

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.05.004

· 基础研究 ·

鱼藤素通过调控 miR-520a-3p 影响卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖和凋亡

莫蕊, 陈燕娥, 吴学明(海口市妇幼保健院 妇产科, 海南 海口 570203)

[摘要] **目的:** 探讨鱼藤素通过调控 miR-520a-3p 表达对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖和凋亡的影响。**方法:** 将 SKOV3 细胞分为对照组(鱼藤素 0 $\mu\text{mol/L}$)、鱼藤素低剂量(5 $\mu\text{mol/L}$)、中剂量(10 $\mu\text{mol/L}$)、高剂量(20 $\mu\text{mol/L}$)组, miR-NC 组、过表达 miR-520a-3p 组, 鱼藤素+anti-miR-NC 组、鱼藤素+anti-miR-520a-3p 组。CCK-8 法、细胞集落形成实验、FCM 以及 qPCR 法分别检测 SKOV3 细胞的增殖抑制率、细胞克隆形成数、凋亡率以及 miR-520a-3p 表达水平。**结果:** 与对照组比较, 鱼藤素(低、中、高剂量)组 SKOV3 细胞增殖抑制率、凋亡率、miR-520a-3p 表达水平均显著升高(均 $P<0.05$), 细胞克隆形成数显著减少($P<0.05$)。与 miR-NC 组比较, 过表达 miR-520a-3p 组 SKOV3 细胞的增殖抑制率、凋亡率均显著升高(均 $P<0.05$), 细胞克隆形成数显著减少($P<0.05$)。与鱼藤素+anti-miR-NC 组比较, 鱼藤素+anti-miR-520a-3p 组 SKOV3 细胞的增殖抑制率、凋亡率均显著降低(均 $P<0.05$), 细胞克隆形成数显著增多($P<0.05$)。**结论:** 鱼藤素通过增加 miR-520a-3p 表达抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖能力, 并诱导其凋亡。

[关键词] 卵巢癌; SKOV3 细胞; 鱼藤素; miR-520a-3p; 细胞增殖; 凋亡

[中图分类号] R737.31; R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)05-0387-06

Effects of deguelin on the proliferation and apoptosis of ovarian cancer SKOV3 cells by regulating miR-520a-3p

MO Rui, CHEN Yan'e, WU Xueming (Department of Obstetrics and Gynecology, Haikou Hospital of Maternal and Child Health, Haikou 570203, Hainan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of deguelin on the proliferation and apoptosis of ovarian cancer SKOV3 cells by regulating miR-520a-3p. **Methods:** The SKOV3 cells were divided into the control group (deguelin 0 $\mu\text{mol/L}$), low-dose deguelin group (5 $\mu\text{mol/L}$), medium-dose deguelin group (10 $\mu\text{mol/L}$), and high-dose deguelin group (20 $\mu\text{mol/L}$), miR-NC group, miR-520a-3p group, deguelin+anti-miR-NC group and deguelin+anti-miR-520a-3p group. CCK-8, colony formation experiment, flow cytometry and qPCR were used to detect the inhibition rate, the number of clone formation, the apoptosis rate and the miR-520a-3p expression of SKOV3 cells respectively. **Results:** Compared with the control group, the inhibition rate, the apoptosis rate, miR-520a-3p expression of SKOV3 cells in the deguelin (low, medium, and high dose) groups were significantly increased (all $P<0.05$), and the number of clone formation was significantly reduced ($P<0.05$). Compared with the miR-NC group, the inhibitory rate and the apoptosis rate of SKOV3 cells in the miR-520a-3p group were significantly increased (all $P<0.05$), and the number of clone formation was significantly reduced ($P<0.05$). Compared with the deguelin+anti-miR-NC group, the inhibition rate and the apoptosis rate of SKOV3 cells in the deguelin+anti-miR-520a-3p group were significantly reduced (all $P<0.05$), and the number of clone formation was significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion:** Deguelin inhibited the proliferation potential of ovarian cancer SKOV3 cells and induced cell apoptosis by increasing the expression of miR-520a-3p.

[Key words] ovarian cancer; SKOV3 cell; deguelin; miR-520a-3p; cell proliferation; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(5): 387-392. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.05.004]

卵巢癌为临床常见的妇科恶性肿瘤之一,其病死率高居妇科癌症首位,全球每年约有 31.4 万例新发病例和 20.7 万例死亡病例^[1]。卵巢癌早期症状不明显,且不具特异性,大多数患者在确诊时已进入晚期阶段,预后欠佳。目前对于卵巢癌的治疗,以手术、化疗或二者结合为主,现大多采用肿瘤细胞减灭术与新型辅助化疗结合的方式,然而多数患者在首次治疗后复发,在短期内迅速转移,并对化疗产生抗性^[2]。近年来中药活性成分作为癌症替代治疗药物

受到重视。鱼藤素是从毒灰叶、鱼藤和莼澄茄根中提取的中药有效成分,鱼藤素不仅具有昆虫毒杀和生长发育抑制活性,而且具有抗癌作用,其在体外可抑制乳腺癌细胞增殖^[3]、诱导结肠癌细胞凋亡^[4]、抑制前列腺癌细胞迁移^[5],在体内可抑制一些实体肿瘤的生长和转移^[6]。然而,鱼藤素在卵巢癌中的抗癌作用

[作者简介] 莫蕊(1987—),女,学士,主治医师,主要从事妇科常见肿瘤的研究, E-mail: mzavfm@163.com

[通信作者] 莫蕊, E-mail: mzavfm@163.com

并未阐明。微小RNA(miRNA)是一类单链RNA,其可通过抑制目标mRNA的表达参与肿瘤发生发展,被认为是肿瘤的潜在治疗靶点。miR-520a-3p是卵巢癌的抑癌因子,其可诱导卵巢癌细胞周期阻滞,抑制其侵袭和增殖^[7]。但鱼藤素是否通过调控miR-520a-3p表达对卵巢癌发挥抗癌活性仍有待探索。本研究将探讨鱼藤素是否通过调控miR-520a-3p表达影响卵巢癌SKOV3细胞的增殖和凋亡。

1 材料与方法

1.1 细胞与试剂

卵巢癌SKOV3细胞购自美国ATCC公司。鱼藤素(纯度 $\geq 95\%$)购自上海源叶生物公司,miR-NC、miR-520a-3p模拟物、anti-miR-NC和anti-miR-520a-3p均购自苏州鸿迅生物公司。CCK-8法细胞计数试剂盒、二喹啉甲酸(BCA)试剂盒购自上海生工公司,mRNA反转录试剂盒、qPCR试剂盒购自南京诺维赞生物公司,Annexin V-FITC/PI凋亡双染检测试剂盒购自上海钰博生物公司。兔源GAPDH抗体(ab9485)购自美国Abcam公司,兔源c-caspase 9抗体(9501)购自美国CST公司,兔源c-caspase 3抗体(abs132005)购自上海爱必信生物公司,为确认鱼藤素是否为治疗卵巢癌的潜在药物提供实验依据。

1.2 细胞培养、转染与分组

SKOV3细胞置于RPMI 1640培养基中,在 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 培养箱中进行培养,当细胞汇合度约为 50% 时进行转染,参照Lipo2000说明书将 40 nmol/L 的miR-NC、miR-520a-3p模拟物、anti-miR-NC和anti-miR-520a-3p分别转染细胞,转染48 h后收集细胞备用。鱼藤素配制方法:将鱼藤素 50 mg 溶于DMSO溶液 1.27 mL 制成 100 mmol/L 储存液,置于 -20°C 下避光保存,用完全培养基稀释至工作浓度,对照组为含 0.02% DMSO的完全培养基。为检测鱼藤素对SKOV3细胞的增殖和凋亡的影响,分别用含 0 、 5 、 10 、 $20 \mu\text{mol/L}$ 的鱼藤素^[8]的培养液处理48 h,依次记为对照组、鱼藤素低、中、高剂量组;转染miR-NC、miR-520a-3p模拟物的SKOV3细胞分别记为miR-NC组、miR-520a-3p组;用含 $20 \mu\text{mol/L}$ 鱼藤素的培养液分别处理转染anti-miR-NC、转染anti-miR-520a-3p的SKOV3细胞48 h,分别记为鱼藤素+anti-miR-NC组、鱼藤素+anti-miR-520a-3p组。

1.3 CCK-8法检测鱼藤素处理和转染各组SKOV3细胞增殖抑制率

将转染、未转染的SKOV3细胞接种于96孔板

(5×10^3 个/孔),贴壁后,按照实验分组用含 0 、 5 、 10 、 $20 \mu\text{mol/L}$ 的鱼藤素处理细胞48 h,随后按照CCK-8试剂盒说明书进行细胞增殖活力检测。用酶标仪在 450 nm 处检测其光密度(D)值,并计算细胞增殖抑制率。增殖抑制率 $= (1 - \text{实验} D / \text{对照} D) \times 100\%$ 。

1.4 细胞集落形成实验检测鱼藤素处理和转染各组SKOV3细胞的克隆形成能力

将鱼藤素处理后的各组转染SKOV3细胞接种于6孔板(5×10^2 个/孔),培养10 d,使用甲醇固定,然后用 0.1% 结晶紫进行染色,在显微镜高倍视野下进行观察拍照、计数细胞克隆形成数。

1.5 FCM检测鱼藤素处理对转染各组SKOV3细胞凋亡的影响

将鱼藤素处理的转染各组SKOV3细胞用磷酸盐缓冲液洗涤2次,再悬浮在 $1 \times$ 结合缓冲液中。然后用Annexin V-FITC和PI试剂进行染色,最后使用FCM进行检测。

1.6 qPCR法检测鱼藤素处理对转染各组SKOV3细胞中miR-520a-3p表达的影响

用TRIzol试剂抽提鱼藤素处理的转染后各组SKOV3细胞的总RNA,分光光度法测定 $260/280 \text{ nm}$ 比值分析RNA的浓度和纯度。按照试剂盒说明将总RNA反转录为cDNA,然后用cDNA作模板,通过qPCR检测miR-520a-3p表达。采用两步法进行PCR反应,反应条件: 95°C 5 min, 95°C 15 s、 60°C 30 s,共40个循环。miR-520a-3p上游引物为5'-ACACTCCAGCTG GGAAAGTGCTTCCC-3',下游引物为5'-CTCAAC TGGTGTCGTGGA-3';U6上游引物为5'-TCCGAT CGTGAAGCGTTTC-3',下游引物为5'-GTGCAG GGTCCGAGGT-3'。用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算miR-520a-3p的相对表达量。

1.7 WB法检测鱼藤素处理和转染各组SKOV3细胞中凋亡相关蛋白c-caspase 3、c-caspase 9的水平

用RIPA裂解缓冲液裂解转染后各组SKOV3细胞,BCA试剂盒测定总蛋白浓度。将 $20 \mu\text{g}$ 总蛋白经凝胶电泳分离,然后转移到PVDF膜。5%脱脂牛奶封闭后,用c-caspase 3($1:1\ 000$)、c-caspase 9($1:1\ 000$)一抗室温下处理1 h,HRP标记羊抗兔二抗室温下处理45 min,用化学发光试剂显色,用Image J软件分析目的条带的相对灰度值。

1.8 统计学处理

所有实验均独立重复3次。使用SPSS 21.0进行统计分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间数据比较使用独立样本 t 检验,多组间数据比较则使用方差分析和LSD- t 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 鱼藤素呈剂量依赖性地抑制 SKOV3 细胞的增殖

与对照组比较, 鱼藤素低、中、高剂量组 SKOV3 细胞的增殖抑制率均显著升高而克隆形成数均显著减少(均 $P < 0.05$), 且呈剂量依赖性(图 1)。

2.2 鱼藤素呈剂量依赖性地促进 SKOV3 细胞的凋亡及其相关蛋白 c-caspase 3、c-caspase 9 的表达

与对照组比较, 鱼藤素低、中、高剂量组 SKOV3 细胞的凋亡率以及 c-caspase 3、c-caspase 9 蛋白水平均显著升高(均 $P < 0.05$), 且呈剂量依赖性(图 2)。

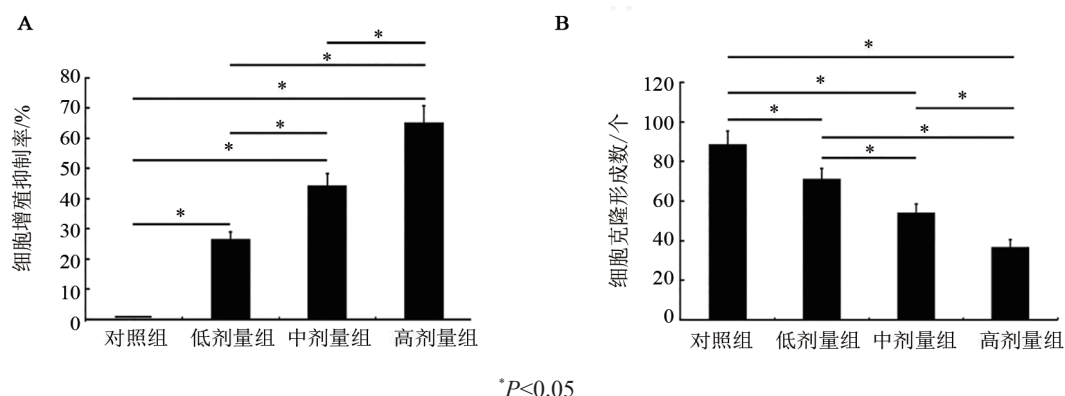


图 1 鱼藤素对 SKOV3 细胞增殖(A)和细胞克隆形成能力(B)的影响

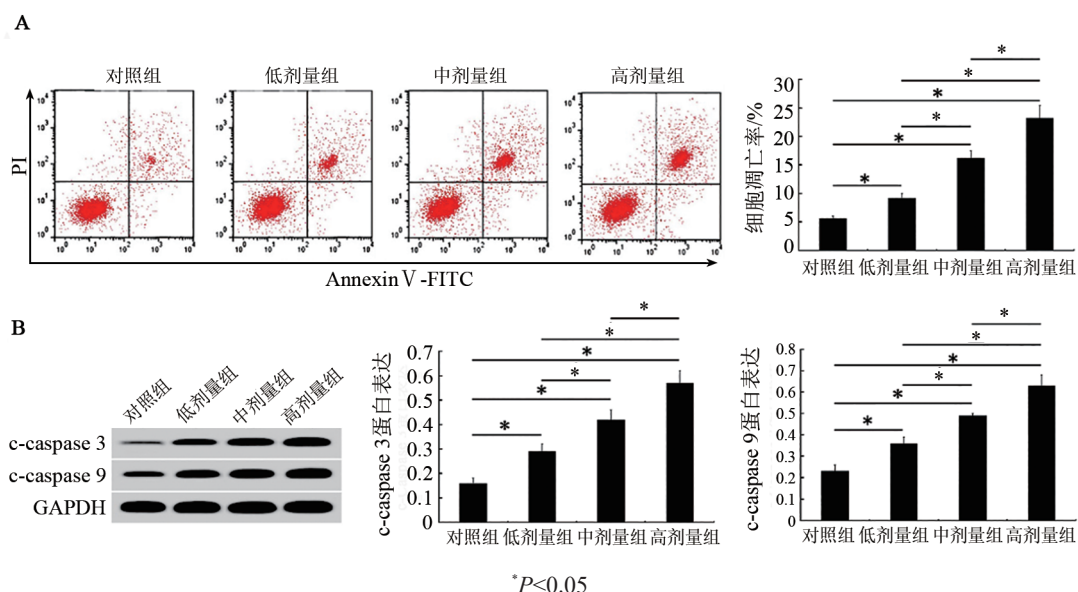


图 2 鱼藤素对卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡(A)和凋亡相关蛋白 c-caspase 3、c-caspase 9(B)表达的影响

2.3 鱼藤素呈剂量依赖性地促进 SKOV3 细胞 miR-520a-3p 的表达

与对照组比较, 鱼藤素低、中、高剂量组 SKOV3 细胞中 miR-520a-3p 表达均显著升高(均 $P < 0.05$), 且呈剂量依赖性(图 3)。

2.4 过表达 miR-520a-3p 抑制 SKOV3 细胞的增殖和细胞克隆形成

与 miR-NC 组比较, miR-520a-3p 过表达组 SKOV3 细胞增殖抑制率 $(54.12 \pm 5.03)\%$ vs $(6.28 \pm 0.61)\%$, $P < 0.05$ 、miR-520a-3p 表达水平 (3.11 ± 0.27) vs (1.00 ± 0.00) , $P < 0.05$ 均显著升高, 细胞克隆形成数均显著减少 $[(44.01 \pm 4.16) \text{ vs } (89.13 \pm 6.92), P < 0.05]$ 。

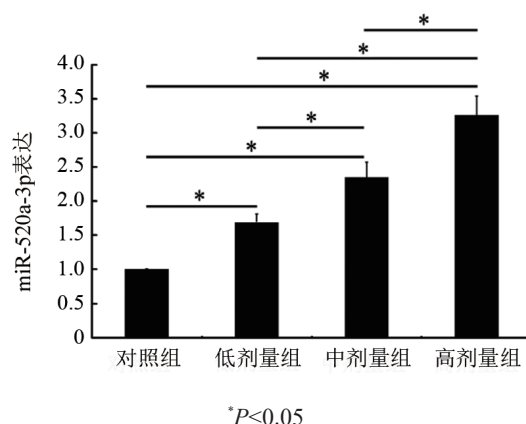


图 3 鱼藤素对卵巢癌 SKOV3 细胞 miR-520a-3p 表达的影响

2.5 过表达 miR-520a-3p 促进 SKOV3 细胞的凋亡和凋亡相关蛋白 c-caspase 3、c-caspase 9 的表达

与 miR-NC 组比较, miR-520a-3p 组 SKOV3 细胞

的凋亡率以及 c-caspase 3、c-caspase 9 蛋白水平均显著升高(均 $P < 0.01$, 图 4)。

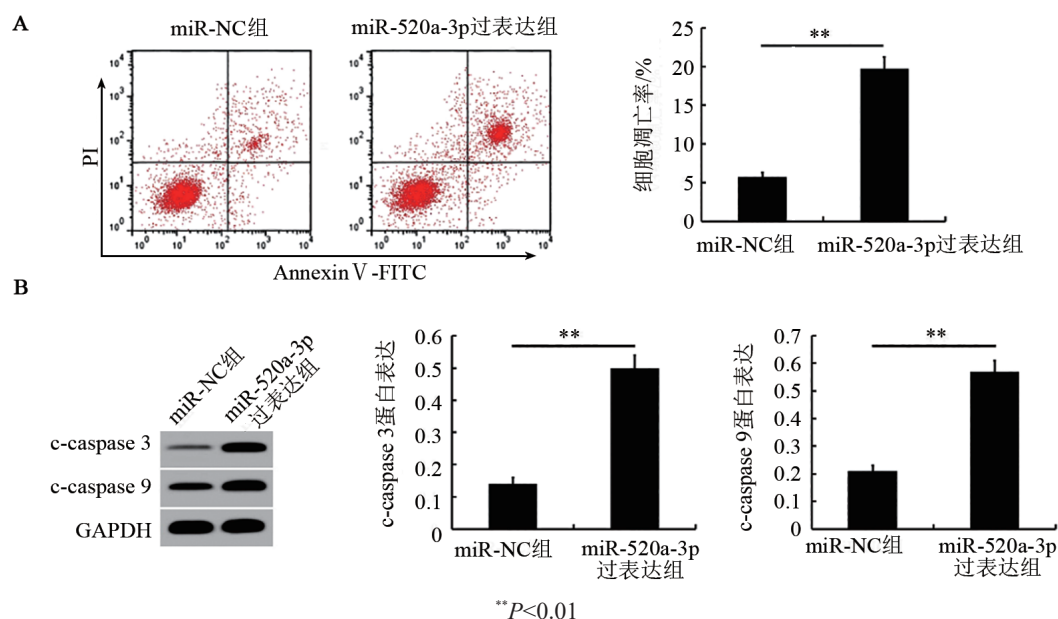


图4 miR-520a-3p过表达对卵巢癌SKOV3细胞凋亡(A)和凋亡相关蛋白c-caspase 3、c-caspase 9表达(B)的影响

2.6 敲减 miR-520a-3p 表达可部分逆转鱼藤素对 SKOV3 细胞抑制增殖和促进凋亡的作用

与鱼藤素+anti-miR-NC组对比发现, 鱼藤素+anti-miR-520a-3p组 SKOV3 细胞增殖抑制率[(24.27±2.38)% vs (66.09±5.62)%, $P < 0.01$]、凋亡率(图 5A, $P < 0.01$)、miR-520a-3p 表达[(0.34±0.03) vs (1.00±

0.00), $P < 0.01$]以及 c-caspase 3、c-caspase 9 蛋白表达均显著降低(图 5B, 均 $P < 0.01$), 细胞克隆形成数显著增加[(79.34±5.98) vs (35.21±3.07)个, $P < 0.01$]。结果说明, 敲减 miR-520a-3p 表达可部分逆转鱼藤素对 SKOV3 细胞抑增殖和促凋亡的作用。

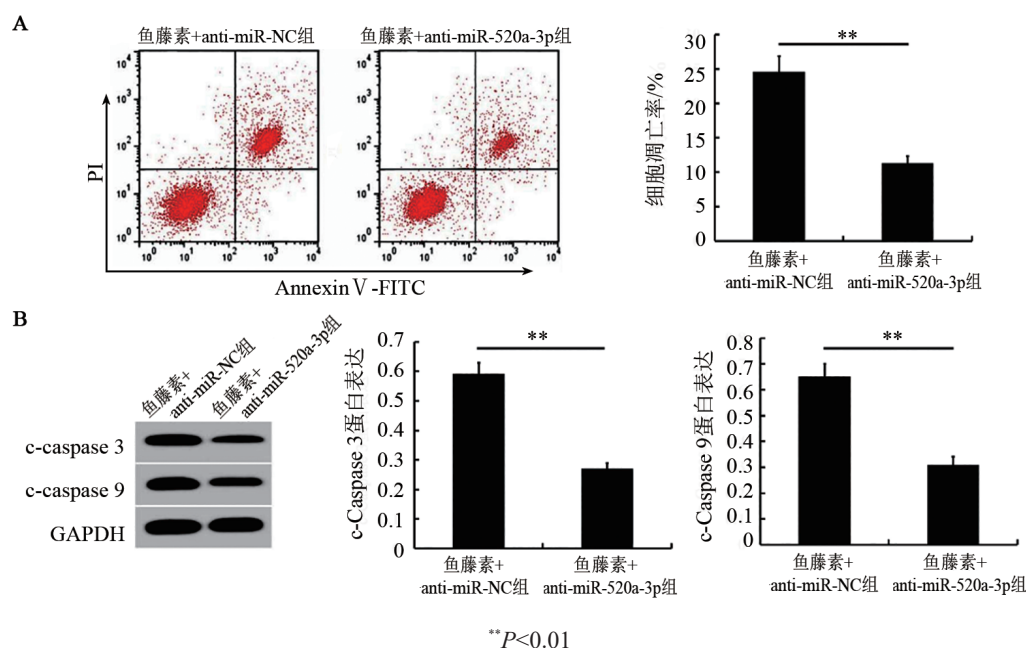


图5 敲减 miR-520a-3p 对 SKOV3 细胞凋亡(A)和凋亡相关蛋白 c-caspase 3、c-caspase 9(B)表达的影响

3 讨论

鱼藤素属于黄酮类化合物,药理实验证明其可通过抑制肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、血管生成,诱导细胞凋亡、靶向细胞周期停滞及增加化疗敏感性,对多种肿瘤具有良好抗癌作用^[8-10]。本研究使用鱼藤素干预卵巢癌细胞,探讨其是否对SKOV3细胞的增殖和凋亡产生影响,并分析可能导致这一结果的作用机制。结果显示,鱼藤素可抑制SKOV3细胞的增殖和克隆形成能力、促进细胞凋亡率,且均呈剂量依赖性,这与于冰等^[11]报道鱼藤素在乳腺癌中的抗增殖、促凋亡作用一致。提示对于SKOV3细胞,鱼藤素可抑制其增殖活力,阻止细胞向周围组织侵袭并迁移,并能加速细胞凋亡进展过程。C-caspase 3和c-caspase 9参与线粒体依赖性凋亡途径,细胞色素C与apaf-1和caspase 9前体结合后产生活性的c-caspase 9并从线粒体释放,进而将caspase 3切割成c-caspase 3,触发细胞凋亡^[12]。本研究中,鱼藤素处理显著上调了c-caspase 3和c-caspase 9的表达,进一步证实鱼藤素可诱导SKOV3细胞凋亡的发生。上述结果表明,鱼藤素具有抑制卵巢癌SKOV3细胞恶性生物学行为作用。然而,其分子机制仍需进一步研究。

miRNA通过转录后调控机制,在细胞发育、分裂、化生、增殖、凋亡和衰退过程中占据着重要地位。中药活性成分可通过影响细胞中的miRNA表达发挥其生物活性,例如姜黄素可通过下调miR-10a、miR-23a的表达来诱导结肠癌细胞凋亡,并抑制肿瘤生长^[13];川芎嗪可上调miR-211表达而抑制卵巢癌细胞增殖和迁移^[14]。miR-520a-3p已被证实在胃癌、宫颈癌、甲状腺癌中发挥抑癌作用^[15-17]。长链非编码RNA(lncRNA)通过下调miR-520a-3p表达促进胰腺癌、鼻咽癌细胞恶性生物学行为^[18-19]。此外,利多卡因通过上调miR-520a-3p表达来抑制视网膜母细胞瘤和结肠癌进展^[20-21]。本研究发现,鱼藤素以剂量依赖方式升高SKOV3细胞中miR-520a-3p水平,提示鱼藤素可能通过miR-520a-3p影响卵巢癌细胞发生发展。过表达miR-520a-3p可降低SKOV3细胞增殖活力,抑制其克隆形成能力,并上调c-caspase 3、c-caspase 9表达、诱导细胞凋亡,证实了miR-520a-3p在卵巢癌中的抑癌功能,其有望成为卵巢癌治疗的潜在作用靶点。深入分析显示,敲减miR-520a-3p表达部分逆转鱼藤素对卵巢癌SKOV3细胞抑制增殖、促进凋亡的作用,表明鱼藤素可能通过调控miR-520a-3p影响抗卵巢癌的恶性生物学行为。

综上所述,鱼藤素通过增加miR-520a-3p表达来抑制卵巢癌SKOV3细胞增殖的潜能,并诱导其凋亡。

虽然需要动物实验进一步验证鱼藤素和miR-520a-3p的作用,但本研究为鱼藤素作为一种卵巢癌替代治疗药物提供实验依据。

[参考文献]

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14. DOI: 10.12151/JMCM.2021.02-01.
- [2] PENNY S M. Ovarian cancer: an overview[J]. Radiol Technol, 2020, 91(6): 561-575.
- [3] 范保琳,刘瑞瑾,丁晓艳,等. 鱼藤素抑制MCF-7、H1299增殖及下调微小染色体维系蛋白3、CDC45表达[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(11): 1545-1550. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2017.11.20.
- [4] CHEN LB, JIANG K, CHEN H Y, *et al.* Deguelin induces apoptosis in colorectal cancer cells by activating the p38 MAPK pathway[J]. Cancer Manag Res, 2018, 11: 95-105. DOI: 10.2147/CMAR.S169476.
- [5] RUSSELL D A, BRIDGES H R, SERRELI R, *et al.* Hydroxylated rotenoids selectively inhibit the proliferation of prostate cancer cells [J]. J Nat Prod, 2020, 83(6): 1829-1845. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01224.
- [6] GAO F, YU X F, LI M, *et al.* Deguelin suppresses non-small cell lung cancer by inhibiting EGFR signaling and promoting GSK3 β /FBW7-mediated Mcl-1 destabilization[J/OL]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 143 [2022-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081857/>. DOI: 10.1038/s41419-020-2344-0.
- [7] LI J W, SHAO W, ZHAO J H. MiR-520a-3p inhibits malignant progression of epithelial ovarian cancer by targeting SUV39H1 expression[J/OL]. Hum Cell, 2021, 34(2): 570-578 [2022-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/5250711/>. DOI: 10.1007/s13577-020-00455-2.
- [8] ZHANG X, ZHAO Z C, YI S, *et al.* Deguelin induced differentiation of mutated NPM1 acute myeloid leukemia *in vivo* and *in vitro*[J]. Anticancer Drugs, 2017, 28(7): 723-738. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000494.
- [9] HSIAO Y T, FAN M J, HUANG A C, *et al.* Deguelin impairs cell adhesion, migration and invasion of human lung cancer cells through the NF- κ B signaling pathways[J]. Am J Chin Med, 2018, 46(1): 209-229. DOI: 10.1142/S0192415X1850012X.
- [10] WANG A M, WANG W N, CHEN Y Q, *et al.* Deguelin induces PUMA-mediated apoptosis and promotes sensitivity of lung cancer cells (LCCs) to doxorubicin (Dox)[J]. Mol Cell Biochem, 2018, 442(1/2): 177-186. DOI: 10.1007/s11010-017-3202-y.
- [11] 于冰,杨旭,陈之梦,等. 鱼藤素通过FZD7调控Wnt通路抑制三阴性乳腺癌细胞侵袭、迁移、EMT的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(11): 1948-1956. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.11.007.
- [12] 王晓庚,刘林,左健,等. 沉默FoxM1通过促进线粒体释放细胞色素C诱导口腔鳞癌细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(3): 430-435. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.03.008.
- [13] TAO Y L, ZHAN S B, WANG Y B, *et al.* Baicalin, the major component of traditional Chinese medicine *Scutellaria baicalensis* induces colon cancer cell apoptosis through inhibition of oncomiRNAs[J/OL]. Sci Rep, 2018, 8(1): 14477 [2022-12-10].

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262902/>. DOI: 10.1038/s41598-018-32734-2.
- [14] ZHANG H R, DING S C, XIA L. Ligustrazine inhibits the proliferation and migration of ovarian cancer cells *via* regulating miR-211[J/OL]. Biosci Rep, 2021, 41(1): BSR20200199[2022-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33245099/>. DOI: 10.1042/BSR20200199.
- [15] SU H, REN F, JIANG H T, *et al.* Upregulation of microRNA-520a-3p inhibits the proliferation, migration and invasion *via* spindle and kinetochore associated 2 in gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 18(3): 3323-3330. DOI: 10.3892/ol.2019.10663.
- [16] DING H M, ZHANG H, WANG J, *et al.* miR-302c-3p and miR-520a-3p suppress the proliferation of cervical carcinoma cells by targeting CXCL8[J/OL]. Mol Med Rep, 2021, 23(5): 322[2022-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760117/>. DOI: 10.3892/mmr.2021.11961.
- [17] BI C L, ZHANG Y Q, LI B, *et al.* MicroRNA-520a-3p suppresses epithelial-mesenchymal transition, invasion, and migration of papillary thyroid carcinoma cells *via* the JAK1-mediated JAK/STAT signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 4054-4067. DOI: 10.1002/jcp.27199.
- [18] LIN J, LIAO S S, LIU Z W, *et al.* LncRNA FGD5-AS1 accelerates cell proliferation in pancreatic cancer by regulating miR-520a-3p/KIAA1522 axis[J]. Cancer Biol Ther, 2021, 22(3): 257-266. DOI: 10.1080/15384047.2021.1883184.
- [19] WU Q W, ZHAO Y Y, SHI R J, *et al.* LncRNA SNHG16 facilitates nasopharyngeal carcinoma progression by acting as ceRNA to sponge miR-520a-3p and upregulate MAPK1 expression[J/OL]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 4103-4114[2022-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34045897/>. DOI: 10.2147/CMAR.S305544.
- [20] XIA W Y, WANG L B, YU D Y, *et al.* Lidocaine inhibits the progression of retinoblastoma *in vitro* and *in vivo* by modulating the miR-520a-3p/EGFR axis[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(2): 1333-1342. DOI: 10.3892/mmr.2019.10363.
- [21] QU X, YANG L, SHI Q, *et al.* Lidocaine inhibits proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells by upregulating miR-520a-3p and targeting EGFR[J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(12): 1974-1979. DOI: 10.1016/j.prp.2018.09.012.
- [收稿日期] 2023-01-18 [修回日期] 2023-03-15
[本文编辑] 向正华, 沈志超