doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.05.008

基于 Wnt/β-catenin 信号通路探讨 miR-613 对宫颈癌 SiHa 细胞增殖、 迁移与侵袭的影响 *

刘 云] 马 立 2 赵佳楠 3 聂婵娟 4 张玮洪 5

(1河北省妇幼保健中心检验科 河北 石家庄 050031;2石家庄市妇幼保健院妇科 河北 石家庄 050031;

3 河北省优抚医院妇产科 河北 石家庄 050062;4 石家庄市妇幼保健院检查科 河北 石家庄 050031;

5河北省优抚医院老年病科 河北石家庄 050062)

摘要 目的:研究基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨微小 RNA(miR)-613 对宫颈癌 SiHa 细胞增殖、迁移与侵袭的影响。方法:体外 培养宫颈癌 SiHa 细胞和正常宫颈上皮细胞 H8,检测细胞中 miR-613 表达。根据转染 miR-613 mimic 浓度不同,将 SiHa 细胞分为 0 µmol/L 组,100 µmol/L 和 200 µmol/L 组。MTT 法检测细胞增殖情况,划痕实验检测细胞迁移能力,Transwell 实验检测细胞侵 袭能力。蛋白免疫印迹法检测 miR-613 表达对 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白 β -catenin、Vimentin、E-cadherin 和 MMP9 表达的影响。结果:宫颈癌 SiHa 细胞中 miR-613 表达水平均显著低于正常宫颈上皮细胞 H8,差异有统计学意义(P<0.05)。转染 miR-613 mimic 后,100 µmol/L、200 µmol/L 组 SiHa 细胞增殖,迁移,侵袭能力均明显下降,并且具有浓度依赖性(P<0.05)。免疫印迹结果,与 0 µmol/L、200 µmol/L 组的 SiHa 细胞增殖,迁移,侵袭能力均明显下降,并且具有浓度依赖性(P<0.05)。免疫印迹结果,与 0 µmol/L 组相比,100 µmol/L、200 µmol/L 备浓度组的 SiHa 细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白 β -catenin、Vimentin 和 MMP9 表达显著下调,E-cadherin 表达显著上调,并且具有浓度依赖性(P<0.05)。结论:miR-613 能通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制人宫颈癌细胞系 SiHa 细胞的增殖,迁移和侵袭。

关键词:宫颈癌;miR-613;增殖;迁移;侵袭;Wnt/β-catenin 信号通路 中图分类号:R-33;R737.33 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)05-837-05

Investigate the Effects of miR-613 on the Proliferation, Migration and Invasion of Cervical Cancer SiHa Cells Based on Wnt/β-catenin Signaling Pathway*

LIU Yun¹, MA Li², ZHAO Jia-nan³, NIE Chan-juan⁴, ZHANG Wei-hong⁵

(1 Department of Laboratory, Hebei Maternal and Child Health Care Center, Shijiazhuang, Hebei, 050031, China;

2 Department of Gynecology, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050031, China;

3 Department of Obstetrics and Gynecology, Hebei Special Care Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050062, China;

4 Department of Clinical Laboratory, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050031, China

5 Department of Geriatrics, Hebei Special Care Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050062, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of microRNA (miR)-613 on the proliferation, migration and invasion of cervical cancer SiHa cells based on the Wnt/ β -catenin signaling pathway. **Methods:** Cervical cancer SiHa cells and normal cervical epithelial cells H8 were cultured in vitro, and the expression of miR-613 in the cells was detected. According to the different concentrations of transfected miR-613 mimic, SiHa cells were divided into 0 µmol/L group, 100 µmol/L and 200 µmol/L group. Cell proliferation was detected by MTT assay, cell migration ability was detected by scratch assay, and cell invasion ability was detected by Transwell assay. Western blotting was used to detect the effects of miR-613 expression on the expression of Wnt/ β -catenin signaling pathway proteins β -catenin, Vimentin, E-cadherin and MMP9. **Results:** The expression level of miR-613 in human cervical cancer cells SiHa was significantly lower than that in normal cervical epithelial cells H8, and the difference was statistically significant (*P*<0.05). After transfection of miR-613 mimic, the expression levels of miR-613 of SiHa cells in the 100 µmol/L and 200 µmol/L concentration groups were significantly up-regulated, and it was concentration-dependent(*P*<0.05). Compared with the 0 µmol/L group, the SiHa cells in the 100 µmol/L and 200 µmol/L concentration groups had significantly lower proliferation, migration and invasion abilities, and it was concentration-dependent (*P*<0.05). Western blot results showed that compared with the 0 µmol/L group, the expressions of Wnt/ β -catenin signaling pathway proteins β -catenin, Vimentin and MMP9 were significantly down-regulated, and the expression of E-cadherin was significantly up-regulated in SiHa cells in the 100 µmol/L and 200 µmol/L concentration groups, and they were concentration-dependent (*P*<0.05). **Conclusion:** miR-613 can inhibit the proliferation, migration and invasion of human cervical cancer cell line SiHa cells by inhibiting the

作者简介:刘云(1986-),女,本科,主管检验师,从事妇科检验方向的研究,E-mail: yunyunl1986@163.com (收稿日期:2021-07-27 接受日期:2021-08-23)

^{*}基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(ZD20160055)

• 838 •

Wnt/β-catenin signaling pathway.

Key words: Cervical cancer, miR-613; Proliferation; Migration; Invasion; Wnt/β-catenin signaling pathway Chinese Library Classification(CLC): R-33; R737.33 Document code: A Article ID: 1673-6273(2022)05-837-05

前言

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤,全世界每年新发病例约57万例,死亡例数30万例^[1]。目前宫颈癌的治疗方式主要包括手术及放化疗等,特别是靶向药物和免疫检查点抑制剂的临床应用,取得良好的临床治疗疗效及预后^[2]。但仍有部分宫颈癌患者存在着治疗抵抗或不敏感的现象^[3]。深入研究宫颈癌的发病机制,对宫颈癌的诊断和治疗意义重大。微小 RNA(microR-NA,miR)是长度为18~23个核苷酸的 RNA 分子,与人类个体发育、免疫及肿瘤等多种疾病的发生发展密切相关^[4]。miR-613 是一种具有肿瘤抑制功能的微小 RNA。研究发现,在胃癌及乳腺癌等恶性肿瘤中 miR-613 表达存在异常下调的现象,导致其下游靶基因 6-磷酸果糖 -2-激酶的表达升高,促进肿瘤细胞代谢,导致恶性肿瘤的进展^[56]。本研究通过在人宫颈癌 SiHa 细胞中转染 miR-613,观察 miR-613 表达对 SiHa 细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响及作用的潜在机制,为寻找宫颈癌潜在治疗靶点提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要仪器、试剂及材料

SiHa 细胞和 H8 细胞购自中科院上海细胞库。DMEM 培 养基、10%胎牛血清购自美国 Gibico 公司。兔单克隆 β-catenin 抗体(货号 8840)、兔单克隆 Vimentin 抗体(货号 5741)、兔抗人 MMP9 抗体 (货号 13667)、兔单克隆 E-cadherin 抗体 (货号 14472)、兔抗人 β-actin 抗体(货号 3700)购自美国 CST 公司。蛋 白 Marker、Trizol 试剂、OptiMEM 培养基、ECL 发光试剂、RIPA 细胞裂解液购自北京索莱宝科技公司。MTT 细胞增殖检测试 剂盒购自美国 Promega 公司。实时荧光定量 PCR 试剂及反转 录试剂购自日本 TaKaRa 公司。Transwell 小室购自美国 Corning 公司。基质胶购自美国 BD 公司。引物、miR-613 mimic 由深 圳华大基因股份有限公司设计合成。转染试剂 Lipofectamine 3000 购自美国 Invitrogen 公司。Narodrop2000 分光光度计购自 美国赛默飞公司。ABI7500 荧光定量 PCR 仪器购自美国赛默 飞公司。BX53M 显微镜购自日本奥林巴斯株式会社。

1.2 细胞培养传代和 miR-613 mimic 转染

细胞培养:SiHa 细胞和 H8 细胞置入含 10%胎牛血清的 DMEM培养基培养。培养条件为湿度 95%、温度 37℃、5% CO₂。 传代:细胞融合度达 80~90%,且处于对数生长期的细胞进行 传代,以 1:4 比例进行传代。SiHa 细胞 miR-613 mimic 转染:将 1× 10⁶ 个 SiHa 细胞接种于 6 板孔,细胞融合度达 50%~60% 时,将不同浓度(0、100 和 200 μmol/L)的 miR-613 mimic 及脂 质体 Lipofectamine 3000 加入培养基,充分混合均匀,室温静置 15 min,加入 6 板孔中摇匀后,细胞培养箱孵育 6h 后换液,培 养 48 h 用于后续实验。

1.3 实时荧光定量 PCR 法检测 miR-613 表达

采用 Trizol 法提取 SiHa 细胞和 H8 细胞中总 RNA, Naro-

drop2000 测定 RNA 浓度和纯度,OD₂₆₀/OD₂₈₀ 值 =1.8~2.1。取 500 mg 的 RNA,进行反转录合成 cDNA。使用 ABI7500 荧光定 量 PCR 仪测定 miR-613 和 U6 的表达。miR-613 上游引物为 5'-GGGCTTTATTGGTTGATTTC-3',下游引物为 5'-GGAA-GAACACCATGTGAGA-3';U6 上游引物为 5'-CATG-TACGTTGCTATCCAGGC-3',下游引物为 5'-CTCCTTAATGT-CACGCACGAT-3'。总体系 10 μ L, cDNA 模板 1 μ L, 上下游引 物各 1 μ L, Master Mix 10 μ L, ddH₂O 7 μ L。反应条件:95℃预变 性 2 min,95℃ 变性 30 s,75℃退火 10 s,60℃延伸 15 s,共 40 个循环。用 2^{*4 CT}法表述结果。

1.4 MTT 法检测 miR-613 对 SiHa 细胞增殖的影响

根据转染 miR-613 浓度不同分为 0 μmol/L 组、100 μmol/L 组、200 μmol/L 组三个组。0.25%胰酶消化各组 SiHa 细胞,调整 细胞浓度为 1× 10⁴/mL,在 96 孔板中每孔各加入 100 μL 悬液,同时设三个复孔,待细胞贴壁后在 24 h、48 h 及 72 h 向各组细 胞加入 20 μL 的 MTT 试剂,4 h 后应用酶标仪检测各孔 OD450 值。

1.5 划痕实验检测 miR-613 对 SiHa 细胞迁移能力的影响

6 孔板中待 SiHa 细胞生长融合度达 80%,处于对数生长 期,用 200 μL 枪头比着灭菌直尺垂直划线,然后用 PBS 磷酸 盐缓冲液洗涤细胞三次,将漂浮细胞洗掉,加无血清 DMEM 培 养液,培养 24 h 后,显微镜下拍摄划痕宽度照片,每孔取 3 个 视野,测量划痕宽度并取平均值。

1.6 Transwell 实验检测 miR-613 对 SiHa 细胞侵袭能力的影响

将基质胶用无血清 DMEM 培养基以 1:8 的比例稀释,将 稀释液 50 μL 加入 Transwell 小室上室,静置 30 min 后,向下 室加 750 μL 含 20%胎牛血清的 DMEM 培养基,同时上室中加 200 μL 密度 1× 10⁵/mL 的各组 SiHa 细胞悬液。细胞培养箱中 培养 24 h 后,甲醇固定,PBS 洗涤三次后,0.3%结晶紫染色 15 min,PBS 洗涤三次后,棉球擦去上表面细胞,镜下观察下室 面细胞。每孔随机取 3 个视野,计数细胞并取平均值。

1.7 免疫印迹法检测 miR-613 对 Wnt/β-catenin 信号通路蛋白 β-catenin、Vimentin、E-cadherin 和 MMP9 表达的影响

用含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液裂解各组细胞。通过 BCA 方法对总蛋白进行定量。将等量的蛋白质(30 μg)上样,然 后进行 SDS-PAGE 电泳,恒压 80V,然后将蛋白转移到 PVDF 膜上,5%脱脂奶粉封闭 2 h,将膜与一抗在 4℃下孵育过夜, β-catenin 抗体 (稀释比 1:1000)、Vimentin 抗体 (稀释比 1: 2000)、MMP9 抗体(稀释比 1:2000)、E-cadherin 抗体(稀释比 1: 1000)、β-actin 抗体(稀释比 1:3000)。用 PBST 洗涤三次后,将 膜与二抗在室温下孵育 1 小时,并通过化学发光检测系统 (Bio-Rad)曝光。用 Image J 软件进行灰度分析并计算目的蛋白 的相对于内参 β-actin 的表达水平。

1.8 统计学方法

用 SPSS 21.0 软件进行分析数据。经 Shapiro-Wilktest 正态 性检验符合正态性分布的计量数据均以均数±标准差表示,两

组间比较用 t 检验,三组间比较采用单因素方差分析及 SNK-Q 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

实时荧光定量 PCR 结果表明,相对于正常宫颈上皮细胞

在 SiHa 细胞中转染不同浓度 miR-613 mimic 48 h 后,细胞内 miR-613 表达明显增加(P<0.05),且随着 miR-613 转染浓

与 0 µmol/L 组相比, 100 µmol/L、200 µmol/L 组的 SiHa 细

度增加,miR-613的相对表达水平明显增高(P<0.05)。见图1。

胞增殖能力均显著减弱,差异具有统计学意义(P<0.05);并

H8, 宫颈癌 SiHa 细胞 miR-613 表达水平显著较低(1.74± 0.35

vs 0.62± 0.14),差异具有统计学意义(t=6.644,P=0.000)。

2.1 SiHa 细胞和 H8 细胞中 miR-613 表达比较

2.2 转染后 SiHa 细胞中 miR-613 的表达

2.3 转染 miR-613 后对 SiHa 细胞增殖的影响

2 结果

且miR-613 对 SiHa 细胞增殖能力的抑制具有浓度依赖性,见表1。

⁶ ¹⁰⁰ μmol/L ¹⁰⁰ μmol/L ²⁰⁰ μmol/L ²⁰⁰ μmol/L ²⁰⁰ μmol/L ²⁰⁰ μmol/L ²⁰⁰ μmol/L ²⁰⁰ μmol/L

Note: compared with 0 μmol/L group, ^aP<0.05. Compared with 100 μmol/L group, ^bP<0.05.

表1 转染不同浓度 miR-613 后在不同时间点对 SiHa 细胞增殖的影响($x \pm s$, OD₄₅₀)

Table 1 The effect of different concentrations on the proliferation of SiHa cells in different time after transfection of miR-613 ($\bar{x}\pm s$, OD₄₅₀)

Groups	24 h	48 h	72 h
0 μmol/L	0.64± 0.13	1.35± 0.37	1.96± 0.41
100 µmol/L	0.47± 0.11*	0.89± 0.28*	1.23± 0.38*
200 µmol/L	0.36± 0.09*#	0.53± 0.27* [#]	0.75± 0.35* [#]
F	8.051	8.792	13.201
Р	0.006	0.004	0.001

Note: compared with 0 µmol/L group, *P<0.05. Compared with 100 µmol/L group, #P<0.05.

2.4 转染 miR-613 后对 SiHa 细胞迁移能力的影响

划痕实验结果,转染 miR-613 后 24 h,0 µmol/L 组、 100µmol/L、200µmol/L 组 SiHa 细胞划痕宽度分别为(5.02± 1.05)mm、(12.27±2.36)mm、(17.30±2.67)mm。相比于 0 μmol/L组,100 μmol/L、200 μmol/L组SiHa细胞迁移能力明显 减弱,差异具有统计学意义(F=45.821, P=0.000)。见图 2。



图 2 转染 miR-613 后对 SiHa 细胞迁移能力的影响 Fig.2 The effect of transfection of miR-613 on the migration ability of SiHa cells

2.5 转染 miR-613 后对 SiHa 细胞侵袭能力的影响

Transwell 实验结果,转染 miR-613 后 24 h,0 μmol/L 组、 100 μmol/L、200 μmol/L 组跨膜细胞数分别为(115.10± 21.44) 个、(66.22± 17.69)个、(33.14± 11.24)个。相比于 0 μmol/L 组, 100 μmol/L、200μmol/L 组 SiHa 细胞侵袭能力明显减弱,差异 具有统计学意义(F=28.371, P=0.000)。见图 3。



图 3 转染 miR-613 后对 SiHa 细胞侵袭能力的影响 Fig.3 Effect of transfection of miR-613 on the invasive ability of SiHa cells

 2.6 miR-613 转染 SiHa 细胞对 Wnt/β-catenin 信号通路蛋白表 达的影响

免疫印迹法检测转染不同浓度 miR-613 (0、100、200 μmol/L) 至 SiHa 细胞后 β-catenin、Vimentin、E-cadherin 和 MMP9 表达,结果相比于 0 μmol/L 组,转染 100、200 μmol/L miR-613 后 SiHa 细胞 β-catenin、Vimentin 和 MMP9 表达显著 下调,E-cadherin 表达显著上调,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2,图4。

表 2 miR-613 转染 SiHa 细胞后对 Wnt/β-catenin 信号通路蛋白表达影响	
Table 2 Effects of miR-613 on Wnt/β-catenin signaling pathway protein expression after transfection of SiHa cell	ls

	•			
Groups	β-catenin	Vimentin	E-cadherin	MMP9
0 μmol/L	1.22± 0.21	1.33± 0.27	0.87± 0.15	1.15± 0.23
100 µmol/L	0.74± 0.15*	0.85± 0.15*	1.46± 0.32*	0.84± 0.12*
200 µmol/L	0.36± 0.13*#	0.41± 0.10*#	1.91± 0.44*#	0.66± 0.13*#
F	33.371	30.132	12.812	10.941
Р	0.000	0.000	0.007	0.002

Note: compared with 0 μmol/L group, *P<0.05. Compared with 100 μmol/L group, *P<0.05.





Fig.4 The effect of miR-631 on the protein expression of β -catenin, Vimentin, E-cadherin and MMP9 after transfection of SiHa cells

3 讨论

宫颈癌是世界范围内女性第三常见的恶性肿瘤,发展中国 家较为常见。宫颈癌起源于子宫颈内膜上皮细胞中,癌前病变 的起始处多位于宫颈管内外的转化区^[7]。宫颈癌晚期患者多已 经发生转移,手术难以彻底切除病灶,且目前尚无有效的化疗 药物治疗,患者远期生存预后较差^[8-10]。故深入研究宫颈癌发生 发展的机制,寻找新的诊断治疗靶点,提高患者的远期预后,是 目前的研究重点。微小 RNA 是细胞内无蛋白编码功能的,具有 较高保守度的 RNA 分子,参与包括发育、衰老、凋亡及代谢等 生理病理过程^[11-13]。大量研究表明,微小 RNA 在乳腺癌^[14]、肝细 胞肝癌^[15]及非小细胞肺癌^[16]等恶性肿瘤中均发挥重要的肿瘤促 进或抑制作用,其通过调控下游癌基因或抑癌基因的表达,影 响肿瘤的发生发展。

miR-613 是新发现的具有肿瘤抑制功能的微小 RNA,在胃 癌^[5]、卵巢癌^[17]等恶性肿瘤中表达降低,激活下游癌基因如 6-磷酸果糖 -2-激酶,促进肿瘤的侵袭和转移。目前宫颈癌中 miR-613 表达及机制研究报道较少。本研究发现,在人宫颈癌 细胞 SiHa miR-613 的表达明显低于正常宫颈上皮细胞 H8,提 示宫颈癌中 miR-613 表达下调。目前其表达下调的机制尚不清 楚。研究发现,miR-613 的表达受上游长链非编码 RNA LINC00152 的表达调控,肿瘤中 LINC00152 能作为分子海绵, 结合并抑制 miR-613 的表达,进而促进肿瘤进展^[18]。为研究 SiHa 细胞中 miR-613 的生物学功能,本研究利用脂质体转染 法向 SiHa 细胞转染 miR-631 mimic 以过表达 miR-631 后,结 果 miR-631 能够抑制 SiHa 细胞的增殖能力,且其抑制能力具 有浓度依赖性。既往研究发现,miR-631 能够通过负向调节磷 脂酰肌醇 3 激酶 /AKT 信号通路,抑制肿瘤细胞的增殖相关基 因的表达^[19]。亦有学者发现,miR-631 通过靶向抑制鞘氨醇激酶 1 的表达,抑制肿瘤细胞的恶性增殖,进而抑制肿瘤的恶性进 展^[20]。本研究中,过表达 miR-613 后可显著抑制 SiHa 细胞的迁 移和侵袭能力,且具有浓度依赖性。既往研究亦证实,miR-613 能够通过结合癌基因 c-met 的启动子区域,促进 c-met 的转录, c-met 蛋白表达增加促进肿瘤细胞上皮间质转化,促进肿瘤细 胞的迁移和侵袭能力^[21]。此外,有研究发现,肿瘤中 miR-613 的 表达降低能促进基质金属蛋白酶 9 的表达,进而促进肿瘤细胞 与细胞外基质的解离,导致肿瘤的迁移和侵袭能力增强^[20]。

肿瘤的浸润和远处转移是恶性肿瘤的基本特征[23-25]。研究 表明,肿瘤细胞迁移和侵袭能力的增强与 Wnt/β-catenin 信号 通路的激活密切相关^[26]。因此,miR-631可能是通过调控 Wnt/β-catenin 信号通路,发挥抑制 SiHa 细胞迁移和侵袭的作 用。为验证该假说,本研究利用免疫印迹法检测 miR-631 过表 达后 Wnt/β-catenin 信号通路蛋白 β-catenin、Vimentin、E-cadherin 和 MMP9 变化情况,结果过表达 miR-613 后 SiHa 细胞 β-catenin、Vimentin 和 MMP9 表达显著下调, E-cadherin 表达 显著上调。结果提示 miR-613 过表达能够抑制 SiHa 细胞 Wnt/β-catenin 信号通路的激活。Vimentin 又称波形蛋白,是细 胞间质性标志物^[27],E-cadherin 是上皮性标志物^[28],β-catenin 是 参与调控上皮间质转化的重要上游因子[29]。本研究中,在过表 达miR-613后 Vimentin 表达下调,而 E-cadherin 表达上调,提 示肿瘤细胞发生间质 - 上皮转化,导致肿瘤细胞的迁移和侵袭 能力减弱。既往有学者发现,miR-631的表达下调能够导致其 靶蛋白转凝胶蛋白2表达上调,转凝胶蛋白2诱导肿瘤细胞发 生上皮间质转化,导致间质性标志物如 Vimentin、N-钙黏素表 达升高,而 E-cadherin 表达降低,促进肿瘤的迁移和侵袭^{30]}。有 学者在临床研究中发现,肿瘤中miR-613的低表达与肿瘤患者 较高的临床分期及肿瘤转移等临床病理特征相关,是肿瘤患者 不良生存预后重要肿瘤标志物¹⁶。因此,miR-451a在胰腺癌中 的具体作用机制及临床诊断和治疗意义有待深入研究。

综上所述,miR-613 可通过抑制 Wnt/β-catenin 信号通路的 激活,抑制宫颈癌 SiHa 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。但本研 究尚存在不足之处,一方面,本研究未进行体内研究,miR-631 对 对宫颈癌的抑癌功能尚需进一步研究。另一方面,miR-631 对 Wnt/β-catenin 信号通路的具体作用靶点尚不清楚,值得深入 探索。

参考文献(References)

- Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer [J]. Lancet, 2019, 393(10167): 169-182
- [2] 范典,郑博豪,周圣涛. 宫颈癌靶向治疗和免疫治疗研究进展[J]. 中 国肿瘤临床, 2020, 47(21): 1100-1107
- [3] 程凯,石宇,刘冬莲,等. PD-1/PD-L1 抑制剂在妇科肿瘤的研究进展
 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(10): 903-908
- [4] Sumathipala M, Weiss ST. Predicting miRNA-based disease-disease relationships through network diffusion on multi-omics biological da-

ta[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8705-8711

- [5] Liu H, Chen K, Wang L, et al. miR-613 inhibits Warburg effect in gastric cancer by targeting PFKFB2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 515(1): 37-43
- [6] Liu C, Jiang Y, Han B. miR-613 Suppresses Chemoresistance and Stemness in Triple-Negative Breast Cancer by Targeting FAM83A[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12(4): 12623-12633
- [7] 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
- [8] Liu Y, An Q, Zhao X. A pan-HER-targeted approach for recurrent or late-stage cervical cancer therapy: mechanisms, recent advances, and clinical prospects [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24 (8): 4123-4131
- [9] 唐晓红,周自纯,伊富芳.甲磺酸阿帕替尼对晚期宫颈癌患者预后的影响研究[J].癌症进展,2021,19(2):189-193
- [10] Marquina G, Manzano A, Casado A. Targeted Agents in Cervical Cancer: Beyond Bevacizumab[J]. Curr Oncol Rep, 2018, 20(5): 40
- [11] 朱争艳, 郭静秋, 陈雪梅, 等. miR-142 通过靶向 HMGB1 对宫颈癌 细胞生物学行为影响的实验研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21 (18): 3406-3412
- [12] Chen B, Xu P, Wang J, et al. The role of MiRNA in polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Gene, 2019, 706(5): 91-96
- [13] Swarbrick S, Wragg N, Ghosh S, et al. Systematic Review of miRNA as Biomarkers in Alzheimer's Disease[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(9): 6156-6167
- [14] Sabit H, Cevik E, Tombuloglu H, et al. Triple negative breast cancer in the era of miRNA [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157 (5): 103196-103207
- [15] Thakral S, Ghoshal K. miR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as miRNA mimic and antimir[J]. Curr Gene Ther, 2015, 15(2): 142-150
- [16] Hong W, Xue M, Jiang J, et al. Circular RNA circ-CPA4/ let-7 miR-NA/PD-L1 axis regulates cell growth, stemness, drug resistance and immune evasion in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 149-155
- [17] You Q, Shi HY, Gong CF, et al. Long non-coding RNA DLX6-AS1 acts as an oncogene by targeting miR-613 in ovarian cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(16): 8243-8251
- [18] Zheng X, Dong S, Sun L, et al. LncRNA LINC00152 Promotes Laryngeal Cancer Progression by Sponging MiR-613 [J]. Open Med (Wars), 2020, 15(9): 240-248
- [19] Yan Z, Yin H, Lin G. CircDDX42 Accelerates the Development of Pancreatic Cancer via miR-613/ID4/PI3K/AKT Axis[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(6): 10945-10957
- [20] 余丹扬,梁宗文,徐超逸,等.miR-631 的表达与卵巢上皮性癌预后的关系[J]. 温州医科大学学报, 2019, 49(10): 712-717
- [21] Yang G, Fu Y, Lu X, et al. LncRNA HOTAIR/miR-613/c-met axis modulated epithelial-mesenchymal transition of retinoblastoma cells [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(10): 5083-5096
- [22] Wang JX, Yang Y, Li K. Long noncoding RNA DANCR aggravates retinoblastoma through miR-34c and miR-613 by targeting MMP-9
 [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(10): 6986-6995 (下转第 871 页)

stand today?[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(4): 165489

- [20] Merkle S, Frantz S, Schön MP, et al. A role for caspase-1 in heart failure[J]. Circ Res, 2007, 100(5): 645-53
- [21] Napoli C, Benincasa G, Donatelli F, et al. Precision medicine in distinct heart failure phenotypes: Focus on clinical epigenetics [J]. Am Heart J, 2020, 224(6): 113-128
- [22] Nishimura M, Bhatia H, Ma J, et al. The Impact of Substance Abuse on Heart Failure Hospitalizations [J]. Am J Med, 2020, 133 (2): 207-213
- [23] Paolillo S, Scardovi A B, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation[J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 27(2): 27-34
- [24] Teerlink J R, Diaz R, Felker G M, et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(11): 2160-2171
- [25] Yurista S R, Matsuura T R, Silljé H H W, et al. Ketone Ester Treatment Improves Cardiac Function and Reduces Pathologic Remodeling in Preclinical Models of Heart Failure [J]. Circ Heart Fail, 2021, 14(1): e007684
- [26] Zhang Y, Wang Y, Ke B, et al. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure[J]. Transl Res, 2021, 228(5): 109-125
- [27] Li Y, Feng D, Wang Z, Zhao Y, et al. Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(11): 2284-2299

- [28] Akodad M, Schurtz G, Adda J, et al. Management of valvulopathies with acute severe heart failure and cardiogenic shock[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2019, 112(12): 773-780
- [29] Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, et al. Association of Mutations Contributing to Clonal Hematopoiesis With Prognosis in Chronic Ischemic Heart Failure[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(1): 25-33
- [30] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(7): 2672-2680
- [31] Bain CR, Ziemann M, Kaspi A, et al. DNA methylation patterns from peripheral blood separate coronary artery disease patients with and without heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(5): 2468-2478
- [32] Elgendy I Y, Mahtta D, Pepine C J. Medical Therapy for Heart Failure Caused by Ischemic Heart Disease [J]. Circ Res, 2019, 124(11): 1520-1535
- [33] Frangogiannis N G. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure[J]. Circ Res, 2019, 125(1): 117-146
- [34] Heyse A, Manhaeghe L, Mahieu E, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure and end-stage renal insufficiency [J]. ESC Heart Fail, 2019, 6 (6): 1331-1333
- [35] Seferovic P M, Ponikowski P, Anker S D, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(10): 1169-1186

(上接第 841 页)

- [23] Eble JA, Niland S. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2019, 36(3): 171-198
- [24] Petri BJ, Klinge CM. Regulation of breast cancer metastasis signaling by miRNAs[J]. Cancer Metastasis Rev, 2020, 39(3): 837-886
- [25] Meškytė EM, Keskas S, Ciribilli Y. MYC as a Multifaceted Regulator of Tumor Microenvironment Leading to Metastasis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7710
- [26] Tang Q, Chen J, Di Z, et al. TM4SF1 promotes EMT and cancer stemness via the Wnt/β-catenin/SOX2 pathway in colorectal cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 232-241
- [27] Ramos I, Stamatakis K, Oeste CL, et al. Vimentin as a Multifaceted Player and Potential Therapeutic Target in Viral Infections [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4675
- [28] Corso G, Figueiredo J, De Angelis SP, et al. E-cadherin deregulation in breast cancer[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(11): 5930-5936
- [29] Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/β-catenin signaling pathway in cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 165
- [30] Huang Y, Zhang H, Wang L, et al. MiR-613 inhibits the proliferation, migration, and invasion of papillary thyroid carcinoma cells by directly targeting TAGLN2[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 494503