

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.01.008

miR-126在口腔鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义

高永强^a, 施鹏伟^b, 刘晓晓^a, 师文楷^c, 刘一鸣^b (郑州大学第一附属医院 a. 口腔牙周科; b. 口腔颌面外科; c. 肝胆胰外科, 河南 郑州 450000)

[摘要] **目的:** 检测 miR-126 在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)中的表达, 分析其表达与患者临床病理特征及预后的关系, 探讨其过表达对 Tca8113 细胞恶性生物学行为的影响。 **方法:** 选取 2016 年 6 月至 2018 年 6 月在郑州大学第一附属医院手术治疗的 62 例 OSCC 患者的癌及癌旁组织标本, 以及人舌鳞癌细胞株 Tca8113 和人口腔角质细胞株 HOK, 用 qPCR 法检测癌组织及细胞中 miR-126 的表达, 分析 miR-126 表达与患者临床病理特征和预后的关系。利用脂质体转染技术, 将 miR-126 mimics、miR-NC 质粒分别转染进 Tca8113 细胞, 分别采用 MTT 法、流式细胞术及 Transwell 小室法检测细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭能力, WB 法检测凋亡、迁移和侵袭相关蛋白的表达水平。 **结果:** miR-126 在 OSCC 组织和 Tca8113 细胞中的表达水平明显低于癌旁组织和 HOK 细胞(均 $P < 0.01$)。miR-126 表达与 OSCC 患者的 TNM 分期、淋巴结转移相关联(均 $P < 0.05$)。miR-126 高表达患者的总生存率显著高于低表达组($P < 0.05$)。转染 miR-126 mimics 后, Tca8113 细胞的增殖、迁移及侵袭能力明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 凋亡率明显升高($P < 0.01$); 细胞中 Bcl-2、N-cadherin 和 vimentin 表达水平明显降低(均 $P < 0.01$), Bax 和 E-cadherin 表达水平明显升高(均 $P < 0.01$)。 **结论:** miR-126 在 OSCC 组织及 Tca8113 细胞中低表达, 上调 miR-126 可抑制 Tca8113 细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并促进细胞凋亡。

[关键词] 微小 RNA-126; 口腔鳞状细胞癌; Tca8113 细胞; 增殖; 凋亡; 侵袭; 预后

[中图分类号] R739.85; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)01-0048-07

Expression of miR-126 in oral squamous cell carcinoma tissues and its clinical significance

GAO Yongqiang^a, SHI Pengwei^b, LIU Xiaoxiao^a, SHI Wenkai^c, LIU Yiming^b (a. Department of Oral Periodontal; b. Department of Oral and Maxillofacial Surgery; c. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To detect the expression of miR-126 in oral squamous cell carcinoma (OSCC) and to analyze its correlation with clinicopathological features and prognosis of patients, as well as to explore the effect of miR-126 over-expression on the malignant biological behaviors of Tca8113 cells. **Methods:** A total of 62 pairs of cancer and para-cancerous tissue specimens from OSCC patients who were surgically treated in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2016 to June 2018 were collected for this study; in addition, human tongue squamous carcinoma Tca8113 cell line and human mouth keratinocyte HOK cell line were also selected for this study. The expression of miR-126 in cancer tissues and cells was detected by qPCR, and the relationship between miR-126 expression and clinicopathological features and prognosis of the patients was analyzed. miR-126 mimics and miR-NC plasmids were respectively transfected into Tca8113 cells by liposome transfection technology. Cell proliferation, apoptosis, migration and invasion were detected by MTT method, Flow cytometry and Transwell chamber method, respectively; and the expressions of apoptosis, migration and invasion related proteins were detected by Western blotting. **Results:** The expression level of miR-126 in OSCC tissues and Tca8113 cells was significantly lower than that in para-cancerous tissues and HOK cells (all $P < 0.01$). The expression of miR-126 was associated with TNM stage and lymph node metastasis (all $P < 0.05$), and patients with high miR-126 expression had significantly better overall survival rate than patients with low expression ($P < 0.05$). After transfection with miR-126 mimics, the cell proliferation, migration and invasion ability significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) while the apoptosis rate significantly increased in Tca8113 cells ($P < 0.01$), the expression levels of Bcl-2, N-cadherin and vimentin in Tca8113 cells significantly decreased (all

[基金项目] 河南省高等学校重点科研资助项目(No. 20B320019)。Project supported by the Key Scientific Research Projects of Higher Education Institutions in Henan Province (No. 20B320019)

[作者简介] 高永强(1986-),男,硕士,主治医师,主要从事牙周病组织再生的研究, E-mail:yongqiang86@outlook.com

[通信作者] 刘一鸣(LIU Yiming, corresponding author),博士,副主任医师,主要从事口腔肿瘤的研究, E-mail:liulei_yxk@163.com

$P < 0.01$), and expression levels of Bax and E-cadherin significantly increased (all $P < 0.01$). **Conclusion:** miR-126 is low expressed in OSCC tissues and Tca8113 cells. Up-regulation of miR-126 inhibits cell proliferation, migration and invasion and promotes apoptosis of Tca8113 cells.

[Key words] miR-126; oral squamous cell carcinoma (OSCC); Tca8113 cell; proliferation; apoptosis; invasion; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(1): 48-54. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2021.01.008]

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是口腔颌面部常见的恶性肿瘤之一,易发生淋巴结及全身转移,严重危及患者生命^[1-2]。因此寻找OSCC的治疗靶点、探讨OSCC发生发展的分子机制对改善OSCC患者预后具有重要意义。微小RNA(microRNA, miRNA)是一类广泛存在于真核生物的非编码小分子RNA,不仅参与细胞增殖、分化和凋亡等过程,还与肿瘤的发生发展及预后密切相关^[3-4]。miR-126是近年来研究较为常见的miRNA之一,在炎症、血管形成和肿瘤发生等生理、病理过程中发挥重要作用^[5],且在肝癌^[6]、肾透明细胞癌^[7]等多种恶性肿瘤组织中异常表达,与肿瘤的发生发展及预后密切相关。鉴于目前miR-126在OSCC中的表达及其意义的研究较少,本研究通过检测OSCC组织中miR-126的表达,分析其表达与OSCC患者临床病理特征和预后的关系,观察过表达miR-126对OSCC细胞Tca8113增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响,探讨miR-126在OSCC中的生物学功能。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取2016年6月至2018年6月在郑州大学第一附属医院口腔科行手术治疗的62例OSCC患者,其中男33例,女29例,年龄30~76岁,平均年龄(56.0±12.5)岁。所有患者经病理学检测确诊为OSCC,术前均未接受放疗、化疗及其他相关治疗,且无合并牙周黏膜疾病、系统性疾病或其他肿瘤等。手术获取OSCC组织,并切取距肿瘤边缘1 cm以上的癌旁正常黏膜组织,于液氮中保存。同时收集患者的临床资料,包括肿瘤部位、大小、病理分级及TNM分期等,并统计患者的生存时间,随访截止于2019年6月。生存时间指从初始住院至病死或最后一次随访。所有患者术前均告知研究工作实况并签署知情同意书,研究方案得到郑州大学第一附属医院伦理学委员会批准。

1.2 细胞系及主要试剂

人舌鳞癌细胞株Tca8113和人口腔角质细胞株HOK购自北京北纳创联生物技术研究院。

RPMI 1640培养基、胎牛血清、0.25%胰蛋白酶购自美国Gibco公司,TRIzol试剂、Lipofectamine™ 2000购自Invitrogen公司,逆转录试剂盒和SYBR

Green荧光定量PCR试剂盒购自日本TaKaRa公司,MTT细胞增殖检测试剂盒购自美国Sigma公司,Bax、Bcl-2、VEGF、MMP-2、MMP-9、vimentin、N-cadherin、E-cadherin、 β -actin抗体及辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的羊抗兔或鼠IgG二抗购自英国Abcam公司。

1.3 细胞培养及转染

将Tca8113和HOK细胞置于10%胎牛血清、100 U/ml青霉素和100 μ g/ml链霉素的RPMI 1640培养基中,于37 $^{\circ}$ C、5%CO₂的培养箱中培养。取对数期生长良好的Tca8113细胞,用不含抗生素的RPMI 1640培养基按照 1×10^4 个/孔接种到96孔板中,待细胞汇合度达60%左右时,按照Lipofectamine™ 2000转染试剂说明书的方法进行转染。将细胞分成3组,即miR-126组(转染miR-126 mimics)、miR-NC(转染mimic negative control)和NC组(只添加转染试剂),每组设6个复孔。

1.4 qPCR法检测OSCC组织及Tca8113细胞中miR-126表达水平

用TRIzol试剂盒提取OSCC组织、癌旁组织及细胞中总RNA,并按照逆转录试剂盒说明书逆转录合成cDNA。用qPCR仪(Applied Biosystems 7600型,ABI,美国)进行qPCR检测。反应条件:95 $^{\circ}$ C预变性15 s;95 $^{\circ}$ C 10 s,60 $^{\circ}$ C 20 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,共40个循环。以U6为内参,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算组织和细胞中miR-126的表达水平。引物序列:miR-126 F为5'-GCUCGU ACCGUGAGUAAU-3',R为5'-CAGTGCAGGGTCC GAGGT-3';U6 F为5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3',R为5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

1.5 MTT法检测Tca8113细胞的增殖能力

将转染后各组细胞接种至96孔板中,每孔设3个复孔,每孔加入100 μ l新鲜培养基,分别培养24、48、72和96 h后,更换新鲜培养基,每孔加入20 μ l MTT试剂,在培养箱中继续培养4 h,弃MTT液后,加入150 μ l DMSO振荡充分溶解,于酶标仪波长490 nm处检测光密度(D)值。以D值为纵坐标、时间为横坐标绘制生长曲线。

1.6 流式细胞术检测Tca8113细胞的凋亡水平

将转染48 h的各组细胞消化后,重悬于结合缓冲液,混匀后加入5 μ l Annexin V,避光染色10 min后,再加入50 mg/L PI染液室温避光反应5 min,通过流

式细胞仪(Becton Dickinson, USA)检测 Annexin V 阳性细胞比例以确定细胞的凋亡率。

1.7 Transwell小室法检测 Tca8113 细胞的迁移及侵袭能力

细胞迁移实验:将转染后的细胞以 1×10^5 个/ml接种至 Transwell 上室,下室内加入 10%FBS 的 RPMI 1640 培养基,置于 37°C 、5% CO_2 培养箱孵育 24 h 后,取出小室,PBS 冲洗后,于无水乙醇中固定 20 min。0.1%结晶紫染色 15 min 后,用棉签擦拭掉上室中未穿过的细胞,于倒置显微镜下($\times 200$)随机选取 5 个视野统计穿膜细胞数。

细胞侵袭实验:实验前 Matrigel 胶用 RPMI 1640 培养基稀释后,均匀铺于小室内并晾干,参照 Transwell 小室法说明书进行操作,其他步骤同细胞迁移实验。

1.8 WB 法检测 Tca8113 细胞中凋亡、迁移及侵袭等相关蛋白的表达

采用细胞总蛋白提取试剂盒提取总蛋白,BCA 法测定蛋白质浓度后进行 SDS-PAGE、转膜,用含 5% 脱脂奶粉的 PBS 溶液室温封闭 1 h。加入稀释比例均为 1:1 000 的 Bax、Bcl-2、VEGF、MMP-2、MMP-9、vimentin、N-cadherin、E-cadherin 及 β -actin 一抗, 4°C

过夜。次日,洗膜后,加入 HRP 标记的羊抗兔或鼠 IgG 二抗(1:2 000),室温孵育 2 h,于暗室中用 ECL 发光,并采用 ImageJ 软件进行图像分析。以目的蛋白条带的灰度值与内参照 β -actin 条带灰度值的比值表示目的蛋白的相对表达量。

1.9 统计学处理

qPCR 法、MTT 法、流式细胞术、Transwell 小室法、WB 法等实验均重复 3 次。采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;用 Kaplan-Meier 法进行生存曲线评估,组间比较采用 Log rank 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 miR-126 在 OSCC 组织及 Tca8113 细胞中均低表达

qPCR 法检测结果显示,OSCC 组织中 miR-126 的表达水平明显低于癌旁组织($t=10.822, P < 0.01$; 图 1A); Tca8113 细胞中 miR-126 的表达水平明显低于 HOK 细胞($t=4.295, P < 0.01$; 图 1B)。

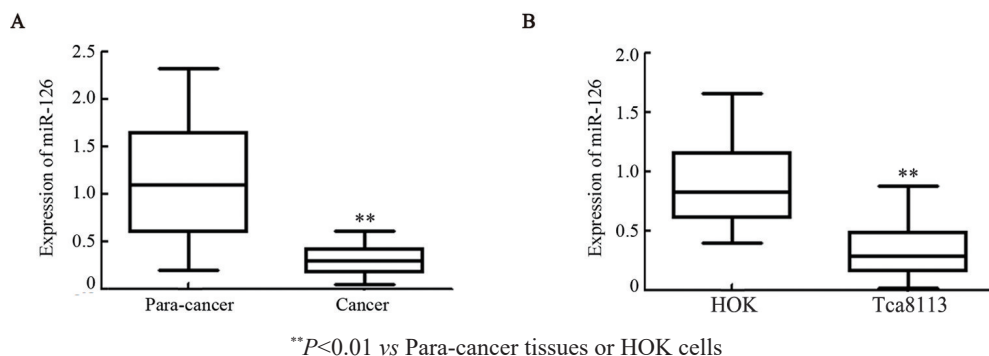


图1 miR-126在OSCC(A)组织和Tca8113细胞(B)中的表达

Fig.1 Expression of miR-126 in OSCC (A) tissues and Tca8113 cells (B)

2.2 miR-126 表达与 OSCC 患者临床病理特征及预后的关系

依据 miR-126 表达的中位值($M=0.285$)将 OSCC 患者分为高表达组($M > 0.285$)和低表达组($M \leq 0.285$)。单因素方差分析结果(表 1)显示,miR-126 表达与 OSCC 患者的年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤部位及分化程度无关联(均 $P > 0.05$),而与 TNM 分期和淋巴结转移相关联(均 $P < 0.05$)。

进一步采用 Kaplan-Maier 方法分析 miR-126 表达与预后的关系,结果发现 miR-126 高表达 OSCC 患者的总生存率显著高于低表达组(77.4% vs 54.8%, $\chi^2=4.006, P < 0.05$; 图 2)。

2.3 成功建立 miR-126 过表达 Tca8113 细胞株

miR-126 mimics 转染 24 h 后,qPCR 法检测结果显示,miR-126 组 Tca8113 细胞中 miR-126 的表达水平显著高于 NC 组和 miR-NC 组($t=6.801, 6.238$, 均 $P < 0.01$); miR-NC 组和 NC 组间 miR-126 的表达水平比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结果表明,已成功建立 miR-126 过表达的 Tca8113 细胞株。

2.4 上调 miR-126 表达抑制 Tca8113 细胞的增殖能力

MTT 实验结果(图 4)显示,miR-126 组 Tca8113 细胞在 48、72、96 h 处的增殖能力明显低于 miR-NC 组和 NC 组($t=3.464, 5.347, 7.033, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而 miR-NC 组和 NC 组间比较差异无统计学意义(均

$P>0.05$)。结果表明, miR-126 过表达显著抑制 Tca8113 细胞的增殖能力。

表1 miR-126 表达与 OSCC 患者临床病理特征的关系
Tab.1 Relationship between miR-126 expression and clinicopathologic features in OSCC patients

Clinicopathologic factor	N	Expression of miR-126		χ^2	P
		Low (n=31)	High (n=31)		
Age (t/a)				0.603	0.437
≤60	37	17	20		
>60	25	14	11		
Gender				0.583	0.445
Male	33	18	15		
Female	29	13	16		
Tumor size (d/cm)				1.060	0.303
≤3	26	11	15		
>3	36	20	16		
Tumor site				0.340	0.844
Tongue	27	14	13		
Gum	19	10	9		
Other	16	7	9		
Differentiation degree				3.284	0.070
Low	25	16	9		
Medium+High	37	15	22		
TNM stage				6.513	0.011
I + II	34	12	22		
III+IV	28	19	9		
Lymph node metastasis				4.724	0.030
Yes	42	17	25		
No	20	14	6		

2.5 miR-126 过表达促进 Tca8113 细胞的凋亡

流式细胞术检测结果(图 5A)显示, miR-126 组 Tca8113 细胞的凋亡率显著高于 miR-NC 组和 NC 组 ($t=14.243, 14.086$, 均 $P<0.01$), 而 miR-NC 组和 NC 组间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。WB 法实验结果(图 5B)显示, 与 miR-NC 组和 NC 组比较,

miR-126 组 Tca8113 细胞 Bax 表达水平明显升高 ($t=6.569, 6.165$, 均 $P<0.01$), Bcl-2 表达水平明显降低 ($t=5.909, 5.801$, 均 $P<0.01$); miR-NC 组和 NC 组 Tca8113 细胞中 Bax 和 Bcl-2 表达水平比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。结果表明, miR-126 过表达促进 Tca8113 细胞的凋亡。

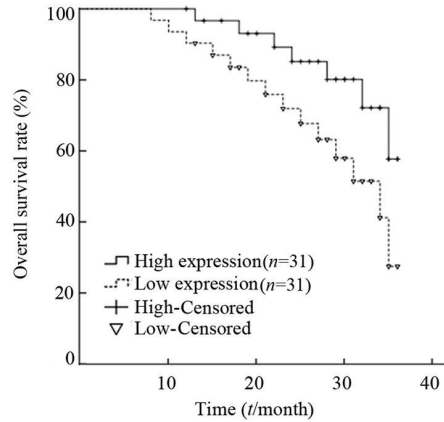
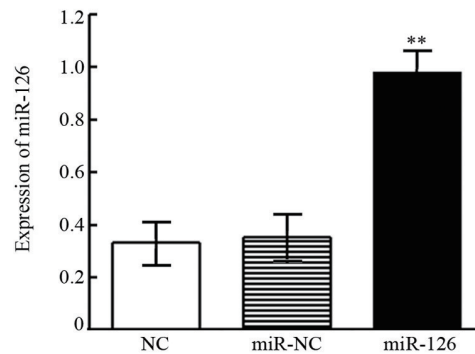
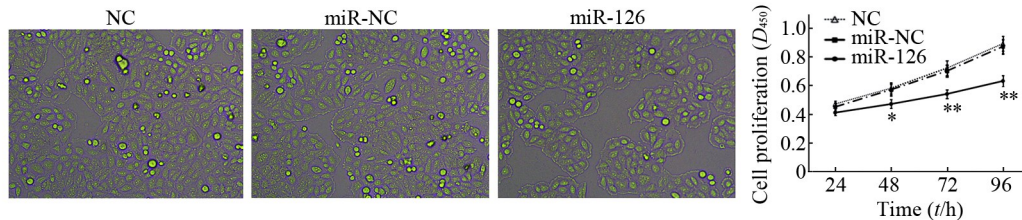


图2 miR-126 表达与 OSCC 患者总体生存率的关系
Fig.2 Relationship between miR-126 expression and overall survival rate in patients with OSCC



** $P<0.01$ vs NC or miR-NC group
图3 转染 miR-126 mimics 后 Tca8113 细胞中 miR-126 的表达水平

Fig.3 Expression level of miR-126 in Tca8113 cells after transfection with miR-126 mimics



* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs NC or miR-NC group

图4 miR-126 过表达对 Tca8113 细胞增殖能力的影响($\times 200$)

Fig.4 Effect of miR-126 over-expression on the proliferation ability of Tca8113 cells ($\times 200$)

2.6 miR-126 过表达抑制 Tca8113 细胞的迁移及侵袭能力

Transwell 小室法检测结果(图 6A)显示, miR-126 组迁移和侵袭细胞数量均明显低于 miR-NC 组和 NC

组($t=17.173$ 、 17.879 , 均 $P<0.01$)。WB 实验结果(图 6B, C)显示, 与 miR-NC 组和 NC 组相比, miR-126 组细胞中 VEGF、MMP-2 和 MMP-9 表达水平均显著降低($t=11.232$ 、 10.046 、 12.179 , 均 $P<0.01$); miR-126 组

细胞中 N-cadherin、vimentin 表达水平均显著降低($t=8.020$ 、 13.168 , 均 $P<0.01$)、E-cadherin 表达水平显著升高($t=8.614$, $P<0.01$)。结果表明, miR-126 过表达显著抑制 Tca8113 细胞的迁移及侵袭能力。

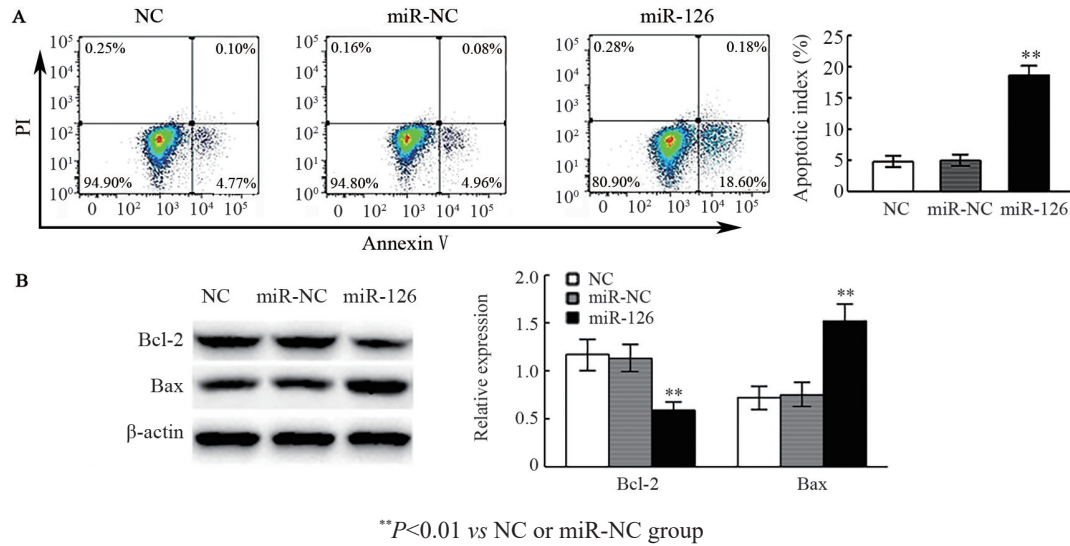


图5 miR-126过表达对Tca8113细胞凋亡(A)及相关蛋白表达(B)的影响

Fig.5 Effect of miR-126 over-expression on apoptosis (A) and related protein expressions (B) of Tca8113 cells

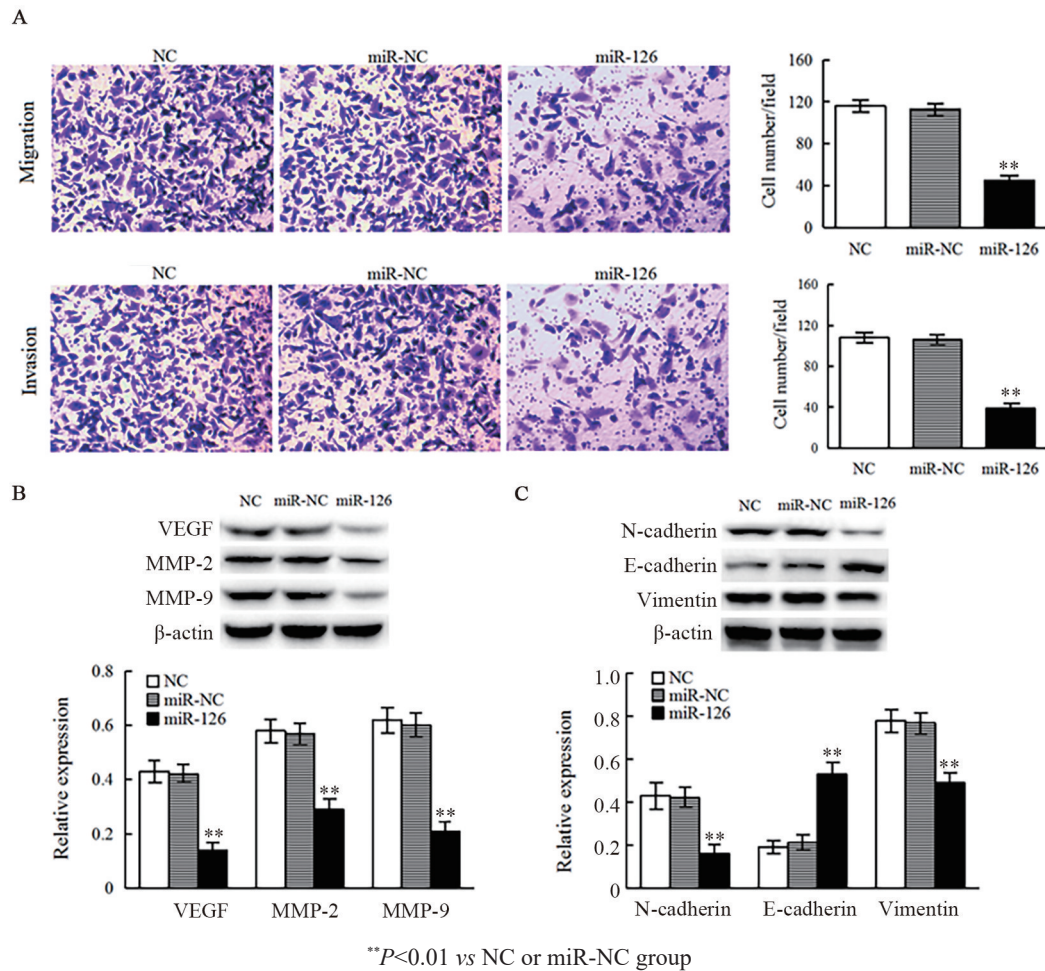


图6 miR-126过表达对Tca8113细胞迁移、侵袭(A, ×200)及相关蛋白(B, C)表达的影响

Fig.6 Effects of miR-126 over-expression on migration and invasion (A, ×200) and expression of related proteins (B, C) in Tca8113 cells

3 讨论

OSCC是发病率最高的头颈部恶性肿瘤之一,约占全身恶性肿瘤的3%,也是易发生淋巴结转移的肿瘤之一。虽然近年来OSCC的诊疗手段得到很大改进,但患者的5年生存率仍不足50%^[8-9]。因此寻找新的特异性高的分子靶标,对于提高OSCC诊疗水平及改善患者预后均具有十分重要的意义。miR-126已被报道在多种恶性肿瘤中呈现特异性低表达,可能与肿瘤的发生发展、预后及耐药性密切相关^[10]。FENG等^[11]研究发现,miR-126在非淋巴结转移的胃癌组织中低表达,其表达与肿瘤大小、浸润深度有关,且是晚期不良预后和复发的独立预测因子。王冰等^[12]研究发现,卵巢癌患者的血清miR-126水平明显低于对照组,与淋巴结转移、FIGO分期、分化程度有关,可作为临床诊断、病情监测及预后评估的重要指标。YUAN等^[13]研究显示,miR-126在结肠癌中通过趋化因子受体4抑制RhoA信号而起到抑癌作用,同时miR-126还可作为监测和治疗结肠癌的预后标志物。然而,miR-126在OSCC中的表达及意义的相关报道较少。本研究通过检测miR-126在OSCC组织中的表达水平发现,miR-126在OSCC组织中异常低表达,与肿瘤的TNM分期和淋巴结转移相关联,同时发现miR-126低表达与OSCC患者的不良预后有关,与现有关于miR-126在肺腺癌、胃癌等多种肿瘤中的研究结果类似^[14-15],进一步证明了miR-126在恶性肿瘤发生发展及预后中的意义。

肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭等生物学行为是其影响肿瘤进展的主要因素。因此,笔者从miR-126对OSCC细胞生物学行为的影响方面探讨其与OSCC的相关作用。已有研究^[11]表明,miR-126通过影响癌细胞的增殖、侵袭和凋亡影响胃癌的进展。孟玮等^[16]研究证实,上调miR-126水平后,结直肠癌SW480细胞的增殖活力明显降低,细胞早期和晚期凋亡率均明显升高,细胞周期阻滞于G1期。NIE等^[17]研究表明,miR-126在食管癌组织中低表达,转染miR-126 mimics后,食管癌EC109细胞的增殖和迁移能力明显降低。QIAN等^[18]也发现,miR-126在甲状腺癌组织和细胞中低表达,转染miR-126 mimics后,甲状腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力明显降低。目前关于miR-126与OSCC细胞水平上的研究尚不多见,其作用机制也不够明确。YANG等^[19]研究发现,miR-126在口腔鳞癌细胞系Tca8113、OSCC-15和CAL27中低表达,在OSCC-15细胞中转染miR-126 mimics可抑制细胞增殖、细胞周期进展、细胞侵袭,并诱导细胞凋亡。本研究结果表

明,miR-126在Tca8113细胞中表达水平显著低于HOK细胞,上调Tca8113细胞中miR-126水平后,细胞凋亡率明显升高,增殖、迁移、侵袭能力明显降低,同时凋亡相关蛋白(Bcl-2和Bax)、迁移和侵袭相关蛋白(VEGF、MMP-2和MMP-9)的表达也相应改变,说明miR-126可能参与Tca8113细胞的生物学过程的调控从而发挥抗肿瘤作用,与现有的研究结果一致^[20]。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤细胞发生浸润、转移的主要机制,肿瘤细胞的EMT增强是细胞迁移、侵袭等恶性行为以及癌细胞转移和扩散的主要原因^[21]。部分证据显示,miR-126对肿瘤细胞的EMT能力有一定抑制作用^[22]。如姜青明等^[23]研究表明,miR-126通过靶向调节EGFL7调控Wnt-1/ β -catenin信号通路及Twist和Slug转录因子,抑制乳腺癌MDA-MB-231细胞的EMT,降低细胞的侵袭能力;JIA等^[24]研究发现,miR-126通过靶向PI3K/AKT/Snail通路抑制肺癌细胞的EMT和转移。本研究结果显示,上调miR-126水平可下调EMT标志蛋白N-cadherin并上调E-cadherin和vimentin的表达水平,提示miR-126对Tca8113细胞的EMT具有抑制作用,并可能因此参与OSCC细胞的迁移、侵袭过程。

综上所述,miR-126在OSCC组织中低表达,与TNM分期、淋巴结转移及不良预后密切相关,同时上调miR-126表达能够抑制Tca8113细胞的增殖、侵袭和迁移能力,并促进细胞凋亡,提示miR-126可作为OSCC预后和治疗的潜在靶标之一。

[参考文献]

- [1] 周建军, 王国栋. 口腔鳞状细胞癌铂类药物耐药分子机制研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(11): 1288-1292. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.11.017.
- [2] KESHAVARZI M, DARIJANI M, MOMENI F, et al. Molecular imaging and oral cancer diagnosis and therapy[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(10): 3055-3060. DOI:10.1002/jcb.26042.
- [3] 张翼, 张岩, 刘宏建, 等. 微小RNA-122对骨肉瘤增殖和侵袭的作用及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(3): 506-508. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.03.034.
- [4] SALIMINEJAD K, KHORRAM KHORSHID H R, SOLEYMANI FARD S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5451-5465. DOI:10.1002/jcp.27486.
- [5] DAI C, HU Y, ZHANG G. MicroRNA-126-5p might be a novel potential therapeutic target in the prevention of restenosis following vascular injury[J]. Int J Cardiol, 2020, 323: 263. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.10.053.
- [6] HU M H, MA C Y, WANG X M, et al. MicroRNA-126 inhibits tumor proliferation and angiogenesis of hepatocellular carcinoma by down-regulating EGFL7 expression[J/OL]. Oncotarget, 2016, 7

- (41): 66922-66934[2020-08-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5341847/>. DOI:10.18632/oncotarget.11877.
- [7] 李少君, 段建敏, 李焯, 等. MicroRNA-126在肾透明细胞癌中的表达及对细胞株786-O生物学行为的影响[J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(4): 310-314. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2018.04.015.
- [8] 钟来平. 口腔鳞状细胞癌临床诊治的规范化和个体化:机遇与挑战[J]. 华西口腔医学杂志, 2020, 38(5): 484-488. DOI: 10.7518/hxkq.2020.05.002.
- [9] LI X J, HE J Y, SHAO M M, et al. Downregulation of miR-218-5p promotes invasion of oral squamous cell carcinoma cells via activation of CD44-ROCK signaling[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 106: 646-654. DOI:10.1016/j.biopha.2018.06.151.
- [10] LIN N X, ZHOU Y, LIAN X, et al. Down-regulation of tissue microRNA-126 was associated with poor prognosis in patients with cutaneous melanoma[J/OL]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 4297-4301[2020-08-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443179/>.
- [11] FENG R H, SAH B K, LI J F, et al. miR-126: an indicator of poor prognosis and recurrence in histologically lymph node-negative gastric cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 23(3): 437-445. DOI: 10.3233/CBM-181526.
- [12] 王冰, 徐臻, 赵虎, 等. 卵巢癌患者血清miR-210、miR-126与临床病理特征及预后关系探讨[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(2): 221-225, 229. DOI:10.3969/j.issn.1004-8189.2019.02.021.
- [13] YUAN W, GUO Y Q, LI X Y, et al. MicroRNA-126 inhibits colon cancer cell proliferation and invasion by targeting the chemokine (C-X-C motif) receptor 4 and Ras homolog gene family, member A, signaling pathway[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 60230-60244[2020-08-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312381/>. DOI:10.18632/oncotarget.11176.
- [14] 周伟, 聂军, 张大发. 肺腺癌患者miR-126-5p的差异性表达及其作用机制预测[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(10): 1186-1190. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2019.10.09.
- [15] FENG R, BEEHARRY M K, LU S, et al. Down-regulated serum miR-126 is associated with aggressive progression and poor prognosis of gastric cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22(1): 119-126. DOI:10.3233/CBM-171099.
- [16] 孟玮, 宗治国, 史晓宇, 等. miR-126对结肠癌SW480细胞增殖、凋亡、周期及SOX2表达的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(4): 93-97. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2018.04.016.
- [17] NIE Z C, WENG W H, SHANG Y S, et al. MicroRNA-126 is down-regulated in human esophageal squamous cell carcinoma and inhibits the proliferation and migration in EC109 cell via PI3K/AKT signaling pathway[J/OL]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 4745-4754[2020-08-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4503036/>.
- [18] QIAN Y, WANG X L, LV Z, et al. MicroRNA-126 is downregulated in thyroid cancer cells, and regulates proliferation, migration and invasion by targeting CXCR4[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 453-459. DOI:10.3892/mmr.2016.5276.
- [19] YANG X L, WU H J, LING T Y. Suppressive effect of microRNA-126 on oral squamous cell carcinoma in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1): 125-130. DOI:10.3892/mmr.2014.2171.
- [20] 李玉梅, 杨波, 刘秦川. MiR-126影响口腔鳞癌细胞增殖和迁移的研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2019, 35(5): 706-710. DOI:10.3969/j.issn.1001-3733.2019.05.018.
- [21] 何姝槿, 陈厚文, 熊丽霞. MicroRNA对EMT的调节作用及其与肿瘤侵袭的关系[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2016, 32(11): 1197-1205. DOI:10.13865/j.cnki.cjbm.2016.11.04.
- [22] JIANG R, ZHANG C, LIU G Y, et al. MicroRNA-126 inhibits proliferation, migration, invasion, and EMT in osteosarcoma by targeting ZEB1[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(11): 3765-3774. DOI: 10.1002/jcb.26024.
- [23] 姜青明, 周文文, 李光新, 等. miR-126靶向EGFL7抑制乳腺癌细胞MDA-MB-231上皮-间质转化[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(10): 2055-2062. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.001.
- [24] JIA Z J, ZHANG Y, XU Q F, et al. miR-126 suppresses epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis by targeting PI3K/AKT/Snai1 signaling of lung cancer cells[J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7369-7375[2020-08-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920360/>. DOI:10.3892/ol.2018.8207.

[收稿日期] 2020-08-04

[修回日期] 2020-11-26

[本文编辑] 党瑞山