doi:10.11659/jjssx.08E019001

·基础研究·

miR-138-5p 靶向 HIF-1α 影响人白血病 K562 细胞增殖和侵袭转移

郭 涛,纪冬梅,李艳平,卢 阳,弋 莉,王晓红 (朝阳市中心医院血液内科,辽宁 朝阳 122000)

[摘 要] **目的** 探索 miR-138-5p 与缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)对人白血病 K562 细胞增殖和侵袭转移的影响。**方法** 以体外培养的人白血病 K562 细胞为研究对象,将其分为 K562 组、miR-138 mimic 组、pc-HIF-1α 组和 mimic + pc-HIF-1α 组。荧光素酶报告实验确认 miR-138-5p 与 HIF-1α 的靶向关系;qRT-PCR 法检测 miR-138-5p 和 HIF-1α 的 mRNA 水平;Western blot 检测 HIF-1α 的蛋白水平;CCK-8 检测细胞存活率;Transwell 检测细胞侵袭能力;划痕实验检测细胞迁移能力;Western blot 检测增殖和上皮间质转化(EMT)相关蛋白表达水平。**结果** miR-138-5p 能靶向 HIF-1α,与 K562 组相比,miR-138 mimic 组 HIF-1α 的 mRNA 和蛋白水平均显著较低($P<0.01$),而 pc-HIF-1α 组 HIF-1α 的蛋白水平则显著较高($P<0.01$);同时,与 pc-HIF-1α 组相比,mimic + pc-HIF-1α 组 HIF-1α 的蛋白表达显著较低($P<0.01$)。与 K562 组相比,miR-138 mimic 组细胞增殖倍数、细胞迁移和侵袭能力均显著较低($P<0.01$),pc-HIF-1α 组则显著较高($P<0.01$);与 pc-HIF-1α 组相比,mimic + pc-HIF-1α 组细胞增殖倍数、细胞迁移和侵袭能力均显著较低($P<0.01$)。同时,mimic + pc-HIF-1α 能部分逆转 pc-HIF-1α 对肿瘤细胞增殖和 EMT 能力的上调作用($P<0.01$)。**结论** miR-138-5p可通过靶向 HIF-1α,进而降低人白血病 K652 细胞增殖和侵袭转移能力。

[关键词] 白血病;慢性粒细胞白血病;miR-138-5p;HIF-1α;增殖;上皮间质化

[中图分类号] R733.72 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-08-01

Effect of miR-138-5p targeting HIF-1α on proliferation and invasion and metastasis of human leukemia K562 cells

GUO Tao, JI Dong-mei, LI Yan-ping, LU Yang, YI Li, WANG Xiao-hong (Department of Hematology, Chaoyang Central Hospital, Chaoyang Liaoning 122000, China)

Abstract: Objective To explore the effects of miR-138-5p and hypoxia-inducible factor-1-alpha (HIF-1α) on the proliferation, invasion and metastasis of human leukemia K562 cells. **Methods** K562 cells cultured in vitro were randomly divided into the K562 group, the miR-138 mimic group, the pc-HIF-1α group, and the mimic + pc-HIF-1α group. The targeted relationship of miR-138-5p and HIF-1α was affirmed by luciferase assay. The expression of miR-138-5p and mRNA levels of HIF-1α were measured by qRT-PCR. The protein levels of HIF-1α were detected by Western blot. Cell proliferation was tested by CCK-8. Cell invasion was detected by Transwell. Cell migration was tested by scratch assay. And Western blot was used to detect the expression levels of proliferative related proteins and epithelial mesenchymal transformation (EMT) related proteins. **Results** miR-138-5p could target HIF-1α. The mRNA and protein levels of HIF-1α in the miR-138 mimic group were lower than those in the K562 group ($P<0.01$). The protein levels of HIF-1α in the pc-HIF-1α group were higher than those in the K562 group ($P<0.01$). Compared with the pc-HIF-1α group, the protein levels of HIF-1α in the mimic + pc-HIF-1α group were significantly lower ($P<0.01$). Compared with the K562 group, the proliferation, migration and invasion of the cells in the miR-138 mimic group were significantly lower ($P<0.01$), while those in the pc-HIF-1α group were significantly higher ($P<0.01$). Compared with the pc-HIF-1α group, the proliferation, migration and invasion of the cells in the mimic + pc-HIF-1α group were lower ($P<0.01$). At the same time, mimic + pc-HIF-1α could partially reverse the up-regulation of pc-HIF-1α on proliferation and EMT ability of K562 cells ($P<0.01$). **Conclusion** miR-138-5p can reduce the proliferation and invasion and metastasis of human leukemia K652 cells by targeting HIF-1α.

Keywords: leukemia; chronic granulocytic leukemia; miR-138-5p; HIF-1α; proliferation; epithelial mesenchymal transformation

[基金项目] 辽宁省自然科学基金(2015020372)

[24] Du M, Tan Y, Liu G, et al. Effects of the Notch signalling pathway on hyperoxia-induced immature brain damage in newborn mice[J]. Neurosci Lett, 2017, 653: 220 – 227. doi: 10.1016/j.neulet.2017.05.065.

[25] Rusanescu G, Mao J. Peripheral nerve injury induces adult brain neurogenesis and remodelling[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(2): 299 – 314. doi: 10.1111/jcmm.12965.

[26] Kavvadas P, Keuylian Z, Prakoura N, et al. Notch3 orchestrates epithelial and inflammatory responses to promote acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2018, 94(1): 126 – 138. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.031.

[27] Mazzitelli M, Palazzo E, Maione S, et al. Group II metabotropic glutamate receptors: role in pain mechanisms and pain modulation[J]. Front Mol Neurosci, 2018, 11: 383. doi: 10.3389/fnmol.2018.00383.

(编辑:杨 颖)

白血病以骨髓中造血干细胞无限增殖为特点,除急性粒细胞和急性淋巴细胞白血病之外,慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia,CML)是最常见的白血病种类,是由粒细胞系造血干细胞的恶性增殖所致[1-4]。目前,CML 的主要治疗途径是 BCR/ABL 融合蛋白靶向药物联合酪氨酸激酶抑制剂,但只在慢性期有效,对于急性期 BCR/ABL 融合蛋白阳性病例疗效欠佳[5-6]。此外,化疗药物通常缺乏肿瘤特异性,化疗药物或酪氨酸激酶抑制剂的长期使用还会导致肿瘤细胞产生耐药性[7]。因此,探索新的 CML 治疗方法对提高疗效、减轻副作用具有重要意义。MicroRNAs(miR)是一种内源性非编码小分子 RNA,存在于所有真核细胞中,长度约为 22 个核苷酸,参与调控细胞生长、增殖、凋亡和迁移等过程,在机体中扮演着十分重要的角色。研究表明,miR 的异常表达常与多种疾病发展进程密切相关,调控其表达在癌症治疗方面存在巨大潜力[8-9]。研究表明,miR-138-5p 对人肾癌、胰腺癌和鼻咽癌等肿瘤细胞的侵袭、迁移及化疗敏感性具有一定的调节作用[10-12]。但 miR-138-5p 在人白血病中的作用研究尚未见报道,据报道,四砷四硫化物(As_4S_4)治疗白血病的机制与下调 miR-181 密切相关,而 miR-138 被证明对多种癌症的生存和转移具有抑制作用[10-13]。另外,HIF-1α 的表达增加可加强肿瘤的化学抗辐射性,而通过 RNA 或小分子靶向抑制 HIF-1α 能抑制白血病细胞体内外生长[14-15]。故本研究以体外培养的人白血病 K562 细胞为研究对象,探讨 miR-138-5p 对人白血病 K562 细胞增殖、侵袭和迁移的影响。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

人白血病 K562 细胞株购自美国典型培养物保藏中心。恒温培养箱购自美国 Thermofisher 公司,实时荧光定量 PCR 仪购自美国 AB 公司,电泳仪和半干转膜仪购自美国伯乐公司,Gel View 6000 化学发光凝胶成像系统购自广州云星仪器有限公司,超净工作台购自苏州中亚净化设备有限公司,RPMI1640、胎牛血清及 TurboFect Transfection Regent 脂质体转染试剂均购自 Thermo Fisher 公司,荧光素酶报告基因检测试剂盒购自 Promega 公司,RNA 提取试剂盒和定量 PCR 试剂盒均购自宝生物工程大连有限公司,抗体均购自英国 Abcam 公司;引物使用 Primer 5.0 软件设计,由上海生工生物工程技术服务有限公司合成。miR-138 mimic、pc-HIF-1α 及含 HIF-1α 野生型/突变型的荧光素酶报告基因质粒载体均由上海 Genepharm 公司合成。

1.2 细胞培养

用含 10% 胎牛血清和 1% 青 - 链霉素的 RPMI1640 培养基培养人白血病 K562 细胞,培养条件为 37 ℃、5% CO_2。每 2 ~ 3 d 换液 1 次,当细胞融合率达 80% 时可进行传代。取对数生长期细胞进行后续实验。

1.3 细胞分组与转染

将 K562 细胞分为 K562 组、miR-138 mimic 组、HIF-1α 过表达组(pc-HIF-1α 组)和共转染组(mimic + pc-HIF-1α 组)。严格按照转染试剂说明书,将 miR-138-5p mimic 和 pc-HIF-1α 单独或共转染入 K562 细胞中,此外另设 mimic-scramble 组作为 miR-138-5p mimic 转染的阴性对照,转染 48 h 后进行相应检测。

1.4 荧光素酶报告实验

严格按照说明书,将 HIF-1α 野生型/突变型载体或/和 miR-138-5p mimic 转染入 K562 细胞中,培养 48 h后,3 500 r/min 离心 2 min,小心吸弃培养基。PBS 洗涤细胞后,再加入细胞裂解液,于室温下振荡 5 ~ 10 min,收集并在 3 000 r/min 条件下离心 5 min,取上清进行检测。

1.5 实时定量 PCR 检测 miR-138-5p 和 HIF-1α mRNA相对表达水平

收集各组细胞,严格按照试剂盒说明书,提取细胞总 RNA 并反转成 cDNA,然后用引物进行 qRT-PCR。miR-138-5p 引物,上游:5′-AGCTGGTGTTGTGAATCAGGCCG-3′,下游:5′-CAGTGCGTGTCGTGGAGT-3′;HIF-1α 引物,上游:5′-TTGCTCATCAGTTGCCACTTCC-3′,下游:5′-AGCAATTCATCTGTGCTTTCATGTC-3′;GAPDH 引物,上游:5′-ATCAAGAAGGTGGTGAAGCA-3′,下游:5′-CAAAGGTGGAGGAGTGGGT-3′。按照试剂盒说明书进行检测,用公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算相对表达量。

1.6 CCK8 实验检测细胞增殖

培养结束后,每孔加入 10 μL CCK8 溶液,继续孵育 4 h,采用酶标仪在 450 nm 波长处检测各组细胞的吸光度。细胞生长倍数 = 各组目标时间吸光度/0 h 吸光度。

1.7 Western blot 检测 HIF-1α、Ki67、PCNA、VEGF、N-cadherin和 E-cadherin 蛋白的表达水平

收集各组细胞,经 PBS 洗涤 3 次后,提取总蛋白,用 BCA 法定量蛋白,取等量变性后蛋白进行 SDS-PAGE凝胶电泳分离,并转至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride,PVDF)膜。然后用 5% 的牛血清蛋白(bull serum albumin,BSA)封闭 1 h,再加入适当稀释浓度的一抗,4 ℃孵育过夜。第 2 天洗膜后加入适

当稀释浓度的辣根过氧化物酶标记的相应二抗,室温孵育 1 h。滴加发光液曝光,于凝胶成像仪中拍照,并统计灰度值以计算蛋白相对表达量。

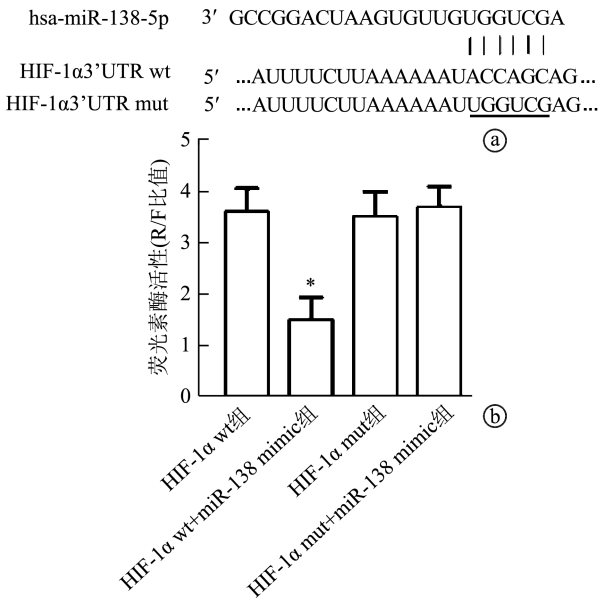
1.8 统计学分析

用 SPSS 19.0 软件分析实验数据,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较用独立的 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,$P<0.01$ 为差异具有极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 miR-138-5p 与 HIF-1α 的靶向关系

生物信息学结果显示,miR-138-5p 与 HIF-1α 的 3′UTR 端存在连续的结合位点,提示两者可能存在靶向关系。荧光素酶报告实验结果显示,结合位点突变前后,细胞荧光素酶活性差异无统计学意义($P>0.05$),但野生型 HIF-1α 质粒与 miR-138 mimic 共转染细胞后,K562 细胞荧光素酶活性显著降低($P<0.01$),而突变型 HIF-1α 质粒与 miR-138-5p mimic 共转染细胞后,K562 细胞荧光素酶活性无明显变化($P>0.05$),见图 1。上述结果提示,miR-138-5p 能靶向 HIF-1α。



a:生物信息学预测显示 miR-138-5p 与 HIF-1 α的 3′UTR 端存在连续的结合位点;b:荧光素酶报告实验验证 miR-138-5p 与 HIF-1 α的靶向关系 *:与 HIF-1αwt 组比较,$P<0.01$

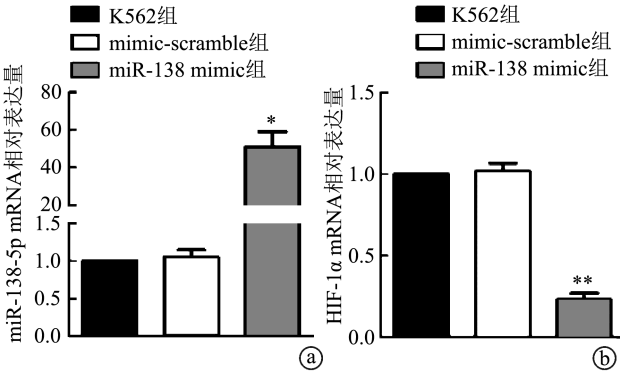
图 1 miR-138-5p 靶向 HIF-1α

2.2 miR-138 对 K562 细胞 HIF-1αmRNA 表达的影响

qRT-PCR 实验结果显示,miR-138 mimic 组 miR-138-5p mRNA 表达高于 K562 组,HIF-1α mRNA 表达则低于 K562 组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);而 mimic-scramble 组 miR-138-5p 和 HIF-1α 的 mRNA 表达水平与 K562 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见图 2。上述结果提示,miR-138 mimic 能下调 HIF-1α mRNA 在人白血病 K562 细胞中的表达水平。

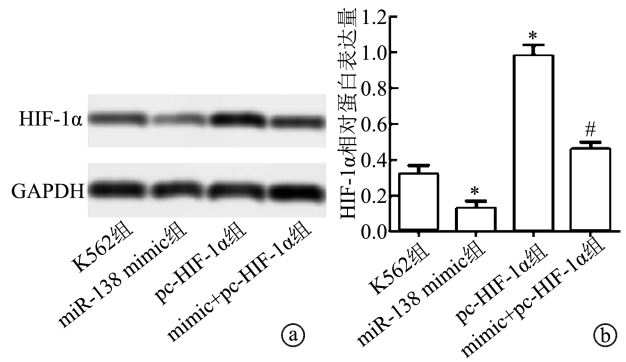
2.3 miR-138 对 K562 细胞中 HIF-1α 蛋白表达的影响

Western blot 结果显示,miR-138 mimic 组 HIF-1α 蛋白表达水平显著低于 K562 组,而 pc-HIF-1α 组高于 K562 组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);同时,mimic + pc-HIF-1α 组 HIF-1α 蛋白表达少于 pc-HIF-1α 组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$),见图 3。上述结果提示,miR-138-5p mimic 能下调人白血病 K562 细胞中 HIF-1α 蛋白的表达。



a:miR-138-5p mRNA 相对表达量;b:qRT-PCR 检测 K562 细胞中 HIF-1α mRNA 相对表达量 *:与 K562 组比较,$P<0.01$

图 2 qRT-PCR 检测 K562 细胞中 miR-138-5p 和 HIF-1α mRNA 表达水平

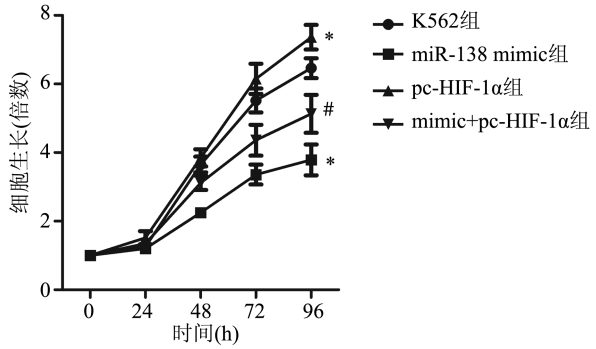


a:Western blot 检测 K562 细胞中 HIF-1 α蛋白表达的电泳图;b:相对表达量分析 *:与 K562 组比较,$P<0.01$;#:与 pc-HIF-1α组比较,$P<0.01$

图 3 Western blot 检测 K562 细胞中 HIF-1α 蛋白的表达

2.4 miR-138-5p 靶向 HIF-1α 对 K562 细胞增殖影响

CCK-8 实验结果显示,miR-138 mimic 组 K562 细胞增殖倍数低于 K562 组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);pc-HIF-1α 组 K562 细胞增殖倍数高于 K652 组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);mimic + pc-HIF-1α 组 K562 细胞增殖倍数低于 pc-HIF-1α 组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$),见图 4。上述结果提示,miR-138-5p 靶向 HIF-1α 对人白血病 K562 细胞增殖能力有抑制作用。



*:与 K562 组比较,$P<0.01$;#:与 pc-HIF-1α 组比较,$P<0.01$

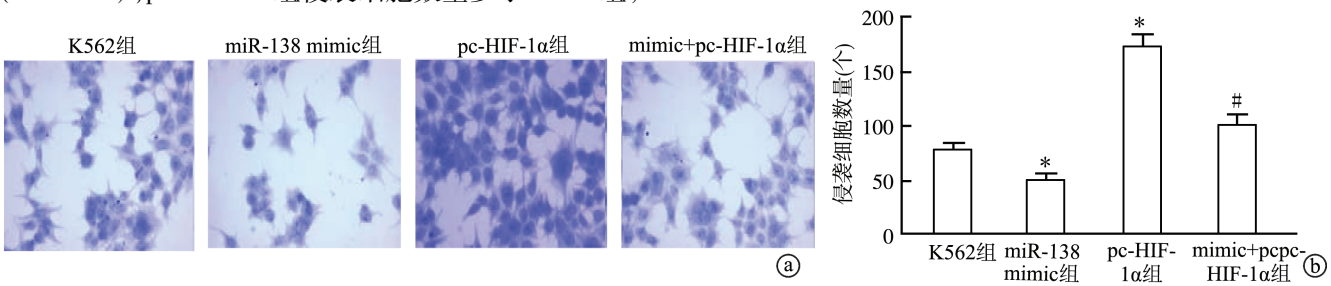
图 4 CCK-8 法检测 K562 细胞增殖

2.5 miR-138-5p 靶向 HIF-1α 对 K562 细胞侵袭能力的影响

Transwell 实验结果显示,miR-138 mimic 组侵袭细胞数量少于 K562 组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);pc-HIF-1α 组侵袭细胞数量多于 K562 组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);mimic + pc-HIF-1α 组侵袭细胞数量少于 pc-HIF-1α 组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$),见图 5。上述结果提示,miR-138-5p 靶向 HIF-1α 对人白血病 K562 细胞侵袭能力有抑制作用。

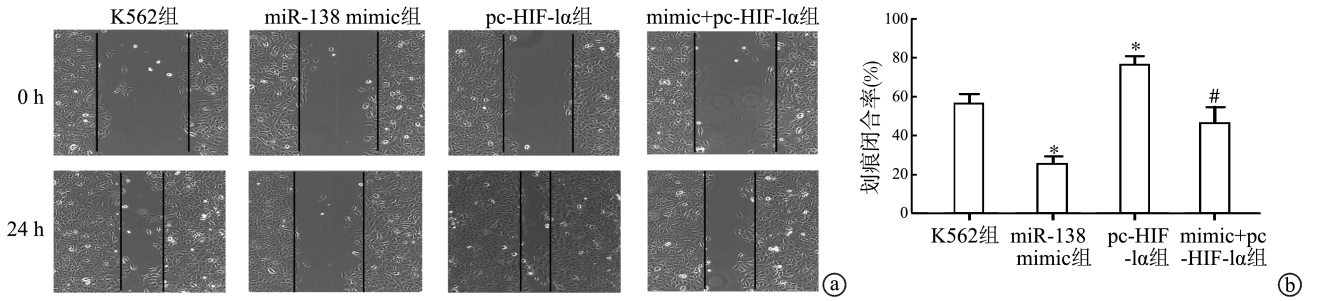
2.6 miR-138-5p 靶向 HIF-1α 对 K562 细胞迁移能力的影响

划痕实验检测结果显示:miR-138 mimic 组划痕闭合率低于 K562 组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);而 pc-HIF-1α 组划痕闭合率高于 K562 组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);mimic + pc-HIF-1α 组划痕闭合率低于 pc-HIF-1α 组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$),见图 6。上述结果提示,miR-138-5p 靶向 HIF-1α 对人白血病 K562 细胞迁移能力有抑制作用。



a:Transwell 检测 K562 细胞侵袭能力(结晶紫染色 ×400);b:Transwell 定量分析 *:与 K562 组比较,$P<0.01$;#:与 pc-HIF-1α 组比较,$P<0.01$

图 5 Transwell 检测 K562 细胞侵袭能力



a:划痕实验检测 K562 细胞迁移能力(×200);b:划痕实验定量分析 *:与 K562 组比较,$P<0.01$;#:与 pc-HIF-1α 组比较,$P<0.01$

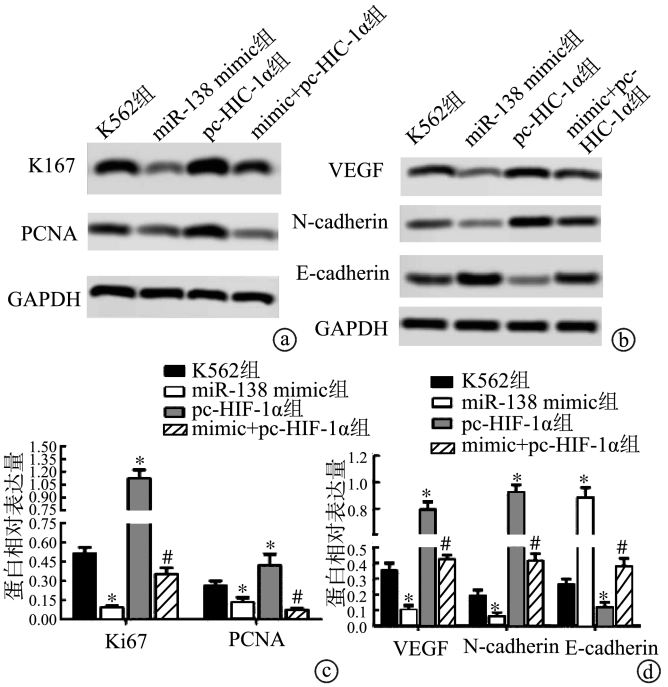
图 6 划痕实验检测 K562 细胞迁移能力

2.7 miR-138-5p 靶向 HIF-1α 对 K562 细胞增殖和 EMT 相关蛋白表达的影响

Western blot 结果显示,miR-138 mimic 组增殖蛋白(Ki67、PCNA)、迁移标记蛋白(VEGF)和间质标记蛋白(N-cadherin)表达低于 K562 组,而上皮标记蛋白(E-cadherin)表达高于 K562 组,差异均具有极显著性统计学意义($P<0.01$);pc-HIF-1α 组则正好相反($P<0.01$)。mimic + pc-HIF-1α 组 Ki67、PCNA、VEGF 和 N-cadherin 表达低于 pc-HIF-1α 组($P<0.01$),E-cadherin 蛋白表达高于 pc-HIF-1α 组,差异均具有统计学意义($P<0.01$),见图 7。以上结果说明,miR-138-5p 靶向 HIF-1α 可降低人白血病 K562 细胞的增殖和转移能力。

3 讨论

miR 在癌症的发生发展中起着重要作用,参与调节多种肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移等,被认为是癌症靶向治疗的潜在作用靶点。寻找合适的靶点对癌症的靶向治疗具有重要作用,在针对肿瘤细胞起作用的同时减少机体毒副作用是靶向药物实现理想疗效的



a:Western blot 检测 K562 细胞增殖能力;b:Western blot 检测 K562 细胞转移能力;c:Western blot 检测 K562 细胞增殖能力定量分析结果;d:Western blot 检测 K562 细胞转移能力定量分析结果 *:与 K562 组比较,$P<0.01$;#:与 pc-HIF-1α 组比较,$P<0.01$

图 7 Western blot 检测 K562 细胞增殖和转移能力

重要目标。本研究通过体外培养人白血病 K562 细胞,旨在探讨 miR-138-5p 与 HIF-1α 的靶向关系及其对人白血病 K562 细胞体外生长和转移特性的影响。

细胞异常增殖是肿瘤的一大特点,miR 在调节癌细胞增殖方面具有重要作用。Wang 等[16]的研究发现,miR-335 在多种癌症中发挥癌基因或肿瘤抑制因子作用,能靶向抑制 BCL-WmRNA 的表达,从而降低透明细胞肾细胞癌 786-O 和 CaKi-1 细胞的增殖和侵袭能力。miR-34a 靶向 HMGB1 从而促进急性髓细胞白血病细胞凋亡和抑制其自噬[17]。而 Yu 等[18]研究发现,miR-138-5p 靶向抑制 FOXC1 从而减弱胰腺癌细胞的增殖能力;此外,miR-138-5p 靶向抑制程序性细胞死亡配体 1(programmed cell death ligand 1,PD-L1)可降低人结直肠癌细胞的增殖能力[19]。本研究通过生物学预测 miR-138-5p 与 HIF-1α 存在连续的结合位点,并进一步采用荧光素酶报告实验加以证实。之后我们采用 CCK-8 法发现,miR-138-5p 靶向 HIF-1α 能显著降低人白血病 K562 细胞的体外增殖能力。Western blot 结果也证明,miR-138-5p 靶向 HIF-1α 能有效抑制人白血病 K562 细胞中增殖关键蛋白 Ki67 和 PCNA 的蛋白水平,从而实现对其体外生长能力的抑制作用。

癌细胞的侵袭转移能力在肿瘤的发生发展过程中至关重要,miR 已被证明可调节多种肿瘤细胞的侵袭转移能力。研究发现,miR-141 通过靶向调控促红细胞生成素产生肝细胞受体 A2 的表达,从而抑制肾癌 786-O 和 A498 细胞侵袭[20];miR-155 调节 BRG1 表达从而抑制多种人白血病和淋巴瘤 DLBCL 细胞的增殖和转移[21]。值得注意的是,miR-138-5p 对膀胱癌细胞侵袭能力的调节作用是通过靶向凋亡抑制蛋白家族关键成员 Survivin 实现的,而靶向上皮细胞自我更新关键蛋白 δNp63 则是 miR-138-5p 抑制口腔鳞状细胞癌细胞侵袭能力的机制[22-23]。本研究结果则发现,miR-138-5p 可通过靶向并抑制 HIF-1α 蛋白和 mRNA 表达水平,进而减少体外培养的人白血病 K562 细胞的侵袭细胞数量和划痕闭合率,即降低 K562 细胞的体外侵袭转移能力。

上皮间质转化是指上皮细胞失去极性和细胞获得间质特性从而增加细胞转移和侵袭能力的过程,是多种肿瘤发生转移和侵袭的重要过程[24-25]。研究发现,VEGF 的表达水平与肺癌预后有一定的相关性,其高表达能促进肿瘤浸润转移[26]。E-cadherin 是一种重要的细胞黏附因子,参与并介导细胞之间相互黏附,维持细胞间的黏附及组织完整性,相当于一种抑癌因子,与多种肿瘤的侵袭转移密切相关,其低表达或者表达缺失被认为是肿瘤上皮间质转化的关键步骤[27]。Xiao 等[28]研究发现,在小细胞肺癌中,miR-138-5p 可靶向抑制 Yes 相关蛋白 1,从而对细胞迁移起到抑制作用;Zhu 等[29]研究发现,在骨肉瘤细胞中,miR-138-5p 可靶向抑制组蛋白甲基化转移酶从而实现对肿瘤细胞迁移能力的抑制和对顺铂的敏感性。本研究发现,miR-138-5p 靶向抑制 HIF-1α 表达同样抑制了人白血病 K562 细胞的迁移能力,同时 Western blot 实验也证实 K562 细胞迁移能力的抑制与抑制间质标记蛋白、迁移标记蛋白表达和促进上皮标记蛋白的表达水平相关。

综上所述,在体外培养的人白血病 K562 细胞中,miR-138-5p 靶向并抑制 HIF-1α 表达水平,从而对 K562 细胞体外增殖、侵袭和迁移能力产生抑制作用。本课题组下一步计划建立人白血病移植瘤动物模型,探讨 miR-138-5p 对人白血病细胞体内生长和成瘤的影响,以期为白血病靶向治疗提供参考。

[参考文献]

[1] NohH,Park MS,Kim SH,et al. Optimization of radotinib doses for the treatment of Asian patients with chronic myelogenous leukemia based on dose-response relationship analyses[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(8):1856-1864. doi:10.3109/10428194.2015.1113278.

[2] Yilmaz M,Jabbour E. Tyrosine kinase inhibitors early in the disease course: lessons from chronic myelogenous leukemia[J]. Semin Oncol,

2015,42(6):876 - 886. doi:10.1053/j.seminoncol.2015.09.030.

[3] Jabbour E, Makenbaeva D, Lingohr-Smith M, et al. Use of real-world claim databases to assess prevalence of comorbid conditions relevant to the treatment of chronic myelogenous leukemia based on national comprehensive network treatment guidelines[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2015,15(12):797 - 802. doi:10.1016/j.clml.2015.09.008.

[4] LiuX, Kung A, Malinoski B, et al. Development of alkyne-containing pyrazolopyrimidines to overcome drug resistance of Bcr-Abl kinase[J]. J Med Chem,2015,58(23):9228 - 9237. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01125.

[5] Mattsson K, Honkaniemi E, Barbany G, et al. Increased p53 protein expression as a potential predictor of early relapse after hematopoietic stem cell transplantation in children with acute myelogenous leukemia[J]. Pediatr Transplant,2015,19(7):767 - 775. doi:10.1111/petr.12585.

[6] Roy M, Sarkar R, Mukherjee A, et al. Inhibition of crosstalk between Bcr-Abl and PKC signaling by PEITC, augments imatinib sensitivity in chronic myelogenous leukemia cells[J]. Chem Biol Interact, 2015, 242(5):195 - 201. doi:10.1016/j.cbi.2015.10.004.

[7] Rejali L, Poopak B, Hasanzad M, et al. Characterizing of four common BCR-ABL kinase domain mutations (T315I, Y253H, M351T and E255K) in Iranian chronic myelogenous leukemia patients with imatinib resistance[J]. Iran J Cancer Prev,2015,8(3):e2334. doi:10.17795/ijcp2334.

[8] 田敬华,杨金玲,秦 杰,等. miR-34 启动子甲基化在胃癌发病过程中的作用研究[J]. 分子诊断与治疗杂志,2019,11(1):17 - 21. doi:10.3969/j.issn.1674 - 6929.2019.01.005.

[9] 刘学娟,甘海宁,张丽妹,等. 循环外泌体 miRNAs 在结直肠癌中的标志作用和临床转化中的挑战[J]. 分子诊断与治疗杂志,2019,11(3):157 - 163. doi:10.3969/j.issn.1674 - 6929.2019.03.002.

[10] 赵军华,周志杰,崔吉冈,等. miR-138-5p 靶向缺氧诱导因子对人肾癌细胞 GRC-1 生长、侵袭和迁移的影响[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(5):564 - 569. doi:10.3969/j.issn.1000 - 484X.2019.05.010.

[11] Yu C, Wang M, Chen M, et al. Upregulation of microrna138-5p inhibits pancreatic cancer cell migration and increases chemotherapy sensitivity [J]. Mol Med Rep,2015,12(4):5135 - 5140. doi:10.3892/mmr.2015.4031.

[12] Gao W, Lam JW, Li JZ, et al. MicroRNA-138-5p controls sensitivity of nasopharyngeal carcinoma to radiation by targeting EIF4EBP1 [J]. Oncol Rep,2017,37(2):913 - 920. doi:10.3892/or.2017.5354.

[13] Gong J, Zheng S, Zhang L, et al. Induction of K562 cell apoptosis by As4S4 via down-regulating miR181 [J]. Med Sci Monit, 2017, 23(10):144 - 150. doi:10.12659/msm.899214.

[14] Kawada H, Kaneko M, Sawanobori M, et al. High concentrations of L-ascorbic acid specifically inhibit the growth of human leukemic cells via downregulation of HIF-1α transcription[J]. PLoS One, 2013, 23(4):e62717. doi:10.1371/journal.pone.0062717.

[15] Zhang H, Li H, Xi HS, et al. HIF1α is required for survival maintenance of chronic myeloid leukemia stem cells[J]. Blood, 2012, 119(11):2595 - 2607. doi:10.1182/blood - 2011 - 10 - 387381.

[16] Wang K, Chen X, Zhan Y, et al. miR-335 inhibits the proliferation and invasion of clear cell renal cell carcinoma cells through direct suppression of BCL-W[J]. Tumour Biol,2015,36(9):6875 - 6882. doi:10.1007/s13277 - 015 - 3382 - 6.

[17] Liu L, Ren W, Chen K. MiR-34a promotes apoptosis and inhibits autophagy by targeting HMGB1 in acute myeloid leukemia cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(5): 1981 - 1992. doi: 10.1159/000475277.

[18] Yu C, Wang M, Li Z, et al. MicroRNA-138-5p regulates pancreatic cancer cell growth through targeting FOXC1 [J]. Cell Oncol (Dordr), 2015,38(3):173 - 181. doi:10.1007/s13402 - 014 - 0200 - x.

[19] Zhao L, Yu H, Yi S, et al. The tumor suppressor miR-138-5p targets PD-L1 in colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(29):45370 - 45384. doi:10.18632/oncotarget.9659.

[20] Chen X, Wang X, Ruan A, et al. Mir-141 is a key regulator of renal cell carcinoma proliferation and metastasis by controlling epha2 expression [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(10):2617 - 2630. doi:10.1158/1078 - 0432.CCR - 13 - 3224.

[21] Cuadros M, Sánchez-Martín V, Herrera A, et al. BRG1 regulation by miR-155 in human leukemia and lymphoma cell lines[J]. Clin Transl Oncol, 2017,19(8):1010 - 1017. doi:10.1007/s12094 - 017 - 1633 - 2.

[22] Yang R, Liu M, Liang H, et al. Mir-138-5p contributes to cell proliferation and invasion by targeting survivin in bladder cancer cells [J]. Mol Cancer,2016,15(1):82. doi:10.1186/s12943 - 016 - 0569 - 4.

[23] Zhuang Z, Xie N, Hu J, et al. Interplay between δNP63 and mir-138-5p regulates growth, metastasis and stemness of oral squamous cell carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(13):21954 - 21973. doi: 10.18632/oncotarget.15752.

[24] Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions[J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2006, 7(2):131 - 142. doi:10.1038/nrm1835.

[25] Przybyal L, Muncie JM, Weaver VM. Mechanical control of Epithelial-to-mesenchymal transitions in development and cancer[J]. Annu Rev Cell Biol,2016,32(2): 527 - 554. doi:10.1146/annurev - cellbio - 111315 - 125150.

[26] 贺兼斌,张贻秋,向 志,等. 苏拉明对小鼠肺癌的抑制作用及对血清 VEGF 和 MMP-9 表达的影响[J]. 吉林医学,2014,35(2):227. doi:10.3969/j.issn.1004 - 0412.2014.02.001.

[27] Xiangming C, Hokita S, Nuruki K, et al. The expression of cadherin-catenin complex in association with the clinicopathologic features of early gastric cancer[J]. Surg Today,1998,28(6):587 - 594. doi:10.1007/s005950050189.

[28] Xiao L, Zhou H, Li XP, et al. Microrna-138 acts as a tumor suppressor in non small cell lung cancer via targeting YAPL [J]. Oncotarget, 2016,7(26):40038 - 40046. doi:10.18632/oncotarget.9480.

[29] Zhu Z, Tang J, Wang J, et al. Mir-138 acts as a tumor suppressor by targeting ezh2 and enhances cisplatin-induced apoptosis in osteosarcoma cells[J]. PloS One, 2016, 11(3):e0150026. doi:10.1371/journal.pone.0150026.

(编辑:左艳芳)