

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.03.009

· 基础研究 ·

## miR-455-3p 通过靶向调控转脂蛋白 4 抑制卵巢癌细胞 SKOV-3 的增殖、迁移及上皮间质转化

谢婷婷, 苏瑛, 吴利英, 于月成(空军军医大学附属西京医院 妇产科, 陕西 西安 710032)

**[摘要]** **目的:**探讨 miR-455-3p 对卵巢癌细胞 SKOV-3 增殖、迁移能力及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的影响,并研究其作用机制。**方法:**人卵巢上皮细胞株 IOSE80、卵巢细胞系 SKOV-3 和 A2780 细胞培养完成后,将 miR-455-3p mimic 及其阴性对照分别瞬时转染至细胞中。qPCR 实验检测 IOSE80、SKOV-3 和 A2780 细胞 miR-455-3p 和转脂蛋白 4 (fatty acid-binding protein 4, FABP4) mRNA 表达水平,Wb 检测 FABP4 和 EMT 相关蛋白的表达水平,CCK-8 法检测细胞增殖活性,Transwell 实验用于评估细胞迁移能力,生物信息学预测 miR-455-3p 的靶基因,应用双荧光素酶报告基因验证 miR-455-3p 与 FABP4 的靶向关系。**结果:**与正常卵巢上皮细胞 IOSE80 相比,卵巢癌细胞 SKOV-3 和 A2780 中 miR-455-3p 低表达(均  $P < 0.05$ ),而 FABP4 高表达(均  $P < 0.05$ )。此外,过表达 miR-455-3p 明显抑制 SKOV-3 细胞的增殖和迁移能力(均  $P < 0.05$ )。过表达 miR-455-3p 通过上调 E-cadherin 表达、下调 N-cadherin 和 Vimentin 表达而抑制 EMT 进程(均  $P < 0.05$ )。FABP4 是 miR-455-3p 的靶基因,且 miR-455-3p 能特异性结合 FABP4 3'-UTR,并负调控其表达水平( $P < 0.05$ )。过表达 FABP4 能够明显逆转 miR-455-3p 对 SKOV-3 细胞增殖和迁移的抑制作用(均  $P < 0.05$ )。**结论:**miR-455-3p 在卵巢癌中作为一个抑癌蛋白,通过靶向调控 FABP4 从而抑制卵巢癌细胞增殖、迁移及 EMT,有望成为卵巢癌新的潜在治疗靶点。

**[关键词]** 卵巢癌;SKOV-3 细胞;miR-455-3p;转脂蛋白 4;上皮间质转化;增殖;迁移

**[中图分类号]** R737.31;R392.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)03-0306-06

## miR-455-3p inhibits proliferation, migration and epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer SKOV-3 cells by regulating translipoprotein 4

XIE Tingting, SU Ying, WU Liying, YU Yuecheng (Department of Gynecology, Xijing Hospital Affiliated to the Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the potential effects of miR-455-3p on proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition (EMT) process of ovarian cancer cells, and explore its molecular mechanism. **Methods:** The IOSE80, SKOV-3 and A2780 cells were transfected with miR-455-3p mimics and negative controls (NC) by using Lipofectamine™ 2000. Quantitative polymerase chain reaction (qPCR) assay was performed to detect the mRNA expressions of miR-455-3p and fatty acid-binding protein 4 (FABP4) in IOSE80, SKOV-3 and A2780 cells. The expression levels of FABP4 and EMT-associated proteins were detected by Wb. CCK-8 assay was applied to measure cell proliferation. Cell migration was analyzed by using Transwell assay. Bioinformatics analysis was used to predict the potential target of miR-455-3p, and the targeting effect of miR-455-3p on FABP4 was verified by the dual-luciferase reporter assay system. **Results:** The expression of miR-455-3p was declined (all  $P < 0.05$ ), while the expression of FABP4 was elevated (all  $P < 0.05$ ) in ovarian cancer cells (SKOV-3 and A2780) in comparison with normal ovarian IOSE80 cells. Additionally, over-expression of miR-455-3p obviously inhibited cell proliferation and migration capacity of SKOV-3 cells (all  $P < 0.05$ ). Furthermore, over-expression of miR-455-3p impeded EMT progress by up-regulating E-cadherin expression and down-regulating N-cadherin and vimentin expression (all  $P < 0.05$ ). Importantly, the dual-luciferase reporter system, qPCR and Wb validated that FABP4 was a specific target gene of miR-455-3p, and miR-455-3p showed specific binding with FABP4 3'-UTR and negatively regulated the expression of FABP4 at both mRNA and protein levels. Mechanistically, over-expression of FABP4 apparently reversed the inhibitory effects of miR-455-3p on cell proliferation and migration of SKOV-3 cells (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** miR-455-3p, acting as a tumor suppressor protein, can inhibit ovarian cancer cell proliferation, migration and EMT process by targeting FABP4, suggesting that miR-455-3p may be a new potential

**[作者简介]** 谢婷婷(1983-),女,博士,住院医师,主要从事妇科肿瘤的基础与临床研究,E-mail: tingxieltt@163.com

**[通信作者]** 于月成(YU Yuecheng, corresponding author),博士,副教授,副主任医师,主要从事妇科肿瘤的基础与临床研究,E-mail: yuecheng\_yyc@163.com

therapeutic target for ovarian cancer treatment.

**[Key words]** ovarian cancer; SKOV-3 cell; miR-455-3p; fatty acid-binding protein 4 (FABP4); epithelial-mesenchymal transition (EMT); proliferation; migration

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(3): 306-311. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.03.009]

卵巢癌是致死率最高的女性生殖系统恶性肿瘤,是引起妇科肿瘤相关死亡的最常见病因之一。卵巢癌的转移是造成患者死亡的重要原因。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞表型向间质细胞表型转变的过程,其特征为上皮细胞极性逐渐丧失,而间质特性重新获得,在这一过程中,上皮细胞标志蛋白如E-cadherin表达水平降低,而间质细胞标志蛋白如N-cadherin和Vimentin表达上调<sup>[1-2]</sup>。越来越多的研究<sup>[3]</sup>表明,EMT与肿瘤侵袭、转移及耐药等恶性行为密切相关。EMT在卵巢癌的侵袭和转移过程中起重要作用<sup>[2,4]</sup>。因此,深入了解卵巢癌的迁移侵袭机制,并寻找出有效抑制卵巢癌转移的分子标志物以及基因靶向治疗的新策略是目前临床亟待解决的难题,也成为卵巢肿瘤基础与临床研究的热点。转脂蛋白4(fatty acid-binding protein 4, FABP4)作为脂肪酸结合蛋白(FABP)家族成员之一,已有研究<sup>[5]</sup>表明高表达的FABP4可作为高级浆液性卵巢癌术后残留疾病的可靠的分子预测因子微小RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性保守的单链非编码小分子RNA,长度为18~24核苷酸,主要通过转录后水平对特定靶基因mRNA进行调控,其生物学功能是通过与靶基因的3'-UTR结合,导致其mRNA的降解或阻遏其蛋白的翻译。有研究<sup>[7]</sup>显示,miRNA在众多生物学过程中发挥重要的调节功能,可参与肿瘤相关的多种信号通路,与肿瘤的产生、增殖、侵袭、转移等过程密切相关。近年来,miRNA在肿瘤发生发展中的作用使其逐渐成为肿瘤检测标志和癌症治疗潜在靶标而受到广泛研究。miR-455-3p在各种肿瘤中低表达,如前列腺癌<sup>[8]</sup>、直肠癌<sup>[9]</sup>、胰腺癌<sup>[10]</sup>、乳腺癌<sup>[11]</sup>和食管鳞状细胞癌<sup>[12]</sup>等。更为重要的是miR-455-3p被认为是抑癌基因,参与调控各种生物进程,包括细胞增殖、凋亡、迁移及药物抗性等<sup>[10,13-14]</sup>。miRNAs微阵列分析显示miR-455-3p在卵巢癌细胞中低表达。然而,miR-455-3p在卵巢癌中的作用尚不明确,本研究旨在探讨miR-455-3p在卵巢癌中的表达水平及其对卵巢癌细胞生物学功能的影响,有利于进一步了解卵巢癌发生发展的分子机制,并寻求有效防控肿瘤发生发展的新策略。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞系与主要试剂

正常人卵巢上皮细胞系IOSE80和卵巢癌细胞系SKOV3、A2780细胞购自美国ATCC。RPMI 1640培

养基购自美国Hyclone公司,TRIzol试剂盒、胎牛血清FBS和Lipofectamine™ 2000购自美国Invitrogen公司,miR-455-3p模拟物(miR-455-3p mimic)及其阴性对照(Negative Control, NC)购自上海吉玛制药有限公司,SYBR Green荧光定量PCR试剂盒购自日本TaKaRa公司,CCK-8试剂盒Transwell小室和增强化学发光试剂(ECL)购自美国Millipore公司,逆转录试剂盒和双荧光素酶检测试剂盒购自美国Promega公司。

### 1.2 细胞培养和转染

IOSE80、SKOV-3和A2780细胞培养在含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中,添加100 U/ml青霉素、100 μg/ml链霉素,放置在37℃、5% CO<sub>2</sub>恒温箱内。待细胞汇合度至80%左右时,参照Lipofectamine™ 2000转染试剂盒的说明书,分别将miR-455-3p mimic及其阴性对照转染至SKOV3细胞内,培养48 h后检测其转染效率。实验分成3组:空白对照组(Control组),阴性对照组(NC组)和转染miR-455-3p mimic的过表达组(miR-455-3p组)。

### 1.3 qPCR实验检测IOSE80、SKOV-3和A2780细胞中miR-455-3p和FABP4 mRNA表达水平

转染24 h后,收集培养的各組细胞,应用TRIzol试剂提取各組细胞的总RNA,测定其浓度。逆转录试剂盒转录为cDNA,采用SYBR Green荧光定量PCR试剂盒在ABI Prism 7900实时定量PCR仪上进行检测目标mRNA表达水平,选择U6和GAPDH作为内参照,检测物的相对表达量根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算。实验重复3次。

### 1.4 Wb实验检测IOSE80、SKOV-3和A2780细胞中FABP4和EMT相关蛋白的表达水平

收集培养的各組细胞,提取细胞总蛋白,BCA方法测定蛋白浓度。25 μg总蛋白进行SDS-PAGE电泳,转膜,5%脱脂奶粉封闭1 h,加入一抗(1:500)4℃孵育过夜,洗膜,加入二抗(1:1000)室温孵育2 h,洗膜,ECL发光,凝胶成像系统显影,用图像分析仪分析结果,测定蛋白条带的光密度(D)值,以目的蛋白测定值与GAPDH的比值作为蛋白的相对表达量。实验重复3次。

### 1.5 CCK-8法检测IOSE80、SKOV-3和A2780细胞增殖能力

收集转染24 h后的各組细胞,以 $1 \times 10^4$ /ml细胞密度接种于96孔培养板中,37℃、5% CO<sub>2</sub>条件下培养

24、48、72 h, 每空设置 3 个重复孔。于每个时间点前 4 h 加入 CCK-8 试剂, 避光孵育 3 h, 37 °C 孵育 4 h, 使用酶标仪测定 450 nm 波长处的各孔 *D* 值。实验重复 3 次。

### 1.6 Transwell 实验检测 IOSE80、SKOV-3 和 A2780 细胞迁移能力

收集培养的各組细胞, 将  $3 \times 10^4$  个细胞接种于 Transwell 小室, 37 °C 培养 24 h。取出小室, 用棉签拭去膜上层细胞, 1% 多聚甲醛混合固定, 并采用 0.2% 结晶紫溶液染色 10 min, 显微镜下观察计数, 计算膜下的细胞数。实验重复 3 次。

### 1.7 生物信息学软件预测 miR-455-3p 的靶基因

采用靶基因数据库 Target Scan ([http://www.targetscan.org/vert\\_72/](http://www.targetscan.org/vert_72/)) 和 PicTar ([https://pictar.mdc-berlin.de/cgi-bin/PicTar\\_vertbrate.cgi](https://pictar.mdc-berlin.de/cgi-bin/PicTar_vertbrate.cgi)) 在线软件预测 miR-455-3p 的靶基因, 对将预测出来的靶基因 3'-UTR 区域与 miR-455-3p 种子序列进行碱基互补比对。

### 1.8 双荧光素酶报告基因实验验证 miR-455-3p 与 FABP4 的靶向关系

将 miR-455-3p mimic 与构建的野生型荧光素酶报告质粒 pGL3-FABP4 3'-UTR 及突变型荧光素酶报

告质粒 pGL3-FABP4 3'-WT 共转染到 HEK-293T 细胞中, 转染 48 h 后, 采用 Dual-luciferase reporter assay system 进行双荧光素酶报告基因活性检测。根据双荧光素酶报告基因系统的方法, 分别检测萤火虫荧光素酶活性和海肾荧光素酶活性。以海肾荧光素酶 *D* 值作为内参, 相对荧光酶活性(%) = (萤火虫荧光素酶活性/海肾荧光素酶活性) × 100%。实验重复 3 次。

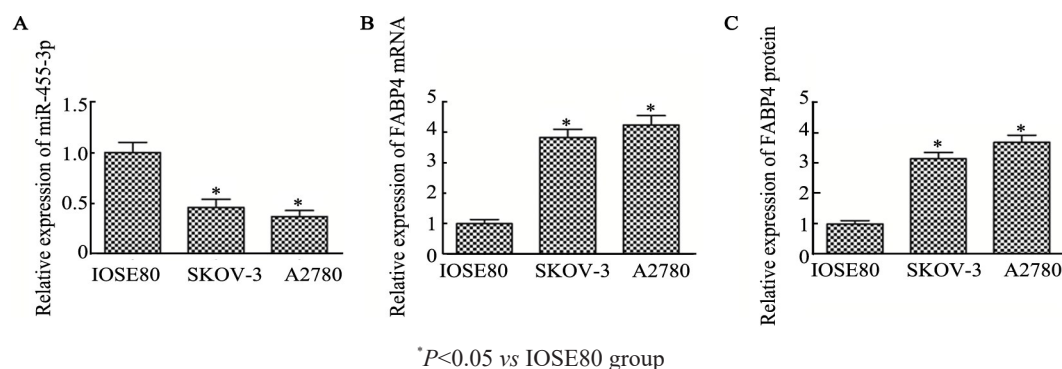
### 1.9 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析, 应用 GraphPad Prism 5 软件作图。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA)。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 miR-455-3p 和 FABP4 在卵巢癌细胞中表达水平

qPCR 实验检测结果显示, 相比正常卵巢上皮细胞 IOSE80, 卵巢癌细胞 SKOV-3 和 A2780 中 miR-455-3p 表达水平降低 ( $P < 0.05$ , 图 1A); qPCR 和 Wb 检测结果显示, 卵巢癌 SKOV-3 和 A2780 细胞中 FABP4 的 mRNA 和蛋白表达水平显著高于正常卵巢上皮细胞 IOSE80 (均  $P < 0.05$ , 图 1B、C)。



A: qPCR assay to detect the mRNA expression level of miR-455-3p; B: qPCR assay to detect the expression level of FABP4 mRNA; C: Wb detect the protein expression of FABP4

图 1 卵巢癌细胞中 miR-455-3p 和 FABP4 mRNA 及蛋白的表达水平

Fig. 1 Expressions of miR-455-3p and FABP4 mRNA and protein in ovarian cancer cells

### 2.2 miR-455-3p 抑制 SKOV-3 细胞增殖能力

miR-455-3p mimic 转染后, qPCR 实验检测结果显示, SKOV-3 细胞中 miR-455-3p 的表达水平显著升高 ( $P < 0.05$ , 图 2A), 提示转染成功。CCK-8 法检测结果显示, 相比 Control 组和 NC 组, 过表达 miR-455-3p 组增殖能力明显降低 ( $P < 0.05$ , 图 2B)。上述结果表明, miR-455-3p 能够抑制 SKOV-3 细胞增殖能力。

### 2.3 过表达 miR-455-3p 抑制卵巢癌细胞迁移和 EMT 进程

Transwell 实验检测结果显示, 过表达 miR-455-

3p 明显抑制 SKOV-3 细胞的迁移能力 ( $P < 0.05$ , 图 3A)。此外, miR-455-3p 过表达后 EMT 相关蛋白 E-cadherin 表达水平显著升高, 而 N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达明显降低 ( $P < 0.05$ , 图 3B), 上述结果表明 miR-455-3p 通过抑制 EMT 过程从而抑制卵巢癌细胞迁移。

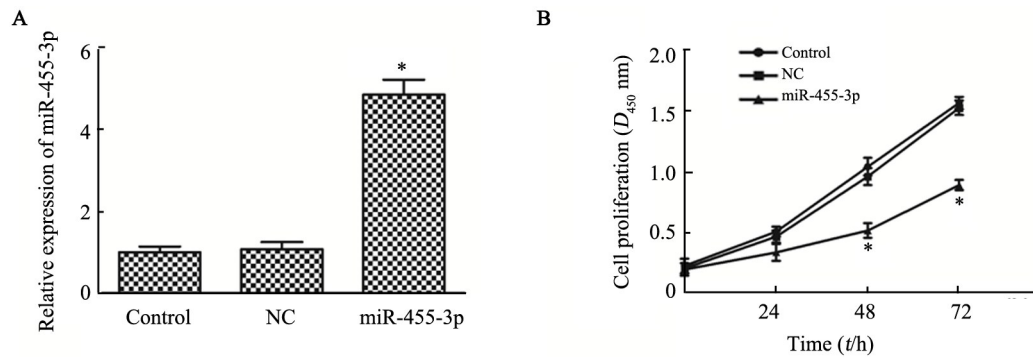
### 2.4 miR-455-3p 直接靶向 FABP4 并负调控其 mRNA 和蛋白表达水平

生物信息学在线软件 Target Scan 和 PicTar 预测结果 (图 4A) 显示, miR-455-3p 靶向结合 FABP4 的



3'-UTR区。荧光素酶报告基因实验结果(图4B)显示,miR-455-3p荧光素酶活性明显降低( $P<0.05$ ),初步证实了miR-455-3p与FABP4的靶向关系。进一步验证结果(图4C、D)发现,miR-455-3p过表达能够显

著下调FABP4 mRNA和蛋白表达水平(均 $P<0.05$ )。上述结果表明,miR-455-3p直接靶向FABP4并负调控其表达水平。

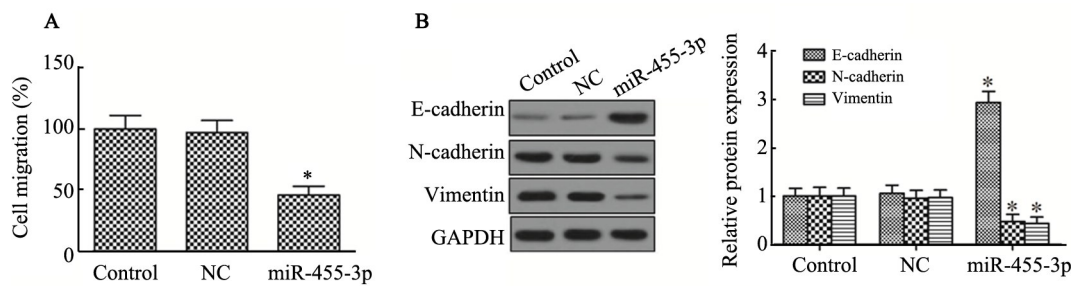


\* $P<0.05$  vs Control or NC group

A: The transfection efficiency was confirmed by using qPCR assay; B: CCK-8 assay was applied to determine the cell proliferation ability

图2 过表达miR-455-3p对SKOV-3细胞增殖能力的影响。

Fig. 2 Effect of miR-455-3p over-expression on proliferation of SKOV-3 cells



\* $P<0.05$  vs Control or NC group

A: Migration capacity of SKOV-3 cells examined by Transwell assay;

B: Protein levels of EMT markers E-cadherin, N-cadherin and Vimentin detected by Wb

图3 过表达miR-455-3p对卵巢癌细胞迁移能力及EMT的影响

Fig. 3 Effect of miR-455-3p over-expression on migration and EMT of ovarian cancer cells

### 2.5 miR-455-3p通过下调FABP4抑制卵巢癌细胞的增殖和迁移能力

为进一步阐明miR-455-3p作用的分子机制,研究其是否通过FABP4而抑制卵巢癌细胞的增殖迁移,将FABP4过表达进行营救实验。CCK-8法检测结果(图5A)显示,过表达FABP4能明显逆转miR-455-3p对卵巢癌细胞增殖能力的抑制( $P<0.05$ );Transwell实验检测结果(图5B)显示,过表达FABP4能明显逆转miR-455-3p对卵巢癌细胞迁移能力的抑制( $P<0.05$ ),上述结果表明,FABP4参与miR-455-3p的抗增殖和抗迁移作用。

### 3 讨论

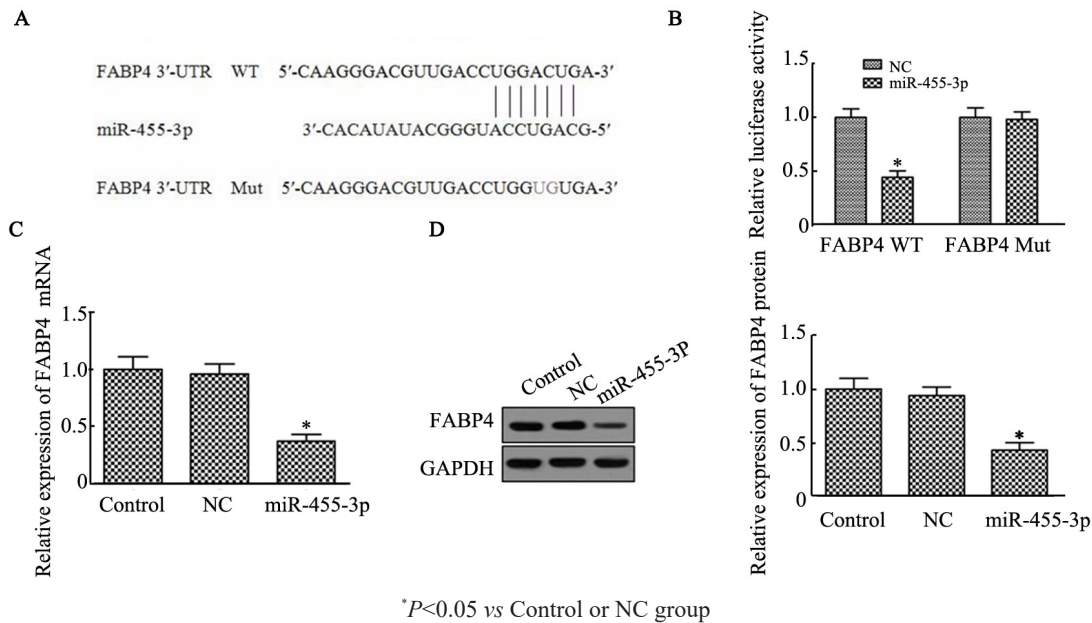
卵巢癌是女性生殖器官常见的肿瘤之一,是妇

科致死率最高的肿瘤,对妇女生命造成严重威胁。卵巢癌的发生和发展机制至今尚不清楚。细胞的迁移能力和侵袭能力是决定肿瘤转移能力的重要因素,而EMT则被认为是肿瘤侵袭转移的关键步骤。miRNAs已被证明是肿瘤发生发展过程中的调节因子。随着研究的深入,越来越多的研究报道了miRNAs可通过EMT过程来影响肿瘤侵袭转移。

大量研究<sup>[6-9]</sup>表明,miR-455-3p多种癌症中发挥着类似抑癌基因的功能。本研究首次在卵巢癌中研究miR-455-3p的表达及其在卵巢癌发生发展中的作用机制,是对miRNAs在卵巢癌细胞中表达谱的有益补充,是对卵巢癌肿瘤生物学行为的进一步揭示,有可能成为一种新的治疗分子靶标。本研究首先检测了miR-455-3p在卵巢癌细胞中的表达情况,结果发

现,与正常卵巢上皮细胞相比,miR-455-3p在卵巢癌细胞中低表达,提示miR-455-3p的异常表达可能在卵巢癌的发生发展中发挥重要作用。肿瘤的发生发展涉及到多个步骤,包括增殖、细胞凋亡、诱导血管生成以及侵袭和转移<sup>[10-12]</sup>。进一步在体外细胞水平

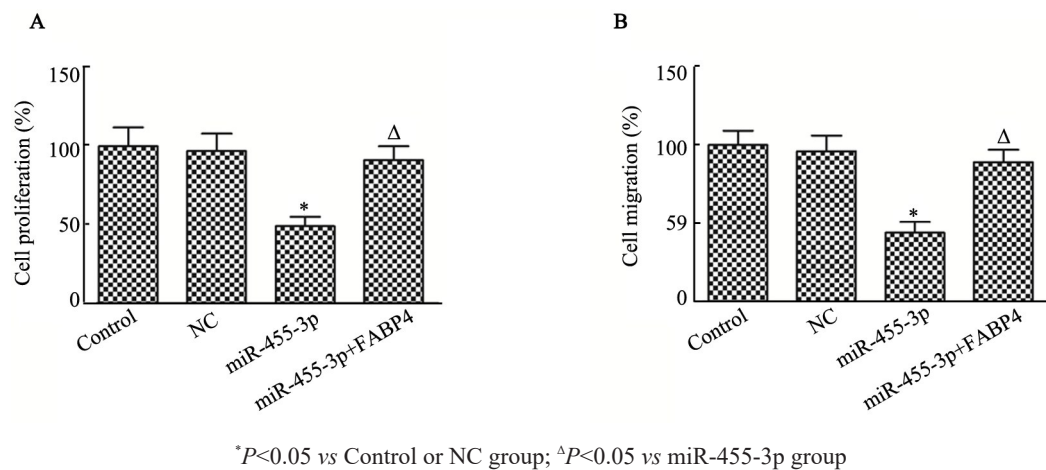
研究了miR-455-3p对卵巢癌生物学行为的影响,结果发现,miR-455-3p过表达显著抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移能力和EMT过程,提示miR-455-3p异常表达与卵巢癌细胞的生物学行为密切相关,可能参与了卵巢癌的发生发展。



A: Putative miR-455-3p target site; B: Interaction between miR-455-3p and 3'-UTR of FABP4 validated by Dual-luciferase reporter assay; C: Expression of FABP4 mRNA detected by qPCR; D: Expression of FABP4 protein detected by Wb

图4 miR-455-3p靶向调控FABP4 mRNA和蛋白表达水平

Fig. 4 miR-455-3p targeted regulation of FABP4 mRNA and protein expression level



A: Cell proliferation measured by CCK-8 assay; B: SKOV-3 cells migration detected by Transwell assay

图5 FABP4可逆转miR-455-3p对卵巢癌细胞增殖和迁移能力的抑制

Fig.5 FABP4 reversed the inhibitory effect of miR-455-3p on proliferation and migration of ovarian cancer cells

越来越多的研究<sup>[13-14]</sup>表明,miRNA对基因表达起重要的调节作用,它通过靶向调控基因的表达而控制多种细胞信号通路和生物过程。有研究<sup>[5]</sup>表明,高表达的FABP4可作为高级浆液性卵巢癌术后残留疾病的可靠的分子预测因子。此外,FABP4沉默能够

抑制卵巢癌的转移和发生<sup>[15-17]</sup>。本研究结果显示卵巢癌细胞系中FABP4表达也显著高于正常卵巢上皮细胞。通过生物信息学分析发现,miR-455-3p与FABP4的3'-UTR存在碱基互补配对关系。因此进一步通过荧光素酶报告实验验证两者间的相互调控

作用,发现miR-455-3p能够明显抑制荧光素酶活性,初步证实FABP4是miR-455-3p作用的靶基因。进而通过qPCR和Wb实验验证miR-455-3p与FABP4的靶向调控关系,结果显示miR-455-3p过表达可显著下调FABP4 mRNA和蛋白表达水平。综合上述结果表明,miR-455-3p靶向结合FABP4的3'-UTR并负调控其表达。通过营救实验探讨了miR-455-3p抑制卵巢癌细胞增殖和迁移的机制,结果发现,FABP4过表达能够逆转miR-455-3p对SKOV-3细胞增殖和迁移的抑制作用,说明FABP4参与miR-455-3p的抑癌作用。因此,miR-455-3p和FABP4间形成负反馈调控环路调控卵巢癌细胞增殖和迁移。

综上所述,miR-455-3p在卵巢癌细胞中低表达,且miR-455-3p通过靶向结合FABP4的3'-UTR特定区域对FABP4的表达进行负调节,从而显著抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移和EMT过程。miR-455-3p作为肿瘤抑制因子有望成为卵巢癌基因诊断的一个潜在生物标志物及治疗的分子靶标。

#### [参考文献]

- [1] THIERY J P, ACLOQUE H, HUANG R Y, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. *Cell*, 2009, 139(5): 871-890. DOI:10.1016/j.cell.2009.11.007.
- [2] TAKAI M, TERAJI Y, KAWAGUCHI H, et al. The EMT (epithelial-mesenchymal-transition) - related protein expression indicates the metastatic status and prognosis in patients with ovarian cancer[J/OL]. *J Ovarian Res*, 2014, 7: 76[2019-01-10]. <https://link.springer.com/article/10.1186/1757-2215-7-76>. DOI: 10.1186/1757-2215-7-76.
- [3] WRIGHTON K H. Cell migration: EMT promotes contact inhibition of locomotion[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(9): 518-523. DOI:10.1038/nrm4045.
- [4] VERGARA D, MERLOT B, LUCOT J P, et al. Epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer[J]. *Cancer Lett*, 2010, 291(1): 59-66. DOI:10.1016/j.canlet.2009.09.017.
- [5] BARTEL D P. miRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297. DOI: 10.1007/s40139-014-0047-x.
- [6] ZHONG X, COUKOS G, ZHANG L. miRNAs in human cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 822(4): 295-306. DOI: 10.1007/978-1-61779-427-8\_21.
- [7] CROCE C M. miRNAs in the spotlight: understanding cancer gene dependency[J]. *Nat Med*, 2011, 17(8): 935-936. DOI: 10.1038/nm0811-935.
- [8] ZHAO Y, YAN M, YUN Y, et al. miRNA-455-3p functions as a tumor suppressor by targeting eIF4E in prostate cancer[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(4): 2449-2458. DOI:10.3892/or.2017.5502.
- [9] ZHENG J, LIN Z, ZHANG L, et al. miRNA-455-3p inhibits tumor cell proliferation and induces apoptosis in HCT116 human colon cancer cells[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 4431-4437[2019-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861461>. DOI: 10.12659/MSM.898452.
- [10] ZHAN T, HUANG X, TIAN X, et al. Downregulation of miRNA-455-3p links to proliferation and drug resistance of pancreatic cancer cells via targeting TAZ[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 10(3): 215-226. DOI:10.1016/j.omtn.2017.12.002.
- [11] GUO J, LIU C, WANG W, et al. Identification of serum miR-1915-3p and miR-455-3p as biomarkers for breast cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200716[2019-01-10]. [https://www.onacademic.com/detail/journal\\_1000040505357710\\_5c97.html](https://www.onacademic.com/detail/journal_1000040505357710_5c97.html). DOI: 10.1371/journal.pone.0200716.
- [12] YANG H, WEI Y N, ZHOU J, et al. miR-455-3p acts as a prognostic marker and inhibits the proliferation and invasion of esophageal squamous cell carcinoma by targeting FAM83F[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(14): 3200-3206.
- [13] LIU A, ZHU J, WU G, et al. Antagonizing miR-455-3p inhibits chemoresistance and aggressiveness in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 106-116. DOI: 10.1186/s12943-017-0669-9.
- [14] CHAI L, KANG X J, SUN Z Z, 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(9): 989-1003. DOI:10.2147/CMAR.S163335.
- [15] TUCKER S L, GHARPURE K, HERBRICH S M, et al. Molecular biomarkers of residual disease after surgical debulking of high-grade serous ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(12): 3280-3288. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-0445.
- [16] 陈慧雁, 李晓翠, 沈宗妮. 5 Aza CdR通过DNMT1调控卵巢癌细胞ERCC1基因甲基化及其表达[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(6): 627-631. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.06.009.
- [17] GHARPURE K M, PRADEEP S, SANS M, et al. FABP4 as a key determinant of metastatic potential of ovarian cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2923-2929. DOI:10.1038/s41467-018-04987-y.

[收稿日期] 2019-01-05

[修回日期] 2019-02-15

[本文编辑] 王映红