

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.10.009

· 基础研究 ·

miR-520a-3p 通过靶向 FZD8 增强非小细胞肺癌 A549/TAX 细胞对紫杉醇的敏感性

禹玺^a, 李晓平^b, 钱雪娇^a, 刘江波^a, 郑洪^a (天津市第一中心医院 a. 呼吸科; b. 胸外科, 天津 300092)

[摘要] **目的:** 探讨 miR-520a-3p 通过靶向卷曲受体 8(FZD8)调控非小细胞肺癌(NSCLC)A549/TAX 细胞对紫杉醇(TAX)的敏感性。**方法:** 选用 NSCLC A549 细胞、TAX 抗性细胞株 A549/TAX 及人肺上皮细胞 HLF- α , 用 qPCR 检测 A549 和 A549/TAX 细胞中 miR-520a-3p 的表达水平。依据转染质粒的不同分为对照组、miR-520a-3p mimics 组、si-FZD8 组和 si-FZD8+miR-520a-3p inhibitor 组, 用 6 $\mu\text{mol/L}$ 的 TAX 处理各组 A549/TAX 细胞后, 用 CCK-8 检测 A549/TAX 细胞的增殖能力, 用 Annexin V-FITC/PI 染色流式细胞术检测 A549/TAX 细胞的凋亡水平, 用 WB 检测 A549/TAX 细胞中 FZD8 的表达水平。双荧光素酶报告基因系统检测 miR-520a-3p 与 FZD8 的靶向关系。**结果:** miR-520a-3p 在 A549/TAX 细胞中低表达($P<0.01$), 且 TAX 能够上调 A549/TAX 细胞中 miR-520a-3p 的表达水平($P<0.01$)。6 $\mu\text{mol/L}$ TAX 处理后, 过表达 miR-520a-3p 可显著抑制 A549/TAX 细胞的增殖并促进其凋亡(均 $P<0.01$)。双荧光素酶报告基因证明 miR-520a-3p 可靶向下调 FZD8 的表达水平($P<0.01$)。si-FZD8 可显著抑制 A549/TAX 细胞增殖、促进细胞凋亡, 从而增强细胞对 TAX 的敏感性; 同时敲降 miR-520a-3p 和 FZD8 可逆转敲降 FZD8 对 A549/TAX 细胞 TAX 敏感性的增强作用($P<0.01$)。**结论:** miR-520a-3p 可通过靶向下调 FZD8 表达水平增强 A549/TAX 细胞 TAX 敏感性。

[关键词] 非小细胞肺癌; 紫杉醇; 敏感性; miR-520a-3p; 卷曲受体 8

[中图分类号] R734.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)10-1107-06

miR-520a-3p enhances the paclitaxel sensitivity of non-small cell lung cancer A549/TAX cells by targeting FZD8

YU Xi^a, LI Xiaoping^b, QIAN Xuejiao^a, LIU Jiangbo^a, ZHENG Hong^a (a. Department of Respiratory, b. Department of Thoracic Surgery, the First Central Hospital of Tianjin City, Tianjin 300092, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the influence of miR-520a-3p on paclitaxel (TAX) sensitivity of non-small cell lung cancer (NSCLC) A549/TAX cells *via* regulating frizzled class receptor 8 (FZD8). **Methods:** NSCLC A549 cells, TAX-resistant cell line A549/TAX and human lung epithelial HLF- α cells were selected. The expression level of miR-520a-3p in A549 and A549/TAX cells was detected by qPCR. According to different transfection plasmids, the experimental cells were divided into control group, miR-520a-3p mimics group, si-FZ8 group and si-FZD8+miR-520a-3p inhibitor group. After being treated with 6 $\mu\text{mol/L}$ paclitaxel, the proliferation of A549/TAX cells was determined by CCK-8 assay. Flow cytometry with Annexin V-FITC/PI staining was used to detect the apoptosis level of A549/TAX cells. The expression of FZD8 in A549/TAX cells was detected by WB. The targeting relationship between miR-520a-3p and FZD8 was verified by the dual-luciferase reporter gene system. **Results:** miR-520a-3p was poorly expressed in TAX-resistant A549/TAX cells ($P<0.01$), and TAX up-regulated the expression of miR-520a-3p in A549/TAX cells ($P<0.01$). After the treatment with 6 $\mu\text{mol/L}$ TAX, over-expression of miR-520a-3p significantly inhibited the proliferation of A549/TAX cells and promoted apoptosis (all $P<0.01$). Dual luciferase reporter gene assay showed that miR-520a-3p targetedly down-regulated the expression of FZD8 ($P<0.01$). si-FZD8 could significantly inhibit the proliferation and promote cell apoptosis of A549/TAX cells, thereby enhancing the TAX sensitivity of cells. At the same time, simultaneous knockdown of miR-520a-3p and FZD8 could reverse the enhancement of FZD8 knockdown on TAX sensitivity of A549/TAX cells ($P<0.01$). **Conclusion:** miR-520a-3p enhances the TAX sensitivity of A549/TAX cells by down-regulating the expression of FZD8.

[Key words] non-small cell lung cancer; paclitaxel; sensitivity; miR-520a-3p; frizzled class receptor 8 (FZD8)

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(10): 1107-1112. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.10.009]

[作者简介] 禹玺(1977-), 女, 硕士生, 主治医师, 主要从事呼吸系统疾病的研究, E-mail: reg7983@126.com

[通信作者] 李晓平(LI Xiaoping, corresponding author), 博士, 副主任医师, 主要从事胸部疾病的微创治疗及肺癌的综合治疗, E-mail: horaceli@nankai.edu.cn

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,也是导致癌症相关死亡的主要原因之一^[1]。研究^[2]证实,近85%的肺癌病例属于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。以紫杉醇(paclitaxel, TAX)为主的组合化疗被认为是NSCLC患者的标准疗法^[3]。但由于NSCLC患者在TAX化疗后往往产生耐药性,最终导致肿瘤复发和不良预后。因此,探讨NSCLC对TAX的敏感机制有助于NSCLC的治疗。大量研究^[4-6]表明,miRNA通过靶向下游蛋白调控肿瘤对药物的敏感机制。miR-520a-3p能够增强骨肉瘤对右美托咪啶的敏感性,抑制MG63细胞增殖和迁移并促进凋亡^[7];miR-520a-3p在NSCLC细胞中低表达,且可抑制NSCLC发展进程^[8]。卷曲受体8(frizzled class receptor 8, FZD8)是Wnt配体卷曲受体家族之一,在三阴性乳腺癌耐药过程中发挥重要作用,且FZD8作为肺癌临床诊断靶点在肺癌组织和细胞中高表达^[9]。目前尚未见miR-520a-3p靶向FZD8调控NSCLC细胞TAX敏感性的文献报道。本研究通过检测TAX抗性细胞A549/TAX中miR-520a-3p和FZD8表达水平及其对A549/TAX细胞增殖和凋亡的影响,旨在探讨miR-520a-3p和FZD8对A549/TAX细胞TAX敏感性影响的机制。

1 材料与方法

1.1 细胞系及主要试剂

人肺上皮细胞HLF- α 、NSCLC A549细胞及TAX抗性细胞株A549/TAX均购于BNCC细胞库。

TRIzol试剂盒、RIPA裂解液及BCA蛋白测定试剂盒购于上海贝博生物公司,一步法逆转录试剂盒和SYBR Green Real-time PCR Master Mix试剂盒购于TaKaRa公司,Lipofectamine™ 2000转染试剂盒购于Promega公司,FZD8一抗、辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔二抗、CCK-8试剂盒购于美国Invitrogen公司,Annexin-V-FITC/PI凋亡检测试剂盒购于美国Millipor公司,双荧光素酶报告基因检测系统试剂盒购于美国Fementas公司,qPCR引物由上海生工公司合成。

1.2 细胞培养、转染及分组

用Lipofectamine™ 2000进行细胞转染。将A549/TAX细胞接种至6孔板中,恒温细胞培养箱培养,待细胞汇合度达到60%~70%时进行转染。根据转染说明书将miR-520a-3p mimics、miR-520a-3p inhibitor及si-FZD8与Lipofectamine™ 2000试剂混合均匀混合后转染A549/TAX细胞,继续培养48 h。实验分为对照组、miR-520a-3p mimics组、si-FZD8组和si-FZD8+miR-520a-3p inhibitor组,后用6 μ mol/L的TAX处理A549/TAX细胞72 h后用于后续实验;此

外,分别用0.01、0.1、1、10和100 μ mol/L的TAX处理A549/TAX细胞后,用qPCR方法检测miR-520a-3p的表达水平。

1.3 qPCR检测A549和A549/TAX细胞中miR-520a-3p的表达水平

用TRIzol试剂盒提取细胞中的总RNA,在提取过程中注意避免RNA降解和污染。NanoDrop检测RNA浓度及纯度。用一步法逆转录试剂盒将全部RNA逆转录合成cDNA,以U6为内参,进行qPCR。扩增程序为95 $^{\circ}$ C预变性10 min,95 $^{\circ}$ C变性15 s,60 $^{\circ}$ C退火35 s,72 $^{\circ}$ C延伸10 s,共50个循环。引物序列:miR-520a-3p F为5'-ACACTCCAGCTGGGAAAGT-GCTTCCC-3',R为5'-CTCAACTGGTGTCTGTGGA-3';U6 F为5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',R为5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'。用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法计算目的基因的相对表达量。

1.4 CCK-8检测A549和A549/TAX细胞的增殖能力

分别收集对数生长期A549和A549/TAX细胞,调整细胞密度为5 \times 10⁴个/ml,按100 μ l/孔细胞悬液接种于96孔板中,每组设置3个复孔,37 $^{\circ}$ C、5% CO₂、饱和湿度培养箱培养,以培养4~6 h时细胞贴壁为0 h,分别在培养0、24、48、72和96 h时向每孔加入15 μ l CCK-8溶液,继续培养2 h后,在酶标仪波长450 nm处测定光密度(D)值。

1.5 Annexin V-FITC/PI染色流式细胞术检测A549/TAX细胞的凋亡水平

收集各组待测细胞,PBS洗涤2遍后,加入1 ml 0.25%胰酶消化细胞后,用结合缓冲液调整细胞密度为1 \times 10⁶个/ml。加入5 μ l Annexin V-FITC染色液,混合均匀后室温避光孵育10 min,再加入5 μ l PI染色液,混合均匀后室温避光孵育5 min,然后在1 h内上流式细胞仪检测细胞的凋亡水平。

1.6 双荧光素酶报告基因验证miR-520a-3p与FZD8的靶向关系

用StarBase数据库(<http://starbase.sysu.edu.cn>)预测FZD8与miR-520a-3p的结合位点,设计包含该结合位点的序列,qPCR扩增。将扩增序列导入到双荧光素酶报告基因载体pmirGLO中,构建FZD8野生型质粒(pmirGLO-FZD8-Wt);利用基因突变技术突变FZD8和miR-520a-3p的结合位点,构建FZD8突变型质粒(pmirGLO-FZD8-Mut)。分别将pmirGLO-FZD8-Wt和pmirGLO-FZD8-Mut与miR-520a-3p mimics共转染293T细胞,培养48 h后用双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测各组细胞的荧光素酶活性。

1.7 WB检测A549/TAX细胞中FZD8蛋白的表达水平

收集各组A549/TAX细胞,PBS缓冲液洗涤后,

分别加入RIPA细胞裂解液裂解细胞,提取总蛋白,进行SDS-PAGE、转移至PVDF膜,5%脱脂奶粉封闭1.5 h,加入FZD8一抗(1:1 500),4 °C过夜孵育。次日,TBST洗涤3次后,加入HRP标记的羊抗兔二抗(1:3 000),室温孵育2 h,TBST洗涤3次后,加入ECL化学发光液进行曝光,后在凝胶成像系统显影,用Image J分析软件对蛋白条带的灰度进行分析。

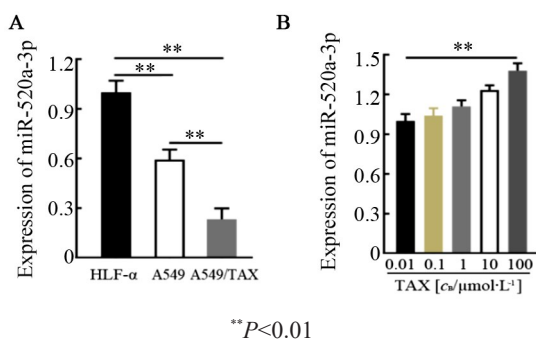
1.8 统计学处理

1.3~1.7实验均重复3次。用SPSS20统计学软件对实验数据进行统计分析。计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差进行检测,以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-520a-3p在A549/TAX细胞中呈低表达

qPCR检测结果(图1A)显示,A549细胞中miR-520a-3p的表达水平明显低于HLF- α 细胞($t=7.625, P<0.01$),且在A549/TAX细胞中的表达水平显著低于A549细胞($t=7.030, P<0.01$)。用不同浓度TAX处理后,A549/TAX细胞中miR-520a-3p的表达水平显著上调,且呈剂量依赖性($F=29.430, P<0.01$;图1B)。结果表明,miR-520a-3p的低表达可能与NSCLC细胞对TAX敏感性降低有关。



A: The expression of miR-520a-3p in each cells; B: Effect of TAX on the expression of miR-520a-3p in A549/TAX cells

图1 不同剂量TAX对A549/TAX细胞中miR-520a-3p表达的影响

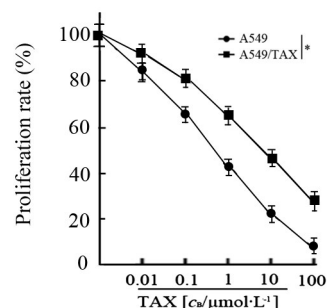
Fig.1 Effects of different doses of TAX on the expression of miR-520a-3p in A549/TAX cells

2.2 TAX降低A549和A549/TAX细胞的增殖能力

CCK-8实验结果(图2)显示,不同浓度TAX处理后,随着药物浓度的增加,A549和A549/TAX细胞增殖率均逐渐降低($t=9.073$,均 $P<0.05$)。结果表明,TAX显著抑制A549/TAX细胞的增殖能力。

2.3 过表达miR-520a-3p增强A549/TAX细胞TAX敏感性

转染miR-520a-3p mimics同时用TAX处理后,与TAX处理组及对照组比较,(1)A549/TAX细胞中miR-520a-3p的表达水平显著升高($F=27.950, P<0.05$ 或 $P<0.01$;图3A);(2)A549/TAX细胞的增殖活力显著下降($F=58.760, P<0.01$;图3B);(3)A549/TAX细胞凋亡率显著升高($F=61.510$,均 $P<0.01$;图3C)。结果表明,过表达miR-520a-3p增强A549/TAX细胞对TAX的敏感性。



** $P<0.05$

图2 不同剂量TAX对A549/TAX细胞增殖的影响

Fig.2 Effects of different doses of TAX on proliferation of A549/TAX cells

2.4 miR-520a-3p靶向下调FZD8表达水平

StarBase生物信息网站和双荧光素酶报告基因检测系统验证miR-520a-3p和FZD8之间的靶向关系,FZD8 3'-UTR区域上存在miR-520a-3p的结合位点(图4A)。过表达miR-520a-3p显著降低FZD8-Wt质粒的荧光素酶活性($t=7.956, P<0.01$),但对FZD8-Mut质粒荧光素酶活性无影响($t=0.737, P>0.05$)。WB检测结果(图4B)显示,过表达miR-520a-3p后,A549/TAX细胞中FZD8的表达水平显著低于对照组($t=5.701, P<0.01$)。结果表明,miR-520a-3p靶向下调FZD8的表达水平。

2.5 miR-520a-3p通过下调FZD8增强A549/TAX细胞TAX敏感性

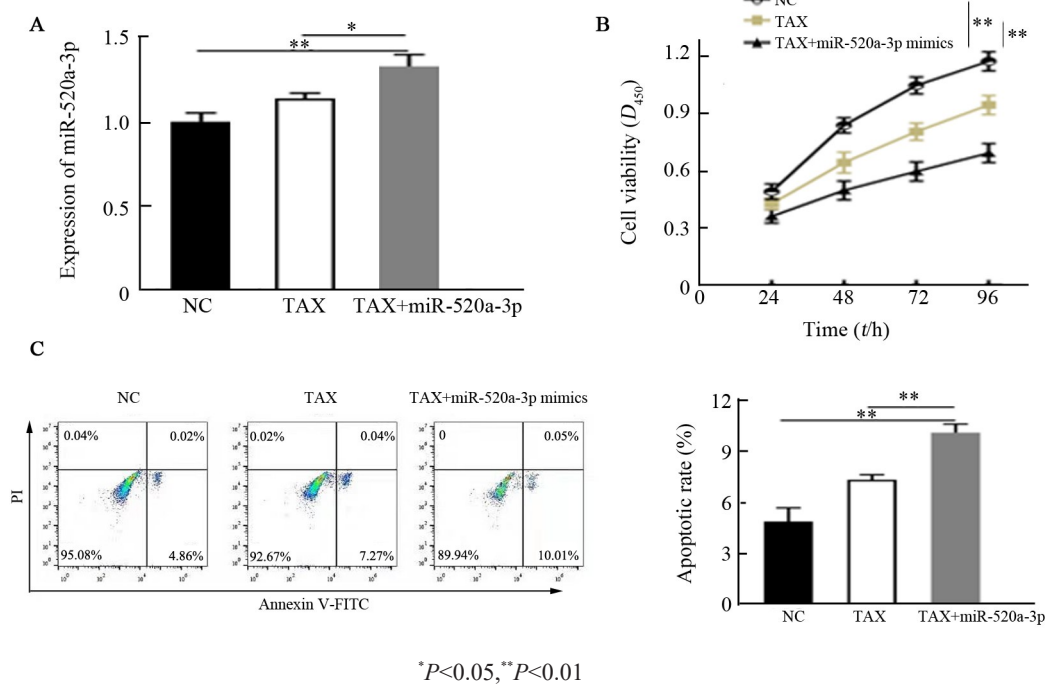
WB检测结果(图5A)显示,敲降FZD8后,A549/TAX细胞中FZD8的表达水平显著低于对照组($t=8.755, P<0.01$),而同时敲降FZD8和miR-520a-3p逆转了仅敲降FZD8对FZD8表达的抑制作用($t=6.838, P<0.01$)。

CCK-8结果(图5B)显示,敲降FZD8后,A549/TAX细胞增殖活力显著低于对照组($t=6.652, P<0.01$)。

Annexin V-FITC/PI染色流式细胞术检测结果(图5C)显示,与对照组相比,敲降FZD8显著促进A549/TAX细胞凋亡($t=7.424, P<0.01$)。同时敲降FZD8和miR-520a-3p则能够逆转仅敲降FZD8对

A549/TAX 细胞增殖能力的抑制作用 ($t=8.738, P<0.01$)、对凋亡的促进作用 ($t=4.972, P<0.01$)。结果

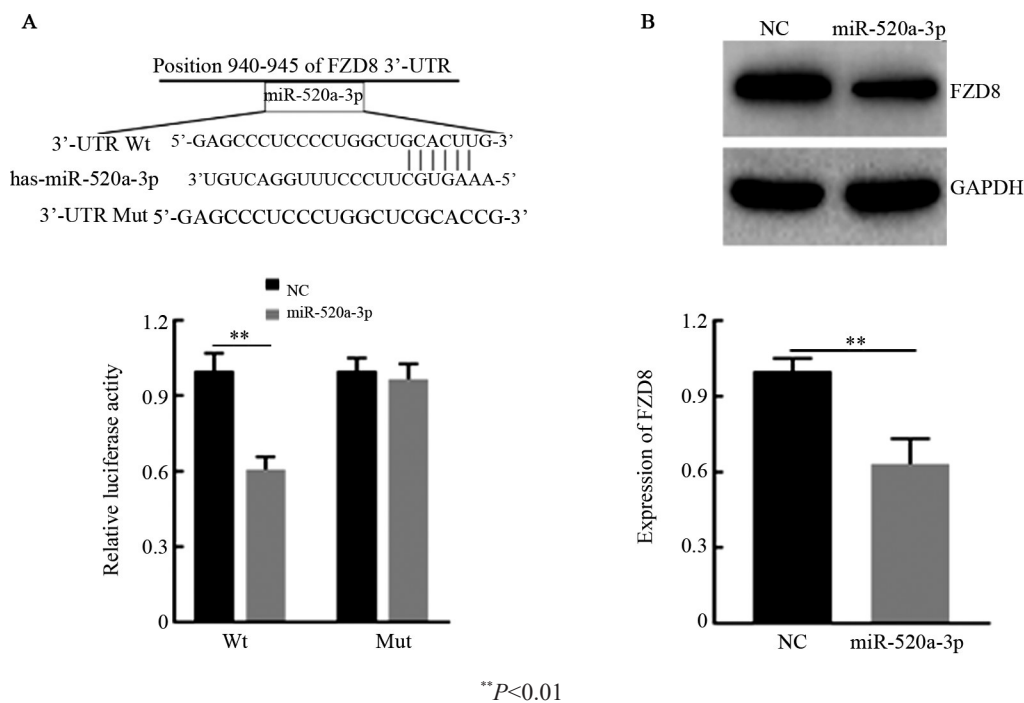
表明, miR-520a-3p 可通过下调 FZD8 增强 A549/TAX 细胞 TAX 敏感性。



A: qPCR was used to detect the expression of miR-520a-3p; B: CCK-8 assay was carried out to detect the proliferation of A549/TAX cells; C: Annexin C-FITC/PI was used to measure the apoptosis of A549/TAX cells

图3 过表达 miR-520a-3p 增强 A549/TAX 细胞 TAX 敏感性

Fig.3 Over-expression of miR-520a-3p enhanced the TAX sensitivity of A549/TAX cells

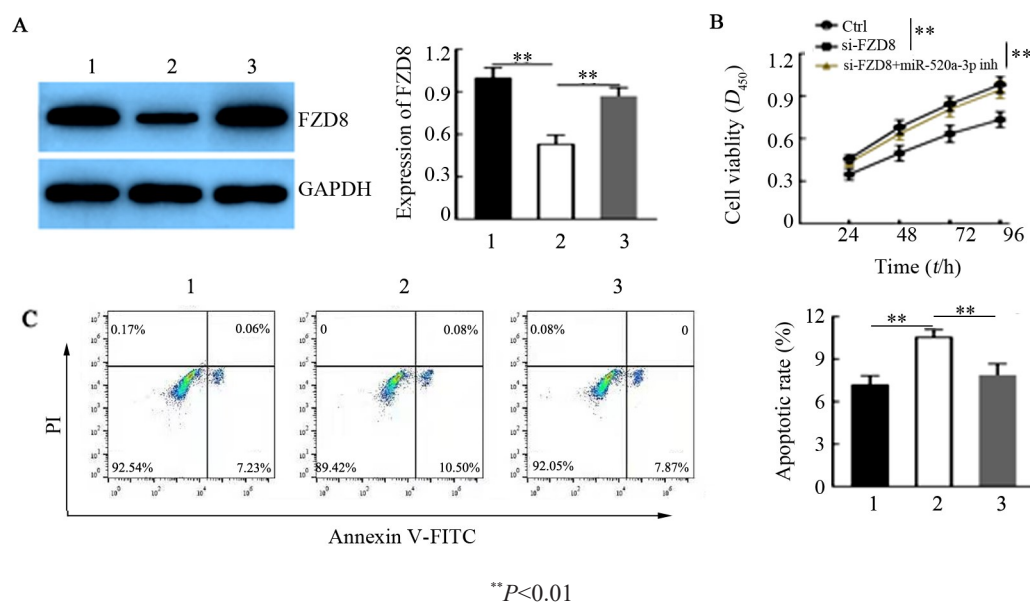


A: Dual-luciferase reporter gene was carried out to verify the relationship between miR-520a-3p and FZD8;

B: WB was used to detect the expression of FZD8 protein

图4 miR-520a-3p 靶向下调 FZD8 的表达水平

Fig.4 miR-520a-3p targetedly down-regulated the expression of FZD8 protein



A: WB was used to detect the expression of FZD8; B: CCK-8 assay was used to evaluate the proliferation of A549/TAX cells;

C: Annexin V-FITC/PI was performed to detect the apoptosis of A549/TAX cells

1: Ctrl group; 2: si-FZD8 group; 3: si-FZD8+miR-520a-3p inhibitor group

图5 miR-520a-3p通过下调FZD8增强A549/TAX细胞对TAX的敏感性

Fig.5 miR-520a-3p enhanced the TAX sensitivity of A549/TAX cells via down-regulating FZD8

3 讨论

近年来,大量研究^[10-12]揭示miRNA在肿瘤化疗敏感性中发挥重要调控作用。miR-451靶向调控下游靶基因的表达水平,增强多柔比星抗性乳腺癌细胞的敏感性^[13]。在缺失p53的前列腺癌细胞中,miR-34a表达下调,且转染miR-34a mimics可显著抑制前列腺癌细胞增殖、诱导细胞凋亡,增强前列腺癌细胞对喜树碱的敏感性^[14]。miR-30a-5p在NSCLC细胞中低表达,过表达miR-30a-5p可通过诱导NSCLC细胞凋亡增强NSCLC细胞TAX敏感性^[15]。miR-520a-3p在骨肉瘤细胞中低表达,且其能够通过抑制MG63细胞增殖和迁移增强骨肉瘤对右美托咪啶的敏感性^[7]。但尚未见miR-520a-3p在NSCLC细胞TAX敏感性的文献报道。本研究发现,TAX可显著抑制A549和A549/TAX细胞增殖,且A549/TAX细胞增殖活力显著高于A594细胞;此外,miR-520a-3p在TAX耐药的A549/TAX细胞中的表达水平显著低于A549细胞,TAX能够上调A549/TAX细胞中miR-520a-3p的表达水平,且呈剂量依赖性;同时,本研究发现,过表达miR-520a-3p可显著抑制A549/TAX细胞增殖,并促进凋亡,即过表达miR-520a-3p可显著增强A549/TAX细胞TAX敏感性。结果说明,TAX可能通过上调A549/TAX细胞中miR-520a-3p的表达水平,进而对A549/TAX细胞产生杀伤力。

miRNA可通过靶向其下游靶基因调控肿瘤化疗

敏感性^[16,17]。miR-214靶向FOXM1抑制宫颈癌细胞迁移和侵袭,促进其药物敏感性^[18]。miR-128通过靶向下调MUC1-C和BMI-1增强肺癌细胞TAX敏感性^[19]。FZD8是Wnt配体卷曲受体家族之一,可通过介导Wnt信号通路在肿瘤化疗耐药中发挥重要作用^[20]。研究^[9]证实,FZD8在肺癌组织和细胞系中高表达,敲降FZD8显著抑制NSCLC细胞的增殖。FAD8是miR-520a-3p的下游靶基因,过表达miR-520a-3p可显著抑制FZD8的表达;同时,本研究发现,敲降FZD8可显著抑制A549/TAX细胞增殖、促进凋亡;而同时敲降miR-520a-3p和FZD8则能够逆转仅敲降FZD8对A549/TAX细胞的作用。结果表明,miR-520a-3p可通过靶向下调FZD8的表达水平增强A549/TAX细胞TAX敏感性。

综上所述,miR-520a-3p在TAX耐药A549/TAX细胞中低表达,过表达miR-520a-3p可通过靶向下调FZD8的表达水平而抑制A549/TAX细胞增殖、促进细胞凋亡,进而增强A549/TAX细胞TAX敏感性。

[参考文献]

- [1] CHATTERJEE A, CHATTOPADHYAY D, CHAKRABARTI G. MiR-17-5p downregulation contributes to paclitaxel resistance of lung cancer cells through altering beclin1 expression[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(4): e95716[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3995800/>. DOI:10.1371/journal.pone.0095716.
- [2] MOLINA J R, YANG P, CASSIVI S D, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship[J/

- OL]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(5): 584-594[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2718421/>. DOI: 10.4065/83.5.584.
- [3] ROWINSKY E K, DONEHOWER R C. Paclitaxel (taxol)[J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(15): 1004-1014. DOI: 10.1056/nejm1995_04133321507.
- [4] XIE X Q, HUANG N N, ZHANG Y Y, et al. MiR-192-5p reverses cisplatin resistance by targeting ERCC3 and ERCC4 in SGC7901/DDP cells[J/OL]. *J Cancer*, 2019, 10(4): 1039-1051[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6400793/>. DOI: 10.7150/jca.25814.
- [5] ARAI T, KOJIMA S, YAMADA Y, et al. Micro-ribonucleic acid expression signature of metastatic castration-resistant prostate cancer: regulation of NCAPH by antitumor miR-199a/b-3p[J]. *Int J Urol*, 2019, 26(4): 506-520. DOI:10.1111/iju.13911.
- [6] AMODIO N, GALLO CANTAFIO M E, BOTTA C, et al. Replacement of miR-155 elicits tumor suppressive activity and antagonizes bortezomib resistance in multiple myeloma[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(2): E236[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6406286/>. DOI:10.3390/cancers11020236.
- [7] WANG X Y, XU Y G, CHEN X L, et al. Dexmedetomidine inhibits osteosarcoma cell proliferation and migration, and promotes apoptosis by regulating miR-520a-3p[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(3): 495-502. DOI:10.3727/096504017X14982578608217.
- [8] LV X, LI C Y, HAN P, et al. MicroRNA-520a-3p inhibits cell growth and metastasis of non-small cell lung cancer through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(8): 2321-2327. DOI:10.26355/eurrev_201804_14822.
- [9] WANG H Q, XU M L, MA J, et al. Frizzled-8 as a putative therapeutic target in human lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(1): 62-66. DOI:10.1016/j.bbrc.2011.11.055.
- [10] CORCORAN C, FRIEL A M, DUFFY M J, et al. Intracellular and extracellular microRNAs in breast cancer[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(1): 18-32. DOI:10.1373/clinchem.2010.150730.
- [11] WANG X, CHEN X, MENG Q, et al. MiR-181b regulates cisplatin chemosensitivity and metastasis by targeting TGF β R1/Smad signaling pathway in NSCLC[J]. *Sci Rep*. 2015, 5: 17618. DOI: 10.1038/srep17618.
- [12] WU Q B, SHENG X, ZHANG N, et al. Role of microRNAs in the resistance of colorectal cancer to chemoradiotherapy[J]. *Mol Clin Oncol*, 2018, 8(4): 528-532. DOI: 10.3892/mco.2018.1578.
- [13] KOVALCHUK O, FILKOWSKI J, MESERVY J, et al. Involvement of microRNA-451 in resistance of the MCF-7 breast cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(7): 2152-2159. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-08-0021.
- [14] FUJITA Y, KOJIMA K, HAMADA N, et al. Effects of miR-34a on cell growth and chemoresistance in prostate cancer PC3 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377(1): 114-119. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.09.086.
- [15] XU X, JIN S, MA Y, et al. MiR-30a-5p enhances paclitaxel sensitivity in non-small cell lung cancer through targeting BCL-2 expression[J]. *J Mol Med (Berl)*. 2017, 95(8): 861-871; DOI: 10.1007/s00109-017-1539-z.
- [16] SUN S, WANG X, XU X, et al. MiR-433-3p suppresses cell growth and enhances chemosensitivity by targeting CREB in human glioma [J/OL]. *Oncotarget*. 2017, 8(3): 5057-5068; DOI: 10.18632/oncotarget.13789.
- [17] WU Y, YAO Y, YUN Y, et al. MicroRNA-302c enhances the chemosensitivity of human glioma cells to temozolomide by suppressing P-gp expression[J/OL]. *Biosci Rep*, 2019, 39(9). pii: BSR20190421 [2019-06-05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6744599/>. DOI: 10.1042/bsr20190421.
- [18] WANG J M, JU B H, PAN C J, et al. MiR-214 inhibits cell migration, invasion and promotes the drug sensitivity in human cervical cancer by targeting FOXM1[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(8): 3541-3557[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575170/>.
- [19] KOH H, PARK H, CHANDIMALI N, et al. MicroRNA-128 suppresses paclitaxel-resistant lung cancer by inhibiting MUC1-C and BMI-1 in cancer stem cells[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(66): 110540-110551[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5746402/>. DOI:10.18632/oncotarget.22818.
- [20] YIN S, XU L, BONFIL RD, et al. Tumor-initiating cells and FZD8 play a major role in drug resistance in triple-negative breast cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(4):491-8. DOI: 10.1158/1535-7163.Mct-12-1090.

[收稿日期] 2019-06-06

[修回日期] 2019-09-01

[本文编辑] 党瑞山