doi:10.11659/jjssx.02E025124

·基础研究·

miR-339-5p对胃癌细胞恶性生物学行为的影响机制研究

赵鸿鹰[1],江荣科[1],李艳芳[1],朱 梅[1],张桂华[1],王 宇[2],曹生亚[3]（1.徐州市肿瘤医院肿瘤内科,江苏 徐州 221000;2.徐州市肿瘤医院普外科,江苏 徐州 221000;3.徐州市肿瘤医院检验科,江苏 徐州 221000）

［摘 要］ **目的** 探究miR-339-5p调控Akt/MDM2/p53信号通路对胃癌细胞恶性生物学行为的影响。**方法** 收集2023年10月至2024年9月在我院手术切除的48例胃癌患者的癌组织及癌旁组织样本。利用qRT-PCR检测miR-339-5p在胃癌组织及细胞中的表达。将胃癌细胞NCI-N87分为control组(未进行转染)、miR-NC组(转染miR-339-5p mimics阴性对照质粒)、miR-339-5p mimics组(转染miR-339-5p mimics)、miR-339-5p mimics+SC-79组(转染miR-339-5p mimic后加入Akt激活剂SC-79)、miR-339-5p mimics+pcDNA组(共转染miR-339-5p mimics和空载质粒pcDNA)、miR-339-5p mimics+pc-MDM2组(共转染miR-339-5p mimics与MDM2过表达质粒pc-MDM2)。采用平板克隆形成实验和细胞划痕实验检测胃癌细胞增殖能力,Transwell实验检测胃癌细胞迁移和侵袭能力;通过双荧光素酶基因实验验证MDM2和miR-339-5p之间的靶向关系;Western blot检测Akt/MDM2/p53信号通路相关蛋白的表达水平。**结果** 胃癌组织及细胞中miR-339-5p表达显著降低。与control组和miR-NC组比较,miR-339-5p mimics组细胞克隆形成数、划痕愈合率、细胞迁移数和侵袭数显著减少/下降,pAkt/Akt和pMDM2/MDM2水平降低,p53蛋白表达明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。激活Akt和过表达MDM2均可逆转miR-339-5p mimics对NCI-N87细胞上述指标的影响。双荧光素酶基因实验证实,miR-339-5p与MDM2存在靶向关系。**结论** miR-339-5p可能通过抑制Akt/MDM2/p53信号通路,影响胃癌细胞恶性生物学行为。

［关键词］miR-339-5p;胃癌;Akt/MDM2/p53信号通路;恶性生物学行为

［中图分类号］R735.2 ［文献标志码］A ［收稿日期］2025-02-25

Mechanism of miR-339-5p in regulating malignant biological behavior of gastric cancer cells

ZHAO Hong-ying[1], JIANG Rong-ke[1], LI Yan-fang[1], ZHU Mei[1], ZHANG Gui-hua[1], WANG Yu[2], CAO Sheng-ya[3] (1.Department of Oncology, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou Jiangsu 221000, China; 2.Department of General Surgery, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou Jiangsu 221000, China; 3.Department of Laboratory Medicine, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

Abstract: Objective To investigate whether miR-339-5p affects the malignant biological behavior of gastric cancer cells through regulating Akt/MDM2/p53 signaling pathway. **Methods** The surgically removed cancer tissues and adjacent tissues were collected in our hospital from 48 gastric cancer patients from October 2023 to September 2024. The expression of miR-339-5p in tissues and cells of gastric cancer was detected by qRT-PCR. The gastric cancer cells NCI-N87 were divided into the control group (without transfection), miR-NC group (transfected with negative control plasmid of miR-339-5p mimics), miR-339-5p mimics group (transfected with miR-339-5p mimics), miR-339-5p mimics+SC-79 group (transfected with miR-339-5p mimics followed by the addition of Akt activator SC-79), miR-339-5p mimics+pcDNA group (co-transfected with miR-339-5p mimics and empty plasmid pcDNA), and miR-339-5p mimics+pc-MDM2 group (co-transfected with miR-339-5p mimics and MDM2 overexpression plasmid pc-MDM2). The proliferation ability of gastric cancer cells was detected by plate colony formation assay and scratch wound healing assay, and the migration and invasion abilities of gastric cancer cells were detected by Transwell assay. The targeting relationship between MDM2 and miR-339-5p was determined by dual luciferase reporter assay. The expression levels of proteins related to Akt/MDM2/p53 signaling pathway were detected by Western blot. **Results** miR-339-5p expression significantly decreased in gastric cancer tissues and cells. Compared with the control group and the miR-NC group, the number of colony cells, wound healing rate, and numbers of migration and invasion cells in the miR-339-5p mimics group were significantly reduced, the levels of pAkt/Akt and pMDM2/MDM2 decreased, and p53 protein expression significantly increased, with statistically significant differences ($P<0.05$). Activation of Akt and overexpression of MDM2 could both reverse the effects of miR-339-5p mimics on the above indicators in NCI-N87 cells. Dual-luciferase reporter assays confirmed the targeting relationship between miR-339-5p and MDM2. **Conclusion** miR-339-5p suppresses the malignant biological behavior of gastric cancer cells via inhibiting the Akt/MDM2/p53 signaling pathway.

Keywords: miR-339-5p; gastric cancer; Akt/MDM2/p53 signaling pathway; malignant biological behavior

［基金项目］江苏省卫生健康委课题(M2022121)

［通信作者］赵鸿鹰,E-mail:a1i7dw@163.com

胃癌是全球第五大常见癌症和第三大癌症死亡原因,具有高度异质性。胃癌患者的预后较差,5年生存率低于10%[1]。术后辅助化疗或放疗是50%符合手术条件的胃癌患者的标准治疗方案。但肿瘤细胞所特有的侵袭、转移及高增殖等恶性生物学行为,是阻碍患者康复的关键因素。即使在切除肿瘤组织后,约60%的患者依然会出现局部复发或远处转移[2]。微小RNA(miRNA)在疾病和肿瘤发展中起着至关重要的作用,是癌症的潜在治疗靶点。miR-339-5p是一种高度进化保守的miRNA,在多种肿瘤组织中异常表达[3]。研究表明,Akt/MDM2/p53信号传导在氧化应激响应、细胞生长调控和肿瘤发生中具有独特的生理作用[4]。在稳态条件下,MDM2癌蛋白与p53结合并空间抑制p53转录活性,Akt磷酸化可促进MDM2的稳定化和核转位,触发抑癌因子p53泛素化和降解,Akt/MDM2/p53的失活被认为是恶性肿瘤治疗的有效方向[5-6]。基于以上研究背景,本实验探究miR-339-5p是否通过调控Akt/MDM2/p53信号通路影响胃癌细胞的恶性生物学行为,以期为胃癌的临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集2023年10月至2024年9月在我院手术切除的48例胃癌患者的癌组织及癌旁组织样本。其中男30例、女18例,年龄27~73岁。本研究通过我院伦理审查委员会批准(批准号:2022-02-002-K01),所有患者均签署对本研究的知情同意书。

1.2 细胞株和主要试剂

正常胃上皮细胞系GES细胞(合肥万物生物科技有限公司);人胃癌细胞系NCI-N87细胞(上海中科院);CCK-8检测试剂盒(上海酶联生物有限公司);DMEM培养基、胎牛血清(美国Gibco公司);miR-339-5p mimic及对应的阴性对照(美国MCE公司);Lipofectami-neTM 2000转染试剂、Trizol试剂(美国ThermoFisher Scientific公司);兔抗Akt、MDM2、p53、GAPDH抗体和二抗(美国CST公司);引物合成(上海生工生物工程股份有限公司);逆转录试剂盒及RT-PCR试剂盒(日本TaKaRa公司);Matrigel(美国BD Biosciences公司);结晶紫(美国Sigma公司);Transwell小室(美国Corning公司)。

1.3 细胞培养

GES细胞和NCI-N87细胞分别接种于含10%胎牛血清的RPMI-1640和DMEM培养基中,置于37 ℃、5% CO_2恒温培养箱中培养,每周更换新鲜培养基2~3次。细胞生长状态较良好且密度达到80%左右可进行细胞传代。

1.4 qRT-PCR

从组织及细胞中分离总RNA并检测RNA样品的浓度和纯度,浓度调整为1 μg/μL,进行RNA反转录,并以cDNA为模版进行qPCR扩增,反应体系20 μL,其中2×SYBR Green qPCR Mix 10 μL、正向引物(10 μmol/L)0.8 μL、反向引物(10 μmol/L)0.8 μL、cDNA模板(1∶10稀释)2 μL,加无酶超纯水补至20 μL。反应程序:95 ℃预变性3 min;95 ℃变性15 s、60 ℃退火延伸30 s,扩增循环40次;熔解曲线分析95 ℃ 15 s→ 60 ℃ 1 min→95 ℃ 15 s。miR-339-5p以U6为内参,MDM2以GAPDH为内参作数据归一化。采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法测定MDM2和miR-339-5p基因相对表达水平。qRT-PCR引物序列见表1。

表1 qRT-PCR引物序列

基因		引物序列(5′-3′)
miR-339-5p	正向	CGCTCTCCCTGTCCTCCA
	反向	GCACACGTGAGCTCCTGG
MDM2	正向	CCCAACTGTTACACCCTGCT
	反向	TCCTCAAGTCCACAAACCAATGT
U6	正向	CTCGCTTCGGCAGCACA
	反向	AACGCTTCACGAATTTGCGT
GAPDH	正向	GCAAGTTCAACGGCACAG
	反向	GCCAGTAGACTCCACGACAT

1.5 细胞转染

取传代至3~5代的细胞进行分组,将未进行转染的NCI-N87细胞记为空白对照(control)组;将Lipofectami-neTM 2000转染试剂转染miR-339-5p mimics及相应阴性对照质粒的NCI-N87细胞记为miR-339-5p mimics组、miR-NC组;将miR-339-5p mimics转染24 h后加入Akt激活剂SC-79(10 μmol/L)[7]培养的NCI-N87细胞记为miR-339-5p mimics+SC-79组;将miR-339-5p mimics与MDM2过表达质粒(pc-MDM2)或空载质粒(pcDNA)共转染的NCI-N87细胞记为miR-339-5p mimics+pc-MDM2组和miR-339-5p mimics+pcDNA组。转染48 h后,进行qRT-PCR检测细胞转染效率。

1.6 平板克隆形成实验

将各组NCI-N87细胞在37 ℃、5% CO_2培养箱中培养10 d后,用甲醇固定细胞(直径0.3~1.0 mm),用结晶紫染色并计数,记录具有50个以上细胞的克隆数。

1.7 细胞划痕实验

将各组NCI-N87细胞以约1 000个/孔的密度接种到6孔板中。当细胞达到100%汇合时,使用200 μL

无菌移液器吸头刮擦细胞,并在培养基中孵育24 h。在显微镜下观察肿瘤细胞迁移情况。通过划痕宽度评估肿瘤细胞的迁移能力,划痕愈合率=(初始划痕宽度-24 h划痕宽度)/初始划痕宽度×100%。

1.8 Transwell实验

侵袭实验:转染48 h后,将NCI-N87细胞悬浮于无血清DMEM中,然后将细胞(1×10^5)接种于预涂有Matrigel的Transwell上室(24孔,孔膜8 μm)中。将含有10%胎牛血清的DMEM置于下室中。48 h后,用70%甲醇固定侵袭细胞,并用0.1%结晶紫染色。迁移实验:Transwell上室不用Matrigel包被,其余步骤与侵袭实验相同。光学显微镜下随机选取5个视野观察并分析细胞侵袭和迁移数量。

1.9 双荧光素酶测定

ENCORI数据库预测miR-339-5p和MDM2间的结合位点,将与miR-339-5p具有结合位点的MDM2野生型(WT)或突变型(MUT)序列克隆到pGL3碱性载体(Promega)中后,再将荧光素酶质粒分别与miR-339-5p mimics或相应阴性对照共转染到胃癌细胞中,采用双荧光素酶检测系统分析细胞荧光素酶活性。

1.10 Western blot

提取各组细胞蛋白并用10%SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后,转移到PVDF膜上。然后,将膜与原代兔抗Akt、MDM2、p53抗体和抗GAPDH抗体在4 ℃下孵育过夜。清洗后,将膜与山羊抗兔IgG二抗在室温下孵育1 h。使用增强型化学发光Plus试剂检测蛋白条带,并采用Image J软件进行分析,以GAPDH为内参进行标准化。

1.11 统计学分析

使用GraphPad Prism8.0软件分析数据,数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组间差异采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用*Tukey*事后检验。$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

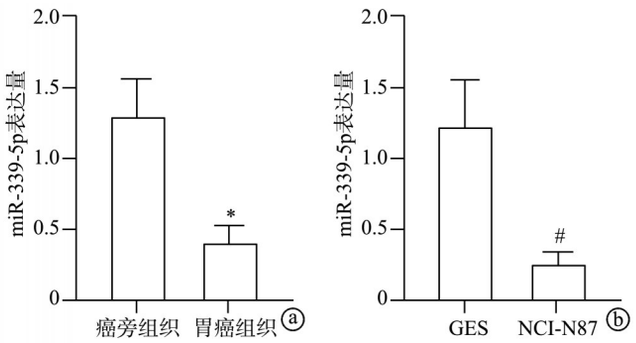
2 结果

2.1 miR-339-5p在胃癌组织及NCI-N87细胞中的表达

与癌旁组织和GES细胞相比,miR-339-5p在胃癌组织及NCI-N87细胞中的表达量显著降低($P<0.05$),见图1。

2.2 过表达miR-339-5p对NCI-N87细胞增殖的影响

miR-339-5p mimics组细胞克隆数显著少于control组和miR-NC组($P<0.05$)。miR-339-5p mimics+SC-79组和miR-339-5p mimics+pc-MDM2组细胞克隆数均显著多于miR-339-5p mimics组和miR-339-5p mimics+pcDNA组($P<0.05$),见图2。



a:miR-339-5p在胃癌组织及癌旁组织中的表达;b:miR-339-5p在NCI-N87细胞及GES细胞中的表达 *:与癌旁组织相比,$P<0.05$;#:与GES细胞相比,$P<0.05$

图1 miR-339-5p在胃癌组织和细胞中的表达水平

2.3 过表达miR-339-5p对NCI-N87细胞迁移的影响

miR-339-5p mimics组细胞划痕愈合率、细胞迁移数均显著低/少于control组和miR-NC组($P<0.05$)。miR-339-5p mimics+SC-79组和miR-339-5p mimics+pc-MDM2组细胞划痕愈合率、细胞迁移数均显著高/多于miR-339-5p mimics组和miR-339-5p mimics+pcDNA组($P<0.05$),见图3~4。

2.4 过表达miR-339-5p对NCI-N87细胞侵袭的影响

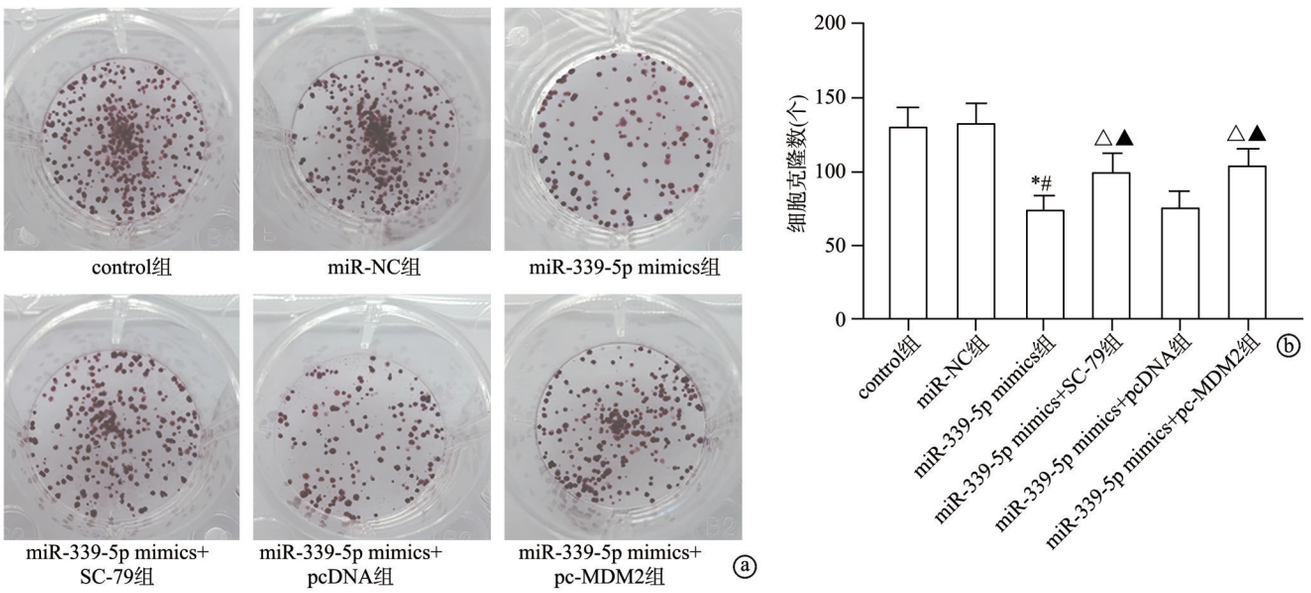
miR-339-5p mimics组细胞侵袭数显著少于control组和miR-NC组($P<0.05$)。miR-339-5p mimics+SC-79组和miR-339-5p mimics+pc-MDM2组细胞侵袭数显著多于miR-339-5p mimics组和miR-339-5p mimics+pcDNA组($P<0.05$),见图5。

2.5 miR-339-5p靶向调控MDM2表达

生物信息学预测结果显示,MDM2与miR-339-5p存在靶向结合位点,见图6。双荧光素酶实验结果显示,miR-339-5p mimics组细胞转染MDM2-WT后相对荧光素酶活性低于miR-NC组($P<0.05$),见表1。

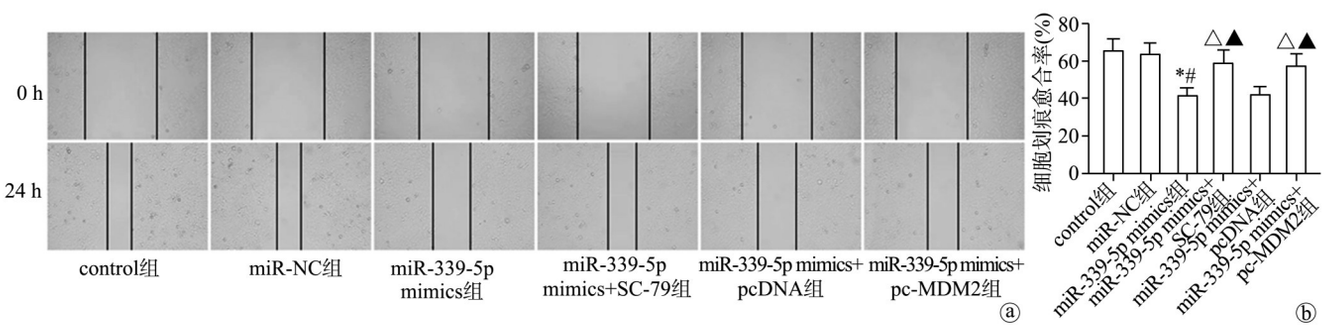
2.6 Akt/MDM2/p53信号通路相关蛋白的表达

miR-339-5p mimics组细胞中pAkt/Akt、pMDM2/MDM2水平明显低于control组和miR-NC组,p53蛋白表达明显高于control组和miR-NC组;miR-339-5p mimics+SC-79组和miR-339-5p mimics+pc-MDM2组细胞中pAkt/Akt、pMDM2/MDM2水平明显高于miR-339-5p mimics组和miR-339-5p mimics+pcDNA组,p53蛋白表达明显低于miR-339-5p mimics组和miR-339-5p mimics+pcDNA组($P<0.05$),见图7、表2。



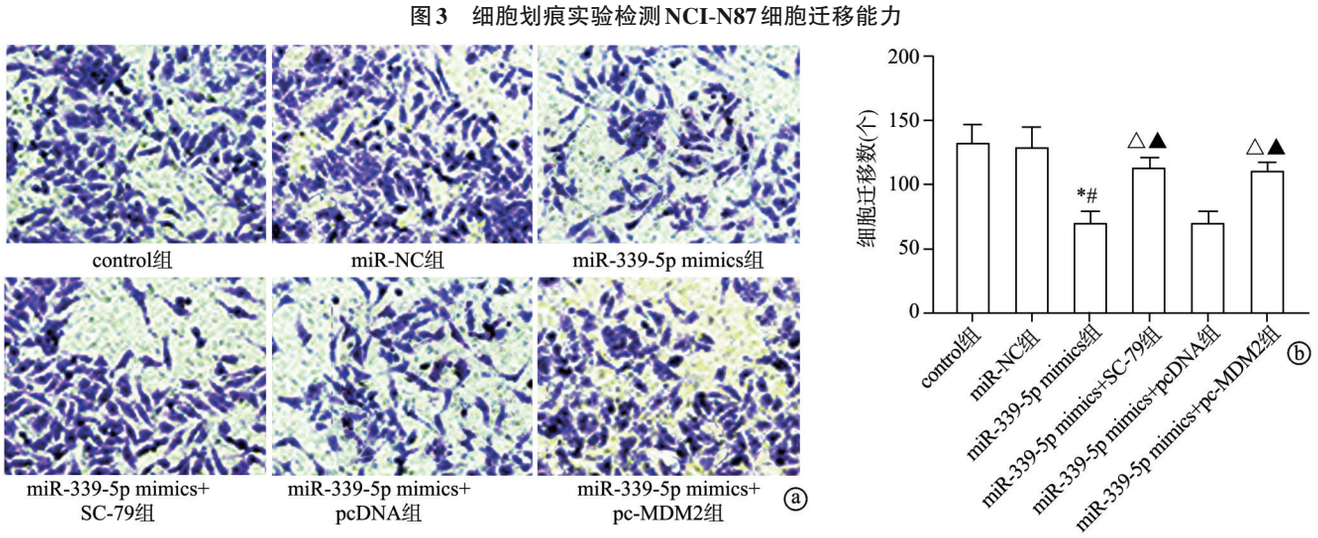
a:平板克隆形成实验检测细胞克隆情况;b:各组细胞克隆数定量分析　*:与 control 组比较,$P<0.05$;#:与 miR-NC 组比较,$P<0.05$;△:与 miR-339-5p mimics 组比较,$P<0.05$;▲:与 miR-339-5p mimics+pcDNA 比较,$P<0.05$

图 2　平板克隆形成实验检测 NCI-N87 细胞增殖能力



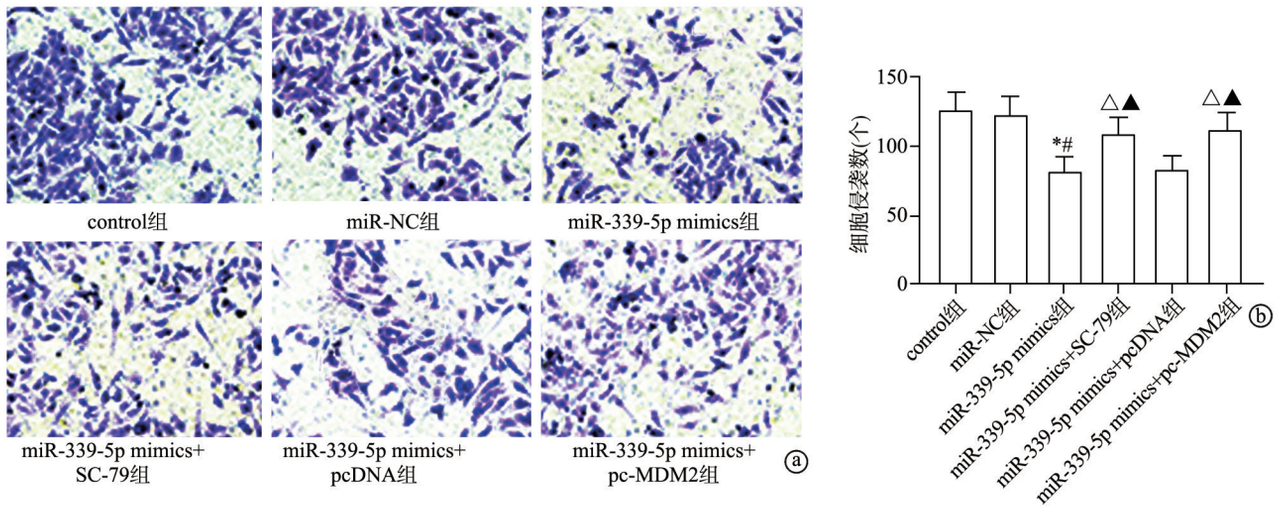
a:各组细胞划痕宽度;b:各组细胞划痕愈合率比较　*:与 control 组比较,$P<0.05$;#:与 miR-NC 组比较,$P<0.05$;△:与 miR-339-5p mimics 组比较,$P<0.05$;▲:与 miR-339-5p mimics+pcDNA 组比较,$P<0.05$

图 3　细胞划痕实验检测 NCI-N87 细胞迁移能力



a:显微镜下各组细胞迁移情况(×200);b:各组细胞迁移数比较　*:与 control 组比较,$P<0.05$;#:与 miR-NC 组比较,$P<0.05$;△:与 miR-339-5p mimics 组比较,$P<0.05$;▲:与 miR-339-5p mimics+pcDNA 比较,$P<0.05$

图 4　Transwell 实验检测 NCI-N87 细胞迁移能力



a:显微镜下各组细胞侵袭情况(×200);b:各组细胞侵袭数比较 *:与 control 组比较,$P<0.05$;#:与 miR-NC 组比较,$P<0.05$;△:与 miR-339-5p mimics 组比较,$P<0.05$;▲:与 miR-339-5p mimics+pcDNA 比较,$P<0.05$

图5 Transwell 实验检测 NCI-N87 细胞侵袭能力

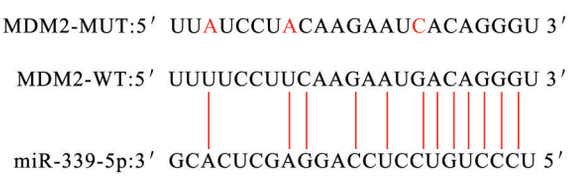


图6 miR-339-5 与 MDM2 的结合位点

表1 miR-339-5p 与 MDM2 的靶向关系验证($\bar{x}\pm s$)

组别	MDM2-WT	MDM2-MUT
miR-NC组	1.03±0.05	1.00±0.04
miR-339-5p mimics组	0.56±0.05*	0.95±0.03

*:与 miR-NC 组比较,$P<0.05$

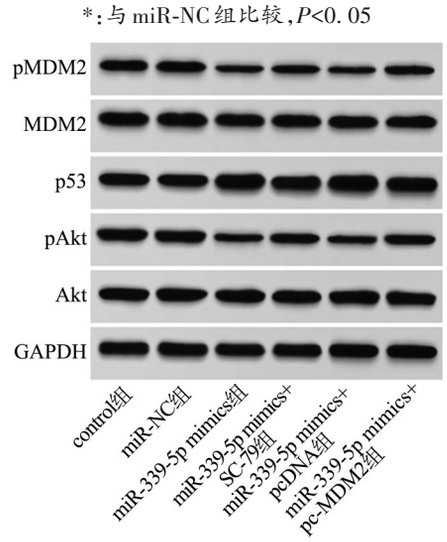


图7 Akt/MDM2/p53 信号通路相关蛋白条带

3 讨论

胃癌是起源于胃上皮组织的原发性恶性肿瘤,其病因涉及遗传、环境等多种危险因素,且肿瘤生物学行为呈现显著异质性。由于该病在全球范围内具有较高的发病率与致死率,造成了沉重的社会与医疗负担,因此被视为最具挑战性的恶性肿瘤之一[8-9]。胃癌的发展是一个复杂的过程,受一系列内部和外部因素影响,包括遗传、感染、饮食习惯和环境污染,且大多数胃癌患者预后不良[10]。因此,在分子水平上了解胃癌的发病机制,从而寻找针对性的调节因子和新的治疗靶点至关重要。

表2 Akt/MDM2/p53 信号通路相关蛋白表达水平($\bar{x}\pm s$)

组别	pAkt/Akt	pMDM2/MDM2	p53
control组	0.95±0.08	0.88±0.10	1.01±0.03
miR-NC组	0.94±0.09	0.86±0.09	1.01±0.04
miR-339-5p mimics组	0.42±0.05*#	0.48±0.06*#	1.33±0.21*#
miR-339-5p mimics+SC-79组	0.72±0.08△▲	0.69±0.07△▲	1.13±0.09△▲
miR-339-5p mimics+pcDNA组	0.45±0.04	0.46±0.06	1.31±0.18
miR-339-5p mimics+pc-MDM2组	0.70±0.07△▲	0.68±0.07△▲	1.10±0.08△▲

*:与 control 组比较,$P<0.05$;#:与 miR-NC 组比较,$P<0.05$;△:与 miR-339-5p mimics 组比较,$P<0.05$;▲:与 miR-339-5p mimics+pcDNA 比较,$P<0.05$

miRNA 是单链非编码小 RNA 分子,通过与 3′-非翻译区结合来调节靶 mRNA 的转录,从而抑制相关基因表达,其可充当促癌基因或抑癌基因在肿瘤发生中发挥关键作用[11]。研究发现,miR-339-5p 在多种癌症中具有抑癌的作用,其在前列腺癌组织和细胞系中表达下调,可通过抑制前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭发挥抗癌作用[12]。Sun 等[13]研究发现,在急性髓性白血病中,miR-339-5p 作为肿瘤抑制因子发挥作用,并通过靶向 SOX4 抑制细胞增殖。但 miR-339-5p 在胃癌中的作用及机制尚不明确。本研究结果显示,miR-339-5p 在胃癌组织及细胞中表达均显著降低。为探究其生

物学功能，本研究在NCI-N87细胞中过表达miR-339-5p，结果发现，细胞克隆形成能力、划痕愈合率及迁移和侵袭细胞数均显著降低/减少。这表明，miR-339-5p可显著抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭，提示其可能是调控胃癌发生发展的重要靶点。

Akt信号通路的激活通常会诱导化疗耐药，而p53通过转录激活相关基因抑制癌症发展。MDM2是Akt的关键下游蛋白，可被p-Akt磷酸化为p-MDM2，易转位到细胞核，进而通过靶向结合抑癌蛋白p53并介导其泛素化降解，实现对细胞内p53蛋白水平的负向调控[14]。研究证实，Akt/MDM2/p53信号通路在细胞周期、增殖和凋亡的调节中起关键作用。Wei等[15]发现，Akt的活化可增强MDM2的核定位能力与蛋白稳定性，进而加速p53的降解；而靶向抑制Akt与MDM2的磷酸化，能够显著上调细胞内p53蛋白的表达水平，且这一过程介导的细胞增殖抑制与凋亡效应，可因p53的敲除而完全消除。Park等[16]研究表明，花椒提取物在较高浓度下可有效抑制胃癌细胞的生长，降低抗凋亡蛋白Bcl-2的表达，并通过Akt/MDM2/p53信号通路诱导AGS胃癌细胞凋亡。本研究对胃癌中的Akt/MDM2/p53信号通路进行了研究，初步发现MDM2与miR-339-5p存在靶向结合位点，二者之间存在靶向关系。当过表达胃癌细胞中miR-339-5p后，MDM2、Akt蛋白表达水平显著降低，p53蛋白表达水平升高，而在miR-339-5p过表达基础上加入Akt激活剂或过表达MDM2后发现，MDM2、Akt蛋白表达水平升高，p53蛋白表达水平降低，且细胞的增殖、迁移和侵袭能力均增加。推测miR-339-5p可能通过调节Akt/MDM2/p53信号通路发挥抑癌作用。

综上所述，miR-339-5p可能通过调节Akt/MDM2/p53信号通路抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。然而，本研究仍然存在一些局限性，关于miR-339-5p与MDM2的靶向作用机制尚未阐明，未来将进行体内动物实验以确定其作用机制及靶点，为临床药物研发提供参考。

［参考文献］

[1] Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 264-279. doi: 10.3322/caac.21657.

[2] Yasuda T, Wang YA. Gastric cancer immunosuppressive microenvironment heterogeneity: implications for therapy development[J]. Trends Cancer, 2024, 10(7): 627-642. doi: 10.1016/j.trecan.2024.03.008.

[3] Cao F, Hao W, Liang W, et al. MiR-339-5p inhibits ferroptosis by promoting autophagic degradation of FTH1 through targeting ATG7 in liver cancer cells[J]. Clin Med Insights Oncol, 2024, 18: 11795549241244783. doi: 10.1177/11795549241244783.

[4] Chibaya L, Karim B, Zhang H, et al. Mdm2 phosphorylation by Akt regulates the p53 response to oxidative stress to promote cell proliferation and tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(4): e2003193118. doi: 10.1073/pnas.2003193118.

[5] Lin S, Yu L, Ni Y, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates diabetes-induced renal fibrosis by negatively regulating TGF-β-p53-Smad2/3-mediated epithelial-to-mesenchymal transition via activation of AKT[J]. Diabetes Metab J, 2020, 44(1): 158-172. doi: 10.4093/dmj.2018.0235.

[6] Wang C, Tu H, Yang L, et al. FOXN3 inhibits cell proliferation and invasion via modulating the AKT/MDM2/p53 axis in human glioma[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(17): 21587-21598. doi: 10.18632/aging.203499.

[7] 张美华，赵文睫，李 康，等. 茯苓酸通过调控AKT/MDM2/p53通路影响结直肠癌HCT116细胞的恶性生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志，2024，31(3)：247-252. doi：10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.006.

[8] 蔺炜然，张 健，李 丰. 小分子化合物G-749抑制胃癌细胞增殖和迁移[J]. 解剖科学进展，2024，30(1)：47-50. doi：10.16695/j.cnki.1006-2947.2024.01.013.

[9] 谭 斌，刘剑波，李芳芳，等. 过表达CBX7调控PTEN/Akt信号通路干预上皮-间充质转化抑制胃癌细胞迁移、侵袭[J]. 局解手术学杂志，2023，32(5)：394-399. doi：10.11659/jjssx.04E022092.

[10] Yang WJ, Zhao HP, Yu Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(16): 2452-2468. doi: 10.3748/wjg.v29.i16.2452.

[11] Tang J, Huang XX. Knockdown of long non-coding RNA SNHG3 inhibits proliferation, migration and invasion of human thyroid cancer via miR-339-5p/GPR62 axis[J]. Heliyon, 2023, 9(9): e19713. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19713.

[12] Pan H, Rui X, Wei W, et al. Prognostic value of miR-339-5p in patients with prostate cancer and its effects on tumor progression[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(4): 390. doi: 10.3892/etm.2021.9821.

[13] Sun X, Liu H, Li T, et al. MicroRNA-339-5p inhibits cell proliferation of acute myeloid leukaemia by directly targeting SOX4[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 5261-5269. doi: 10.3892/mmr.2018.9552.

[14] Song M, Bode AM, Dong Z, et al. AKT as a therapeutic target for cancer[J]. Cancer Res, 2019, 79(6): 1019-1031. doi: 10.1158/0008-5472.

[15] Wei C, Du J, Shen Y, et al. Anticancer effect of involucrasin A on colorectal cancer cells by modulating the Akt/MDM2/p53 pathway[J]. Oncol Lett, 2023, 25(6): 218. doi: 10.3892/ol.2023.13804.

[16] Park YS, Nam GH, Jo KJ, et al. Extract from zanthoxylum piperitum induces apoptosis of AGS gastric cancer cells through Akt/MDM2/p53 signaling pathway[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(10): 752-759. doi: 10.1007/s11655-021-3486-8.

（编辑：龙小芬）