

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003346

miR-149-5p 通过靶向 AEBP1 调控胃癌细胞的迁移侵袭

陈燕¹, 姜雷², 闵光涛², 王军², 陈伟², 王红鹏², 王向文²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730030; 2. 兰州大学第一医院普外科六病区, 兰州 730030)

【摘要】目的:探讨 miR-149-5p 对胃癌细胞迁移侵袭能力的影响及分子机制。**方法:**qRT-PCR 检测胃癌细胞株和组织标本中 miR-149-5p 的表达, 分析其表达水平与胃癌患者临床病理特征参数及预后的相关性, 建立过表达和干扰 miR-149-5p 的胃癌细胞株, Transwell 实验检测 miR-149-5p 表达水平对胃癌细胞迁移侵袭能力的影响; 生物信息学网站预测 miR-149-5p 的靶基因, 采用荧光素酶报告基因实验加以验证。**结果:**miR-149-5p 在胃癌组织和细胞株中均低表达 (均 $P < 0.05$)。miR-149-5p 的表达水平与胃癌患者的浸润深度 ($P = 0.016$)、淋巴结转移 ($P = 0.001$) 和 TNM 分期 ($P = 0.023$) 相关。miR-149-5p 低表达是胃癌患者总生存期的独立危险因素。与对照组相比, miR-149-5p mimics 明显抑制胃癌细胞的迁移侵袭能力 (均 $P < 0.01$), 而转染 miR-149-5p inhibitors 后得到了相反的结果 (均 $P < 0.05$)。miR-149-5p 靶向调控脂肪细胞增强结合蛋白 1 (Adipocyte enhancer binding protein 1, AEBP1) 蛋白的表达。荧光素酶报告基因实验表明, miR-149-5p 明显抑制了野生型 AEBP1 载体的荧光素酶活性 ($P < 0.01$), 而突变型的荧光素酶活性不受影响。敲低 AEBP1 可部分逆转下调 miR-149-5p 对胃癌细胞迁移侵袭能力的影响。**结论:**miR-149-5p 在胃癌组织中低表达, 通过靶向 AEBP1 负性调控胃癌细胞的迁移侵袭。

【关键词】miR-149-5p; 胃癌; 脂肪细胞增强结合蛋白 1**【中图分类号】**R735.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2023-08-18

miR-149-5p targets AEBP1 to inhibit migration and invasion of gastric cancer cells

Chen Yan¹, Jiang Lei², Min Guangtao², Wang Jun², Chen Wei², Wang Hongpeng², Wang Xiangwen²

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University; 2. The Sixth Ward, Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of miR-149-5p in regulating the migration and invasion ability of gastric cancer (GC) cells and the molecular mechanism. **Methods:** The expression of miR-149-5p in GC cell lines and tissue specimens was measured by qRT-PCR to analyze the relationship between miR-149-5p expression and the clinicopathological parameters and prognosis of patients with GC. We separately overexpressed and knocked down miR-149-5p in GC cells to investigate the expression level of miR-149-5p on the migration and invasion ability of GC cells using Transwell assay. The target genes of miR-149-5p were predicted using bioinformatic tools, which were verified using luciferase reporter gene assay. **Results:** The expression of miR-149-5p was significantly down-regulated in both GC tissues and cell lines ($P < 0.05$). The expression level of miR-149-5p was significantly correlated with the depth of invasion ($P = 0.016$), lymph node metastasis ($P = 0.001$), and TNM stage ($P = 0.023$) of patients with GC. Low expression of miR-149-5p was an independent risk factor for the overall survival of patients with GC. Compared with the control group, miR-149-5p mimics significantly inhibited the migration and invasion ability of gastric cancer cells ($P < 0.01$), while transfection with miR-149-5p inhibitors produced the opposite effects ($P < 0.05$). miR-149-5p targeted the expression of adipocyte enhancer-binding protein 1 (AEBP1). The luciferase reporter gene assay showed that miR-149-5p significantly inhibited the luciferase activity of the wild-type AEBP1 vector ($P < 0.01$), with no effects on the luciferase activity of the mutant type. Knockdown of AEBP1 could partly reverse the effects of down-regulating miR-149-5p on the migration and invasion ability of GC cells. **Conclusion:** miR-149-5p is lowly expressed in GC tissues, which can negatively regulate the migration and invasion of GC cells by targeting AEBP1 protein expression.

【Key words】miR-149-5p; gastric cancer; Adipocyte enhancer binding protein 1

作者介绍: 陈燕, Email: qinshaojie@163.com,

研究方向: 恶性肿瘤侵袭转移分子机制研究。

通信作者: 姜雷, Email: jiangzx@lzu.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 82060527); 甘肃省自然科学基金资助项目 (编号: 21JR1RA076)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231008.1610.010>

(2023-10-10)

胃癌是一种发病率高、死亡率很高的恶性肿瘤,大部分患者最终死于肿瘤复发和远处转移^[1]。侵袭转移是胃癌细胞最重要的生物学特征之一,也是造成患者死亡最主要的原因之一,但是其具体的分子调控机制至今仍未阐明,深入研究胃癌侵袭转移的分子机制,对于制定更有效的治疗措施具有重要意义^[2]。

为探讨胃癌细胞侵袭转移的分子机制,本课题组前期工作中采用 Matrigel-transwell 侵袭实验将胃癌细胞 MGC803 分为侵袭性(transwell 小室膜下)和非侵袭性(膜上)2 个细胞亚群,并对 2 个细胞亚群做了 miRNA 表达谱芯片分析,发现 miR-149-5p 表达差异较为明显。MicroRNAs 是一类约 22 个核苷酸的非编码 RNA,是调控基因表达的关键因子^[3]。已有研究提示 miR-149-5p 在胃癌中低表达,但是其在胃癌侵袭转移中的作用及分子机制尚不清楚^[4]。因此,阐明其调控机制将为胃癌侵袭转移提供新的理论依据。

生物信息学分析发现 miR-149-5p 和脂肪细胞增强结合蛋白 1(Adipocyte enhancer binding protein 1, AEBP1)存在结合部位。已有研究表明 AEBP1 在胃癌^[5]、乳腺癌^[6]、膀胱癌^[7]和卵巢癌^[8]中高表达。本课题组前期研究也发现 AEBP1 在胃癌的增殖、侵袭转移中起着促进作用^[5]。研究表明 miR-149-5p 在多种恶性肿瘤中发挥重要作用^[4],但其在 AEBP1 介导的胃癌侵袭转移中的调控作用尚不清楚,本研究旨在探讨 miR-149-5p 是否通过调控 AEBP1 的表达发挥作用。

1 材料与方法

1.1 组织标本、细胞系及主要材料

组织标本:收集 80 例胃癌组织及配对的癌旁组织,所有患者均接受了胃癌根治手术,病理学检查证实为胃癌,均未接受术前治疗,标本取材后即置于液氮罐保存。本研究获得我院伦理委员会审核批准(批准号:LDYYLL2015-0016),所有患者均签署知情同意书。

细胞系:本实验所用的人胃黏膜细胞(GES-1)和胃癌细胞系均由本院中心实验室保存。

主要试剂:反转录试剂盒和实时定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)试剂盒(TaKaRa);miR-149-5p mimics、miR-149-5p inhibitor 和阴性对照购自广州锐博生物科技有限公司;Transwell 小室(millipore);Matrigel 基质胶(BD Biosciences);荧光素报告基因试剂盒(Promega 公司);Lipfectamine™ 3000(Invitrogen);AEBP1 抗体和 β -actin(Abcam)。

1.2 细胞培养及转染

用 RPMI1640 培养基含 10% 胎牛血清和 1% 青链霉素混悬液的进行培养,培养条件为:温度 37 °C、5%CO₂浓度、湿度 100%。当细胞生长汇合度达到 30%~50%时,用 Lipfectamine™ 3000 细胞转染,定期更换培养基,并检测转染效率,用于后续实验。

1.3 qRT-PCR

参考本课题组已发表文章的方法^[5]。采用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法计算 miR-149-5p 和 AEBP1 的相对表达水平。U6 的上游引物为 CGCTTCGGCAGCACATATAC,下游引物为 TTCACGAATTTGCGTGTCTATC; β -actin 上游引物为 GAATTCATGTTTGAGACCTTCAA,下游引物为 CGGATCCATCTCTTGCTCGAAGTCA。AEBP1 上游引物为 AGACCACGCCATCTTCCG,下游引物为 CCTTGTGTCTCTCCCACTCG。

1.4 Western blot

提取各组细胞的总蛋白,检测各样品的蛋白浓度,各蛋白样品上样、电泳、转膜、封闭,加入 AEBP1 一抗 4 °C 过夜, PBST 漂洗,二抗孵育 1~2 h,加入显影,曝光。

1.5 荧光素酶报告基因检测

参照本课题组前期已发表文章^[5],构建 AEBP1 野生型(WT)和突变型(MUT) pGL3-荧光素酶报告基因质粒, HEK293T 细胞接种到 24 孔板中(2×10⁵ 个/孔),当细胞汇合度达 70%~80% 时,按照转染试剂 Lipofectamine™ 3000 的说明进行,将 100 nG AEBP1-WT 或 AEBP1-MUT 质粒与 50 nG miR-149-5p mimics 共转染至细胞中。转染 48 h 后,检测各组细胞的荧光素酶活性。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 进行统计分析,卡方检验分析 miR-149-5p 的表达与胃癌临床病理特征参数之间的相关性,Cox 比例风险回归模型进行单因素和多因素生存分析。2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

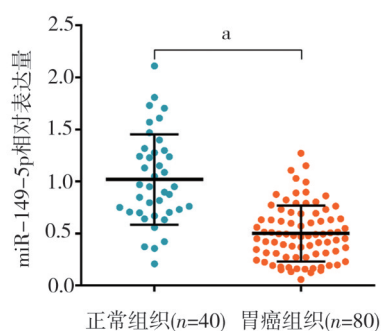
2 结果

2.1 miR-149-5p 在胃癌组织和细胞系中均低表达

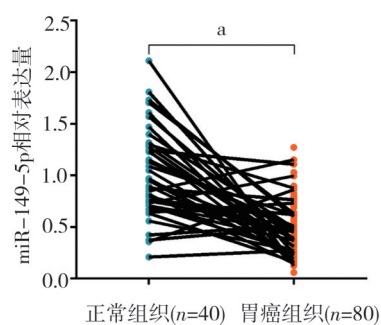
qRT-PCR 结果显示,与正常胃组织相比,miR-149-5p 在胃癌组织中的表达明显下降($P<0.001$;图 1A、B);miR-149-5p 在胃癌细胞株中的表达明显降低(均 $P<0.010$;图 1C、D)。

2.2 miR-149-5p 的表达与胃癌患者临床病理参数及预后之间的相关性

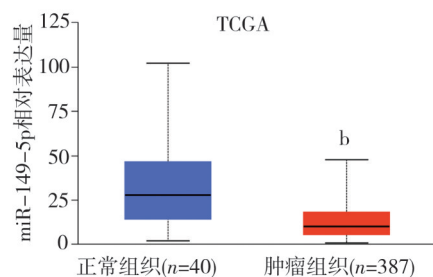
课题组分析了 miR-149-5p 表达与胃癌患者临床病理特征参数及预后的相关性,结果表明:miR-149-5p 的表达与患者的性别($P=0.649$)、年龄($P=0.650$)、肿瘤部位($P=0.650$)、分化程度($P=0.936$)、肿瘤大小($P=0.149$)和 M 分期(远处转移)($P=0.063$)无相关性;而与胃癌患者的 T 分期(浸润深度)($P=0.016$)、N 分期(淋巴结转移)($P=0.001$)和 TNM 分期($P=0.023$)显著相关,见表 1。



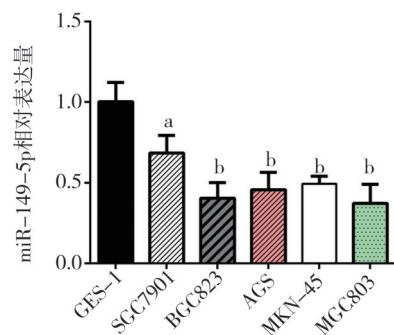
A. miR-149-5p 在胃癌和正常组织中的表达



B. miR-149-5p 在胃癌和正常组织中的相对表达



C. TCGA 数据库中 miR-149-5p 在胃癌和正常组织中的相对表达



D. miR-149-5p 在胃癌细胞株中的相对表达量

注: a, $P < 0.05$; b, $P < 0.01$

图 1 miR-149-5p 在胃癌组织标本和细胞株中低表达

2.3 miR-149-5p 的表达水平与胃癌患者的预后的相关性

Kaplan-Meier 生存分析结果显示: miR-149-5p 低表达患者预后更差 [$HR=0.454$, $95\%CI=0.199-0.808$, $P=0.012$; 图 2A], 单因素回归分析结果表明: miR-149-5p 的表达状况、肿

表 1 miR-149-5p 表达与胃癌患者临床病理特征的相关性 (n, %)

预后参数	例数	miR-149-5p 表达		χ^2 值	P 值
		低表达	高表达		
性别				0.207	0.649
男性	58	40	18		
女性	22	14	8		
年龄/岁				0.205	0.650
<60	49	34	15		
≥ 60	31	20	11		
肿瘤位置				0.205	0.650
近端+胃体	31	20	11		
远端	49	34	15		
分化程度				0.006	0.936
中高分化	22	15	7		
低分化	58	39	19		
肿瘤大小/cm				2.086	0.149
<5	63	45	18		
≥ 5	17	9	8		
浸润深度				5.810	0.016
T ₁ -T ₂	27	23	4		
T ₃ -T ₄	53	31	22		
淋巴结分期				10.633	0.001
N ₀	33	29	4		
N ₁ -N ₃	47	25	22		
远处转移				3.467	0.063
M ₀	76	53	23		
M ₁	4	1	3		
TNM 分期				5.161	0.023
I + II	51	39	12		
III + IV	29	15	14		

瘤大小、远处转移、TNM 分期、淋巴结转移和浸润深度与胃癌患者的 OS 相关; 多因素方差分析结果表明 miR-149-5p 低表达、淋巴结转移和浸润深度是 OS 的独立危险因素, 见表 2 和图 2B。

2.4 miR-149-5p 抑制胃癌细胞的迁移和侵袭

qRT-PCR 结果显示, 转染 miR-149-5p inhibitor (抑制剂) 后胃癌细胞中 miR-149-5p 的表达水平下降 ($P < 0.001$; 图 3A); 而转染 miR-149-5p mimics (过表达) 可使胃癌细胞中 miR-149-5p 的表达水平明显升高 ($P < 0.001$; 图 3B)。

Transwell 迁移实验发现: 与对照组相比, 过表达胃癌细胞中的 miR-149-5p 后, 胃癌细胞迁移能力显著降低 ($P < 0.01$; 图 4A), 而抑制 miR-149-5p 后, 胃癌细胞迁移能力显著增加 ($P < 0.05$; 图 4B)。Transwell 侵袭实验也发现: 过表达 miR-149-5p 后, 细胞的侵袭能力显著减少 ($P < 0.01$; 图 4C), 而抑制 miR-149-5p 后, 细胞的侵袭能力明显增加 ($P < 0.05$; 图 4D)。

2.5 miR-149-5p 通过靶向 AEBP1 调控胃癌细胞的迁移侵袭

通过 TargetScan、StarBase、miRTarBase 及 miRWalk 数据

表2 胃癌患者总生存时间的单因素和多因素分析

预后参数	总生存时间单因素分析			总生存时间多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别	1.129	0.589~2.165	0.714	—	—	—
年龄	1.294	0.679~2.465	0.434	—	—	—
分化程度	0.615	0.318~1.190	0.149	—	—	—
肿瘤位置	0.737	0.386~1.405	0.354	—	—	—
浸润深度	6.721	2.371~19.052	0.000	4.886	1.586~15.053	0.006
淋巴结转移	4.069	1.910~8.668	0.000	2.450	1.065~6.122	0.049
远处转移	5.186	1.778~15.130	0.003	2.008	0.580~6.953	0.271
TNM 分期	2.650	1.394~5.039	0.003	1.594	0.755~3.383	0.227
肿瘤大小	3.304	1.689~6.461	0.007	1.803	0.857~3.792	0.120
miR-149-5p 表达	3.370	1.753~6.477	0.000	2.280	1.133~4.589	0.021

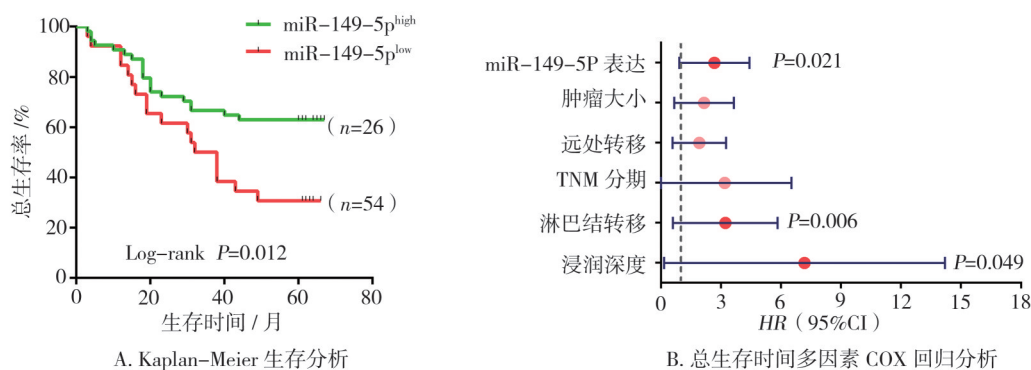


图2 miR-149-5p与胃癌患者预后相关

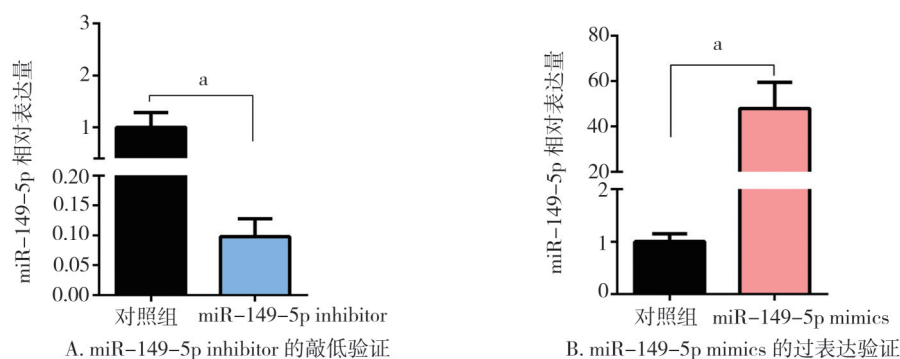
注:a, $P<0.01$

图3 miR-149-5p inhibitor 和 mimics 对 miR-149-5p 表达的影响

库预测 miR-149-5p 可能的靶基因, 韦恩图发现了 3 个共有的靶基因, 分别是 AEBP1、肌微管素相关蛋白 3(myotubularin-related protein 3, MTMR3) 和 EXOG, 查阅文献后发现 AEBP1 在胃癌细胞中发挥促癌作用。据此推测 AEBP1 可能是 miR-149-5p 的靶基因, 见图 5。

为了进一步验证 miR-149-5p 对 AEBP1 表达的影响, qRT-PCR 和 Western blot 检测结果发现: 与对照组相比, miR-149-5p mimic 组 AEBP1 mRNA 的表达无明显变化, 而 AEBP1 蛋白表达下调(图 6A、B); 与之相反, miR-149-5p

inhibitor 组 AEBP1 mRNA 表达也无显著变化, AEBP1 蛋白表达上调(图 6C、D)。TargetScan 数据库生物信息学分析发现 miR-149-5p 和 AEBP1 的 3'UTR 存在互补结合位点(图 6E)。采用荧光素酶报告基因实验进一步验证, 将 AEBP1 3'UTR 野生型(WT)或突变型(MUT)报告基因质粒和 miR-149-5p mimics 共转染, 实验结果显示: 与对照组相比, miR-149-5p mimics 显著抑制 AEBP1-WT 组荧光酶活性($P<0.01$), 但对 AEBP1-MUT 组荧光酶活性无影响($P>0.05$)(图 6F)。以上结果证实, AEBP1 是 miR-149-5p 下游调控的靶基因。

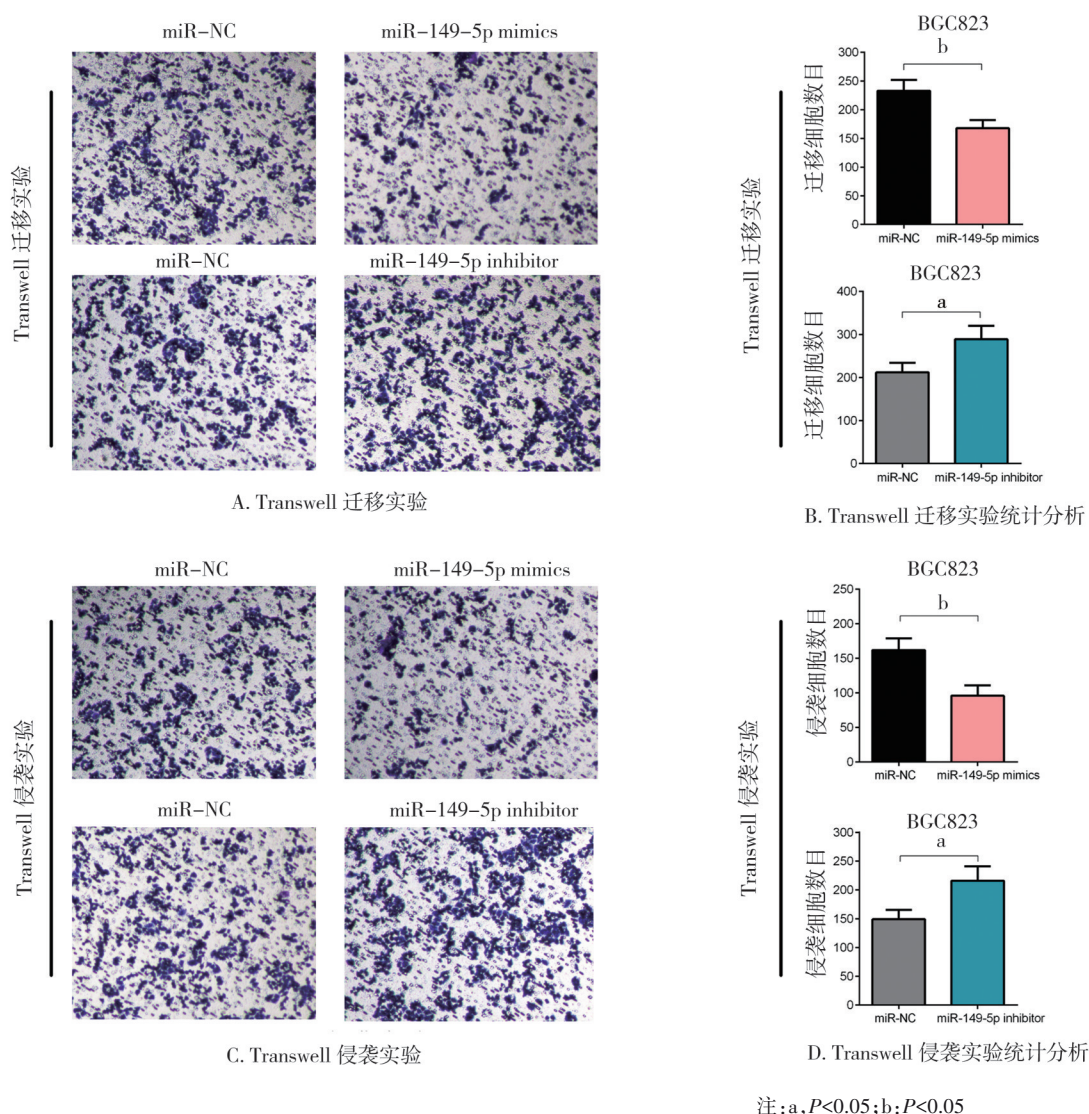


图4 miR-149-5p对胃癌细胞迁移侵袭能力的影响

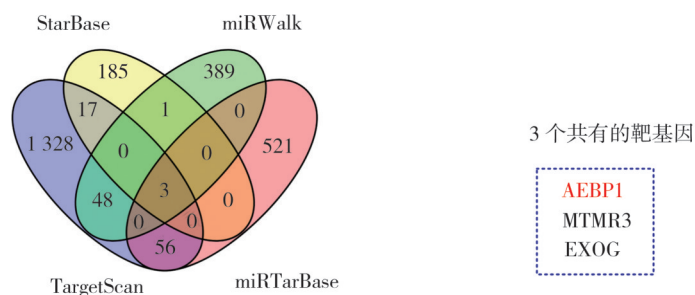


图5 生物信息学分析预测miR-149-5p的靶基因

2.6 miR-149-5p通过靶向AEBP1调控胃癌细胞的迁移侵袭

Transwell 侵袭实验结果显示: MGC803 细胞中转染 si-AEBP1 后, 与对照组相比, si-AEBP1 组细胞侵袭数量明显降低 ($P < 0.01$; 图 7A), 而同时转染 si-AEBP1 和 miR-149-5p inhibitor 组, 对胃癌细胞的侵袭能力无影响 ($P > 0.05$; 图 7A)。

Transwell 迁移实验结果显示: MGC803 细胞中转染 si-AEBP1 后, 与对照组相比, si-AEBP1 组细胞迁移数量明显降低 ($P < 0.01$; 图 7C), 而同时转染 si-AEBP1 和 miR-149-5p inhibitor 后, 对胃癌细胞迁移能力无影响 ($P > 0.05$; 图 7D)。上述实验结果表明, 敲低 AEBP1 的表达能够部分逆转下调 miR-149-5p 对胃癌细胞迁移侵袭的促进作用。

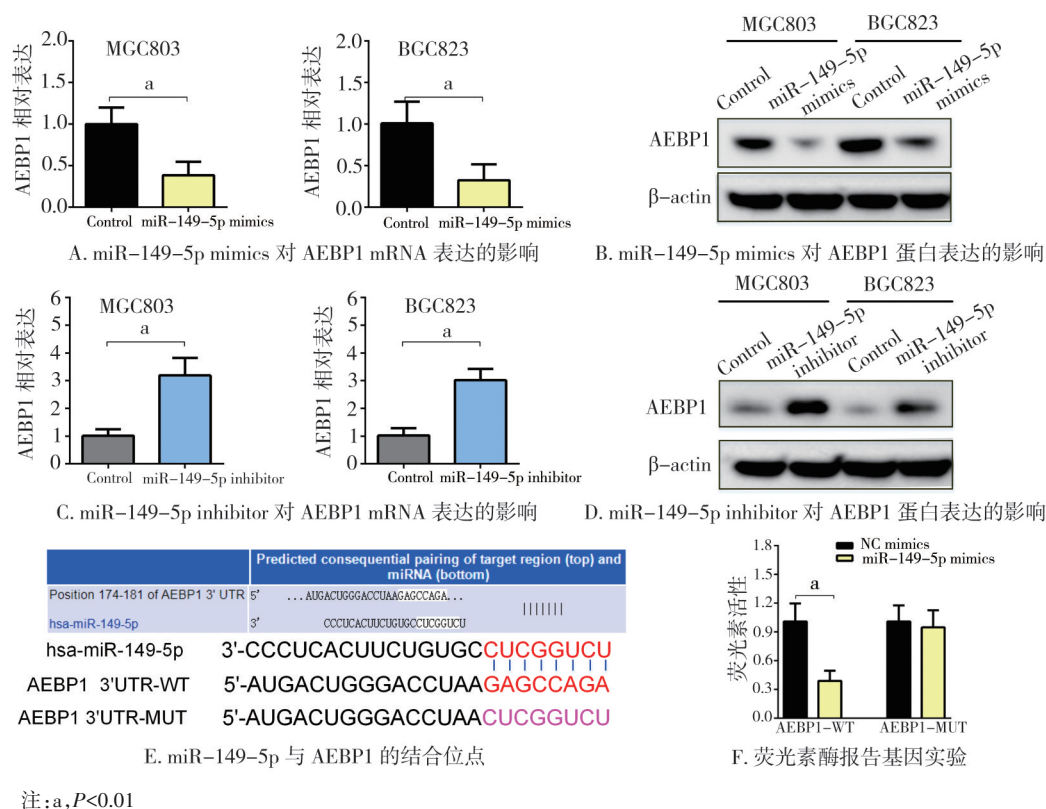


图6 miR-149-5p靶向调控AEBP1基因的表达

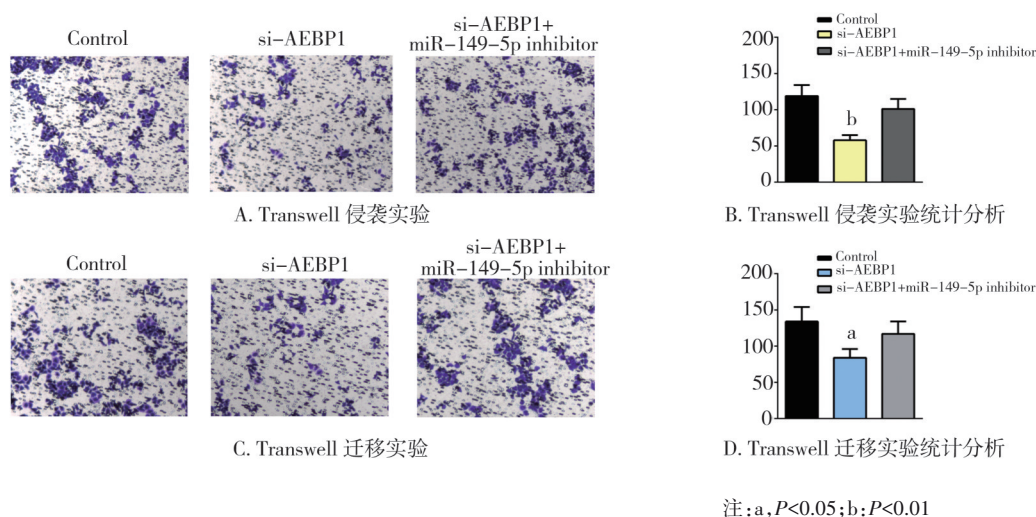


图7 miR-149-5p通过调控AEBP1基因表达抑制胃癌细胞迁移侵袭

3 讨论

早期研究发现AEBP1是一种转录因子,调控脂肪的形成进程^[9]。近年来的研究还发现AEBP1在肿瘤的发生发展中发挥着重要作用。本课题组前期研究发现,AEBP1在胃癌组织和胃癌细胞系中高表达,AEBP1高表达与胃癌患者的不良预后密切相关,体内外实验显示AEBP1促进胃癌细胞的增殖、侵袭和转移,分子机制研究表明AEBP1通过NF- κ B

信号通路促进胃癌侵袭转移^[5]。还有研究表明AEBP1与乳腺癌^[6]、膀胱癌^[7]和卵巢癌^[8]的疾病进展密切相关。本研究还发现降低胃癌细胞中AEBP1的表达后其侵袭能力下降。这一结果也进一步证实AEBP1调控胃癌细胞的迁移侵袭。

越来越多的研究已证实miRNA转录后调控癌基因或抑癌基因的表达,与胃癌的侵袭转移特性密切相关^[3]。课题组创新性利用传统的Transwell实验,将Transwell小室膜上和膜下的胃癌细胞进行收

集,膜上的细胞代表侵袭性低,膜下的细胞则侵袭性较高,后续凭借高通量筛选技术,分析侵袭性和非侵袭性胃癌细胞的 miRNA 表达谱,初步确定了 miR-149-5p 与胃癌侵袭性密切相关。本研究的创新点在于,与以往高通量测序对比分析的研究相比,之前研究大多依靠与某些特定表型的相关标志物或不同来源的标本或细胞。已有研究发现 miR-149-5p 在多种恶性肿瘤组织中变化异常,提示其可能扮演着相当于抑癌或致癌因素的角色^[10]。miR-149-5p 在肝细胞癌^[11]、胃癌^[4]、结直肠癌^[12]和乳腺癌^[13]中低表达;而在肺癌^[14]、急性淋巴细胞白血病^[15]和急性髓系白血病^[16]中高表达,作为促癌相关的 miRNA,促进肿瘤发生和侵袭^[3-4,10]。在此研究中还发现,与正常胃组织相比,miR-149-5p 在胃癌组织中低表达,临床资料分析还发现 miR-149-5p 的表达与胃癌患者临床病理特征参数浸润深度、淋巴结转移和 TNM 分期及总生存期密切相关。

为阐明 miR-149-5p 调控胃癌细胞迁移侵袭的分子机制,本课题组采用生物信息学的方法预测 miR-149-5p 可能的靶基因,韦恩图发现 AEBP1、MTMR3 和 EXOG 是共有的靶基因,已有研究证实 AEBP1 促进胃癌细胞的侵袭转移,据此,本课题组推测 AEBP1 最有可能是 miR-149-5p 的靶基因。为了验证 miR-149-5p 是否调控 AEBP1 基因的表达,本研究在 MGC803 和 BGC823 胃癌细胞系中干预 miR-149-5p 的表达,通过 qRT-PCR 和 Western blot 分别检测 AEBP1 基因 mRNA 和蛋白表达水平。结果表明,上调 miR-149-5p 后, AEBP1 基因 mRNA 的表达无明显变化,但蛋白的表达水平显著下降;而下调 miR-149-5p 后, AEBP1 基因 mRNA 水平仍无变化, AEBP1 蛋白表达水平明显升高。以上结果表明, miR-149-5p 在转录后水平调控胃癌细胞中 AEBP1 基因的表达。

为了验证 miR-149-5p 与 AEBP1 基因存在结合位点,本研究通过荧光素酶报告基因实验发现 AEBP1-WT 组转染 miR-149-5p mimic 后其荧光值下降,而 AEBP1-MUT 组荧光值无变化。本结果提示, AEBP1 基因 3' 端非翻译区上存在 miR-149-5p 的结合位点。为此,课题组通过 Transwell 迁移/侵袭实验进一步验证 miR-149-5p 对 AEBP1 的调控作用,胃癌细胞中共转染 miR-149-5p inhibitor 和 si-AEBP1 质粒,共转染组的迁移侵袭能力低于 si-AEBP1 组,说明在胃癌细胞内下调 miR-149-5p 后,部分恢复了敲低 AEBP1 基因对胃癌细胞迁移侵袭能力的影响。

综上所述,本研究发现 miR-149-5p 在胃癌组织和细胞系中表达下调,其表达水平与胃癌患者浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期和总生存期密切相

关,通过负向调控 AEBP1 抑制胃癌的迁移侵袭,了解 miR-149-5p 在胃癌发展进程中的作用,将为胃癌潜在治疗提供新的靶点和理论依据。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6) : 394-424.
- [2] Wadhwa R, Song S, Lee JS, et al. Gastric cancer—molecular and clinical dimensions[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10(11):643-655.
- [3] Hao NB, He YF, Li XQ, et al. The role of miRNA and lncRNA in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(46):81572-81582.
- [4] Jin D, Huang K, Peng L, et al. Circular RNA circDNA2 upregulates CCDC6 expression to promote the progression of gastric cancer via miR-149-5p suppression[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 26: 360-373.
- [5] Liu JY, Jiang L, Liu JJ, et al. AEBP1 promotes epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells by activating the NF-kappaB pathway and predicts poor outcome of the patients[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):11955.
- [6] Grigoriadis A, Mackay A, Reis-Filho JS, et al. Establishment of the epithelial-specific transcriptome of normal and malignant human breast cells based on MPSS and array expression data[J]. Breast Cancer Res, 2006, 8(5):R56.
- [7] Li S, Liu X, Liu T, et al. Identification of Biomarkers Correlated with the TNM Staging and Overall Survival of Patients with Bladder Cancer[J]. Front Physiol, 2017, 8:947.
- [8] Cheon DJ, Tong Y, Sim MS, et al. A collagen-remodeling gene signature regulated by TGF-beta signaling is associated with metastasis and poor survival in serous ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(3):711-723.
- [9] He GP, Muise A, Li AW, et al. A eukaryotic transcriptional repressor with carboxypeptidase activity[J]. Nature, 1995, 378(6552):92-96.
- [10] Ren FJ, Yao Y, Cai XY, et al. MiR-149-5p: An Important miRNA Regulated by Competing Endogenous RNAs in Diverse Human Cancers[J]. Front Oncol, 2021, 11:743077.
- [11] Fu D, Ji Q, Wang C, et al. Aloin decelerates the progression of hepatocellular carcinoma through circ_0011385/miR-149-5p/WT1 axis[J]. Cell Cycle, 2021, 20(23):2476-2493.
- [12] Meng X, Sun W, Yu J, et al. LINC00460-miR-149-5p/miR-150-5p-Mutant p53 Feedback Loop Promotes Oxaliplatin Resistance in Colorectal Cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 22:1004-1015.
- [13] Tian D, Tian M, Ma ZM, et al. Anesthetic propofol epigenetically regulates breast cancer trastuzumab resistance through IL-6/miR-149-5p axis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):8858.
- [14] Li H, Cui Z, Lv X, et al. Long Non-coding RNA HOTAIR Function as a Competing Endogenous RNA for miR-149-5p to Promote the Cell Growth, Migration, and Invasion in Non-small Cell Lung Cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10:528520.
- [15] Zhu Y, Ma X, Zhang H, et al. Mechanism of circADD2 as ceRNA in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:639910.
- [16] Tian P, Yan L. Inhibition of MicroRNA-149-5p Induces Apoptosis of Acute Myeloid Leukemia Cell Line THP-1 by Targeting Fas Ligand (FASLG)[J]. Med Sci Monit, 2016, 22:5116-5123.

(责任编辑:冉明会)