doi:10.11659/jjssx.04E022109

·基础研究·

miR-1225-5p 过表达对宫颈癌 Hela 细胞的影响

赵晓燕[1],石克威[2],马春星[1],张 娟[1],许文强[2] (1.河北北方学院附属第一医院妇科,河北 张家口 075000;2.河北北方学院附属第一医院产科,河北 张家口 075000)

[摘 要] **目的** 探讨 miR-1225-5p 过表达对宫颈癌 Hela 细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移的影响。**方法** qRT-PCR 检测 20 例宫颈癌患者癌旁正常组织和癌组织及 Etc1/E6E7、Caski、Hela、SiHa、C4-1 细胞系中 miR-1225-5p 的表达。选择宫颈癌 Hela 细胞进行研究。用 Lipofectamine 2000 将 miR-1225-5p mimic 和 miR-NC 转染到 Hela 细胞。采用 CCK-8、细胞克隆形成实验、流式细胞术、Transwell实验和细胞划痕实验分别检测 Hela 细胞的增殖、凋亡、侵袭和迁移;Western blot 检测 Bcl-2、Bax、cleaved caspase-3、cleaved caspase-9、E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达水平。**结果** 宫颈癌组织中 miR-1225-5p 的表达水平低于癌旁正常组织($P<0.01$),宫颈癌细胞系中 miR-1225-5p 的表达水平降低($P<0.05$)。过表达 miR-1225-5p 后 Hela 细胞增殖能力、克隆形成率、侵袭细胞数和划痕愈合率降低($P<0.01$),Hela 细胞凋亡率升高($P<0.01$),Bax/Bcl-2 比值、cleaved caspase-3/caspase-3、cleaved caspase-9/caspase-9 和 E-cadherin 蛋白表达水平上调($P<0.01$),N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达水平下调($P<0.01$)。**结论** miR-1225-5p过表达能抑制 Hela 细胞增殖、侵袭和迁移,并诱导细胞凋亡。

[关键词] miR-1225-5p;宫颈癌;细胞增殖;凋亡;侵袭;迁移

[中图分类号] R737.33 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-04-25

Effect of overexpression of miR-1225-5p on Hela cells of cervical cancer

ZHAO Xiao-yan[1], SHI Ke-wei[2], MA Chun-xing[1], ZHANG Juan[1], XU Wen-qiang[2] (1. Department of Gynaecology, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei 075000, China; 2. Department of Obstetrics, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of overexpression of miR-1225-5p on the proliferation, apoptosis, invasion and migration of Hela cells of cervical cancer. **Methods** qRT-PCR was used to detect the expression of miR-1225-5p in adjacent normal tissues in 20 cervical cancer patients and cancer tissues and Etc1/E6E7, Caski, Hela, SiHa and C4-1 cell lines. The Hela cells of cervical cancer were selected for study. miR-1225-5p mimic and miR-NC were transfected into Hela cells with Lipofectamine 2000. CCK-8, cell clone formation assay, flow cytometry, Transwall assay and cell scratch wound healing assay were used to detect the proliferation, apoptosis, invasion and migration of Hela cells. The protein expression levels of Bcl-2, Bax, cleaved caspase-3, cleaved caspase-9, E-cadherin, N-cadherin and Vimentin were

[基金项目] 2019 年度张家口科技计划项目(1921027D)

[通信作者] 赵晓燕,E-mail:XYZ2407409578@163.com

[13] 黄 芬.血清碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶对乳腺癌患者生存预后的评估价值[J].实用癌症杂志,2019,34(6):905-907.doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2019.06.010.

[14] 王理槐,孙银辉,张领兄,等.基于 Wnt/β-catenin 信号通路探讨血府逐瘀汤在非小细胞肺癌 EGFR-TKI 获得性耐药中的作用[J].陕西中医,2022,43(4):427-431.doi:10.3969/j.issn.1000-7369.2022.04.004.

[15] 黄 婷,刘佳佳,张家伟,等.Ki67 在预测前列腺癌预后中的作用[J].中华男科学杂志,2019,25(12):1088-1092.doi:10.13263/j.cnki.nja.2019.12.005.

[16] Cahyadi A, Ugrasena IDG, Andarsini MR, et al. Relationship between Bax and Bcl-2 protein expression and outcome of induction phase chemotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2022, 23(5): 1679-1685. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.5.1679.

[17] 李光曙,寇继光,钟碧波,等.miR-93 通过调节 Bax/Bcl-2 的表达活性对胃癌细胞增殖、迁移及凋亡的影响[J].现代消化及介入诊疗,2021,26(6):718-722.doi:10.3969/j.issn.1672-2159.2021.06.013.

[18] GuerreroLlobet S, Bhattacharya A, Everts M, et al. An mRNA expression-based signature for oncogene-induced replication-stress[J]. Oncogene, 2022, 41(8): 1216-1224. doi: 10.1038/s41388-021-02162-0.

[19] Chen LJ, Zhang NN, Zhou CX, et al. Gm364 coordinates MIB2/DLL3/Notch2 to regulate female fertility through AKT activation[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(2): 366-380. doi: 10.1038/s41418-021-00861-5.

[20] 乔婷婷,葛淑静,罗 渊,等.H_2AX 磷酸化抑制肺癌细胞发生上皮-间质转化的作用机制[J].中国癌症杂志,2021,31(4):277-284.doi:10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.04.006.

(编辑:贺绍梅)

detected by Western blot. **Results** The expression level of miR-1225-5p in the cervical cancer tissues was lower than that in the adjacent normal tissues ($P<0.01$), and the expression level of miR-1225-5p in the cervical cancer cell lines was reduced ($P<0.05$). After overexpression of miR-1225-5p, the proliferation ability, colony formation rate, number of invasive cells and scratch wound healing rate of Hela cells decreased ($P<0.01$), the apoptosis rate of Hela cells increased ($P<0.01$), the Bax/Bcl-2 ratio, the expression levels of cleaved caspase-3/caspase-3, cleaved caspase-9/caspase-9 and E-cadherin protein were up-regulated ($P<0.01$), and the expression levels of N-cadherin and Vimentin protein were down-regulated ($P<0.01$). **Conclusion** Overexpression of miR-1225-5p can inhibit the proliferation, invasion and migration of Hela cells, and induce cell apoptosis.

Keywords: miR-1225-5p; cervical cancer; cell proliferation; apoptosis; invasion; migration

宫颈癌是女性最常见的癌症之一,越来越多的证据表明宫颈癌是由遗传和表观遗传学变化以及各种环境因素引起的[1-2]。在过去的几十年中,宫颈癌治疗的进展改善了患者的预后,且宫颈癌患者的5年生存率得到了提高[3]。孕酮受体等抑癌基因的下调被证实在很大程度上促进了宫颈癌的发生发展[4]。靶向基因治疗已被证明是治疗宫颈癌的合理策略[5]。微小RNA(miRNA)是一组小的(约为22个核苷酸)内源性非编码RNA,以往研究表明其通过RNA干扰而具有转录后调控作用[6-7]。据报道,miRNA参与一系列生物学过程,并对包括癌症在内的许多疾病的发生发展起着重要的影响[8-9]。miR-1225-5p是近年来新发现的一种miRNA,已经证实其在几种类型的癌症中起作用[10-13]。如甲状腺癌组织和细胞系中miR-1225-5p表达水平的下调通过靶向sirtuin-3来调节肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭[11]。此外,Zhang等[13]的研究表明,miR-1225-5p的过表达可抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。目前,miR-1225-5p在宫颈癌中的表达情况和功能作用仍不清楚。本研究旨在探究miR-1225-5p在Hela细胞中的表达,以及对其增殖、凋亡、侵袭和迁移的影响,以期为宫颈癌的防治提供新的依据和策略。

1 材料与方法

1.1 临床样本

收集2019年6月至2020年12月在我院术前未进行放化疗并进行手术的20例宫颈癌患者的癌组织及癌旁正常组织,于-80 ℃保存。

1.2 实验试剂

Etc1/E6E7、Caski、Hela、SiHa和C4-1细胞株购自中国科学院的细胞库;DMEM培养基(批号:PF02584)、FBS(批号:PY001)、青-链霉素(批号:PR1769)、胰蛋白酶(批号:PR2656)购自北京普非生物科技有限公司;CCK-8试剂盒(批号:SOS-204)、BCA蛋白浓度测定试剂盒(批号:SH-1847)购自北京凯诗源生物科技有限公司;Lipofectamine 2000试剂(批号:11668-019)、Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒(批号:331200)购自美国Invitrogen公司;Transwell(批号:3413)购自北京普非生物科技有限公司;一抗Bcl-2(批号:ab196495)、Bax(批号:ab53154)、cleaved caspase-3(批号:ab2302)、cleaved caspase-9(批号:ab79202)、E-cadherin(批号:ab15148)、N-cadherin(批号:ab18203)和Vimentin(批号:ab137321)购自英国Abcam公司;FACScan流式细胞仪购自美国Beckman Coulter公司。

1.3 细胞培养及处理

用含10% FBS的DMEM培养Hela细胞,置于37 ℃、5% CO_2 孵箱中。根据说明书使用Lipofectamine 2000试剂将miR-1225-5p mimic和miR-NC转染到Hela细胞,并将细胞分为Control组、miR-NC组、miR-1225-5p mimic组。

1.4 qRT-PCR

用TRIzol试剂提取Etc1/E6E7、Caski、Hela、SiHa和C4-1细胞的总RNA,使用SMA 400 UV检测分离RNA的浓度和纯度。使用逆转录系统试剂盒从RNA样品中合成cDNA。TGIF2和miR-1225-5p的实时PCR分别使用标准的SYBR Green PCR试剂盒和TaqMan miRNA检测试剂盒在实时PCR系统上进行。以GAPDH或U6为内参,并通过$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法计算。定量PCR的反应条件为:95 ℃ 10 min,95 ℃ 20 s,60 ℃ 30 s,72 ℃ 20 s,共45个循环。

1.5 CCK-8检测细胞的增殖

将细胞培养成单细胞悬液并接种到96孔板内,在培养箱中培养0 d、1 d、2 d、3 d、4 d,向每孔加入CCK-8工作液,培养4 h后检测每孔的吸光度A值。

1.6 细胞克隆形成实验

将按方法1.3处理后的Hela细胞按每孔1 500个的密度接种至6孔板中,当每个克隆计数超过50个时,进行结晶紫染色,然后拍照观察并计数。

1.7 流式细胞术

取按方法1.3处理后的Hela细胞,胰酶消化,置于1 000 r/min离心5 min,弃去上清,PBS洗涤2次,加入1 mL结合缓冲液重悬细胞,使浓度为1×10^6/mL,严

格按照 Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒说明书上机分析。

1.8 Western blot

收集细胞并用细胞裂解缓冲液裂解以进行蛋白质印迹分析。裂解物中的蛋白质(每泳道 20 μg)在 8% 或 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳上分离,并转移到聚偏二氟乙烯膜上(100 V,1 h),加入一抗 Bcl-2(1∶100)、Bax(1∶100)、cleaved caspase-3(1∶100)、cleaved caspase-9(1∶100)、E-cadherin(1∶100)、N-cadherin(1∶100)和 Vimentin(1∶100),4 ℃下封闭过夜。然后将膜用 TBST 洗涤 3 次,并加入二抗 HRP-IgG 孵育1 h,TBST 洗膜。通过 Image Lab 软件行灰度值分析。

1.9 Transwell 实验

于 Transwell 腔室涂基质胶以测定侵袭能力。下室填充 600 μL 含 10% FBS 的 DMEM 培养基。Transwell 小室上层的体积为 200 μL。接种 5×10^5 个按方法 1.3 处理后的 Hela 细胞。将细胞在 37 ℃、5% CO_2 的培养箱中培养 48 h 后取出并固定在由甲醇和冰醋酸(3∶1)组成的液体中 30 min。然后用 PBS 洗涤,用 0.1% 结晶紫染色,最后固定。观察时,随机选择 5 个视野,在显微镜下计数染色细胞数。

1.10 细胞划痕实验

在 6 孔板中用无菌 200 μL 移液器吸头将单层细胞刮至约 1 mm 伤口状间隙。处理后的宫颈癌 Hela 细胞培养 24 h 后,于倒置显微镜下拍照(×100),采用 Image-Pro Plus 分析软件测量划痕距离。

1.11 统计学分析

数据以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,然后用 SPSS 22.0 进行统计分析,两组间比较采用 *Student's t-test*,多组间比较采用单因素方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-1225-5p mRNA 的表达

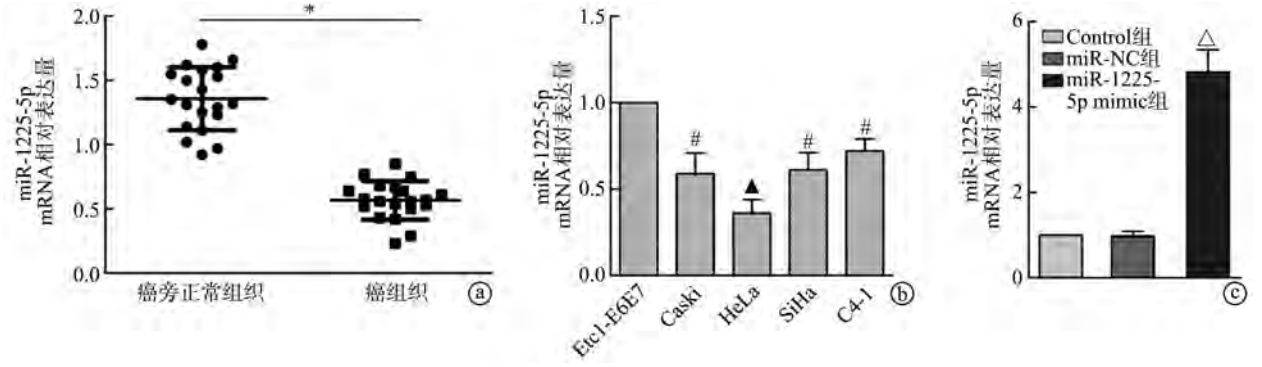
qRT-PCR 检测 20 例宫颈癌患者癌旁正常组织和癌组织中 miR-1225-5p mRNA 的表达,结果显示,与癌旁正常组织比较,宫颈癌组织中 miR-1225-5p mRNA 的表达水平较低($P<0.01$),见图 1a。qRT-PCR 检测宫颈癌细胞系 miR-1225-5p mRNA 的表达,与 Etc1/E6E7 细胞比较,宫颈癌细胞系 Caski、Hela、SiHa 和 C4-1 中的 miR-1225-5p mRNA 表达水平均降低($P<0.05$),其中 Hela 细胞 miR-1225-5p mRNA 的表达水平最低($P<0.01$),见图 1b。因此,我们选择Hela 细胞进行后续实验。将 miR-NC 和 miR-1225-5p mimic 分别转染至 Hela 细胞,与 Control 组比较,miR-1225-5p mimic 组细胞 miR-1225-5p mRNA 的表达量上调($P<0.01$),见图 1c,说明转染成功。

2.2 miR-1225-5p 过表达对 Hela 细胞增殖的影响

CCK-8 检测 Hela 细胞的增殖,结果显示,与 Control组相比,miR-1225-5p mimic 组细胞增殖能力降低($P<0.01$),见图 2a。与 Control 组相比,miR-1225-5p mimic 组细胞克隆形成率降低($P<0.01$),见图 2b、c。说明 miR-1225-5p 过表达能够抑制 Hela 细胞的增殖。

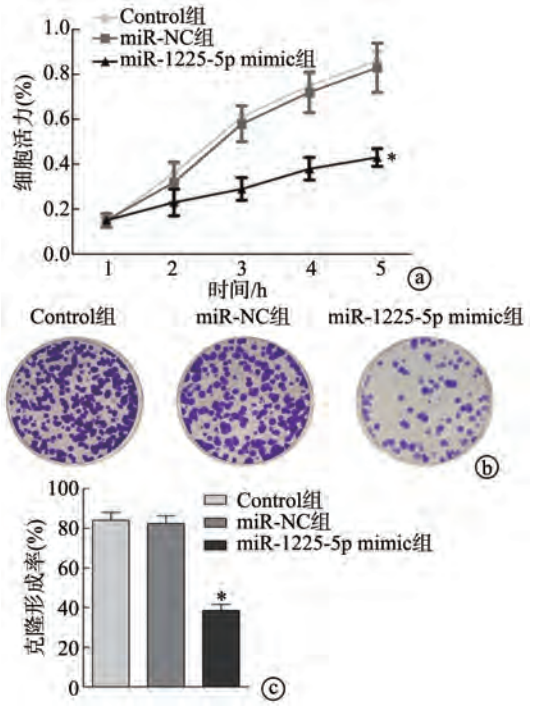
2.3 miR-1225-5p 过表达对 Hela 细胞凋亡的影响

流式细胞术检测 Hela 细胞的凋亡,结果显示,与 Control 组相比,miR-1225-5p mimic 组细胞凋亡率升高($P<0.01$),见图 3a。Western blot 检测 Bcl-2、Bax、



a:宫颈癌组织 miR-1225-5p mRNA 的表达;b:宫颈癌细胞系中 Caski、Hela、SiHa 和 C4-1 中 miR-1225-5p mRNA 的表达;c:Hela 细胞中 miR-1225-5p mRNA 的表达 *:与癌旁正常组织比较,$P<0.05$;#:与 Etc1/E6E7 细胞系比较,$P<0.05$;▲:与 Etc1/E6E7 细胞系比较,$P<0.01$;△:与 Control 组比较,$P<0.01$

图 1 miR-1225-5p mRNA 的表达



a:CCK-8 检测 Hela 细胞增殖;b:细胞克隆形成实验检测 Hela 细胞克隆率(×200);c:各组 Hela 细胞克隆形成率 *:与 Control 组比较,$P<0.01$

图 2 miR-1225-5p 过表达对 Hela 细胞增殖的影响

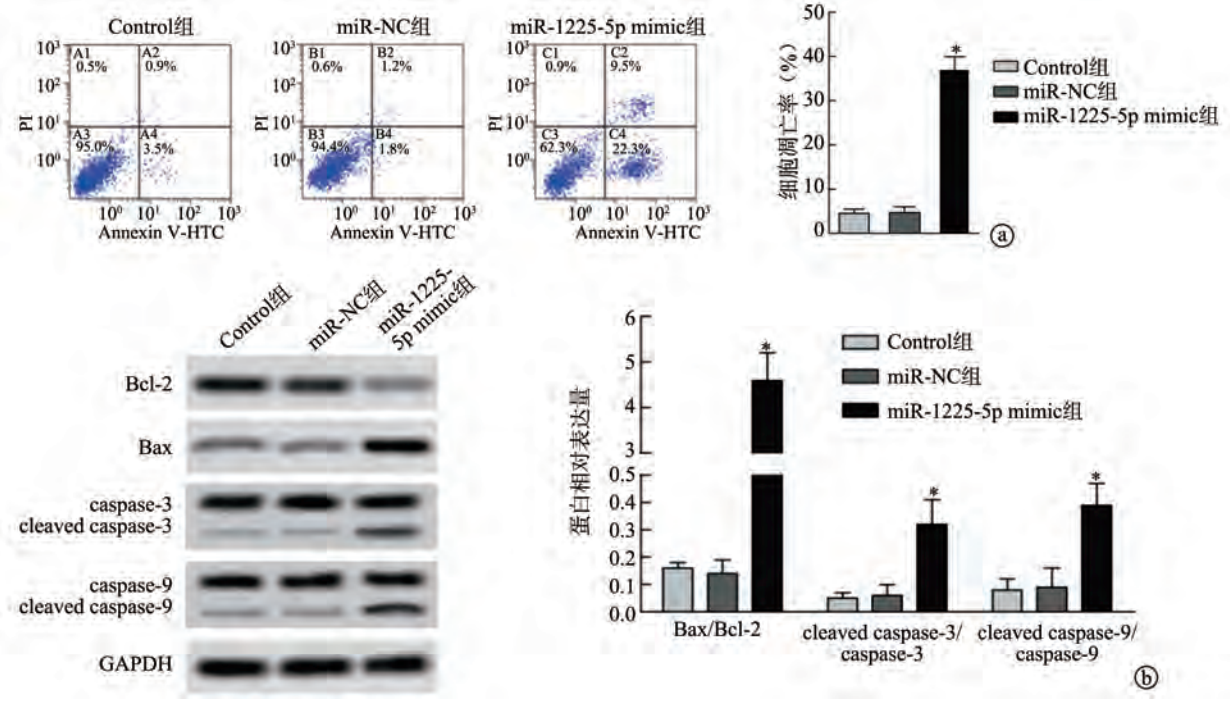
cleaved caspase-3 和 cleaved caspase-9 蛋白的相对表达量,结果显示,与 Control 组相比,miR-1225-5p mimic 组细胞 Bax/Bcl-2 比值、cleaved caspase-3/caspase-3 和 cleaved caspase-9/caspase-9 蛋白表达水平升高($P<0.01$),见图 3b。说明 miR-1225-5p 过表达能够促进 Hela 细胞的凋亡。

2.4 miR-1225-5p 过表达对 Hela 细胞侵袭的影响

Transwell 实验检测 Hela 细胞的侵袭,结果显示,与 Control 组相比,miR-1225-5p mimic 组侵袭细胞数减少($P<0.01$),见图 4a。Western blot 检测侵袭相关蛋白的表达,结果显示,与 Control 组相比,miR-1225-5p mimic 组细胞 E-cadherin 蛋白表达水平上调,N-cadherin、Vimentin 蛋白表达水平下调($P<0.05$),见图 4b。说明 miR-1225-5p 过表达能够抑制 Hela 细胞的侵袭。

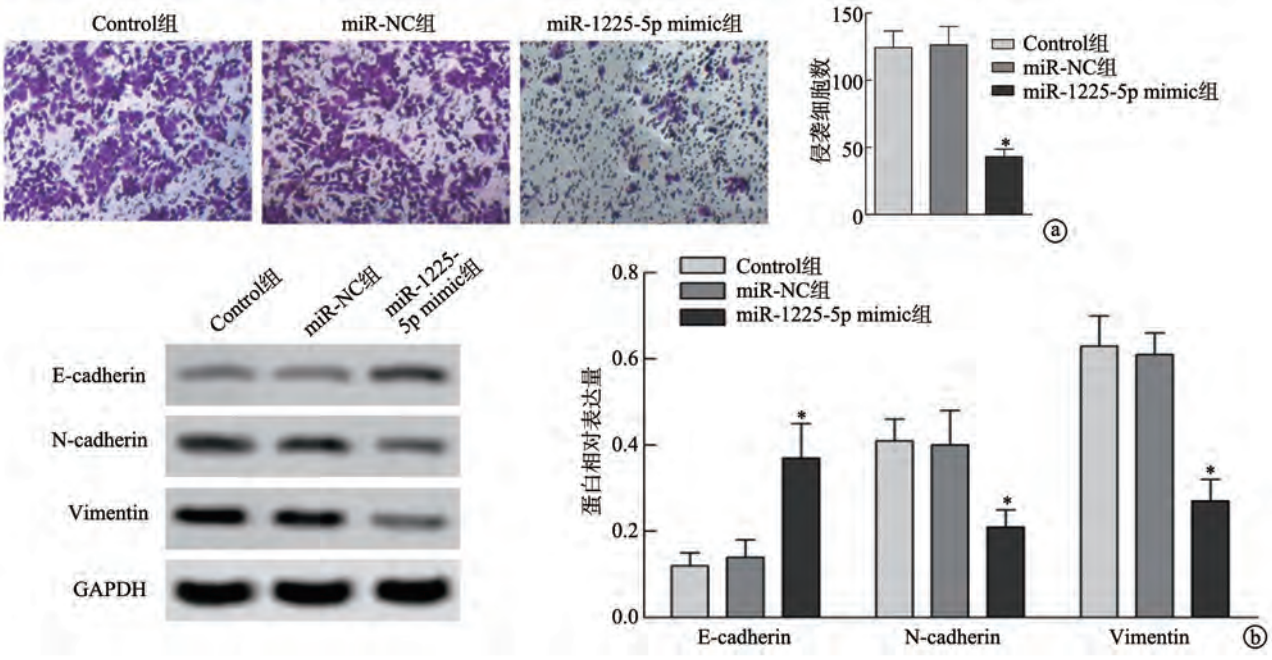
2.5 miR-1225-5p 过表达对 Hela 细胞迁移的影响

细胞划痕实验检测 Hela 细胞的迁移,结果显示,与 Control 组相比,miR-1225-5p mimic 组划痕愈合率降低($P<0.01$),见图 5。说明 miR-1225-5p 过表达能够抑制 Hela 细胞的迁移。



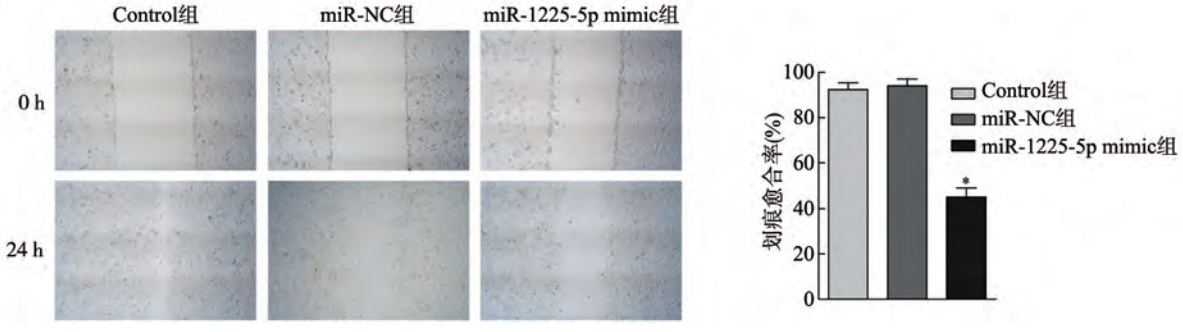
a:流式细胞术检测各组 Hela 细胞凋亡情况;b:Western blot 检测凋亡相关蛋白的相对表达量 *:与 Control 组比较,$P<0.01$

图 3 miR-1225-5p 过表达对 Hela 细胞凋亡的影响



a:Transwell 实验检测 Hela 细胞侵袭(×200);b:Western blot 检测侵袭相关蛋白的相对表达量 *:与 Control 组比较,$P<0.01$

图 4 miR-1225-5p 过表达对 Hela 细胞侵袭的影响



*:与 Control 组比较,$P<0.01$

图 5 miR-1225-5p 过表达对 Hela 细胞迁移的影响

3 讨论

miRNA 的异常表达与多种类型的人类恶性肿瘤的发生密切相关。据报道,miRNA 的异常表达通过改变转录后基因的表达从而参与细胞凋亡、增殖、细胞周期和转移[14-16]。miR-1225-5p 被认为是各种类型肿瘤中的重要调节剂。有研究表明,与正常组织中的 miR-1225-5p 表达水平相比,骨肉瘤[13]、甲状腺癌[11]和胰腺癌[17]中 miR-1225-5p 的表达水平下调,且与肿瘤分级及预后不良有关。本研究结果显示,宫颈癌组织中 miR-1225-5p 的表达水平较癌旁正常组织低;相比正常 Etc1/E6E7 细胞,宫颈癌细胞系 Caski、Hela、SiHa 和 C4-1 中 miR-1225-5p 的表达水平降低。

研究表明,miR-1225-5p 在骨肉瘤中表达下调,且 miR-1225-5p 的过表达抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[18]。为进一步探究 miR-1225-5p 在宫颈癌中的作用,本课题组选择在 Hela 细胞中过表达 miR-1225-5p,并进行相关功能性实验,结果显示,与对照组比较,过表达 miR-1225-5p 后 Hela 细胞活力和克隆形成率降低,细胞凋亡率升高,提示 miR-1225-5p 的过表达可抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡。线粒体途径在介导细胞凋亡过程中起着重要作用。抗凋亡蛋白 Bcl-2、促凋亡蛋白 Bax 和下游活化的 caspase-3 和 caspase-9 参与肿瘤细胞的凋亡级联反应[19]。本研究结果显示,miR-1225-5p mimic 组 Hela 细胞中 Bax/Bcl-2 比值、cleaved caspase-3 和 cleaved caspase-9 蛋白表达水平较 Contol 组升高,提示 miR-1225-5p 可能通过调控线粒体途径介导 Hela 细胞的凋亡。Li 等[20]的研究表明 miR-1225-5p 的过表达抑制了非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,提示 miR-1225-5p 可能在非小细胞肺癌的发生发展中起到抑癌作用。本研究结果显示,miR-1225-5p mimic 后侵袭细胞数减少,划痕愈合率降

低,提示 miR-1225-5p 过表达抑制 Hela 细胞的侵袭和迁移,与其在非小细胞肺癌中的作用一致。

在肿瘤转移的过程中,上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)被认为是一个关键事件,其触发了细胞的迁移,进而导致肿瘤细胞的侵袭[21]。在 EMT 过程中,上皮标志物 E-cadherin 表达减少,间质标志物 N-cadherin 和 Vimentin 表达增加[22]。Yang 等[23]研究发现 miR-1225-5p 通过抑制 EMT 抑制结直肠癌细胞的迁移及侵袭。本研究结果显示,miR-1225-5p mimic 组 Hela 细胞中 E-cadherin 蛋白表达水平上调,N-cadherin、Vimentin 蛋白表达水平下调,提示 miR-1225-5p 过表达通过抑制 EMT 的进程阻碍 Hela 细胞的侵袭和迁移。

综上所述,miR-1225-5p 过表达能抑制 Hela 细胞增殖、侵袭和迁移,促进细胞凋亡,为今后宫颈癌的靶向治疗提供了新的方向。

[参考文献]

[1] Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A review of cervical cancer: incidence and disparities [J]. J Natl Med Assoc, 2020, 112(2): 229-232. doi: 10.1080/10799893.2020.1808674.

[2] Gauri A, Messiah SE, Bouzoubaa LA, et al. Cervical cancer sociodemographic and diagnostic disparities in Florida: a population-based study (1981-2013) by stage at presentation[J]. Ethn Health, 2020, 25(7): 995-1003. doi: 10.1080/13557858.2018.1471669.

[3] Kagabu M, Nagasawa T, Sato C, et al. Immunotherapy for uterine cervical cancer using checkpoint inhibitors: future directions[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2335. doi: 10.3390/ijms21072335.

[4] Park Y, Baik S, Ho C, et al. Progesterone receptor is a haploinsufficient tumor-suppressor gene in cervical cancer[J]. Mol Cancer Res, 2021, 19(1): 42-47. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0704.

[5] Reza MS, Harun-Or-Roshid M, Islam MA, et al. Bioinformatics screening of potential biomarkers from mRNA expression profiles to discover drug targets and agents for cervical cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3968. doi: 10.3390/ijms23073968.

[6] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, 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.

[7] Rodrigues Lopes I, Silva RJ, Caramelo I, et al. Shedding light on microRNA function via microscopy-based screening[J]. Methods, 2019, 152: 55-64. doi: 10.1016/j.ymeth.2018.09.011.

[8] Hill M, Tran N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer[J]. Dis Model Mech, 2021, 14(4): dmm047662. doi: 10.1242/dmm.047662.

[9] Valihrach L, Androvic P, Kubista M. Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy[J]. Mol Aspects Med, 2020, 72: 100825. doi: 10.1016/j.mam.2019.10.002.

[10] Sun P, Zhang D, Huang H, et al. MicroRNA-1225-5p acts as a tumor suppressor in laryngeal cancer via targeting CDC14B[J]. Biol Chem, 2019, 400(2): 237-246. doi: 10.1515/hsz-2018-0265.

[11] Wang S, Chen X, Zhang Z, et al. MicroRNA-1225-5p inhibits the development and progression of thyroid cancer via targeting sirtuin 3[J]. Pharmazie, 2019, 74(7): 423-427. doi: 10.1691/ph.2019.9411.

[12] Li D, Chi G, Chen Z, et al. MicroRNA-1225-5p behaves as a tumor suppressor in human glioblastoma via targeting of IRS1[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 6339-6350. doi: 10.2147/OTT.S178001. eCollection 2018.

[13] Zhang W, Wei L, Sheng W, et al. miR-1225-5p functions as a tumor suppressor in osteosarcoma by targeting Sox9[J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(1): 78-91. doi: 10.1089/dna.2019.5105.

[14] Zhang Z, Li W, Jiang D, et al. MicroRNA-139-5p inhibits cell viability, migration and invasion and suppresses tumor growth by targeting HDGF in non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2020, 19(3): 1806-1814. doi: 10.3892/ol.2020.11296.

[15] Fu K, Zhang L, Liu R, et al. MiR-125 inhibited cervical cancer progression by regulating VEGF and PI3K/AKT signaling pathway[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 115. doi: 10.1186/s12957-020-01881-0.

[16] Yang L, Liu L, Zhang X, et al. miR-96 enhances the proliferation of cervical cancer cells by targeting FOXO1[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(4): 152854. doi: 10.1016/j.prp.2020.152854.

[17] Zhong R, Li S, Fang K, et al. MicroRNA-1225 inhibit apoptosis of pancreatic cancer cells via targeting JAK1[J]. Cell cycle, 2019, 18(9): 990-1000. doi: 10.1080/15384101.2019.1608127.

[18] Zhang W, Wei L, Sheng W, et al. miR-1225-5p functions as a tumor suppressor in osteosarcoma by targeting sox9[J]. DNA Cell Biol, 2020, 3: 78-91. doi: 10.1089/dna.2019.5105.

[19] Qiu C, Huang F, Zhang Q, et al. miR-205-3p promotes proliferation and reduces apoptosis of breast cancer MCF-7 cells and is associated with poor prognosis of breast cancer patients[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(8): e22966. doi: 10.1002/jcla.22966.

[20] Li B, Zhang F, Li H. miR-1225-5p inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation, migration and invasion, and may be a prognostic biomarker[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6): 172. doi: 10.3892/etm.2020.9302.

[20] Sharma A, Kaur H, De R, et al. Knockdown of E-cadherin induces cancer stem-cell-like phenotype and drug resistance in cervical cancer cells[J]. Biochem Cell Biol, 2021, 99(5): 587-595. doi: 10.1139/bcb-2020-0592.

[21] Tang Q, Liu L, Zhang H, et al. Regulations of miR-183-5p and Snail-mediated shikonin-reduced epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer cells[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 577-589. doi: 10.2147/DDDT.S236216.

[22] Wang L, Li K, Wang C, et al. miR-107 regulates growth and metastasis of gastric cancer cells via activation of the PI3K-AKT signaling pathway by down-regulating FAT4[J]. Cancer Med, 2019, 8(11): 5264-5273. doi: 10.1002/cam4.2396.

[23] Yang K, Shen Z, Zou Y, et al. Rosmarinic acid inhibits migration, invasion, and p38/AP-1 signaling via miR-1225-5p in colorectal cancer cells[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2021, 41(3): 284-293. doi: 10.1080/10799893.2020.1808674.

(编辑:贺绍梅)