

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.013

· 临床研究 ·

过表达 miR-141-3p 通过靶向下调 PTEN 并激活 PI3K/Akt 信号通路促进卵巢癌 A2780 细胞的恶性生物学行为

杜趁香¹, 王焱², 武海英¹ (1. 河南省人民医院 妇产科, 河南 郑州 450000; 2. 河南科技大学 第一附属医院 妇科, 河南 洛阳 471003)

[摘要] **目的:** 探讨 miR-141-3p 通过靶向 PTEN 并调控 PI3K/Akt 通路对卵巢癌细胞增殖、侵袭和凋亡的影响。**方法:** 收集 2014 年 4 月至 2017 年 10 月河南省人民医院妇产科收治的资料完整的 28 例卵巢癌患者肿瘤组织和相应的癌旁组织, 采用 qPCR 检测卵巢癌组织和细胞系中 miR-141-3p 的表达水平, 双荧光素酶报告基因实验验证 miR-141-3p 和 PTEN 的靶向关系; 过表达或敲降 miR-141 及 PTEN 基因后, 采用 CCK-8、Transwell 和 Annexin V-FITC/PI 双染流式术检测卵巢癌 A2780 细胞增殖、侵袭和凋亡水平, WB 实验进一步检测 miR-141-3p 对 PTEN-PI3K/Akt 信号通路的调控作用。**结果:** miR-141-3p 在卵巢癌组织和细胞系中高表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。双荧光素酶报告基因证实 miR-141-3p 靶向作用于 PTEN 并下调其表达水平 ($P < 0.01$)。与对照组相比, 敲降 miR-141-3p 后 A2780 细胞的增殖受到显著抑制 (48 h 时, 0.36 ± 0.04 vs 0.82 ± 0.06 , $P < 0.05$)、侵袭能力明显降低 [穿膜细胞数 (45.14 ± 7.88) vs (215.32 ± 16.04) 个, $P < 0.01$]、细胞凋亡率显著升高 [1.85 ± 0.26 % vs (9.29 ± 0.65)%, $P < 0.01$]。过表达 PTEN 显著抑制了 A2780 细胞中 p-Akt 的表达 (均 $P < 0.01$)、抑制细胞增殖和侵袭能力 (均 $P < 0.01$) 而明显促进细胞凋亡 (均 $P < 0.01$)。在过表达 PTEN 的同时过表达 miR-141-3p 或添加 IGF-1 后可逆转上述的变化。**结论:** miR-141-3p 能够促进 A2780 细胞增殖、侵袭和诱导凋亡, 其机制可能与靶向调控 PTEN 并激活 PI3K/Akt 通路有关。

[关键词] 卵巢癌; A2780 细胞; miR-141-3p; PI3K/Akt 通路; PTEN

[中图分类号] R737.31; R730.2; R730.59 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)05-0563-06

Over-expression of miR-141-3p promotes malignant biological behaviors of ovarian cancer A2780 cells by down-regulating PTEN and activating PI3K/Akt signaling pathway

DU Chenxiang¹, WANG Yan², WU Haiying¹ (1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan, China; 2. Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of miR-141-3p on the proliferation, invasion and apoptosis of ovarian cancer cells via targeting PTEN and regulating PI3K/Akt pathway. **Methods:** Collecting twenty-eight cases pairs of ovarian cancerovarian cancer patients with tumor tissues and adjacent tissues were collected from patients, who from April 2014 to October 2017 were treated in the Department of Obstetrics and Gynecology. qPCR was applied to detect the expression of miR-141-3p in ovarian cancer tissues and cell lines. The relationship between miR-141-3p and PTEN was verified by dual-luciferase reporter gene assay. After over-expression or knock-down of miR-141 and PTEN genes, the cell viability, invasion and apoptosis of ovarian cancer A2780 cells were examined by CCK-8 assay, Transwell assay and Annexin V-FITC/PI double staining flow cytometry assay, respectively. Furthermore, the effect of miR-141-3p on PTEN-PI3K/Akt signaling pathway was measured by WB. **Results:** miR-141-3p is highly expressed in ovarian cancer tissues and cell lines ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The dual luciferase reporter gene assay confirmed that miR-141-3p targets PTEN was a target of miR-141-3p and downregulates its expression level was down-regulated ($P < 0.01$). Compared with the control group, after knockdown of miR-141-3p, the proliferation of A2780 cells was significantly inhibited after knockdown of miR-141-3p (at 48 h, 0.36 ± 0.04 vs 0.82 ± 0.06 , $P < 0.05$), and the invasive ability of A2780 cells was significantly reduced (number of transmembrane cells: 215.32 ± 16.04 vs 45.14 ± 7.88 , $P < 0.01$), while the apoptotic rate was significantly increased [1.85 ± 0.26 % vs (9.29 ± 0.65)%, $P < 0.01$]. Over-expression of PTEN significantly inhibited the expression of p-Akt and cell proliferation and invasion in A2780 cells (all $P < 0.01$), inhibited cell pro-

[作者简介] 杜趁香(1970-),女,硕士,副主任医师,主要从事妇产科临床和基础的研究,E-mail:dryh4569@163.com

[通信作者] 杜趁香(DU Chenxiang, corresponding author),E-mail:dryh4569@163.com

liferation and invasion (all $P < 0.01$) and significantly promoted apoptosis (all $P < 0.01$). However, simultaneous over-expression of miR-141-3p or addition of IGF-1 while over-expressing PTEN can offset the above effects. **Conclusion:** miR-141-3p facilitates the proliferation, invasion and decreases apoptosis of A2780 cells. The mechanism may be related to targeted regulation of PTEN and activation of PI3K/Akt pathway.

[Key words] ovarian cancer; A2780 cell; miR-141-3p; PI3K/Akt pathway; PTEN

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(5): 563-568. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.05.013]

卵巢癌是危害女性健康的恶性肿瘤之一, 发病率仅次于宫颈癌, 且病死率和转移率极高。由于卵巢深居盆腔, 体积小, 缺乏典型症状, 发病早期难以发现, 且临床上缺乏特异性早期诊断方法, 70% 的患者被确诊时已经为癌症晚期。MicroRNA (miRNA) 可通过与靶基因的 3' 非编码区结合诱导 mRNA 降解, 进而调控肿瘤发生发展进程, 扮演抑癌基因或促癌基因的角色^[1-2]。miR-141-3p 在多种恶性肿瘤中异常表达, 例如在前列腺癌^[3]、乳腺癌^[4]、肾细胞癌^[5]和宫颈癌^[6]组织中高表达, 在结直肠癌^[7]、胃癌^[8]和非小细胞肺癌^[9]中低表达。此外, PTEN 作为抑癌基因, 被广泛报道通过抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移和诱导凋亡进而抑制肿瘤发展进程^[10]。为此, 本研究探讨 miR-141-3p 是否能够通过靶向 PTEN 并介导 PI3K/Akt 通路调控卵巢癌的发生发展进程。

1 资料与方法

1.1 样本、细胞和主要试剂

收集 2014 年 4 月至 2017 年 10 月间河南省人民医院妇产科收治的资料完整的 28 例卵巢癌患者肿瘤组织和癌旁组织 (距离肿瘤组织 ≥ 5 cm), 且取出后立即置于冻存管内液氮中保存。本研究经河南省人民医院伦理委员会批准, 所有研究对象在本研究开始前均签署知情同意书。人卵巢癌细胞系 (A2780、SKOV3、OVCAR-3 和 CAOV3) 和人卵巢上皮细胞 (HOSEpiC) 均购自中国科学院上海生科院细胞资源中心。

DMEM 培养基和胎牛血清均购自美国 Gibco 公司, RIPA 细胞裂解液购自碧云天生物技术有限公司, TRIzol 购自美国 Invitrogen 公司, Hiper Fect transfection Reagent 转染试剂、pGL3-Promoter 质粒和 pRL-TK 质粒以及双荧光素酶报告基因检测试剂盒均购自美国 Promega 公司, CCK-8 法试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司, Transwell 小室购自美国 Corning 公司, Annexin-V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒购自美国 eBioscience 公司, 蛋白提取试剂盒和 SDS-PAGE 凝胶快速制备试剂盒均购自美国 Bio-Rad 公司, 免疫印迹一抗 (抗-PTEN、抗 p-Akt 和抗 Akt 抗体) 和二抗 (羊抗兔 IgG) 均购自美国 CST 公司。

1.2 细胞培养和转染

卵巢癌细胞和人卵巢上皮细胞采用含 10% 胎牛

血清、青霉素 100 U/ml 和链霉素 100 μ g/ml 的 DMEM 培养液在 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱中常规培养。

取对数生长期的 A2780 细胞, 胰酶消化后利用 DMEM 培养基调整密度为 1×10^5 个/ml。然后, 将细胞接种于 6 孔板, 每孔添加 2 ml 细胞悬液, 于 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱培养 24 h, 随后进行 miR-141 模拟物/抑制物和 pcDNA-PTEN 转染, 其转染方法参考 Hiper Fect transfection Reagent 转染试剂说明书, 取转染成功细胞进行后续实验。

1.3 qPCR 检测组织和细胞中 miR-141-3p 的表达水平

按照 TRIzol 说明提取组织和细胞中总 RNA, NanoDrop 检测 RNA 的浓度及纯度, 并反转录制备 cDNA。以 U6 和 GAPDH 作为内参, miR-141-3p 引物由上海吉玛基因公司提供。扩增条件: 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s、60 $^{\circ}$ C 退火 30 s、73 $^{\circ}$ C 延伸 40 s, 进行 30 个循环; 72 $^{\circ}$ C 8 min。检测结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行计算。

1.4 CCK-8 法检测 A2780 细胞增殖活力

收集处于对数生长期的 A2780 细胞, 调整密度为 2×10^5 个/ml, 接种于 48 孔板, 置于 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱中常规培养 24、48、72 和 96 h 后, 于待检测前 1 h 向每孔加入 10 μ l CCK-8 溶液, 培养 1~4 h 后用酶标仪测定在 450 nm 处的光密度 (D) 值, 以 D 值代表细胞增殖水平。

1.5 Transwell 实验检测 A2780 细胞侵袭能力

选择转染细胞为实验组, 未转染为对照组。4 $^{\circ}$ C 条件下将 Matrigel 胶稀释后, 取 100 μ l 均匀铺于上室的聚碳酸酯膜表面, 37 $^{\circ}$ C 放置 1 h。分别将各处理组细胞用胰酶消化处理后, 取 100 μ l (密度为 2×10^5 个/ml) 细胞悬液接种于 Transwell 的上室内, 下室加 250 μ l 含 10% 胎牛血清的培养基, 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱中培养 48 h 后, 取出小室, 棉签擦去微孔膜上室的细胞, PBS 小心冲洗小室上下面 2 遍, 4% 的多聚甲醛固定侵袭并黏附到小室微孔膜下面的细胞 15 min, 结晶紫染色 15 min, PBS 冲洗小室, 干燥后置于 100 倍的倒置显微镜下观察。

1.6 流式细胞术检测 A2780 细胞凋亡水平

选取转染组和未转染组 A2780 细胞并培养至对数生长期, PBS 清洗 2 次, 均匀地混合细胞与 500 μ l 预冷的 $1 \times$ 结合缓冲液, 加入 5 μ l Annexin-V-FITC, 室温避光孵育 15 min, 然后在上机前 5 min 再加入 2.5 μ l

PI 染色, 流式细胞仪检测 A2780 细胞凋亡情况。

1.7 双荧光素酶报告基因实验验证 miR-141-3p 和 PTEN 的靶向关系

将表达载体 pcDNA-PTEN-pre-miR-141-3p 与其靶基因 PTEN 验证载体 pmirGLO-miR-141-3p-PTEN 3' UTR 共转染到 293T 细胞, 并设置空质粒载体与 miR-141-3p 表达载体共转染对照, 按试剂盒说明书小心操作。并于 37 °C、5%CO₂ 培养箱中培养 48 h 后, 收集细胞。然后, 采用双荧光素酶报告基因检测试剂盒对上述收集的细胞进行检测。

1.8 WB 检测 PTEN 的表达水平

提取总蛋白后, 以 SDS-PAGE 分离蛋白, 转膜。PVDF 膜于 5% 的牛血清蛋白中封闭 1 h, 再加入一抗, 4 °C 下过夜。洗膜 3 次, 每次 5 min, 随后加入二抗, 室温中 1 h。洗膜 3 次后, 加入发光试剂显影。以 GAPDH 为内参, 采用 Image J 软件分析靶蛋白带的灰

度水平, 设置 3 个重复样本。

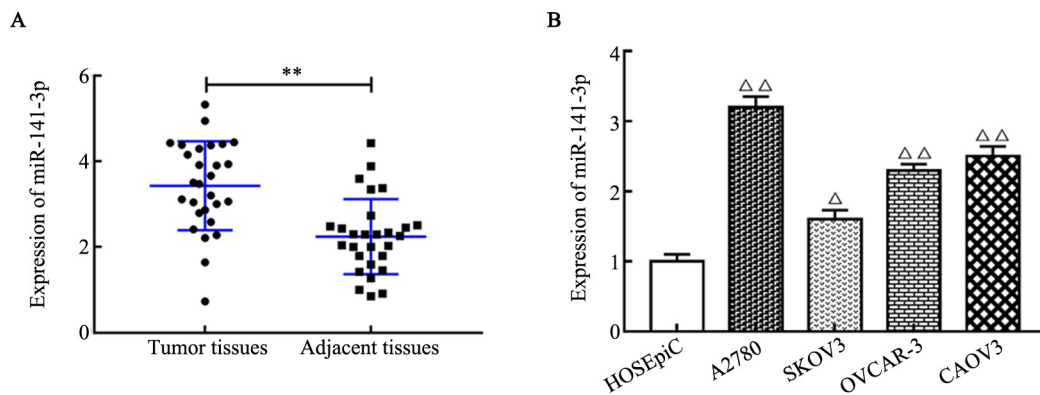
1.9 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件, 所有实验独立重复 3 次, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间的均数比较采用 *t* 检验, 多组间数据比较采用单因素方差分析。GraphPad Prism 7 对实验数据进行相关图片的绘制。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-141-3p 在卵巢癌组织和细胞系中高表达

qPCR 检测结果显示, miR-141-3p 在卵巢癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织 (3.43 ± 1.04 vs 2.24 ± 0.88 , $P < 0.01$, 图 1A)。同时, miR-141-3p 在卵巢癌细胞系中的表达水平显著高于人正常卵巢上皮细胞 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 图 1B), 且在 A2780 细胞中的表达水平最高, 因此选择该细胞进行后续实验。



** $P < 0.01$ vs Adjacent tissues group; $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$ vs HOSEpiC cell group

图 1 miR-141-3p 在乳腺癌组织和细胞系中的表达水平

Fig. 1 Expression of miR-141-3p in ovarian cancer tissues and cell lines

2.2 敲降 miR-141-3p 抑制 A2780 细胞增殖、侵袭和诱导凋亡

qPCR 检测结果显示, 相比于对照组, 转染 miR-141-3p 抑制物后 A2780 细胞中 miR-141-3p 的表达水平显著降低 ($P < 0.01$, 图 2A)。CCK-8 检测结果表明, 敲降 miR-141-3p 可显著抑制 A2780 细胞增殖活力 (48 h 时, 0.36 ± 0.04 vs 0.82 ± 0.06 , $P < 0.05$, 图 2B)。Transwell 检测结果显示, 敲降 miR-141-3p 后 A2780 细胞侵袭能力明显低于对照组 [穿膜细胞数 (45.14 ± 7.88) vs (215.32 ± 16.04) 个, $P < 0.01$, 图 2C、E]。流式细胞仪检测结果进一步表明, 敲降 miR-141-3p 显著上调了 A2780 细胞凋亡水平 [(9.29 ± 0.65)% vs (1.85 ± 0.26)%, $P < 0.01$, 图 2D、F]。

2.3 miR-141-3p 靶向负调控 PTEN

生物信息学 Starbase 数据库显示, PTEN 是 miR-141-

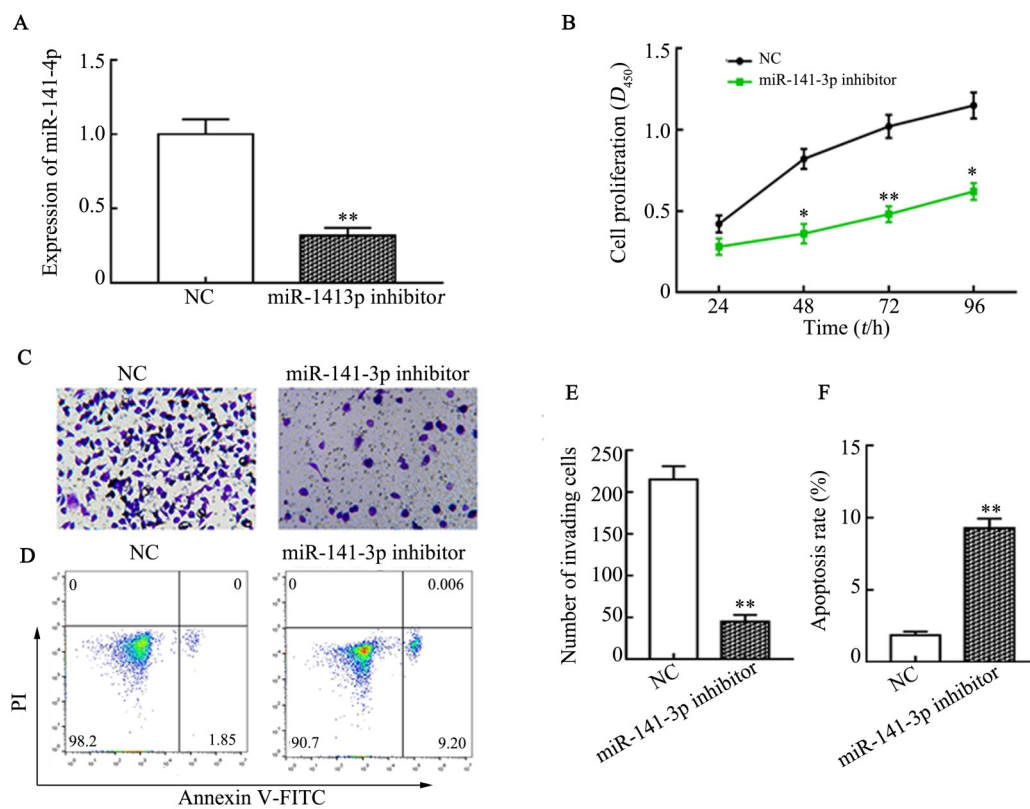
3p 的候选靶基因, 且 miR-141-3p 可结合 PTEN 的 3' UTR (图 3A)。双荧光素酶报告基因验证结果证实, 过表达 miR-141-3p 可以使荧光素酶活性显著下调 ($P < 0.01$, 图 3B), 而共转染 miR-141-3p 模拟物和靶向位点发生突变的 pmirGLO-PTEN-mut 载体, miR-141-3p 对荧光素酶活性的抑制作用丧失。同时, WB 检测结果 (图 3C、D) 表明, 敲降 miR-141-3p 可明显上调 PTEN 蛋白的表达水平 (2.51 ± 0.13 vs 1.00 ± 0.08 , $P < 0.01$)。

2.4 miR-141-3p 通过 PTEN/PI3K/Akt 通路促进 A2780 细胞恶性生物学行为

WB 检测结果证实 (图 4A、B), 相比于对照组, 过表达 PTEN 显著抑制了 A2780 细胞中 p-Akt 的表达 (均 $P < 0.01$); 但同时过表达 miR-141-3p 或添加 IGF-1 后, p-Akt 和 PTEN 的表达水平与对照组差异没有统计学意义, 且 Akt 蛋白表达水平在各组别中均没有显著变化

(均 $P>0.05$)。CCK-8和Transwell检测结果共同表明(图4C、D和F),相比于对照组,过表达PTEN后可明显抑制A2780细胞增殖和侵袭能力(均 $P<0.01$),但同时过表达miR-141-3p或添加IGF-1后明显下调了PTEN的抑制效

果(均 $P<0.01$)。流式细胞仪检测结果证实(图4E、G),过表达PTEN可明显促进A2780细胞凋亡水平(均 $P<0.01$),但同时过表达miR-141-3p或添加IGF-1后A2780细胞凋亡水平与对照组差异没有统计学意义。



* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs NC group

A: qPCR was used to detect the expression of miR-141-3p; B: CCK-8 assay was used to evaluate the proliferation of A2780 cells; C and E: Transwell assay was applied to measure the capability of invasion in of A2780 cells (×100); D and F: The percentage of apoptosis apoptotic cells was promoted evaluated by Annexin V-FITC/PI double staining and flow cytometry

图2 miR-141-3p对A2780细胞增殖、侵袭和凋亡的影响

Fig. 2 The effect of miR-141-3p on the proliferation, invasion and apoptosis of A2780 cells

3 讨论

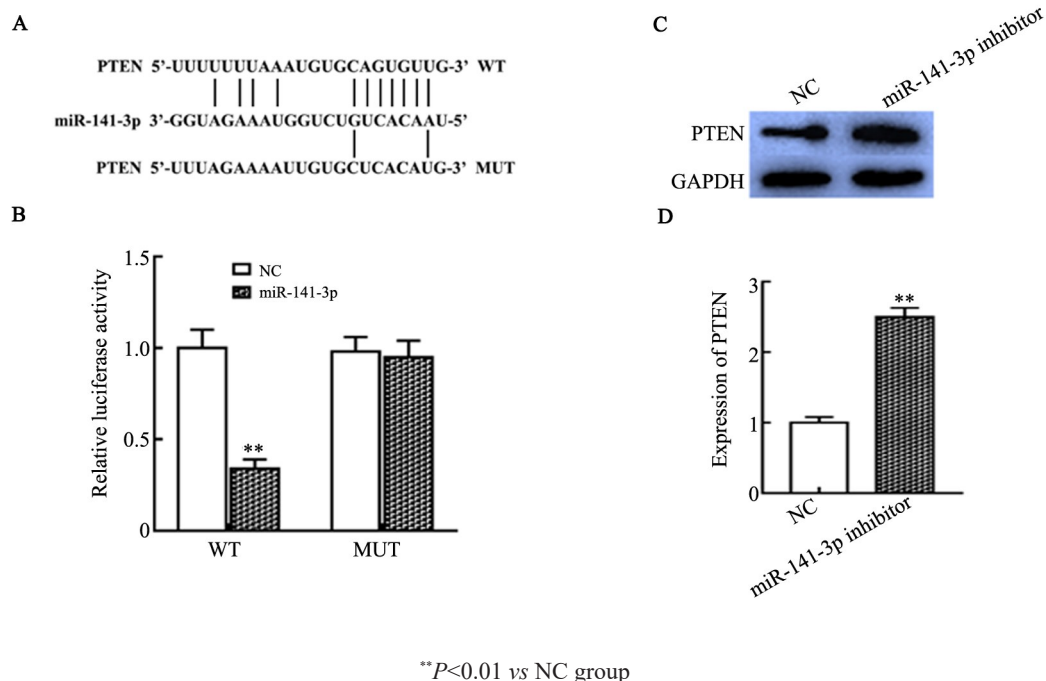
miR-141-3p在多种恶性肿瘤中高表达,其通过调控肿瘤细胞增殖和侵袭介导肿瘤发展进程^[11-14]。本研究结果显示,miR-141-3p在卵巢癌组织和细胞系中高表达,提示高表达miR-141-3p与卵巢癌的发生发展可能有关联。miRNA可通过调控下游靶基因作用肿瘤细胞增殖、侵袭和凋亡过程^[15]。研究^[12, 16]报道,miR-141-3p通过靶向下调MAP2K4或PHLPP1和PHLPP2促进肿瘤细胞增殖。ISHIBASHI等^[17]研究发现,miR-141-3p通过靶向下调抑癌基因PHLPP2,进而抑制食管鳞状细胞癌发展进程;LI等^[6]研究证实,miR-141-3p通过靶向FOXA2促进宫颈癌细胞增殖、侵袭和肿瘤生长。本研究证实,敲降miR-141-3p可明显抑制卵巢癌A2780细胞增殖、侵袭和诱导细胞

凋亡,表明miR-141-3p可调控卵巢癌细胞增殖、侵袭和凋亡过程。

PTEN基因是与人类肿瘤相关性较高的一种抑癌基因。研究^[18]认为,PTEN的杂合性丢失、突变、启动子甲基化以及miRNA调控是PTEN影响胰腺癌发展进程的机制^[18]。本研究结果显示,miR-141-3p可靶向负调控PTEN的表达。有文献^[19-20]报道,miR-141-3p通过靶向PTEN调控肿瘤细胞增殖、侵袭和凋亡过程,进而抑制恶性肿瘤的发展进程。本研究同样证实,miR-141-3p通过靶向PTEN促进卵巢癌细胞增殖、侵袭和抑制细胞凋亡水平。另外,PTEN能负调控Akt,降低Akt磷酸化水平,而激活Akt通路能促进胰腺癌细胞增殖和迁移^[21-22]。笔者推测,该机制可能是PTEN具有双特异性磷酸酶活性,使第二信使PIP3在肌糖环3位置脱去磷酸磷脂酰肌醇从而生成PIP2,

降低 Akt 的磷酸化水平。Akt 可使糖原合酶激酶 3 β 磷酸化失活, 从而提高糖原合酶激酶 3 β 抑制转录因子 Slug 的活性, 进一步抑制细胞迁移和侵袭。同时,

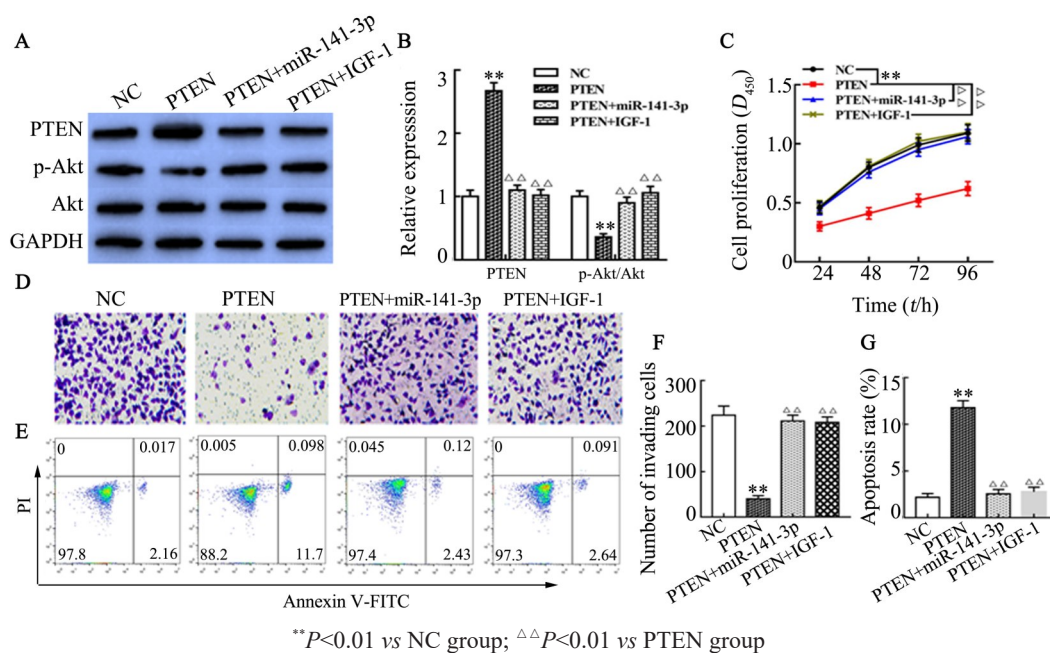
本研究也证实, 沉默 miR-141-3p 可靶向上调 PTEN 并阻断 PI3K/Akt 信号通路, 进而抑制 A2780 细胞增殖、侵袭和诱导细胞凋亡, 从而抑制卵巢癌发展进程。



A: The bioinformatics TargetScan database analysis of the target relationship between miR-141-3p and PTEN; B: The luciferase activity was detected by dual-luciferase reporter gene assay; C and D: The expression of PTEN was measured by WB

图3 PTEN是miR-141-3p的靶基因

Fig. 3 PTEN was the a target gene of miR-141-3p



A and B: WB was used to detect the expression of PTEN, p-Akt and Akt; C: CCK-8 assay was applied to evaluate the proliferation of A2780 cells; D and F: The capability of invasion of A2780 cells were was evaluated by Transwell assay ($\times 100$); E and G: The percentage of apoptosis apoptotic cells was promoted evaluated by Annexin V-FITC/PI double staining and flow cytometry

图4 miR-141-3p通过PTEN/PI3K/Akt通路促进A2780细胞恶性生物学行为

Fig. 4 miR-141-3p promotes malignant biological behaviors of A2780 cells via regulating PTEN/PI3K/Akt pathway

综上所述,本研究证实 miR-141-3p 在卵巢癌组织和细胞系中高表达,其通过靶向下调 PTEN 及激活 PI3K/Akt 通路促进卵巢癌发生发展进程。同时,本研究可能为临床上早期诊断卵巢癌提供了新的分子标志物。

[参考文献]

- [1] FARAZI T A, SPITZER J I, MOROZOV P, et al. MiRNAs in human cancer[J]. *J Pathol*, 2011, 223(2): 102-115. DOI:10.1002/path.2806.
- [2] 哇蕊, 米雪, 苗劲蔚. miR-214, miR-503 在上皮性卵巢癌组织及血清外泌小体中表达的研究[J]. *癌症进展*, 2017, 15(2): 128-131. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.02.08.
- [3] HUANG S, WA Q D, PAN J C, et al. Downregulation of miR-141-3p promotes bone metastasis via activating NF- κ B signaling in prostate cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 173[2018-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5716366/>. DOI:10.1186/s13046-017-0645-7.
- [4] ZHANG G X, ZHANG W, LI B J, et al. MicroRNA-200c and microRNA-141 are regulated by a FOXP3-KAT2B axis and associated with tumor metastasis in breast cancer[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 73[2018-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5480201/>. DOI:10.1186/s13058-017-0858-x.
- [5] CHEN X, WANG X G, RUAN A M, et al. miR-141 is a key regulator of renal cell carcinoma proliferation and metastasis by controlling EphA2 expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(10): 2617-2630. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-3224.
- [6] LI J H, ZHANG Z, DU M Z, et al. microRNA-141-3p fosters the growth, invasion, and tumorigenesis of cervical cancer cells by targeting FOXA2[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 657(11): 23-30. DOI:10.1016/j.abb.2018.09.008.
- [7] LONG Z H, BAI Z G, SONG J N, et al. miR-141 inhibits proliferation and migration of colorectal cancer SW480 cells[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(8): 4345-4352. DOI:10.21873/anticancer.11828.
- [8] SHA M, LIN M, WANG J, et al. Long non-coding RNA MIAT promotes gastric cancer growth and metastasis through regulation of miR-141/DDX5 pathway[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 58[2018-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852965/>. DOI:10.1186/s13046-018-0725-3.
- [9] LI C, WAN L, LIU Z Y, et al. Long non-coding RNA XIST promotes TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition by regulating miR-367/141-ZEB2 axis in non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 418(4): 185-195. DOI:10.1016/j.canlet.2018.01.036.
- [10] POLISENO L, PANDOLFI P P. PTEN ceRNA networks in human cancer[J]. *Methods*, 2015, 77/78: 41-50. DOI: 10.1016/j.ymeth.2015.01.013.
- [11] ZHOU X Y, XIA Y, SU J, et al. Down-regulation of miR-141 induced by helicobacter pylori promotes the invasion of gastric cancer by targeting STAT4[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(4): 1003-1012. DOI:10.1159/000358671.
- [12] DING L, YU L L, HAN N, et al. miR-141 promotes colon cancer cell proliferation by inhibiting MAP2K4[J/OL]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3): 1665-1671[2018-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403415/>. DOI:10.3892/ol.2017.5653.
- [13] GAO Y C, WU J. MicroRNA-200c and microRNA-141 as potential diagnostic and prognostic biomarkers for ovarian cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(6): 4843-4850. DOI:10.1007/s13277-015-3138-3.
- [14] ZHU S H, HE X C, WANG L. Correlation analysis of miR-200b, miR-200c, and miR-141 with liver metastases in colorectal cancer patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(10): 2357-2363.
- [15] ZHANG R P, LI F X, WANG W J, et al. The effect of antisense inhibitor of miRNA 106b -25 on the proliferation, invasion, migration, and apoptosis of gastric cancer cell[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8):10507-10515. DOI: 10.1007/s13277-016-4937-x.
- [16] MEI Z F, HE Y C, FENG J J, et al. MicroRNA-141 promotes the proliferation of non-small cell lung cancer cells by regulating expression of PHLPP1 and PHLPP2[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(17): 3055-3061. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.06.020.
- [17] ISHIBASHI O, AKAGI I, OGAWA Y, et al. MiR-141-3p is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma and targets pleckstrin homology domain leucine-rich repeat protein phosphatase-2, a negative regulator of the PI3K/AKT pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(2):507-513. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.025.
- [18] SUN D, WANG X, SUI G Q, et al. Downregulation of miR-374b-5p promotes chemotherapeutic resistance in pancreatic cancer by up-regulating multiple anti-apoptotic proteins[J/OL]. *Int J Oncol*, 2018, [2018-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5873836/>. DOI:10.3892/ijo.2018.4315.
- [19] CHEN P, GUO X F, ZHOU H D, et al. SPLUNC1 regulates cell progression and apoptosis through the miR-141-PTEN/p27 pathway, but is hindered by LMP1[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e56929 [2018-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589440/>. DOI:10.1371/journal.pone.0056929.
- [20] LIU Y, ZHAO R, WANG H, et al. MiR-141 is involved in BRD7-mediated cell proliferation and tumor formation through suppression of the PTEN/AKT pathway in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2156[2018-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4823963/>. DOI: 10.1038/cddis.2016.64.
- [21] MENG Q C, SHI S, LIANG C, et al. Abrogation of glutathione peroxidase-1 drives EMT and chemoresistance in pancreatic cancer by activating ROS-mediated Akt/GSK3 β /Snail signaling[J]. *Oncogene*, 2018, 37(44): 5843-5857. DOI:10.1038/s41388-018-0392-z.
- [22] WANG S, LEI Y Q, CAI Z L, et al. Girdin regulates the proliferation and apoptosis of pancreatic cancer cells via the PI3K/Akt signalling pathway[J/OL]. *Oncol Rep*, 2018, 40(2): 599-608[2018-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6072288/>. DOI:10.3892/or.2018.6469.

[收稿日期] 2019-01-05

[修回日期] 2019-03-20

[本文编辑] 黄静怡