



·论著·

## miR-497-5p 靶向叉头蛋白4基因对星形胶质细胞瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响

潘轲, 向春晖, 周龙, 汪逵, 王国堰

恩施土家族苗族自治州中心医院 神经外科, 湖北 恩施 445000

**摘要:**目的 探讨miR-497-5p靶向叉头蛋白4(FOXP4)基因对星形胶质细胞瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响。方法 采用qRT-PCR和Western blotting检测星形胶质瘤细胞(U87、U251和BT325)和正常星形胶质细胞HA1800中miR-497-5p和FOXP4的表达。采用MTT法和Transwell实验分析过表达miR-497-5p或沉默FOXP4对U251细胞增殖、迁移和侵袭的影响。双荧光素酶报告基因实验和Western blotting分析miR-497-5p和FOXP4靶向调控的关系。结果 3种星形胶质细胞瘤细胞中miR-497-5p的表达水平较HA1800细胞降低( $P<0.05$ ), FOXP4的表达水平较HA1800细胞升高( $P<0.05$ )。过表达miR-497-5p后U251细胞增殖、迁移和侵袭(均 $P<0.05$ )能力降低。沉默FOXP4后U251细胞增殖、迁移和侵袭(均 $P<0.05$ )能力降低。miR-497-5p靶向负性调控FOXP4表达。过表达FOXP4可部分逆转miR-497-5p对U251细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用。结论 miR-497-5p靶向下调FOXP4表达抑制星形胶质细胞瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(5): 419-424.]

**关键词:**星形胶质细胞瘤; miR-497-5p; FOXP4; 增殖; 迁移; 侵袭

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.05.002

## Effect of miR-497-5p targeting the FOXP4 gene on the proliferation, migration, and invasion of astrocytoma cells

PAN Ke, XIANG Chun-Hui, ZHOU Long, WANG Wei, WANG Guo-Yan

Department of Neurosurgery, Enshi Tujia and Miao National Center Hospital, Enshi, Hubei 445000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of miR-497-5p targeting the FOXP4 gene on the proliferation, migration, and invasion of astrocytoma cells. **Methods** Quantitative real-time PCR and Western blotting were used to measure the expression of miR-497-5p and FOXP4 in astrocytoma cell lines (U87, U251, and BT325) and normal astrocyte cell line (HA1800). MTT assay and Transwell assay were used to analyze the effect of miR-497-5p overexpression or FOXP4 silencing on the proliferation, migration, and invasion of U251 cells. Dual luciferase reporter gene assay and Western blotting were used to investigate the targeted regulatory relationship between miR-497-5p and FOXP4. **Results** The expression level of miR-497-5p in the three astrocytoma cell lines was significantly lower than that in HA1800 cells ( $P<0.05$ ), while the expression level of FOXP4 in the three astrocytoma cell lines was significantly higher than that in HA1800 cells ( $P<0.05$ ). There were significant reductions in the proliferation, migration, and invasion abilities of U251 cells after miR-497-5p overexpression (all  $P<0.05$ ), and there were also significant reductions after FOXP4 silencing (all  $P<0.05$ ). MiR-497-5p targeted and negatively regulated the expression of FOXP4. FOXP4 overexpression partially reversed the inhibitory effect of miR-497-5p on the proliferation, migration, and invasion of U251 cells. **Conclusions** MiR-497-5p inhibits the proliferation, migration, and invasion of astrocytoma cells by downregulating the expression of FOXP4.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(5): 419-424.]

**Keywords:** astrocytoma; miR-497-5p; FOXP4; proliferation; migration; invasion

星形胶质细胞瘤是成年人最常见且最致命的原发性脑肿瘤<sup>[1]</sup>。根据2016年世界卫生组织肿瘤分类,星形细胞瘤分为4级,其中恶性程度最高的是胶质母细胞瘤,其呈弥漫性浸润和快速生长,占有脑肿瘤的52%。近年来,尽管在手术治疗和化疗方面取得了进展,但患者的预后仍然较差,平均存活时间仅14个月<sup>[2]</sup>。因此,深入了解星形胶质细胞瘤的发病和侵袭转移机制对星形细胞瘤患者的精准治疗具有重大意义。

miRNA主要通过与其靶基因mRNA的3'UTR部分结合在转录后水平调控基因表达,miRNA失调与星形胶质细胞瘤的进展密切相关<sup>[3]</sup>。研究发现黑色瘤组织中miR-497-5p表达下调,恢复其表达能够抑制瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,诱导细胞凋亡<sup>[4]</sup>。在非小细胞肺癌中miR-497-5p通过靶向FGF2抑制非小细胞肺癌的增殖和侵袭<sup>[5]</sup>。然而,目前miR-497-5p对星形胶质细胞瘤是否具有抑癌功能并不清楚。TargetScan在线预测发现FOXP4是miR-497-5p潜在的靶基因。叉头蛋白4(forkhead protein 4, FOXP4)是一种新型的叉头转录因子,隶属于FOXP家族,在调节多种人类肿瘤的发生、生长和转移方面发挥重要作用。FOXP4在乳腺癌中表达上调,过表达FOXP4促进乳腺癌细胞的增殖、迁移侵袭和上皮-间质转化,沉默FOXP4则发挥相反的作用<sup>[6]</sup>。FOXP4表达与肝癌患者肿瘤大小、TNM分期及淋巴结转移密切相关,FOXP4在肝癌中发挥肿瘤启动子功能<sup>[7]</sup>。此外,miR-138<sup>[8]</sup>等多种miRNA通过靶向FOXP4参与调控恶性肿瘤的发生发展,提示FOXP4是恶性肿瘤的潜在治疗靶点。因此,本研究旨在探讨miR-497-5p靶向对星形胶质细胞瘤细胞恶性生物学行为的影响,以期临床星形胶质细胞瘤的治疗开辟新的途径。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

收集2010年1月—2014年7月恩施土家族苗族自治州中心医院收治的星形胶质细胞瘤患者肿瘤组织44例。其中,男性20例,女性24例;平均(42.1±5.2)岁;所有患者术前未行放化疗治疗,且所有组织标本均经病理学确诊。收集同期在我院因颅脑外伤行减压术患者正常脑组织标本44例作为对照。其中,男性21例,女性23例;平均(44.1±4.2)岁。组织标本均保存于-80℃冰箱。

### 1.2 细胞培养

正常星形胶质细胞HA1800和星形胶质细胞瘤细胞U87、U251、BT325购于美国ATCC。采用含10%胎牛血清的DMEM培养基在37℃、含5%二氧化碳CO<sub>2</sub>的细胞培养箱分别进行培养。

### 1.3 细胞转染

将2×10<sup>5</sup>个对数生长期U251细胞接种于6孔板,利用Lipofectamine™ 2000(货号11668-027 4, Invitrogen)将

miR-con、miR-497-5p mimics、si-con、si-FOXP4、miR-497-5p mimics与pcDNA-FOXP4、miR-497-5p mimics与pcDNA分别转染至融合度为60%的U251细胞,依次标记为miR-con组、miR-497-5p mimics组、si-con组、si-FOXP4组、miR-497-5p+pcDNA-FOXP4组、miR-497-5p+pcDNA组。转染24、48或72 h时收集细胞进行后续检测。正常培养的U251细胞记为对照(NC)组。

### 1.4 HA1800细胞与各组胶质瘤细胞miR-497-5R及FOXP4 mRNA表达的

采用TRIzol试剂分别提取HA1800、U87、BT325和各组U251细胞的总RNA,进行浓度和纯度测定后,将RNA逆转录为cDNA,U6和β-actin作为内参,进行qRT-PCR扩增。miR-497-5p和FOXP4 mRNA的相对表达量采用2<sup>-ΔΔCt</sup>公式计算。每组设置3个平行试验,独立重复3次。

### 1.5 双荧光素酶报告基因验证miR-497-5p和FOXP4的靶向关系

TargetScan预测miR-497-5p靶基因显示miR-497-5p与WT-FOXP4的3'UTR存在部分特异性结合位点,推测FOXP4和miR-497-5p之间存在靶向调控关系,并进行验证。将miR-497-5p mimics和miR-con分别与WT-FOXP4、MUT-FOXP4共转染U251细胞,利用双荧光素酶报告基因检测试剂盒(型号E1910, Promega)对转染48 h各组U251细胞的荧光素酶活性进行测定。每组设置3个平行试验,独立重复3次。

### 1.6 MTT法检测细胞活力变化

将各组U251按照细胞密度为2×10<sup>3</sup>个/孔接种于96孔板,分别在0、24、48及72 h时间点向各孔内加入20 μL的MTT试剂(货号M1025, 索莱宝),继续培养4 h,弃去上清液,再向各孔内加入150 μL的DMSO试剂,培养2 h当结晶全部溶解后,用酶标仪测定各孔在490 nm处的光密度(OD)值,并绘制细胞活力曲线。每组设置3个平行试验,独立重复3次。

### 1.7 Transwell法检测细胞迁移和侵袭能力变化

迁移实验:胰酶消化转染24 h各组U251细胞,用无血清DMEM培养基重悬细胞调整细胞浓度。向24孔板下室内加入600 μL胎牛血清体积分数10%的DMEM培养基,向Transwell小室(货号353103, BD)上室内加入200 μL(细胞数约为2×10<sup>4</sup>个)的细胞悬液,常规培养24 h,用无菌用棉签擦去未穿膜的细胞,0.1%的结晶紫染色20 min,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗多余染液,倒置显微镜下随机选取5个视野拍照,并统计细胞穿膜数,迁移细胞数目采用5个视野的均值表示。

侵袭实验采用包被50 μL按照1:8稀释的基质胶的小室,其余步骤参考迁移实验。每组设置3个平行试验,独立重复3次。

### 1.8 Western blotting检测FOXP4、CyclinD1、MMP-2

## 和MMP-9蛋白表达

RIPA裂解液法获得细胞总蛋白。取20~30 μg变性蛋白样品进行SDS-PAGE电泳分离,并转移到PVDF膜上,转膜完成后,在摇床上用Western封闭液室温下封闭60 min,然后加入已稀释的抗FOXP4(ab17726, Abcam)、CyclinD1(ab16663, Abcam)、MMP-2(ab254516, Abcam)、MMP-9(ab142180, Abcam)以及β-actin蛋白的I抗室温下孵育2 h后,加入已稀释的II抗室温孵育1 h后进行ECL显影,并拍照。目的条带灰度值用Image J软件分析。每组设置3个平行试验,独立重复3次。

## 1.9 统计学方法

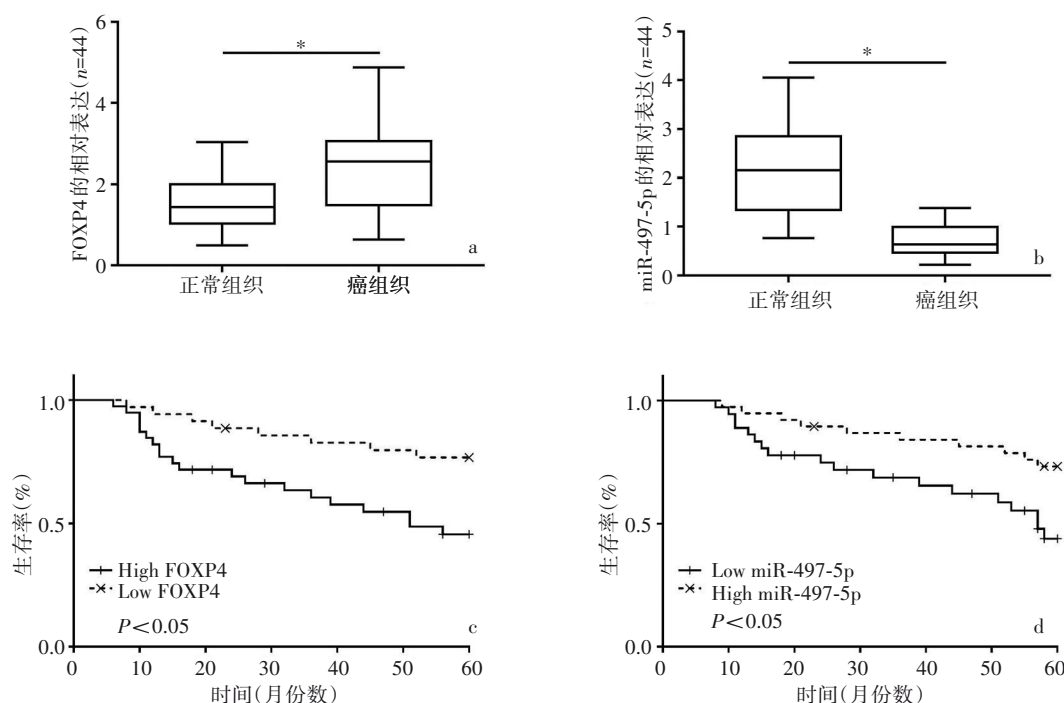
采用SPSS 19.0软件进行数据分析,两组间比较采用 $t$

检验,多组间比较采用单因素方差分析。Kaplan-Meier法绘制生存曲线,行log-rank检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 miR-497-5p和FOXP4在星形胶质细胞瘤组织中的表达以及生存分析

miR-497-5p在星形胶质细胞瘤组织中表达量低于非肿瘤脑组织( $P<0.05$ ),而FOXP4表达量高于非肿瘤脑组织( $P<0.05$ )。FOXP4低表达星形胶质细胞瘤患者的5年总生存率高于FOXP4高表达患者( $P<0.05$ )。miR-497-5p高表达星形胶质细胞瘤患者的5年总生存率高于miR-497-5p低表达患者( $P<0.05$ )。见图1。



a: FOXP4在星形胶质细胞瘤患者脑组织中的表达; b: miR-497-5p在星形胶质细胞瘤患者脑组织的表达; c: FOXP4生存分析; d: miR-497-5p生存分析。\*表示两者之间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )

图1 miR-497-5p和FOXP4在星形胶质细胞瘤脑组织中的表达以及生存分析

### 2.2 星形胶质细胞瘤细胞中miR-497-5p和FOXP4表达

3种星形胶质细胞瘤细胞中miR-497-5p的表达量与HA1800细胞相比均降低,FOXP4 mRNA和FOXP4蛋白的表达量与HA1800细胞相比升高( $P<0.05$ )。见图2和表1。

### 2.3 过表达miR-497-5p对U251细胞增殖的影响

miR-497-5p mimics组U251细胞miR-497-5p的表达量高于NC组和miR-con组,细胞活力(48和72 h时)、CyclinD1蛋白表达量低于NC组和miR-con组( $P<0.05$ )。见

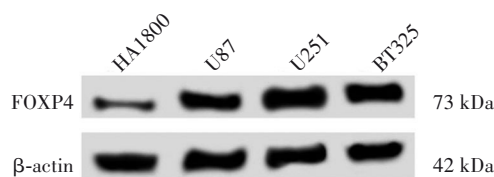


图2 星形胶质细胞瘤细胞中FOXP4蛋白的表达情况

图3和表2。

表1 星形胶质细胞瘤细胞中miR-497-5p和FOXP4表达情况 (n=9)

细胞	miR-497-5p	FOXP4 mRNA	FOXP4 蛋白
HA1800	1.00±0.10	1.00±0.08	0.42±0.04
U87	0.45±0.03*	1.91±0.21*	1.02±0.12*
U251	0.35±0.04*	2.34±0.15*	1.15±0.12*
BT325	0.53±0.05*	1.63±0.15*	1.06±0.10*
F 值	198.940	118.995	98.696
P 值	0.000	0.000	0.000

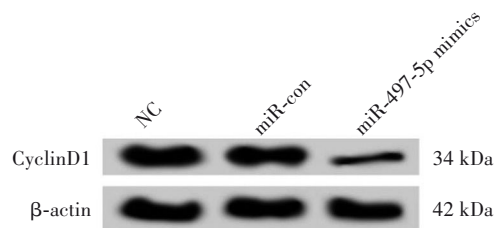
\*与 HA1800 比较,  $P<0.05$ 

图3 过表达 miR-497-5p 对 CyclinD1 蛋白表达的影响

表2 过表达 miR-497-5p 对 U251 细胞增殖的影响 (n=9)

组别	miR-497-5p	A 值				CyclinD1
		0 h	24 h	48 h	72 h	
NC 组	1.00±0.10	0.16±0.01	0.38±0.03	0.82±0.07	1.75±0.14	1.16±0.12
miR-con 组	0.99±0.08	0.16±0.02	0.35±0.03	0.80±0.07	1.72±0.14	1.12±0.11
miR-497-5p mimics 组	2.37±0.19*	0.15±0.02	0.32±0.03*	0.61±0.05*	1.05±0.09*	0.48±0.05*
F 值	324.120	1.000	9.000	29.488	89.410	135.559
P 值	0.000	0.383	0.001	0.000	0.000	0.000

\*与 NC 组比较,  $P<0.05$ 

## 2.4 过表达 miR-497-5p 对 U251 细胞迁移和侵袭的影响

miR-497-5p mimics 组 U251 细胞的迁移和侵袭数量、

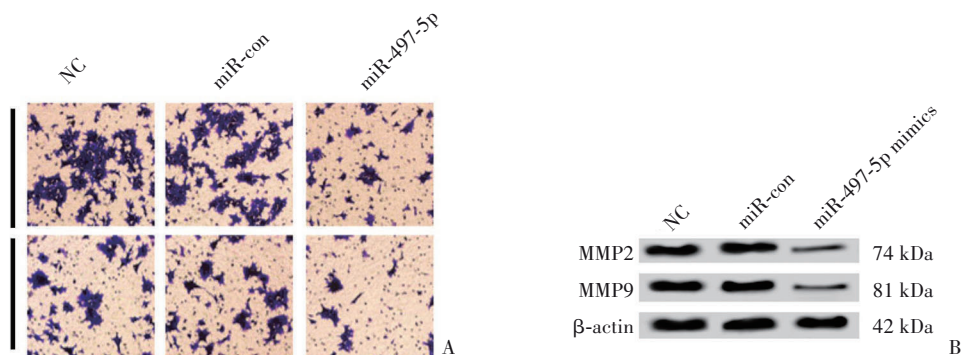
MMP2 和 MMP9 蛋白的相对表达量低于 NC 组和 miR-con 组 ( $P<0.05$ )。见图 4 和表 3。A: 不同组别间细胞迁移和侵袭(结晶紫染色,  $\times 200$ ); B: 各组过表达 miR-497-5p 对 MMP2 和 MMP9 蛋白表达的影响

图4 过表达 miR-497-5p 对 U251 细胞迁移和侵袭以及相关蛋白表达的影响

表3 过表达 miR-497-5p 对 U251 细胞迁移和侵袭的影响 (n=9)

组别	细胞迁移数量/个	细胞侵袭数量/个	MMP2	MMP9
NC 组	145.36±14.65	76.25±8.02	1.10±0.12	1.02±0.11
miR-con 组	152.13±15.23	77.46±7.89	1.09±0.11	1.00±0.10
miR-497-5p mimics 组	60.26±6.02*	23.37±2.41*	0.42±0.05*	0.37±0.05*
F 值	146.590	194.983	194.983	141.424
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

\*与 NC 组比较,  $P<0.05$ 

## 2.5 沉默 FOXP4 对 U251 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

si-FOXP4 组 U251 细胞 FOXP4 mRNA 和 FOXP4 蛋白的表达量、细胞活力(48 和 72 h 时)、迁移和侵袭数量、Cy-

clinD1、MMP2 以及 MMP9 蛋白的相对表达量低于 NC 组和 si-con 组 ( $P<0.05$ )。见图 5 和表 4。



表4 沉默FOXP4对U251细胞增殖、迁移和侵袭的影响 (n=9)

组别	FOXP4 mRNA	FOXP4 蛋白	A 值				CyclinD1	MMP2	MMP9	细胞迁移数 量/个	细胞侵袭 数量/个
			0 h	24 h	48 h	72 h					
NC 组	1.00±0.10	1.12±0.11	0.17±0.03	0.4±0.05	0.85±0.09	1.85±0.19	1.15±0.12	1.09±0.11	1.02±0.10	148±15.26	80±7.25
si-con 组	1.02±0.11	1.15±0.11	0.17±0.02	0.35±0.04	0.80±0.09	1.72±0.17	1.17±0.12	1.11±0.12	1.01±0.11	150±15.01	79±7.31
si-FOXP4 组	0.43±0.04 <sup>*</sup>	0.41±0.05 <sup>*</sup>	0.16±0.01	0.32±0.03	0.62±0.08 <sup>*</sup>	1.15±0.12 <sup>*</sup>	0.45±0.05 <sup>*</sup>	0.42±0.05 <sup>*</sup>	0.40±0.05 <sup>*</sup>	58±5.89 <sup>*</sup>	23±2.05 <sup>*</sup>
F 值	127.861	177.404	0.643	8.820	17.482	47.142	145.035	143.597	138.402	151.272	260.769
P 值	0.000	0.000	0.535	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

\*与 NC 组比较,  $P<0.05$

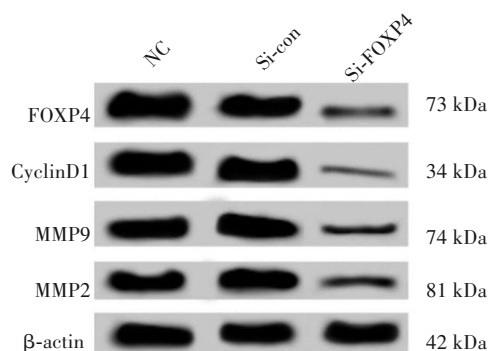


图5 FOXP4、CyclinD1、MMP2和MMP9蛋白的表达情况

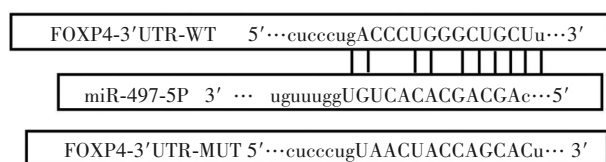


图6 生物信息软件预测 miR-497-5p 与 FOXP4 靶向关系

表5 miR-con 或 miR-497-5p mimics 与报告质粒共转染 U251 细胞后双荧光素酶活性检测 (n=9)

组别	荧光素酶活性	
	WT	MUT
miR-con 组	1.00±0.10	1.00±0.11
miR-497-5p mimics 组	0.46±0.04	0.98±0.09
t 值	15.041	0.422
P 值	0.000	0.679

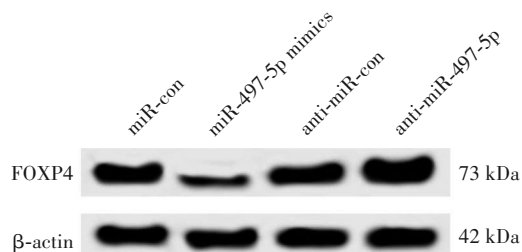


图7 FOXP4 蛋白的表达情况

## 2.6 miR-497-5p 靶向调控 FOXP4 表达

TargetScan 在线预测显示, miR-497-5p 与 WT-FOXP4

的 3' UTR 之间存在特异性结合位点。见图 6。当上调 miR-497-5p 表达后, 转染 WT-FOXP4 3' UTR 荧光素酶报告基因载体 U251 细胞的荧光素酶活性降低 ( $P<0.05$ ), 而转染 MUT3' UTR 荧光素酶报告基因载体 U251 细胞的荧光素酶活性无变化(见表 5)。miR-497-5p mimics 组 U251 细胞中 FOXP4 蛋白的表达水平低于 miR-con 组; anti-miR-497-5p 组 U251 细胞 FOXP4 蛋白的相对表达水平高于 anti-miR-con 组 ( $P<0.05$ )。见图 7 和表 6。

表6 FOXP4 的蛋白表达情况 (n=9)

组别	FOXP4
miR-con 组	1.09±0.16
miR-497-5p mimics 组	0.43±0.06 <sup>①</sup>
anti-miR-con 组	1.10±0.16
anti-miR-497-5p 组	1.59±0.13 <sup>②</sup>
F 值	113.820
P 值	0.000

①与 miR-con 组比较,  $P<0.05$ ; ②与 anti-miR-con 组比较,  $P<0.05$

## 2.7 过表达 FOXP4 可部分逆转 miR-497-5p 过表达对 U251 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

miR-497-5p+pcDNA-FOXP4 组 U251 细胞活力(48 和 72 h 时)、迁移和侵袭数量、FOXP4、CyclinD1、MMP2 以及 MMP9 蛋白相对表达量高于 miR-497-5p+pcDNA 组 ( $P<0.05$ ), 见图 8 和表 7。

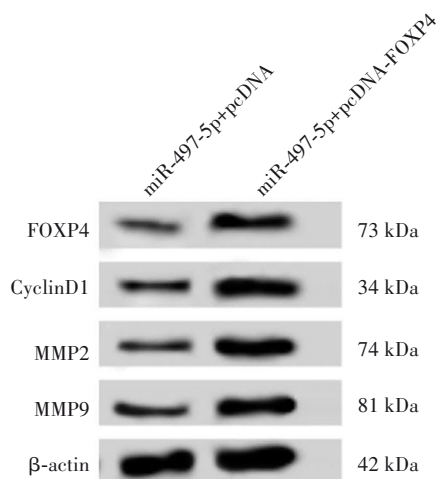


图8 FOXP4、CyclinD1、MMP2、MMP9 蛋白的表达情况

表7 过表达FOXP4可部分逆转miR-497-5p过表达对U251细胞增殖、迁移和侵袭的影响 (n=9)

组别	FOXP4	A 值				CyclinD1	MMP2	MMP9	细胞迁移 数量/个	细胞侵袭 数量/个
		0 h	24 h	48 h	72 h					
miR-497-5p+pcDNA 组	0.41±0.05	0.18±0.02	0.32±0.03	0.60±0.05	1.08±0.10	0.43±0.05	0.40±0.05	0.38±0.04	66±6.71	22±2.24
miR-497-5p+pcDNA-FOXP4 组	0.95±0.10	0.16±0.02	0.35±0.04	0.75±0.10	1.53±0.20	0.99±0.10	0.86±0.09	0.82±0.08	129±12.99	62±5.84
t 值	14.490	2.121	1.800	4.025	6.037	15.026	13.404	14.758	12.927	19.185
P 值	0.000	0.050	0.091	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

### 3 讨论

迄今为止,已发现1400多种人类miRNA,其中一些miRNA的异常表达与星形胶质细胞瘤的发生发展密切相关。DENG等<sup>[9]</sup>研究表明,星形细胞瘤中miR-137低表达与晚期临床分期呈负相关,恢复miR-137表达抑制星形细胞瘤细胞的体外增殖、迁移和侵袭能力,诱导细胞凋亡;此外,miR-154<sup>[10]</sup>和miR-9<sup>[11]</sup>等miRNA表达失调也与星形细胞瘤的进展有关。miR-497-5p已被证实在多种恶性肿瘤的发生、发展和预后中发挥作用。在血管肉瘤细胞中miR-497-5p表达下调,上调miR-497-5p抑制血管肉瘤的恶性发展,是血管肉瘤治疗的潜在新靶点<sup>[12]</sup>。在骨肉瘤中过表达miR-497-5p在可抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡<sup>[13]</sup>。此外,miR-497-5p在肾透明细胞癌也发挥抑癌基因作用<sup>[14]</sup>。本研究发现星形胶质细胞瘤细胞系、患者脑组织中miR-497-5p的表达下调,且miR-497-5p的表达水平与患者5年总生存率有关。功能分析表明,过表达miR-497-5p后U251细胞增殖、迁移和侵袭能力降低。CyclinD1已被证明能促进肿瘤细胞增殖,加速肿瘤进展<sup>[15]</sup>。MMP9和MMP2可降解细胞外基质的多种成分,具有促进肿瘤转移作用,通过检测MMPs水平可有效反映肿瘤细胞迁移和侵袭能力<sup>[15]</sup>。本研究中过表达miR-497-5p可下调MMP9、MMP2、CyclinD1水平,进一步证实miR-497-5p的抗增殖、抗迁移和抗侵袭作用。以上研究表明miR-497-5p在星形胶质细胞瘤中发挥抑癌基因作用。

本研究发现星形胶质细胞瘤细胞系、患者脑组织中FOXP4的表达上调,且FOXP4的表达水平与患者5年总生存率相关。功能分析表明,沉默FOXP4可抑制U251细胞的增殖、迁移和侵袭,这与MA等<sup>[6]</sup>报道的结果一致,表明FOXP4是星形胶质瘤的致癌因子。进一步研究发现,miR-497-5p靶向负性调控FOXP4的表达。回补实验显示,过表达FOXP4可逆转miR-497-5p过表达对U251细胞增殖、迁移和侵袭的影响。提示,miR-497-5p通过下调FOXP4表达可抑制星形胶质细胞瘤的恶性发展。

综上所述,在星形胶质细胞瘤细胞中miR-497-5p表达降低,FOXP4表达增加。过表达miR-497-5p通过靶向负调控FOXP4可降低星形胶质细胞瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力。因此,miR-497-5p/FOXP4是星形胶质细胞瘤的潜在治疗靶点,这为星形细胞瘤的临床治疗提供了新的思路。

### 参 考 文 献

[1] GOODENBERGER ML, JENKINS RB. Genetics of adult glioma

- [J]. Cancer Genet, 2012, 205(12): 613-621.
- [2] LUO JW, WANG X, YANG Y, et al. Role of micro-RNA (miRNA) in pathogenesis of glioblastoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(9): 1630-1639.
- [3] AHIR BK, OZER H, ENGELHARD HH, et al. MicroRNAs in glioblastoma pathogenesis and therapy: a comprehensive review [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 120: 22-33.
- [4] CHAI L, KANG XJ, SUN ZZ, et al. MiR-497-5p, miR-195-5p and miR-455-3p function as tumor suppressors by targeting hTERT in melanoma A375 cells[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 989-1003.
- [5] HUANG XR, WANG L, LIU W, et al. MicroRNA-497-5p inhibits proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by regulating FGF2[J]. Oncol Lett, 2019, 17(3): 3425-3431.
- [6] MA T, ZHANG J. Upregulation of FOXP4 in breast cancer promotes migration and invasion through facilitating EMT[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 2783-2793.
- [7] ZHANG G, ZHANG GY. Upregulation of FoxP4 in HCC promotes migration and invasion through regulation of EMT[J]. Oncol Lett, 2019, 17(4): 3944-3951.
- [8] QI WJ, GAO CS, ZHANG L, et al. MiR-3196, a p53-responsive microRNA, functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma by targeting FOXP4[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9 (12): 2665-2678.
- [9] DENG DN, XUE L, SHAO NY, et al. miR-137 acts as a tumor suppressor in astrocytoma by targeting RASGRF1[J]. Tumour Biol, 2016, 37(3): 3331-3340.
- [10] 丁建, 李季林, 于明琨. miRNA-154在星形细胞瘤中的表达及其临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(4): 314-318.
- [11] 李俊芝, 王志强, 刘铭, 等. 微小RNA-9与Wnt/β连环素在星形细胞瘤的表达及其临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(5): 936-941.
- [12] CHEN YB, KUANG D, ZHAO X, et al. miR-497-5p inhibits cell proliferation and invasion by targeting KCa3.1 in angiosarcoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(36): 58148-58161.
- [13] SUN ZB, LI AJ, YU ZH, et al. MicroRNA-497-5p suppresses tumor cell growth of osteosarcoma by targeting ADP ribosylation factor-like protein 2[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2017, 32 (10): 371-378.
- [14] QU FJ, YE JQ, PAN XW, et al. MicroRNA-497-5p down-regulation increases PD-L1 expression in clear cell renal cell carcinoma[J]. J Drug Target, 2019, 27(1): 67-74.
- [15] 郭宗华, 孔东波, 江波涛, 等. 膀胱癌组织、细胞中链非编码RNAs H19表达变化及其对细胞增殖的影响和机制[J]. 山东医药, 2019, 59(26): 27-30.

责任编辑:王荣兵