doi:10.11659/jjssx.03E024080

·基础研究·

二氢杨梅素对子宫内膜癌细胞肿瘤生物学特性的影响机制研究

崔伟华[1],宋静莹[2],乔淑新[1],段书众[3] (1.承德医学院第二临床学院/承德市中心医院药学部,河北 承德 067000;2.承德医学院第二临床学院/承德市中心医院内分泌科,河北 承德 067000;3.承德医学院附属医院肾内科,河北 承德 067000)

[摘 要] **目的** 探讨二氢杨梅素对子宫内膜癌(EC)细胞增殖、凋亡及侵袭的影响,并分析其可能的作用机制。**方法** 取对数生长期Ishikawa细胞,分为对照组、20 μmol/L二氢杨梅素干预组、40 μmol/L二氢杨梅素干预组、80 μmol/L二氢杨梅素干预组,分别用不同终浓度的二氢杨梅素(0 μmol/L、20 μmol/L、40 μmol/L、80 μmol/L)处理Ishikawa细胞。CCK-8法和流式细胞术检测二氢杨梅素对细胞增殖和凋亡的影响。Transwell实验检测二氢杨梅素对细胞迁移、侵袭的影响。qRT-PCR和Western blot检测二氢杨梅素对细胞miR-21和PTEN表达的影响。**结果** 与对照组比较,二氢杨梅素干预组细胞增殖抑制率和凋亡率明显升高($P<0.05$),且随着二氢杨梅素浓度的增加而逐渐升高($P<0.05$);与对照组比较,二氢杨梅素干预组迁移及侵袭细胞数明显减少($P<0.05$),且随着二氢杨梅素浓度的增加而逐渐减少($P<0.05$);与对照组比较,二氢杨梅素干预组细胞miR-21表达明显降低($P<0.05$),且随着二氢杨梅素浓度的增加而逐渐降低($P<0.05$),PTEN mRNA和蛋白的表达水平明显增高($P<0.05$),且随着二氢杨梅素浓度的增加而逐渐升高($P<0.05$)。**结论** 二氢杨梅素能够抑制EC细胞的生长及转移,其抑制作用与浓度呈正相关,其机制可能与二氢杨梅素对EC细胞miR-21/PTEN信号通路的影响有关。

[关键词] 二氢杨梅素;子宫内膜癌;细胞增殖;细胞凋亡;细胞侵袭;miR-21;PTEN
[中图分类号] R915;R737.33 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-03-15

Effect mechanism of dihydromyricetin on the tumor biological characteristics of endometrial cancer cells

CUI Wei-hua[1], SONG Jing-ying[2], QIAO Shu-xin[1], DUAN Shu-zhong[3] (1.Department of Pharmacy, the Second Clinical College of Chengde Medical College/Chengde Central Hospital, Chengde Hebei 067000, China; 2.Department of Endocrinology, the Second Clinical College of Chengde Medical College/Chengde Central Hospital, Chengde Hebei 067000, China; 3. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde Hebei 067000, China)

Abstract: Objective To explore the effects of dihydromyricetin on the proliferation, apoptosis, and invasion of endometrial cancer (EC) cells and its possible mechanisms. **Methods** Ishikawa cells in the logarithmic growth phase were taken and divided into the control group, 20 μmol/L dihydromyricetin intervention group, 40 μmol/L dihydromyricetin intervention group, and 80 μmol/L dihydromyricetin intervention group, which were treated with different final concentrations of dihydromyricetin (0 μmol/L, 20 μmol/L, 40 μmol/L, 80 μmol/L). Then, CCK-8 assay and flow cytometry were used to detect the effects of dihydromyricetin on the cell proliferation and apoptosis. Transwell experiment was used to detect the effect of dihydromyricetin on the cell invasion. qRT-PCR and Western blot were used to detect the effects of dihydromyricetin on the cell expression of miR-21 and PTEN. **Results** Compared with the control group, the cell proliferation inhibition rate and apoptosis rate in the dihydromyricetin intervention group were significantly increased ($P<0.05$), and gradually increased with the increase of dihydromyricetin concentration ($P<0.05$). Compared with the control group, the numbers of migration and invasion cells in the dihydromyricetin intervention group were significantly decreased ($P<0.05$), and gradually decreased with the increase of dihydromyricetin concentration ($P<0.05$). Compared with the control group, the cell expression of miR-21 in the dihydromyricetin intervention group was significantly decreased ($P<0.05$), and gradually decreased with the increase of dihydromyricetin concentration ($P<0.05$), the expression levels of PTEN mRNA and protein were significantly increased ($P<0.05$), and gradually increased with the increase of dihydromyricetin concentration ($P<0.05$). **Conclusion** Dihydromyricetin can inhibit the growth and metastasis of EC cells, and the inhibitory effect is positively correlated with its concentration. The mechanism may be related to the effect of dihydromyricetin on the miR-21/PTEN signaling pathway of EC cells.

Keywords: dihydromyricetin; endometrial cancer; cell proliferation; cell apoptosis; cell invasion; miR-21; PTEN

子宫内膜癌(endometrial cancer,EC)是常见的妇科恶性肿瘤,是女性第四常见癌症类型,其发病率随着年龄的增长而增加。据统计,早期EC患者5年生存率在90%以上,而晚期EC患者仅为20%左右[1]。目前,针对EC的治疗主要有手术切除、激素治疗、化疗和放疗等,但这些治疗方式主要适用于早期EC患者,

[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20220413)
[通信作者] 乔淑新,E-mail:qsx0209@163.com

对晚期EC患者的疗效较差,并且化疗和放疗往往会对正常器官和组织造成严重不良影响,降低患者生存质量[2]。因此,寻找新的治疗EC的有效药物,对于提高EC患者的生存率及生存质量意义重大。

二氢杨梅素是一种二氢黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎、神经保护等药理活性[3]。有研究发现,二氢杨梅素能抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞周期阻滞和凋亡,并且还能影响肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,已成为肿瘤学领域新的研究热点[4]。研究显示,miR-21/PTEN信号通路在许多恶性肿瘤的发生发展中均起着重要作用[5-7];并且近期研究发现,二氢杨梅素等药物或化学合成物在胆管癌、甲状腺癌、白血病中能够通过影响miR-21/PTEN信号通路发挥抗肿瘤作用[8-10]。但二氢杨梅素在EC中的作用及机制尚不完全清楚。因此,本研究通过观察二氢杨梅素对EC细胞Ishikawa肿瘤生物学特性及miR-21/PTEN信号通路的影响,探讨二氢杨梅素在EC中的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 细胞及主要试剂

人EC细胞系Ishikawa购自中国科学院上海细胞库。二氢杨梅素购自美国Sigma公司;TRIzol总RNA提取试剂购自北京天根公司;一抗PTEN、GAPDH抗体及辣根过氧化物酶标记的二抗购自美国Santa Cruz公司;CCK-8增殖检测试剂盒购自北京达科为公司;Transwell小室购自美国Corning公司;Matrigel胶购自美国BD公司;Prime Script RT试剂盒、SYBR Premix Ex TaqⅡ试剂盒购自日本TaKaRa公司;PCR相关引物购自广州锐博生物公司;Annexin V-FITC/PI双染凋亡试剂盒购自南京凯基生物公司。

1.2 细胞分组

Ishikawa细胞置于37 ℃、5%CO_2、含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中培养。待融合度为80%~90%时,胰酶消化进行传代培养。取生长状态良好的对数生长期Ishikawa细胞接种于96孔板,将其分为对照组(0 μmol/L二氢杨梅素)和3个不同终浓度(20 μmol/L、40 μmol/L、80 μmol/L)的二氢杨梅素干预组,每组设5个平行孔,培养24 h,待细胞贴壁后弃原培养基,PBS清洗细胞。二氢杨梅素干预组更换为含不同终浓度二氢杨梅素(20 μmol/L、40 μmol/L、80 μmol/L)的RPMI 1640培养基,对照组更换为等量的无二氢杨梅素的新鲜RPMI 1640培养基,继续培养48 h后收集各组细胞进行后续实验。

1.3 CCK-8实验检测细胞的增殖抑制率

取各组细胞,按照CCK-8增殖检测试剂盒说明书向每孔中加入10 μL CCK-8液,继续孵育2 h,应用酶标仪测定各孔450 nm波长处的光密度(optical density,OD)值。细胞增殖抑制率(%)=(1−二氢杨梅素干预组$OD_{450\,nm}$/对照组$OD_{450\,nm}$)×100%。

1.4 流式细胞术检测细胞凋亡率

取各组细胞,使用Annexin V-FITC/PI双染凋亡试剂盒,根据说明书进行操作,PBS洗涤细胞3次,加入结合液600 μL重悬细胞后,加入5 μL Annexin V-FITC混匀,再加入5 μL PI混匀,室温避光反应10 min,立即上流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.5 Transwell实验检测细胞的迁移、侵袭能力

取各组细胞,以无血清培养基稀释制备单细胞悬液。Matrigel胶4 ℃充分融化,用无血清培养基按说明书稀释后,均匀预铺Transwell小室上室膜。各组细胞取等量单细胞悬液接种至小室上室内,小室下室加入500 μL含10%胎牛血清的细胞培养基,24 h后终止培养,取出小室,棉签擦拭上室上层细胞,4%多聚甲醛固定细胞,倒置、风干,0.1%结晶紫染色,高倍光学显微镜下随机取4个视野,计算穿膜的细胞数。迁移实验不使用Matrigel胶预铺Transwell小室上室膜,其余步骤同侵袭实验。

1.6 qRT-PCR检测细胞miR-21、PTEN mRNA的表达

取各组细胞,TRIzol总RNA提取试剂提取各组细胞总RNA,按照Prime Script RT试剂盒说明书操作反转录获得cDNA,加入引物,根据SYBR Premix Ex TaqⅡ试剂盒说明书操作配制PCR反应体系,进行扩增反应。采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算miR-21和PTEN mRNA的表达。相关引物序列见表1。

表1 引物序列

基因	正向	反向
miR-21	5′-ACGTTGTGTAGCTTATCAGACTG-3′	5′-AATGGTTGTTCTCCACACTCTC-3′
U6	5′-TGCGGGTGCTCGCTTCGGCAGC-3′	5′-GTGCAGGGTCCGAGGT-3′
PTEN	5′-ACCATAACCCACCACAGC-3′	5′-CAGTTCGTCCCTTTCCAG-3′
GAPDH	5′-GAAGGTGAAGGTCGGAGTCAACG-3′	5′-TGCCATGGGTGGAATCATATTGG-3′

1.7 Western blot检测细胞PTEN蛋白的表达

取各组细胞,用蛋白裂解液裂解,提取细胞总蛋白,每孔取等量蛋白上样,进行10% SDS-PAGE电泳分离,电转至硝酸纤维素膜上,5%脱脂牛奶封闭2 h,加入一抗PTEN抗体(稀释度1∶2 000)或GAPDH抗体(稀释度1∶5 000),4 ℃孵育过夜,加入二抗,ECL发光显影后,应用Image J软件检测各条带灰度值。

1.8 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析数据,计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较应用单因素方

差分析,进一步两两比较采用*LSD-t*检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

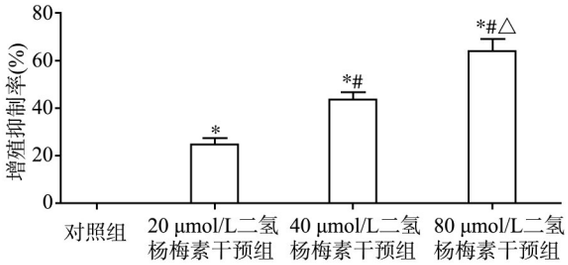
2 结果

2.1 二氢杨梅素对Ishikawa细胞增殖的抑制作用

CCK-8实验结果显示,与对照组比较,20 μmol/L、40 μmol/L、80 μmol/L二氢杨梅素干预组细胞增殖抑制率明显升高($P<0.05$),且随着二氢杨梅素浓度的逐渐升高,细胞增殖抑制率逐渐升高($P<0.05$),见图1。

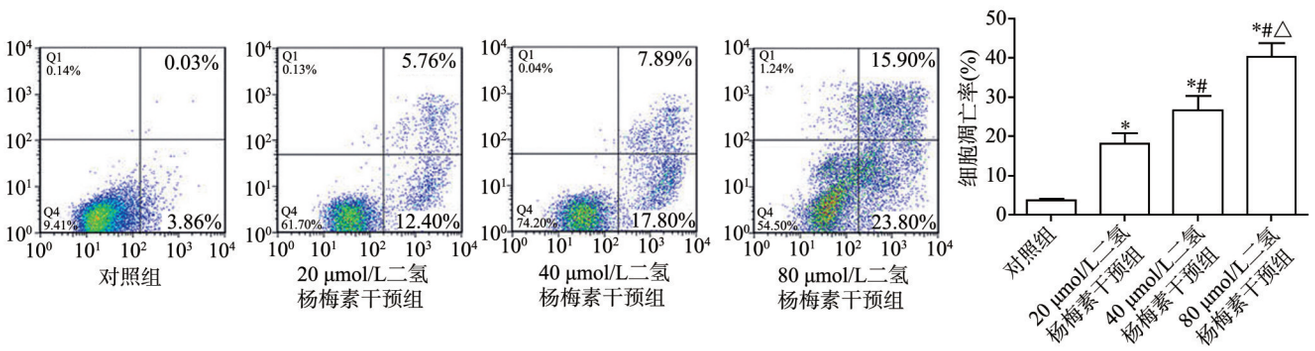
2.2 二氢杨梅素对Ishikawa细胞凋亡的促进作用

流式细胞术结果显示,与对照组比较,20 μmol/L、40 μmol/L、80 μmol/L二氢杨梅素干预组细胞凋亡率明显升高($P<0.05$),且随着二氢杨梅素浓度的逐渐升高,细胞凋亡率逐渐升高($P<0.05$),见图2。



*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与20 μmol/L二氢杨梅素干预组比较,$P<0.05$;△:与40 μmol/L二氢杨梅素干预组比较,$P<0.05$

图1 二氢杨梅素对Ishikawa细胞增殖的抑制作用

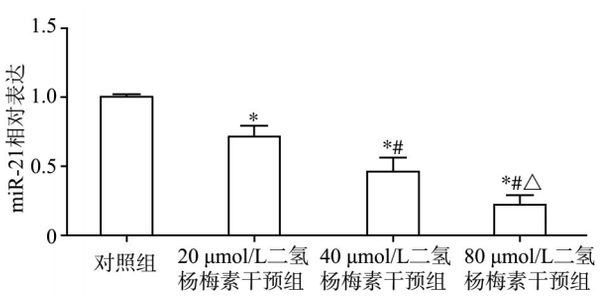


*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与20 μmol/L二氢杨梅素干预组比较,$P<0.05$;△:与40 μmol/L二氢杨梅素干预组比较,$P<0.05$

图2 二氢杨梅素对Ishikawa细胞凋亡的促进作用

2.3 二氢杨梅素下调Ishikawa细胞miR-21的表达

qRT-PCR结果显示,与对照组比较,20 μmol/L、40 μmol/L、80 μmol/L二氢杨梅素干预组细胞miR-21的表达水平明显降低($P<0.05$),且随着二氢杨梅素浓度的逐渐升高,Ishikawa细胞miR-21的表达水平逐渐降低($P<0.05$),见图3。



*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与20 μmol/L二氢杨梅素干预组比较,$P<0.05$;△:与40 μmol/L二氢杨梅素干预组比较,$P<0.05$

图3 二氢杨梅素对Ishikawa细胞miR-21表达的抑制作用

2.4 二氢杨梅素对Ishikawa细胞迁移、侵袭能力的抑制作用

Transwell实验结果显示,与对照组比较,20 μmol/L、40 μmol/L、80 μmol/L二氢杨梅素干预组迁移和侵袭细胞数明显减少($P<0.05$),且随着二氢杨梅素浓度的逐渐升高,迁移和侵袭细胞数逐渐减少($P<0.05$),见图4。

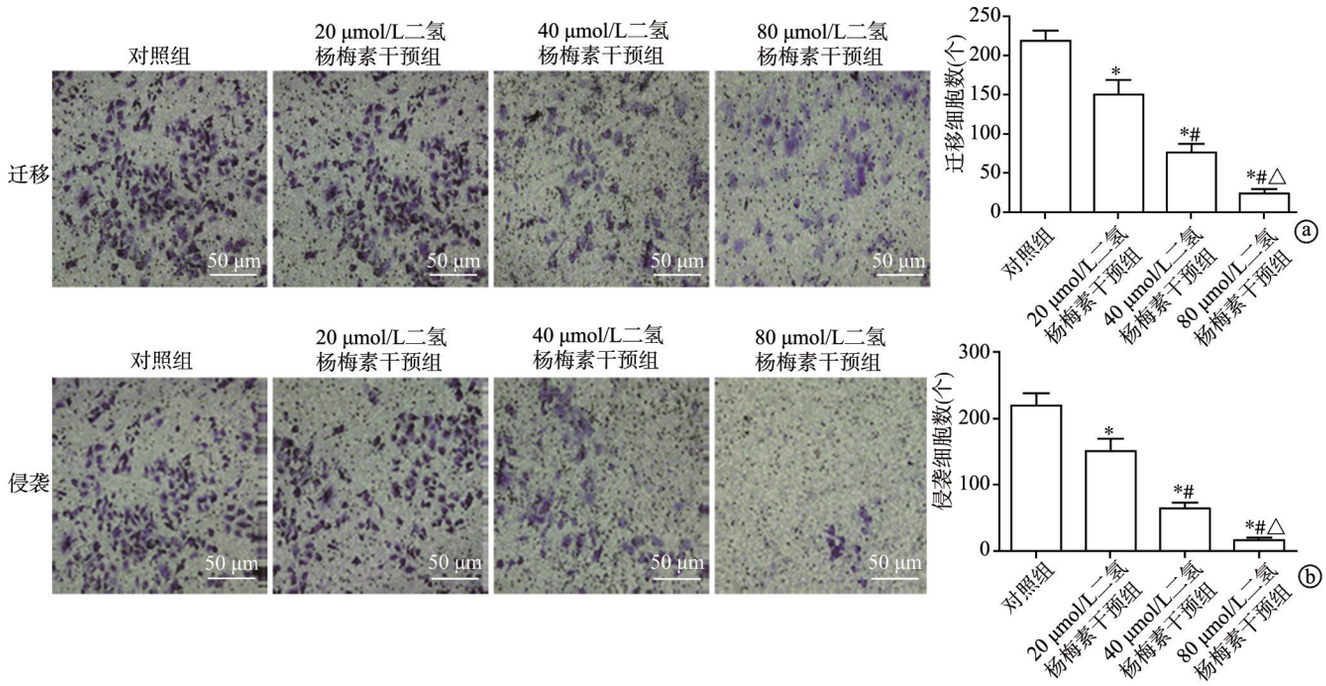
2.5 二氢杨梅素上调Ishikawa细胞PTEN mRNA和蛋白的表达

与对照组比较,20 μmol/L、40 μmol/L、80 μmol/L二氢杨梅素干预组细胞PTEN mRNA和蛋白的表达水平明显升高($P<0.05$),且随着二氢杨梅素浓度的逐渐升高,Ishikawa细胞PTEN mRNA和蛋白的表达逐渐升高($P<0.05$),见图5。

3 讨论

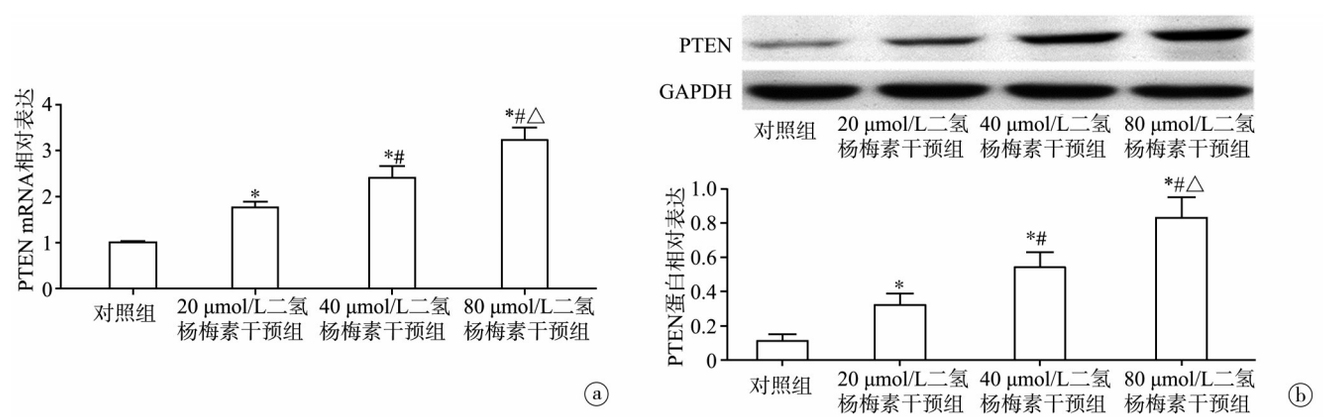
EC是目前常见的女性生殖道癌症,严重威胁着女性的健康。大多数早期诊断的EC患者经治疗后预后较好。然而,当EC患者出现转移和复发时,5年生存率仅为15%~17%[11]。化疗是延缓晚期EC患者病情进展的主要手段,但很多晚期EC患者由于化疗耐药导致治疗失败,并且化疗药物易引起严重的不良反应,降低患者的生存质量。因此迫切需要寻找更有效且不良反应少的抗肿瘤药物来治疗EC。

二氢杨梅素是一种二氢黄酮类化合物,具有抗氧化、抗血栓、清除自由基、抗炎等药理特性[12],由于其低



a:二氢杨梅素对Ishikawa细胞迁移的影响;b:二氢杨梅素对Ishikawa细胞侵袭的影响 *:与对照组比较,$P<0.05$;#:与20 μmol/L二氢杨梅素干预组比较,$P<0.05$;△:与40 μmol/L二氢杨梅素干预组比较,$P<0.05$

图4 二氢杨梅素对Ishikawa细胞迁移、侵袭的抑制作用



a:PTEN mRNA相对表达;b:PTEN蛋白相对表达 *:与对照组比较,$P<0.05$;#:与20 μmol/L二氢杨梅素干预组比较,$P<0.05$;△:与40 μmol/L二氢杨梅素干预组比较,$P<0.05$

图5 二氢杨梅素对Ishikawa细胞PTEN mRNA和蛋白表达的促进作用

毒性、高活性及强大的功效,受到研究者的关注。近年来发现,二氢杨梅素在体内外研究中均显示出抗肿瘤的特性,具有较好的应用前景。田亚萍等[13]研究发现,二氢杨梅素通过抑制TGF-β1介导的食管鳞癌细胞增殖及上皮间质转化促进细胞凋亡。秦安敏等[14]报道,二氢杨梅素能够通过调控ERK/MAPK信号通路发挥抗人卵巢癌细胞活性的作用。Li等[15]研究显示,二氢杨梅素通过调控miR-455-3p抑制胆管癌细胞生长和上皮间质转化。动物实验亦显示,二氢杨梅素干预能明显增强伊立替康化疗对结肠癌模型小鼠疾病进展的抑制作用[16]。但二氢杨梅素是否具有抗EC作用尚不清楚。本研究结果显示,二氢杨梅素能够明显抑制EC细胞的增殖、迁移和侵袭,诱导EC细胞凋亡,并且随着二氢杨梅素浓度的增加,其对抗EC细胞生长的作用明显增强。这表明二氢杨梅素对EC具有明显抗肿瘤活性作用,能够明显抑制EC的进展。二氢杨梅素作为天然产物,对人体的细胞毒性很小,而且现代制药技术提高了其溶解度、稳定性和生物利用度,其可能会为EC治疗提供新的思路。

miR-21/PTEN信号通路目前在恶性肿瘤发生发展中的作用已获得认可。研究发现,在EC组织和细胞中miR-21的表达明显升高,且与EC患者的预后密切

相关[17-18]。PETN是至今发现的唯一具有磷酸酯酶活性和蛋白脂酶活性的抑癌基因,其在EC组织和细胞中低表达,上调PTEN能够抑制EC细胞增殖、侵袭及迁移等肿瘤生物学过程,从而抑制EC细胞的生长及转移[19-21]。研究显示,抑制miR-21能够通过上调PTEN基因表达抑制EC细胞的增殖、侵袭、迁移,并促进细胞凋亡[22-24]。近年来研究发现,二氢杨梅素能够通过抑制miR-21/PTEN信号通路发挥抗胆管癌细胞生长的作用[8]。但目前二氢杨梅素对EC细胞抗肿瘤活性的作用机制尚不清楚。为了观察二氢杨梅素是否通过抑制miR-21/PTEN信号通路发挥抗EC细胞肿瘤生物学行为的作用,本研究通过qRT-PCR和Western blot检测miR-21及PTEN的表达,结果显示,二氢杨梅素能够明显下调EC细胞中miR-21的表达,上调PTEN的表达,并且这种调控作用有一定的浓度依赖性,提示二氢杨梅素对EC细胞肿瘤生物学特性的影响与其调控miR-21/PTEN信号通路有关。

综上所述,二氢杨梅素能够抑制EC细胞的生长及转移,其抑制作用与浓度呈正相关,其机制可能与二氢杨梅素对miR-21/PTEN信号通路的影响有关。

[参考文献]

[1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590. doi: 10.1097/CM9.0000000000002108.

[2] Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(5): 409-436. doi: 10.3322/caac.21731.

[3] Li H, Li Q, Liu Z, et al. The versatile effects of dihydromyricetin in health [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017(1): 1053617. doi: 10.1155/2017/1053617.

[4] Wu J, Xiao Z, Li H, et al. Present status, challenges, and prospects of dihydromyricetin in the battle against cancer [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(14): 3487. doi: 10.3390/cancers14143487.

[5] 林晨阳,许志亮,曾宾华,等. miR-21调控PTEN/AKT信号通路对SCC9细胞凋亡的影响[J]. 广西医科大学学报,2020,37(12):2199-2204. doi:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.12.017.

[6] Dai L, Chen F, Zheng Y, et al. miR-21 regulates growth and EMT in lung cancer cells via PTEN/Akt/GSK3β signaling [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2019, 24(8): 1426-1439. doi: 10.2741/4788.

[7] Hao XJ, Xu CZ, Wang JT, et al. miR-21 promotes proliferation and inhibits apoptosis of hepatic stellate cells through targeting PTEN/PI3K/AKT pathway [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2018, 38(5-6): 455-461. doi: 10.1080/10799893.2019.1585452.

[8] Chen L, Yang ZS, Zhou YZ, et al. Dihydromyricetin inhibits cell proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis via regulating miR-21 in human cholangiocarcinoma cells [J]. J Cancer, 2020, 11(19): 5689-5699. doi: 10.7150/jca.45970.

[9] 余江涛,段鑫鑫,霍青峰. 青蒿琥酯通过调节miR-21/PTEN/AKT轴对甲状腺癌细胞增殖、迁移及凋亡的影响[J]. 实用癌症杂志,2023,38(11):1754-1759. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2023.11.003.

[10] 袁长威,熊媛媛,张青兰,等. 芒柄花黄素对白血病HL-60细胞增殖、凋亡和miR-21/PTEN/AKT信号通路的影响[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(7):1062-1066. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2020.07.002.

[11] Solmaz U, Mat E, Dereli ML, et al. Stage-Ⅲ and -Ⅳ endometrial cancer: a single oncology centre review of 104 cases [J]. J Obstet Gynaecol, 2016, 36(1): 81-86. doi: 10.3109/01443615.2015.1041890.

[12] 罗非君,丁锦屏. 藤茶及二氢杨梅素的生物学功能研究进展[J]. 食品与生物技术学报,2022,41(2):8-21. doi:10.3969/j.issn.1673-1689.2022.02.002.

[13] 田亚萍,崔逸爽,郑 璇,等. 二氢杨梅素介导上皮间质转化调控食管鳞癌细胞增殖和凋亡[J]. 中华肿瘤杂志,2022,44(4):326-333. doi:10.3760/cma.j.cn112152-20211214-00933.

[14] 秦安敏,司应明,付盈盈,等. 二氢杨梅素诱导人卵巢癌HO-8910细胞凋亡及机制研究[J]. 蚌埠医学院学报,2021,46(10):1340-1345. doi:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.004.

[15] Li X, Yang ZS, Cai WW, et al. Dihydromyricetin inhibits tumor growth and epithelial-mesenchymal transition through regulating miR-455-3p in cholangiocarcinoma [J]. J Cancer, 2021, 12(20): 6058-6070. doi: 10.7150/jca.61311.

[16] Zhu XH, Lang HD, Wang XL, et al. Synergy between dihydromyricetin intervention and irinotecan chemotherapy delays the progression of colon cancer in mouse models [J]. Food Funct, 2019, 10(4): 2040-2049. doi: 10.1039/c8fo01756e.

[17] Sato K, Miyamoto M, Takano M, et al. MicroRNA-21 expression in cancer cells is an independent biomarker of progression-free survival of endometrioid endometrial carcinoma [J]. Virchows Arch, 2021, 479(5): 883-891. doi: 10.1007/s00428-021-03171-w.

[18] 封 玲,史爱红,张 蓓. CCNB2、Sox11及miR-21在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2023,31(24):4601-4606. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2023.24.022.

[19] 邓 玉,魏丕喜,任双双,等. miR-486-5p靶向调节PTEN对子宫内膜癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. 中国比较医学杂志,2023,33(7):55-66. doi:10.3969/j.issn.1671-7856.2023.07.008.

[20] 李云云,贺文凤,黄婷婷,等. PTEN对子宫内膜癌细胞株迁移和侵袭能力的影响[J]. 中国癌症杂志,2013,23(10):813-820. doi:10.3969/j.issn.1007-3969.2013.10.006.

[21] Qiao Q, Li H. LncRNA FER1L4 suppresses cancer cell proliferation and cycle by regulating PTEN expression in endometrial carcinoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 478(2): 507-512. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.06.160.

[22] Zhao W, Geng P, Li Y, et al. MicroRNA-21 promotes endometrial carcinoma proliferation and invasion by targeting PTEN [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(12): 11489-11495.

[23] Tian C, Su J, Ma Z, et al. lncRNA NBAT1 inhibits cell metastasis and promotes apoptosis in endometrial cancer by sponging miR-21-5p to regulate PTEN [J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022(1): 9304392. doi: 10.1155/2022/9304392.

[24] Qin X, Yan L, Zhao X, et al. microRNA-21 overexpression contributes to cell proliferation by targeting PTEN in endometrioid endometrial cancer [J]. Oncol Lett, 2012, 4(6): 1290-1296. doi: 10.3892/ol.2012.896.

(编辑:贺绍梅)