

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.24.007

miRNA-630 在鼻咽癌中的表达情况及与不良预后的相关性分析^{*}

刘 涛¹, 王 玮¹, 周 洁¹, 左晶晶², 李 芬²

1. 湖北省孝感市中心医院耳鼻喉科, 湖北孝感 432000; 2. 武汉大学人民医院耳鼻喉头颈外科, 湖北武汉 430000

摘 要:目的 探讨微小 RNA(miRNA)-630 在鼻咽癌中的表达情况及与鼻咽癌患者预后的相关性。方法 从 NCBI-GEO 网站中下载了 GSE70970、GSE43329 和 GSE12452 共 3 个独立的鼻咽癌芯片数据, 使用 Graphpad prism 7 对 miRNA-630 的表达差异进行统计分析; 对 miRNA-630 的表达进行了受试者工作特征曲线(ROC)和 Kaplan-Meier 生存曲线分析。采用 SPSS22.0 对 miRNA-630 表达量、肿瘤病理(T)和淋巴结转移(N)指标建立了单因素和多因素 COX 风险比例模型。采用 RT-qPCR 检测鼻咽癌组织和正常组织标本中 miRNA-630 的表达情况。培养 CEN2 细胞, 分为 3 组, 分别仅加入磷酸盐缓冲液(对照组)、转染空载(空载组)和 miRNA-630(miRNA-630 组), 采用 MTT 法测定细胞生长情况。最后, 预测并验证 miRNA-630 在鼻咽癌中致癌的机制。**结果** miRNA-630 在鼻咽癌组织中的表达量明显高于正常组织($P < 0.05$)。转染 miRNA-630 载体 48、72、96 h 后, miRNA-630 组细胞水平明显高于对照组和空载组($P < 0.05$)。miRNA-630 组的 CNE2 细胞中 TP53INP2 基因和蛋白表达水平明显低于对照组和空载组($P < 0.05$)。**结论** miRNA-630 在鼻咽癌中高表达, 与不良预后相关, miRNA-630 的高表达可促进鼻咽癌细胞的增殖, 可作为鼻咽癌预后的独立预测因子; 其作用机制可能与靶向抑制 TP53INP2 有关。

关键词: 鼻咽癌; 微小 RNA-630; 预后分析

中图法分类号: R739.63

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)24-3573-05

Expression and prognosis analysis of miRNA-630 in nasopharyngeal carcinoma patients^{*}

LIU Tao¹, WANG Wei¹, ZHOU Jie¹, ZUO Jingjing², LI Fen²

1. Department of Otorhinolaryngology, Center Hospital of Xiaogan, Xiaogan, Hubei 432000, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of microRNA (miRNA)-630 and its correlation with prognosis in nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** GSE70970, GSE43329 and GSE12452 three independent nasopharyngeal carcinoma chip data were downloaded from the NCBI-GEO website, and the expression difference of miRNA-630 was statistically analyzed using Graphpad prism 7. The difference between the groups was analyzed by *t* test, the expression of miRNA-630 was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC) and Kaplan-Meier survival curve. A single-factor and multi-factor COX risk scale model was established using SPSS22.0 for miRNA-630 expression, tumor pathology (T) and lymph node metastasis (N) indicators. In addition, nasopharyngeal carcinoma tissues and normal tissue samples were collected, and the expression of miRNA-630 was detected by RT-qPCR. CEN2 cells were cultured, and were divided into three groups. Cells in three groups were added phosphate buffer (control group), blank load transfection (blank load group) and miRNA-630 (miRNA-630 group), respectively. MTT was used to test the cell growth. Finally, the mechanism of miRNA-630 up-regulation in NPC was predicted. **Results** The expression of miRNA-630 in NPC was significantly higher than normal tissues ($P < 0.05$). The expression of miRNA-630 was significantly higher than that of control group 48, 72 and 96 h after transfection. And the mRNA and protein expression of TP53INP2 in CNE2 cells of miRNA-630 group was significantly lower than that of control group and blank load group. **Conclusion** Overexpression of miRNA-630 in NPC is associated with poor prognosis and could be served as an independent prognostic factor. The possible mechanism may be related with inhibition with TP53INP2.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; miRNA-630; prognosis analysis

^{*} 基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项自助项目(320.6750.17066)。

作者简介: 刘涛, 男, 主治医师, 主要从事鼻咽癌临床和基础方面的研究。

鼻咽癌是一种独特的上皮恶性肿瘤,也是一种常见的头颈部恶性肿瘤,起源于咽部黏膜间隙的上部,从软腭上表面延伸至颅底,多数病例伴有 EB 病毒潜伏感染,中国南方和东南亚部分地区鼻咽癌的发病率高于西方国家^[1-2]。鼻咽癌的 TNM 分期与治疗效果和预后密切相关,早期易于治疗,晚期预后较差,因此研究鼻咽癌早期生物标记物和特征,对于鼻咽癌的治疗具有重要意义^[3]。

微小 RNA(miRNA)是参与基因转录后调控的短链(19~25 个核苷酸)非编码 RNA,其存在于动物、植物和病毒等各种有机体中,在胚胎发生、细胞分化和增殖、细胞凋亡等多种生物过程中起着关键作用。miRNA 异常在头颈部和口腔癌的发生中具有重要作用,尤其是早期肿瘤中 miRNA 的异常表达对诊断和作为靶点进行治疗具有重要意义^[3]。本研究探讨了 miRNA-630 在鼻咽癌中的表达情况,以及对鼻咽癌细胞增殖的影响。同时,对 miRNA-630 表达量在鼻咽癌发生和生存中的预测作用进行了分析,并探索相关机制,为鼻咽癌的诊断和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本课题组从基因表达数据库(NCBI-GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中下载了 GSE70970、GSE43329 和 GSE12452 共 3 个独立的鼻咽癌芯片数据^[4-5],在 GSE70970 中有 246 个鼻咽癌标本和 17 个正常组织标本。鼻咽癌标本中含有总生存时间、疾病特异生存时间、肿瘤病理(T)和淋巴转移(N)数据;GSE43329 中有 31 个鼻咽癌标本和 19 个正常组织标本;GSE12452 中有 31 个鼻咽癌标本和 10 个正常组织标本。同时,选取孝感市中心医院耳鼻喉科鼻咽癌患者标本和正常组织标本各 5 例。

1.2 方法

1.2.1 RT-qPCR 检测 miRNA-630 的表达 采用加 A 法来进行 miRNA 第一链 cDNA 的反转录:先用 E. coli Poly(A) Polymerase 在 miRNA 3' 末端加多聚 A 尾 Poly(A),再使用 Oligo(dT)-Universal Tag 通用反转录引物进行反转录反应,最终生成 miRNA 对应的 cDNA 第一链。RT-qPCR 反应体系为 20 μ L。miRNA-630 引物:上游,5'-AGU AUU CUG UAC CAG GGA AGG U-3';下游,5'-CUU CCC UGG UAC AGA AUA CUU U-3'。内参 U6 引物:上游,5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3';下游,5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。RT-qPCR 系统为 Applied Biosystems[®] 7300,数据采用 Step One Software v2.3 分析。

1.2.2 miRNA 靶基因分析 miRNA 靶基因的预测使用 mirwalk 数据库(<http://www.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk/>)进行分析,该数据库包括了 12 个预测平台:miRWalk, MicroT4, miRanda, miRBridge, miRDB, miRMap, miRNAMap, PIC-

TAR2, PITA, RNA22, RNAhybrid 和 Targetscan,在其中 6 个或者以上数量的平台出现的靶基因将视作 miRNA-630 潜在的靶基因。

1.2.3 分子细胞学实验 miRNA-630 过表达质粒引物:上游引物序列为 5'-CGG GAT CCC GTA AAT CAC TTT TCC TCT TCA AAG-3',下游引物序列为 5'-CCC TCG AGG GAC TGC AAA TTA CTT GGG TAC-3'。通过 BamHI 和 XhoI 将目的片段连接到 pHAGE-Puro 空载体上。

1.3 统计学处理 采用 R 软件对差异基因进行了统计分析。对于 miRNA,鼻咽癌肿瘤组织表达量对数值与正常组织表达量对数值的比值大于 2 且 $P < 0.05$ 视为显著上调基因;鼻咽癌肿瘤组织表达量对数值与正常组织表达量对数值差值小于 -1 且 $P < 0.05$ 视为显著下调基因。采用 Graphpad prism 7 对 miRNA-630 的表达水平进行了分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;同时采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)和 Kaplan-Meier 生存曲线分析 miRNA。采用 SPSS22.0 对 miRNA-630 表达量、T 和 N 指标建立了单因素和多因素 COX 风险比例模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。韦恩图使用 Venny 2.1(<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)进行分析制作。

2 结果

2.1 GSE70970 和 GSE43329 鼻咽癌芯片中 miRNA 水平的比较 对 NCBI-GEO 的 GSE70970 和 GSE43329 两个独立的鼻咽癌芯片进行表达水平的分析,分别鉴定出 82 个和 18 个在鼻咽癌中显著上调的 miRNA,重叠后发现有 4 种 miRNA(hsa-miRNA-1290、hsa-miRNA-185、hsa-miRNA-93 和 hsa-miRNA-630)在两个芯片数据中同时显著上调。同时,本研究对 4 种 miRNA 的表达量进行分析,发现 hsa-miRNA-630 在鼻咽癌肿瘤标本中的表达量高于另外 3 种 miRNA,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1A 和 1B。

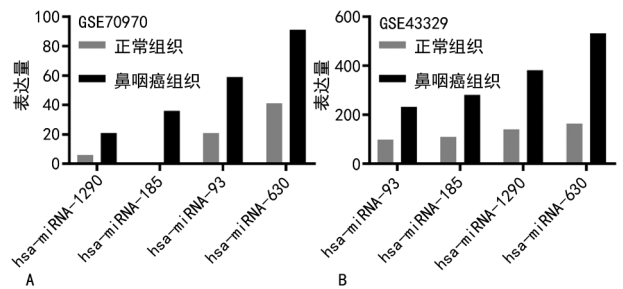


图1 在 GEO 数据库中对显著上调 miRNA 的筛选

2.2 鼻咽癌芯片中 miRNA 水平分析及对鼻咽癌的诊断价值 本研究通过 GEO 数据库中 GSE70970 和 GSE43329 两个独立的鼻咽癌芯片数据分析 miRNA-630 的表达情况,发现 miRNA-630 在鼻咽癌组织中的表达量明显高于正常组织,差异均有统计学意义($P < 0.001$, $P = 0.0165$),见图 2。采用 ROC 曲线评

价 miRNA-630 诊断鼻咽癌的灵敏度和特异度, GSE70970 和 GSE43329 两个芯片数据的结果显示 miRNA-630 对鼻咽癌的诊断具有一定价值, 曲线下面积(AUC)分别为 0.879 和 0.777($P<0.001$)。

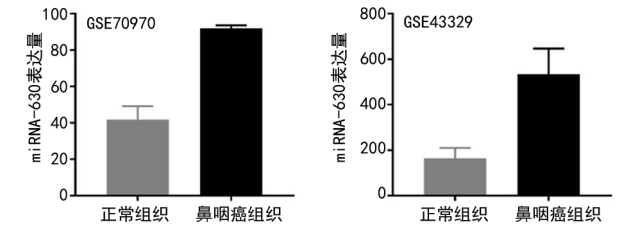


图 2 GEO 数据库中检测 miRNA-630 在鼻咽癌组织和正常组织中的表达

2.3 组织标本中 miRNA-630 表达量分析 为了验

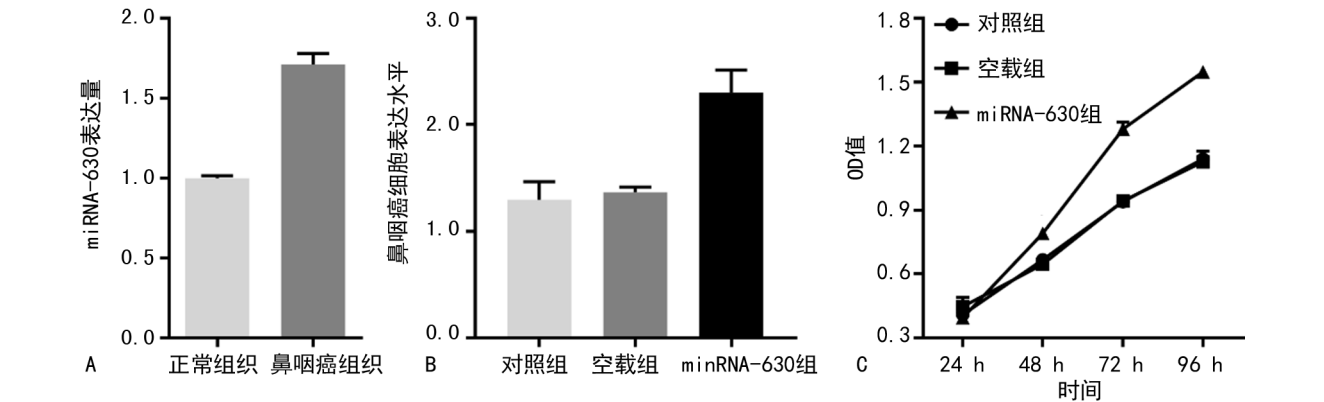


图 3 miRNA-630 在鼻咽癌组织和正常组织中的表达及对鼻咽癌细胞增殖的影响

表 1 miRNA-640、T、N 预测鼻咽癌患者总生存时间和疾病特异生存时间的 COX 回归分析								
指标	影响因素		单因素 COX 回归分析			多因素 COX 回归分析		
			P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
总生存时间	miRNA-630	高表达 低表达	0.001	2.274	1.415~3.652	0.001	2.263	1.408~3.638
	T	T3+T4 T1+T2	0.036	1.662	1.035~2.670	0.054	1.594	0.992~2.562
	N	N1+N2+N3 N0	0.055	1.985	0.984~4.002	0.070	1.917	0.949~3.875
疾病特异生存时间	miRNA-630	高表达 低表达	0.003	1.906	1.242~2.924	0.003	1.909	1.244~2.932
	T	T3+T4 T1+T2	0.010	1.748	1.141~2.679	0.026	1.627	1.061~2.495
	N	N1+N2+N3 N0	0.031	2.006	1.064~3.780	0.036	1.973	1.044~3.729

注: T1 为肿瘤局限于鼻咽; T2 为肿瘤侵犯鼻腔、口咽和咽旁间隙; T3 为肿瘤侵犯颅底和翼内肌; T4 为肿瘤侵犯颅神经、鼻窦/翼外肌及以外的咀嚼肌间隙和颅内; N0 为没有区域淋巴结受累; N1 为只有附近的少数淋巴结受到累及; N2 为介于 N1 和 N3 的状况之间; N3 为远处的和(或)更多的淋巴结受到累及

2.4 miRNA-630 对鼻咽癌患者预后情况的预测价值分析 利用 GSE70970 中的临床数据对 miRNA-630 的生存预测进行分析。ROC 曲线分析显示, miRNA-630 的表达对总生存率($AUC=0.6593$, $P<0.0001$)和疾病特异生存率($AUC=0.6071$, $P=0.0055$)均具有一定预测价值。此外, miRNA-630 的

证 miRNA-630 在鼻咽癌中的表达情况, 本研究使用 RT-qPCR 检测了正常组织和鼻咽癌组织中 miRNA-630 的表达, 结果显示, 鼻咽癌组织中 miRNA-630 的表达明显上调, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见图 3A。为研究 miRNA-630 的高表达是否对鼻咽癌细胞的生长有影响, 本研究仅加入磷酸盐缓冲液(对照组)、转染空载(空载组)和 miRNA-630(miRNA-630 组)到鼻咽癌细胞 CEN2 中, MTT 法测定其增殖情况。结果显示, miRNA-630 组的鼻咽癌细胞过表达, 见图 3B。分别在 24、48、72、96 h 测定其在 570 nm 时的光密度(OD)值, 结果显示, 过表达 miRNA-630 后, 鼻咽癌细胞增殖能力明显增强, 见图 3C。

高表达与较差的总生存率和疾病特异生存率显著相关, 总生存率的风险比(HR)为 2.256($P=0.005$), 疾病特异性生存率的 HR 为 1.930($P=0.002$)。GSE70970 中的临床数据显示, T(HR: 1.580, $P=0.0542$)和 N(HR: 1.977, $P=0.0508$)两个指标对总生存率的预后无预测价值, 对疾病特异生存率预后的预测价值(HR:

1.710, $P=0.0123$) 低于 miRNA-630 ($HR:2.20, P=0.0158$)。同时,单因素和多因素 COX 风险比例模型对 miRNA-630 是否可以作为鼻咽癌患者生存及预后的预测指标进行了分析,结果显示,无论是对总生存时间还是疾病特异生存时间的预测,miRNA-630 高表达的 HR 均高于 T 和 N,见表 1。

2.5 鼻咽癌中 miRNA-630 作用机制研究 为了预测 miRNA-630 在鼻咽癌中致癌的机制,本研究对 miRNA-630 的靶基因情况进行了分析,结果显示,有 15 个靶基因在鼻咽癌组织中显著下调,其中最显著的是 TP53INP2,并且同时在 6 个平台(miRWalk、Microt4、miRMap、miRNAmap、PITA、RNAhybrid、TargetsCan)中被预测为 miRNA-630 的靶基因。同时,在 GSE12452 中对 TP53INP 的表达进行分析,结果显示,GSE12452 在鼻咽癌组织中显著下调($P<0.05$),并且低表达可以预测鼻咽癌的发生($AUC=0.9935, P<0.0001$),见图 5A。为了验证 TP53INP2 在鼻咽癌中的表达情况,本研究采用 Western-blot 检测了正常组织和鼻咽癌组织中 TP53INP2 的表达,结果显示,鼻咽癌组织中 TP53INP2 的表达明显下调,见图 5B。同时,miRNA-630 组的 CNE2 细胞中 TP53INP2 的表达水平明显低于对照组和空载组,见图 5C。

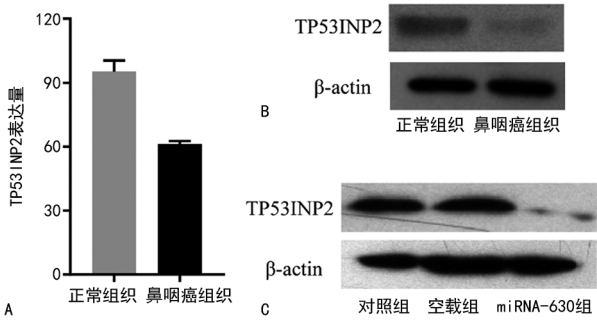


图 5 鼻咽癌中 TP53INP2 水平比较及 Western-blot 分析

3 讨论

miRNA 是一类长度很短、序列高度保守的单链非编码 RNA,主要通过作用于 mRNA 的 3'端非编码区来调控靶基因表达。miRNA 在多种癌症表达呈阳性,部分研究发现,miRNA-630 在多种癌症中异常表达,如结直肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、肝癌和胰腺癌等^[6-10]。且 miRNA-630 在胃癌患者中过度表达,并且与不良预后有关,可作为胃癌患者预后的预测因素^[11];miRNA-630 还能通过结合 KLF6 来促进上皮性卵巢癌的增殖和侵袭^[12];miRNA-630 在肾细胞癌中也表现为上调并与不良预后有关^[13-14]。说明 miRNA-630 可能在癌症发生发展中具有重要作用,可能具有一定的诊断和预后价值。而有关 miRNA-630 在鼻咽癌中的作用机制研究较少。

本研究利用两个独立的鼻咽癌芯片数据分析 miRNA-630 在鼻咽癌中的表达情况,发现 miRNA-630 在鼻咽癌组织中的表达明显高于其正常组织

($P<0.05$);同时,本研究对收集到的鼻咽癌组织和正常组织标本进行 RT-qPCR 实验,发现 miRNA-630 在鼻咽癌组织中明显升高,与芯片数据分析的结果一致。MTT 法检测结果显示,miRNA-630 的高表达显著促进鼻咽癌细胞的生长。

此外,本研究对 miRNA-630 表达量与鼻咽癌患者生存的关系进行了分析。结果显示,miRNA-630 的表达量对鼻咽癌患者的总生存时间及疾病特异生存时间均有一定的诊断价值,miRNA-630 表达水平增加,预示较差的总生存率和疾病特异生存率。以上结果说明,miRNA-630 对鼻咽癌患者的生存及预后有一定的预测作用,为了研究这种作用是否独立,本研究对 miRNA-630 表达量、T 和 N 进行了综合分析。T 和 N 是癌症预后诊断的重要因子,且有研究显示,N 与早期的鼻咽癌的发生密切相关^[3]。本研究结果显示,在预测总生存率和疾病特异生存率时,miRNA-630 高表达的 HR 均高于 T 和 N,T 和 N 对于鼻咽癌生存情况的预测价值均低于 miRNA-630,说明 miRNA-630 在鼻咽癌患者临床预后中的价值较高,miRNA-630 高表达的鼻咽癌患者可能具有更高的死亡风险和复发风险。此外,本研究结果显示,miRNA-630 直接靶向调控 TP53INP2,并且在鼻咽癌组织中 TP53INP2 显著下调。Western-blot 也显示,过表达 miRNA-630 后显著抑制 TP53INP2 的表达。有研究报道显示,TP53INP2 在黑色素瘤中过表达会显著抑制肿瘤细胞的生长和侵袭^[15],因此 miRNA-630 在鼻咽癌中可能通过直接靶向抑制 TP53INP2 来促进肿瘤发展。

综上所述,本研究通过生物信息学分析和实验验证,miRNA-630 在鼻咽癌组织中高表达,并且其表达量可以有效预测鼻咽癌的发生。miRNA-630 的高表达与不良预后显著相关,其表达量可以有效预测鼻咽癌患者的生存情况,可以作为鼻咽癌一个独立的预后因子和生物标记物,为鼻咽癌的治疗提供了新的靶点和策略。

参考文献

[1] CHEN W, HU G H. Biomarkers for enhancing the radio-sensitivity of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Biol Med, 2015, 12(1): 23-32.

[2] BRUCE J P, YIP K, BRATMAN S V, et al. Nasopharyngeal Cancer: Molecular Landscape[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(29): 3346-3355.

[3] LI S, HANG L, MA Y, et al. Distinctive microRNA expression in early stage nasopharyngeal carcinoma patients [J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(12): 2259-2268.

[4] SENGUPTA S, DEN BOON J A, CHEN I H, et al. Genome-wide expression profiling reveals EBV-associated inhibition of MHC class I expression in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Res, 2006, 66(16): 7999-8006.

[5] BRUCE J P, HUI A B, SHI W, et al. Identification of a microRNA signature associated with (下转第 3581 页)

- 2308.
 - [29] YU B, YE X, DU Q, et al. The Long Non-Coding RNA CRNDE Promotes Colorectal Carcinoma Progression by Competitively Binding miR-217 with TCF7L2 and Enhancing the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(6): 2489-2502.
 - [30] ZHU L, LIU Y, CHEN Q, et al. Long-Noncoding RNA Colorectal Neoplasia Differentially Expressed Gene as a Potential Target to Upregulate the Expression of IRX5 by miR-136-5P to Promote Oncogenic Properties in Hepatocellular Carcinoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(6): 2229-2248.
 - [31] ZHENG J, LIU X, WANG P, et al. CRNDE Promotes Malignant Progression of Glioma by Attenuating miR-384/PIWIL4/STAT3 Axis[J]. Mol Ther, 2016, 24(7): 1199-1215.
 - [32] ZHENG J, LI X D, WANG P, et al. CRNDE affects the malignant biological characteristics of human glioma stem cells by negatively regulating miR-186[J]. Oncotarget, 2015, 6(28): 25339-25355.
 - [33] DU D X, LIAN D B, AMIN B H, et al. Long non-coding RNA CRNDE is a novel tumor promoter by modulating PI3K/AKT signal pathways in human gastric cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(23): 5392-5398.
 - [34] JIANG H, WANG Y, AI M, et al. Long noncoding RNA CRNDE stabilized by hnRNPUL2 accelerates cell proliferation and migration in colorectal carcinoma via activating Ras/MAPK signaling pathways[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(6): e2862.
 - [35] SHAO K, SHI T, YANG Y, et al. Highly expressed lncRNA CRNDE promotes cell proliferation through Wnt/ β -catenin signaling in renal cell carcinoma[J]. Tumour Biol, 2016, 37(12): 15997-16004.
 - [36] TANG Q, ZHENG X, ZHANG J. Long non-coding RNA CRNDE promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation by regulating PI3K/Akt/ β -catenin signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 1187-1193.
 - [37] WANG Y, WANG Y, LI J, et al. CRNDE, a long-noncoding RNA, promotes glioma cell growth and invasion through mTOR signaling[J]. Cancer Letters, 2015, 367(2): 122-128.
 - [38] YANG H Y, HUANG C P, CAO M M, et al. Long non-coding RNA CRNDE may be associated with poor prognosis by promoting proliferation and inhibiting apoptosis of cervical cancer cells through targeting PI3K/AKT[J]. Neoplasia, 2018, 65(6): 872-880.
 - [39] LI Z, TANG Y, XING W, et al. LncRNA, CRNDE promotes osteosarcoma cell proliferation, invasion and migration by regulating Notch1 signaling and epithelial-mesenchymal transition[J]. Exp Mol Pathol, 2018, 104(1): 19-25.
- (收稿日期: 2019-04-18 修回日期: 2019-08-05)
-
- (上接第 3576 页)
- risk of distant metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(6): 4537-4550.
- [6] YE S B, ZHANG H, CAI T T, et al. Exosomal miR-24-3p impedes T-cell function by targeting FGF11 and serves as a potential prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma[J]. J Pathol, 2016, 240(3): 329-340.
 - [7] YANG Y, ISHAK G M, HANSE E A, et al. MiR-135 suppresses glycolysis and promotes pancreatic cancer cell adaptation to metabolic stress by targeting phosphofructokinase-1[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 809-813.
 - [8] LANGSCH S, BAUMGARTNER U, HAEMMIG S, et al. miR-29b Mediates NF- κ B Signaling in KRAS-Induced Non-Small Cell Lung Cancers[J]. Cancer Res, 2016, 76(14): 4160-4169.
 - [9] LULLA A R, SLIFKER M J, ZHOU Y, et al. miR-6883 Family miRNAs Target CDK4/6 to Induce G1 Phase Cell-Cycle Arrest in Colon Cancer Cells[J]. Cancer Res, 2017, 77(24): 6902-6913.
 - [10] CELIA-TERRASSA T, LIU D D, CHOUDHURY A, et al. Normal and cancerous mammary stem cells evade interferon-induced constraint through the miR-199a-LCOR axis[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(6): 711-723.
 - [11] CHU D, ZHAO Z, LI Y, et al. Increased microRNA-630 expression in gastric cancer is associated with poor overall survival[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90526.
 - [12] ZHANG S, ZHANG J Y, LU L J, et al. MiR-630 promotes epithelial ovarian cancer proliferation and invasion via targeting KLF6[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(20): 4542-4547.
 - [13] ZHAO J J, CHEN P J, DUAN R Q, et al. miR-630 functions as a tumor oncogene in renal cell carcinoma[J]. Arch Med Sci, 2016, 12(3): 473-478.
 - [14] ZHAO J J, CHEN P J, DUAN R Q, et al. Up-regulation of miR-630 in clear cell renal cell carcinoma is associated with lower overall survival[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(6): 3318-3323.
 - [15] BHATTACHARYA A, SCHMITZ U, RAATZ Y, et al. miR-638 promotes melanoma metastasis and protects melanoma cells from apoptosis and autophagy[J]. Oncotarget, 2015, 6(5): 2966-2980.
- (收稿日期: 2019-02-15 修回日期: 2019-06-20)