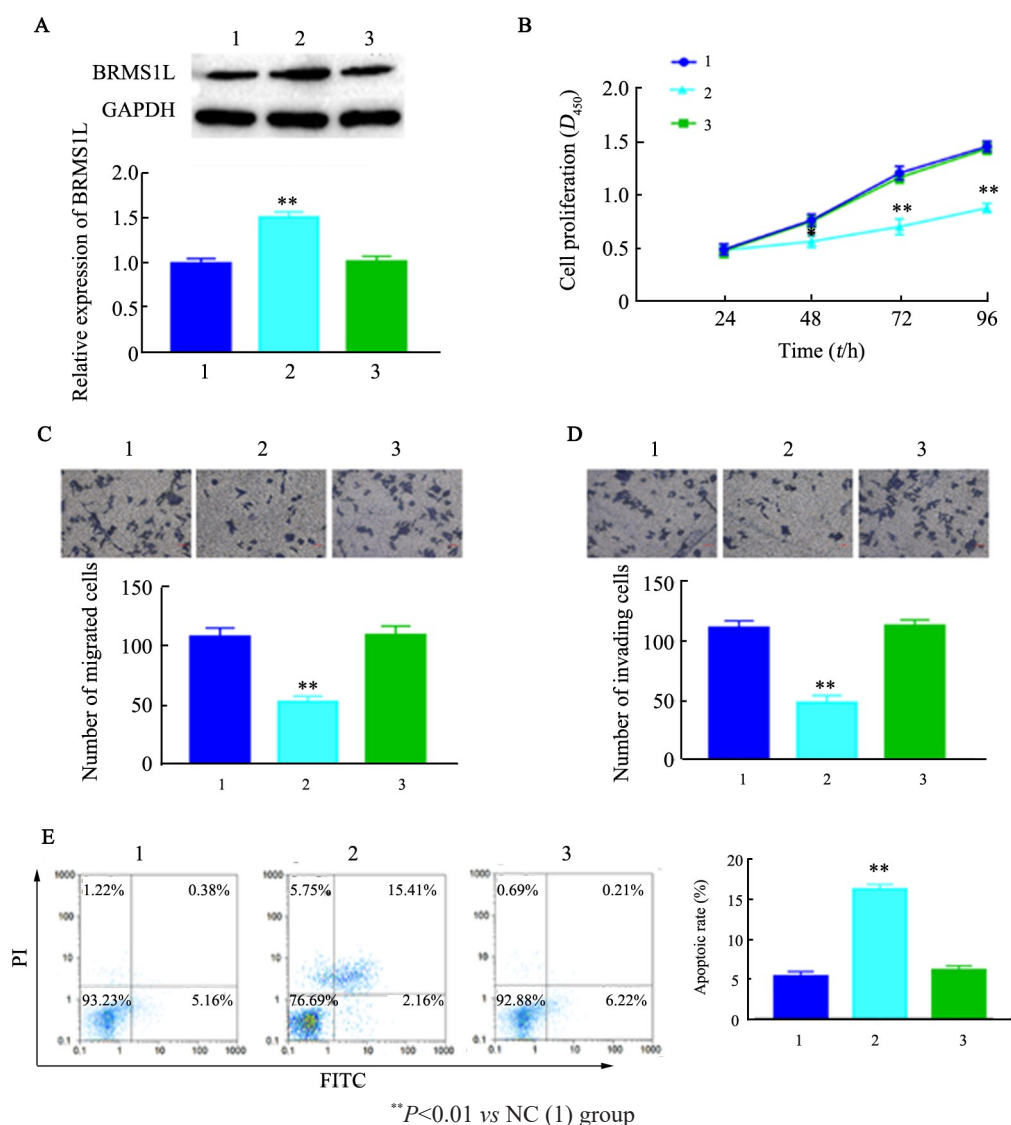
3 讨论

随着对非编码 RNA 研究的不断深入, 微小 RNA 在肿瘤中的调控机制已受到越来越多研究人员的重视, miRNA 通过调控靶基因发挥抑癌或促癌的作用已成为在分子生物学基础上研究肿瘤发生发展的一大热点^[7-8]。miR-17-5p 在多种人类恶性肿瘤中具有促癌作用, 如 miR-17-5p 在乳腺癌中高表达, 敲降 miR-17-5p 能抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭能力^[9]; 过表达 miR-17-5p 可促进甲状腺癌^[10]、口腔癌^[11]以及鼻咽癌^[3]等多种头颈部肿瘤的发展。以上研究证实, miR-17-5p 可作为促癌基因调控肿瘤的发展。本研究通过组织和细胞实验也发现, miR-17-5p 在鼻咽癌组织和细胞系中高表达, 敲降 miR-17-5p 能显著抑制鼻咽癌 CNE2 细胞的增殖、迁移侵袭并诱导细胞凋亡, 但 miR-17-5p 调控鼻咽癌的具体机制还需进一步探究。

miRNA 是通过促进或抑制下游靶基因的转录翻译进而发挥调控作用^[12-13]。miR-17-5p 通过靶向下调 TGF- β 的表达进一步促进宫颈癌细胞增殖和转移^[14]。本研究通过 Starbase 生物信息学软件预测发现 BRMS1L 可能是 miR-17-5p 的靶基因, 并通过 WB 证

实 miR-17-5p 靶向负调控 BRMS1L 的表达。BRMS1L 作为 BRMS1 (乳腺癌转移抑制基因 1) 的同源基因, 可通过增强组蛋白脱乙酰化酶复合物的脱乙酰化作用, 招募 mSin3A-HDAC 复合物, 调控肿瘤生长转基因启动子^[15-16], 进而抑制肺癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移; 同时, BRMS1L 在体内能通过调控维持 Wnt 信号通路相关靶基因的转录抑制状态^[17], 并参与基因转录、蛋白翻译等生物过程调节细胞生长, 进而作为抑癌基因在肺癌^[18]、乳腺癌^[19]以及多种头颈部肿瘤^[20]的发生发展中发挥作用, 但目前 BRMS1L 在鼻咽癌中的具体作用并不清楚。本研究发现 BRMS1L 在鼻咽癌中低表达, 过表达 BRMS1L 能抑制 CNE2 细胞增殖、侵袭、迁移并促进细胞凋亡, 当同时过表达 miR-17-5p 和 BRMS1L 时能逆转此现象。

由此, 本研究证实 miR-17-5p 通过靶向下调 BRMS1L 的表达促进鼻咽癌 CNE2 细胞恶性生物学行为, 为今后鼻咽癌诊治相关研究提供新的实验依据和生物学靶标, 但 BRMS1L 是否能通过调控下游信号通路 (如 Wnt/ β -catenin), 或者与其他蛋白相互作用 (mSin3A-HDAC 复合物) 进而介导 CNE 2 的恶性生物学行为还有待更深一步探究。



A: The expression of BRMS1L was detected by WB; B: The proliferation of CNE 2 cells was measured by CCK-8; C-D: The invasion and migration of CNE 2 cells were verified by Transwell assay ($\times 200$); E: The apoptosis of CNE 2 cells was verified by Flow cytometry

1: NC group; 2: pcDNA-BRMS1L group; 3: miR-17-5p mimics+pcDNA-BRMS1L group

图4 miR-17-5p 通过下调 BRMS1L 促进 CNE2 细胞增殖、迁移、侵袭并抑制细胞凋亡

Fig.4 miR-17-5p promoted the proliferation, migration and invasion of CNE 2 cell and inhibited apoptosis by down-regulating BRMS1L

[参考文献]

[1] LIU S L, SUN X S, YAN J J, et al. Optimal cumulative cisplatin dose in nasopharyngeal carcinoma patients based on induction chemotherapy response[J/OL]. *Radiother Oncol*, 2019, 137: 83-94 [2019-06-12]. [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(19\)30372-X/fulltext](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(19)30372-X/fulltext). DOI:10.1016/j.radonc.2019.04.020.

[2] ZHOU Y Q, YANG R, MA G. YAP1 knockdown suppresses the proliferation, migration and invasion of human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *J South Med Univ*, 2019, 39(3): 286-291. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.03.05.

[3] CHEN C, LU Z H, YANG J, et al. MiR-17-5p promotes cancer cell proliferation and tumorigenesis in nasopharyngeal carcinoma by targeting p21[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(12): 3489-3499. DOI:10.1002/cam4.863.

[4] CAO P L, ZHAO S, SUN Z G, et al. BRMS1L suppresses ovarian cancer metastasis via inhibition of the β -catenin-wnt pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 371(1): 214-221. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.08.013.

[5] LV J, YANG H Y, WANG X D, et al. Decreased BRMS1L expression is correlated with glioma grade and predicts poor survival in glioblastoma via an invasive phenotype[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22(2): 311-316. DOI:10.3233/CBM-171019.

[6] ZHANG W J, QIAN P X, ZHANG X, et al. Autocrine/paracrine human growth hormone-stimulated MicroRNA 96-182-183 cluster promotes epithelial-mesenchymal transition and invasion in breast cancer[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(22): 13812-13829. DOI:10.1074/jbc.M115.653261.

[7] LIN C, ZONG J F, LIN W S, et al. EBV-miR-BART8-3p induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis of naso-

- pharyngeal carcinoma cells through activating NF- κ B and Erk1/2 pathways[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 283[2019-06-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6257964/>. DOI:10.1186/s13046-018-0953-6.
- [8] CHAN L S, MAN O Y, KWOK H H, et al. The Wnt modulator ICG-001 mediates the inhibition of nasopharyngeal carcinoma cell migration in vitro via the miR-150/CD44 axis[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(3): 1010-1020. DOI:10.3892/ijo.2018.4664.
- [9] WANG Y Z, LI J J, DAI L, et al. MiR-17-5p May serve as a novel predictor for breast cancer recurrence[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22(4): 721-726. DOI:10.3233/CBM-181228.
- [10] LIU L, YANG J, ZHU X C, et al. Long noncoding RNA H19 competitively binds miR-17-5p to regulate YES1 expression in thyroid cancer[J]. *FEBS J*, 2016, 283(12): 2326-2339. DOI: 10.1111/febs.13741.
- [11] WU S Y, LIN K C, CHIOU J F, et al. MicroRNA-17-5p post-transcriptionally regulates p21 expression in irradiated betel quid chewing-related oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Et Al*, 2013, 189(8): 675-683. DOI:10.1007/s00066-013-0347-9.
- [12] ZHANG M B, AN P P, LI H P, et al. The miRNA-mediated post-transcriptional regulation of maize in response to high temperature [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): E1754[2019-06-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6480492/>. DOI:10.3390/ijms20071754.
- [13] ZHANG M K, ZHANG H, HONG H O, et al. MiR-374b re-sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib therapy by antagonizing PKM2-mediated glycolysis pathway[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(4): 765-778.
- [14] CAI N, HU L, XIE Y, et al. MiR-17-5p promotes cervical cancer cell proliferation and metastasis by targeting transforming growth factor- β receptor 2[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(7): 1899-1906. DOI:10.26355/eurrev_201804_14712.
- [15] MEEHAN W J, SAMANT R S, HOPPER J E, et al. Breast cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1) forms complexes with retinoblastoma-binding protein 1 (RBP1) and the mSin3 histone deacetylase complex and represses transcription[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(2): 1562-1569. DOI:10.1074/jbc.M307969200.
- [16] HURST D R, XIE Y, VAIDYA K S, et al. Alterations of BRMS1-ARID4A interaction modify gene expression but still suppress metastasis in human breast cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(12): 7438-7444. DOI:10.1074/jbc.M709446200.
- [17] GONG C, QU S H, LV X B, et al. BRMS1L suppresses breast cancer metastasis by inducing epigenetic silence of FZD10[J/OL]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5406[2019-06-12]. <https://www.nature.com/articles/ncomms6406>. DOI:10.1038/ncomms6406.
- [18] LIU Y, AMIN E B, MAYO M W, et al. CK2 α' drives lung cancer metastasis by targeting BRMS1 nuclear export and degradation[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(9): 2675-2686. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2888.
- [19] QIU R, SHI H, WANG S, et al. BRMS1 coordinates with LSD1 and suppresses breast cancer cell metastasis[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(10):2030-2045.
- [20] YADAV D S, CHATTOPADHYAY I, VERMA A, et al. A pilot study evaluating genetic alterations that drive tobacco- and betel quid-associated oral cancer in Northeast India[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(9): 9317-9330. DOI:10.1007/s13277-014-2222-4.

[收稿日期] 2019-06-17

[修回日期] 2019-09-16

[本文编辑] 黄静怡