

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.11.010

· 临床研究 ·

miR-130a-3p 通过 HGF/MET 信号通路抑制乳腺癌细胞 MCF-7 侵袭

刘海旺^a, 张宏旭^b, 李春辉^a, 郝美玲^a, 王军^a(承德医学院附属医院 a. 病理科; b. 乳腺外科, 河北承德 067000)

[摘要] **目的:** 探究 miR-130a-3p 通过 HGF/MET 信号通路调控上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)影响乳腺癌细胞侵袭转移的分子机制。**方法:** 收集承德医学院附属医院 2018 年 1 月至 10 月收治的 22 例乳腺癌患者癌组织和配对癌旁组织标本, 乳腺癌细胞系(MCF-7、MDA-MB-231 和 MDA-MB-453)和正常乳腺上皮细胞 MCF10A 来自承德医学院基础研究所, 然后采用 qPCR 检测组织和细胞系中 miR-130a-3p 的表达情况; 将实验分为对照组、miR-130a-3p mimics 组、miR-130a-3p inhibitor 组、PHA665752(MET 小分子抑制剂)转染组及共转 PHA665752+miR-130a-3p inhibitor 组, 然后采用 CCK-8 法和 Transwell 实验分别检测 MCF-7 细胞增殖活力、侵袭和迁移能力; WB 实验检测 MCF-7 细胞 EMT 和 HGF/MET 信号通路相关蛋白的表达情况; 此外, 采用双荧光素酶报告基因检测 miR-130a-3p 与 MET 之间的靶向关系。**结果:** miR-130a-3p 在乳腺癌组织和细胞系中呈低表达; 过表达 miR-130a-3p 可抑制 MCF-7 细胞增殖、侵袭、迁移和 EMT; 而抑制 miR-130a-3p 出现相反的结果。双荧光素酶报告基因结果证实 miR-130a-3p 靶向下调 MET 的表达水平, 且 miR-130a-3p 负调控 HGF/MET 信号通路的表达; 进一步实验证明, miR-130a-3p 通过阻断 HGF/MET 信号通路抑制 MCF-7 细胞增殖、侵袭、迁移和 EMT。**结论:** miR-130a-3p 通过阻断 HGF/MET 信号通路抑制 MCF-7 细胞 EMT 过程, 进而抑制 MCF-7 细胞侵袭转移。

[关键词] 乳腺癌; 上皮间质转化; 侵袭; 转移; miR-130a-3p; HGF/MET 信号通路

[中图分类号] R737.9; R730.59 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)11-1243-06

miR-130a-3p inhibits invasion of breast cancer MCF-7 cells through HGF/MET pathway

LIU Haiwang^a, ZHANG Hongxu^b, LI Chunhui^a, HAO Meiling^a, WANG Jun^a(a. Department of Pathology; b. Breast Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

[Abstract] Objective: To explore the molecular mechanism of miR-130a-3p regulating epithelial mesenchymal transition (EMT) to affect the invasion and metastasis of breast cancer cells through HGF/MET pathway. **Methods:** A total of 22 pairs of cancer tissues and adjacent normal tissues from breast cancer patients, who were admitted to Affiliated Hospital of Chengde Medical College from January 2018 to October 2018, were collected for this study; in addition, breast cancer cell lines (MCF-7, MDA-MB-231 and MDA-MB-453) and normal breast epithelial cells MCF10A were obtained from the Institute of Basic Sciences, Chengde Medical College. And then, the expression of miR-130a-3p in tissues and cell lines were detected by qRT-PCR. The experiment cells were divided into control group, miR-130a-3p mimics group, miR-130a-3p inhibitor group, PHA665752 (a small-molecule MET inhibitor) transfection group and PHA665752+miR-130a-3p inhibitor co-transfection group. CCK-8 assay and Transwell assay were performed to detect the proliferation, invasion and migration of MCF-7 cells, respectively. The expressions of EMT and HGF/MET signaling pathway related proteins in MCF-7 cells were detected by WB. In addition, the targeted relationship between miR-130a-3p and MET was verified by Dual luciferase reporter gene assay. **Results:** miR-130a-3p was down-regulated in breast cancer tissues and cell lines. Over-expression of miR-130a-3p could suppress the proliferation, invasion, migration and EMT of MCF-7 cells, while knockdown of miR-130a-3p had the opposite results. The results of Dual luciferase reporter gene assay indicated that miR-130a-3p targetedly down-regulated the expression of MET, and miR-130a-3p negatively regulated the expression of HGF/MET signaling pathway. Further experiments confirmed that miR-130a-3p inhibited the proliferation, invasion, migration and EMT of MCF-7 cells by blocking HGF/MET signaling pathway. **Conclusion:** miR-130a-3p suppresses the EMT of MCF-7 cells via blocking HGF/MET signaling pathway, thereby repressing the invasion and metastasis of MCF-7 cells.

[基金项目] 承德市科技支撑计划项目资助(No. 201701A080)。Project supported by the Science and Technology Support Project of Chengde City (No. 201701A080)

[作者简介] 刘海旺(1984-),男,硕士,主治医师,主要从事乳腺肿瘤的临床诊断与基础研究,E-mail:1256768629@qq.com

[通信作者] 刘海旺(LIU Haiwang, corresponding author), E-mail:1256768629@qq.com

[Keywords] breast cancer; epithelial mesenchymal transition (EMT); invasion; metastasis; miR-130a-3p; HGF/MET signaling pathway
[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(11): 1243-1248. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.11.010]

乳腺癌是女性常见癌症之一,也是女性全球因癌症死亡的主要原因^[1]。全球每年新发病例约170万例,中国约17万例^[2]。许多乳腺癌患者在诊断前就已经发生了转移,这对治疗效果和预后具有显著影响。因此,迫切需要了解乳腺癌发展和转移的关键机制。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在癌症中被广泛研究,被认为在肿瘤侵袭转移等过程中起着关键作用^[3],且受多种 miRNAs 的调控^[4-6]。例如,miR-520c-3p 靶向 IL-8 负调控 EMT 抑制乳腺癌细胞侵袭和迁移^[6]; miR-130a-3p 在乳腺癌细胞中低表达,过表达 miR-130a-3p 可抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭^[7],但 miR-130a-3p 是否能够调控乳腺癌细胞 EMT 过程目前尚不清楚。HGF/MET 信号通路在肿瘤组织中高表达,HGF 和 MET 形成的正反馈调节方式导致肿瘤细胞快速生长和高度侵袭^[8]。此外有研究^[9-10]证实,HGF/MET 通路可调控乳腺癌的发生发展。但 miR-130a-3p 是否通过 HGF/MET 信号通路调控 EMT 从而影响乳腺癌细胞侵袭和转移尚未有文献报道。本研究将从细胞水平探讨 miR-130a-3p 和 HGF/MET 信号通路在乳腺癌 EMT 和侵袭中的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 临床样本收集

收集承德医学院附属医院2018年1月至10月入院资料完整的22例乳腺癌患者的手术切除组织标本,并迅速保存于液氮中。将按照病理形态学观察到乳腺癌细胞突破导管/小叶基底膜明显浸润到间质内的标准确诊为乳腺癌并且没有接受过放疗化疗的患者纳入病例入选标准;将不同意采集样本、手术不耐受和有免疫系统疾病的患者纳入病例排除标准。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审查批准。22例患者均为女性,年龄28~72岁,平均年龄(51.45±6.53)岁,其中左乳腺15例、右乳腺7例,肿瘤直径≥2 cm 患者13例、<2 cm 患者9例;TNM分期 I 期+II 期12例、III 期+IV 期10例;组织学分级高分化1例,中分化17例、低分化4例。

1.2 细胞株和主要试剂

人乳腺癌细胞 MCF-7、MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 以及人正常乳腺上皮细胞 MCF10A 购自中国科学院昆明细胞库,常规培养 qPCR 引物和 miR-130a-3p mimics/inhibitor 购自北京金唯智生物技术有限公司, MET 抑制剂 PHA665752 购自美国 MCE 公司,一步法逆转录试剂盒和荧光定量 PCR 试剂盒购

自德国 QIAGEN 公司, Lipfectamine 2000 脂质体转染试剂盒购自上海联硕生物科技有限公司, 双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自美国 Promega 公司, CCK-8 试剂盒购自东仁化学科技有限公司, Transwell 小室购自美国康宁公司, 蛋白质印迹实验所用一抗和二抗均购自美国 Abcam 公司。

1.3 细胞转染

选取对数期 MCF-7 细胞进行细胞转染实验,使用胰酶消化细胞后,接种至6孔板中,每孔加入2 ml 含有 1×10^5 个细胞的细胞悬液,继续培养24 h。随后按照 Lipfectamine 2000 脂质体转染试剂盒说明书将 miR-130a-3p mimics、miR-130a-3p inhibitor、PHA665752 和 PHA665752+miR-130a-3p inhibitor 转染到 MCF-7 细胞中,48 h 后在荧光显微镜下观察转染效果,并通过 qPCR 和 WB 检测转染效率。

1.4 CCK-8 实验检测 MCF-7 细胞增殖活力

收集各组细胞,胰酶消化后接种至96孔板,每孔加入 5×10^4 个细胞,37 °C、5% CO₂ 培养箱继续培养1、2、3、4 d,并分别在每天同一时间点向每孔加入10 μl CCK-8 溶液,最后根据 CCK-8 试剂盒说明书检测每孔在450 nm 处的光密度(D)值。

1.5 Transwell 实验检测 MCF-7 细胞迁移和侵袭能力

侵袭实验:实验前首先用 Matrigel 基质胶铺满 Transwell 小室上室底部膜。将各组饥饿处理过的 MCF-7 细胞进行胰酶消化,然后接种于 Transwell 小室上室(4×10^4 个细胞/100 μl),上室用无血清培养基培养,下室加入100 μl 含20% FBS 的培养基,37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养24 h;无菌棉签擦去上室细胞,4% 多聚甲醛固定下室细胞,1% 结晶紫染色,干燥后置于40倍显微镜下观察并计数侵袭细胞。

迁移实验:实验前不铺基质胶,其余步骤与侵袭实验一致。

1.6 qPCR 检测组织和细胞系中 miR-130a-3p 表达情况

分别收集乳腺癌组织、配对癌旁组织、乳腺癌细胞系及正常乳腺上皮细胞,使用 TRIzol 试剂分别提取细胞及组织中的总 RNA,并测定 RNA 的浓度和纯度。按照一步法逆转录试剂盒说明书将提取的 RNA 逆转录成 cDNA,以 U6 为内参,并按照荧光定量 PCR 试剂盒说明书检测 miR-130a-3p 的表达情况,检测结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行计算。序列见表1。

1.7 WB 检测 EMT 和 HGF/c-met 信号通路相关蛋白表达

使用 RIPA 裂解液提取各组 MCF-7 细胞中的总蛋白,BCA 检测试剂盒定量。将提取的蛋白95 °C 变

性10 min后,采用10% SDS-PAGE分离蛋白。将分离的蛋白条带转至PVDF膜上,5%脱脂奶粉封闭1 h。TBST清洗后加入按比例稀释的蛋白质印迹一抗(1:1 000),4°C孵育过夜。去除一抗后,TBST清洗,随后加入按比例稀释的二抗(1:2 500),室温孵育1 h后,使用ECL化学发光液显影,凝胶成像系统观察,Image J软件计算条带灰度值。

表1 引物序列
Tab.1 Primer sequence

Gene	Sequence
U6	F: 5'-CTCGCTTCGTCAGCACA-3' R: 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'
miR-130a-3p	F: 5'-TTCACATTGTGCTACTGTCTGC-3' R: 5'-GCTCTGACTTTATTGCACTACT-3'

1.8 双荧光素酶报告基因验证miR-130a-3p与MET靶向关系

扩增miR-130a-3p与MET结合的片段,并插入到荧光素酶报告基因质粒中,构建野生型MET质粒;基因突变技术定点突变两者的结合位点后用同样的方法构建突变型MET质粒。随后分别将MET野生型和突变型质粒与miR-130a-3p mimics共转293T细胞,48 h后按照双荧光素酶报告基因试剂盒说明书检测各组荧光强度。

1.9 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行分析,所有实验独立重复3次,采用GraphPad软件进行绘制图片。两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析。以P<0.05或P<0.01代表差异具有统计学意义。

2 结果

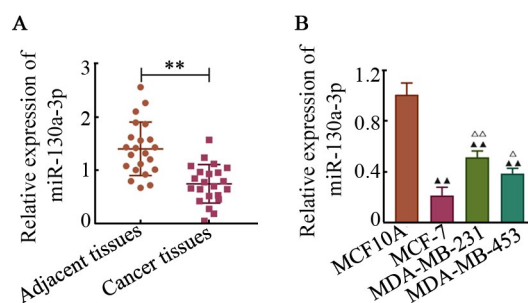
2.1 miR-130a-3p在乳腺癌组织和细胞系中低表达

qPCR分别检测乳腺癌组织及配对癌旁组织中miR-130a-3p的表达情况,结果显示,乳腺癌组织中miR-130a-3p表达水平显著低于癌旁组织(P<0.01,图1A);同时,qPCR检测人乳腺癌细胞系(MCF-7、MDA-MB-231和MDA-MB-453)和正常乳腺上皮细胞MCF10A中miR-130a-3p的表达情况,结果显示,与MCF10A细胞相比,人乳腺癌细胞系中miR-130a-3p的表达水平明显较低(均P<0.01),且在MCF-7细胞表达水平最低(图P<0.01,1B)。

2.2 miR-130a-3p调控MCF-7细胞增殖、侵袭、迁移和EMT

qPCR检测结果(图2A)显示,相比于对照组,MCF-7细胞转染miR-130a-3p mimics显著促进miR-

130a-3p的表达(P<0.01),而转染miR-130a-3p inhibitor显著抑制miR-130a-3p的表达(P<0.01)。CCK-8检测结果(图2B)显示,与对照组相比,过表达miR-130a-3p显著抑制MCF-7细胞增殖活力(P<0.05或P<0.01);Transwell检测结果(图2C和2D)显示,转染miR-130a-3p mimics后,MCF-7细胞侵袭和迁移能力显著低于对照组(均P<0.01);WB检测结果(图2E)显示,相比于对照组,过表达miR-130a-3p显著上调上皮细胞标志物E-cadherin的表达水平(P<0.01),而下调间质细胞标志物N-cadherin和Vimentin的表达水平(P<0.05或P<0.01)。而抑制miR-130a-3p的一系列实验呈现和过表达miR-130a-3p相反的结果。



**P<0.01 vs Adjacent tissues; ▲P<0.05, ▲▲P<0.01 vs MCF-7 cells group; ▲▲P<0.01 vs MCF10A cells group

图1 miR-130a-3p在乳腺癌组织(A)和细胞系(B)中低表达
Fig.1 miR-130a-3p was decreased in breast cancer tissues (A) and cell lines (B)

2.3 miR-130a-3p靶向下调MET的表达水平

通过StarBase数据库分析预测得知,miR-130a-3p可以结合MET的3' UTR(图3A)。双荧光素酶报告基因结果(图3B)表明,与对照组相比,过表达miR-130a-3p显著抑制野生型MET质粒荧光强度,但对突变型质粒荧光强度无影响(P<0.01)。WB检测结果(图3C)显示,MET在miR-130a-3p过表达组中的表达水平显著低于对照组(P<0.05)。

2.4 miR-130a-3p负调控HGF/MET信号通路的表达

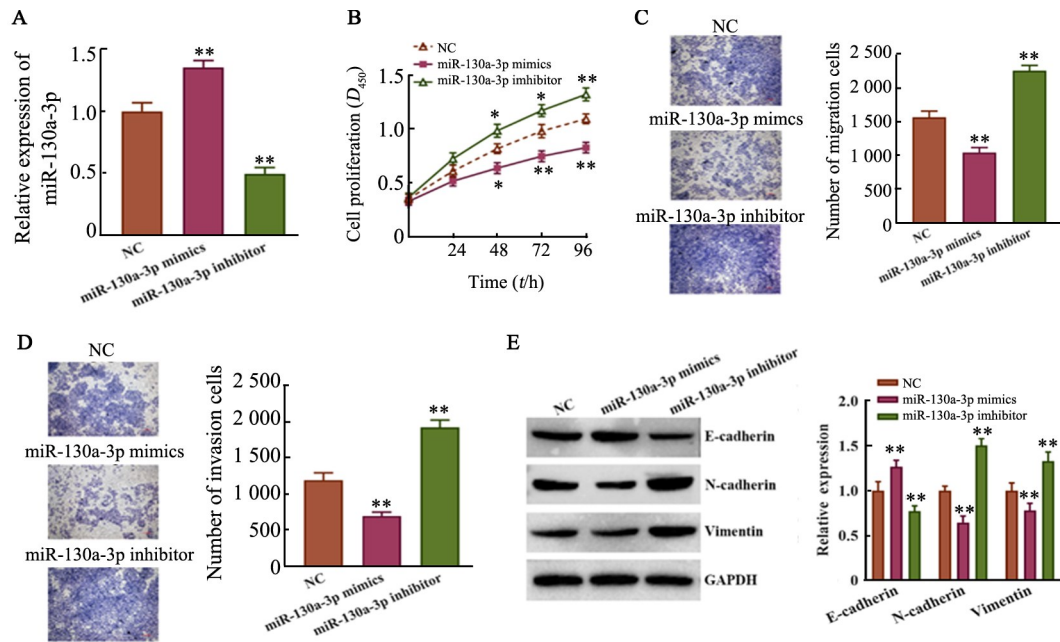
qPCR检测结果(图4A)显示,相比于对照组,转染miR-130a-3p mimics显著上调MCF-7细胞中miR-130a-3p的表达水平(P<0.01),转染PHA665752时miR-130a-3p的表达水平与对照组无显著性差异(P>0.05),而miR-130a-3p inhibitor单独或同时转染PHA665752则都能显著下调miR-130a-3p在MCF-7细胞中的表达水平(均P<0.01)。WB检测结果(图4B)显示,相比于对照组,过表达miR-130a-3p或转染PHA665752显著下调MET、p-MET和HGF的表达水平(P<0.01);抑制miR-130a-3p显著上调MET、p-MET和HGF的表达水平(P<0.05);而同时转染miR-

130a-3p inhibitor 和 PHA665752 时, MET、p-MET 和 HGF 的表达水平与对照组无显著性差异 ($P>0.05$)。

2.5 miR-130a-3p 通过阻断 HGF/MET 信号通路抑制 MCF-7 细胞恶性生物学行为

CCK-8 检测结果(图 5A)表明, 转染 PHA665752 后, MCF-7 细胞增殖活力明显低于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); Transwell 实验检测结果(图 5B、C)表明, 与对照

组相比, 转染 PHA665752 显著抑制 MCF-7 细胞迁移和侵袭 (均 $P<0.01$); WB 检测结果(图 5D)表明, 转染 PHA665752 后, E-cadherin 表达水平较对照组显著上调, 而 N-cadherin 和 Vimentin 表达水平较对照组显著下调 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。此外, 同时转染 PHA665752 和 miR-130a-3p inhibitor 可以逆转 PHA665752 对 MCF-7 细胞恶性生物学行为的抑制作用。

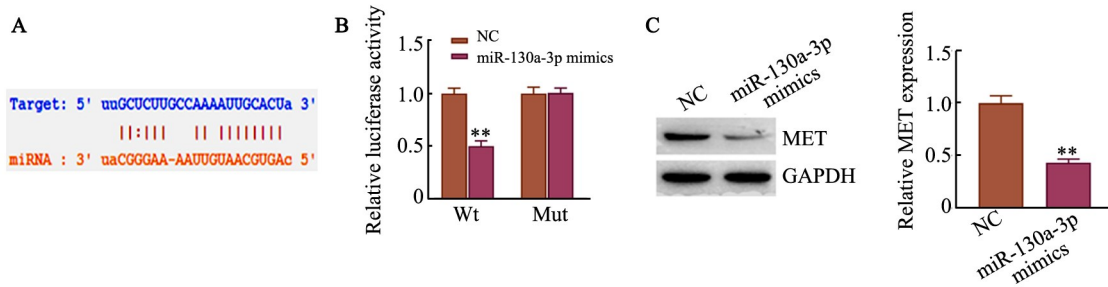


* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs NC group

A: qPCR was performed to measure the expression of miR-130a-3p; B: CCK-8 assay was used to detect the proliferation of MCF-7 cells; C and D: Transwell assay was used to detect the migration and invasion of MCF-7 cells ($\times 40$); E: WB was performed to measure the expression of E-cadherin, N-cadherin and Vimentin

图 2 miR-130a-3p 调控 MCF-7 细胞增殖、侵袭、迁移和 EMT 相关蛋白的表达

Fig.2 miR-130a-3p regulated the proliferation, invasion, migration and EMT-related protein expressions of MCF-7 cells



** $P<0.01$ vs NC group

A: StarBase was used to predict the binding sites between miR-130a-3p and MET; B: Dual luciferase reporter gene was carried out to verify the targeted relationship between miR-130a-3p and MET; C: The expression of MET was detected by WB

图 3 miR-130a-3p 靶向下调 MET 的表达水平

Fig.3 miR-130a-3p targetedly downregulated the expression level of MET

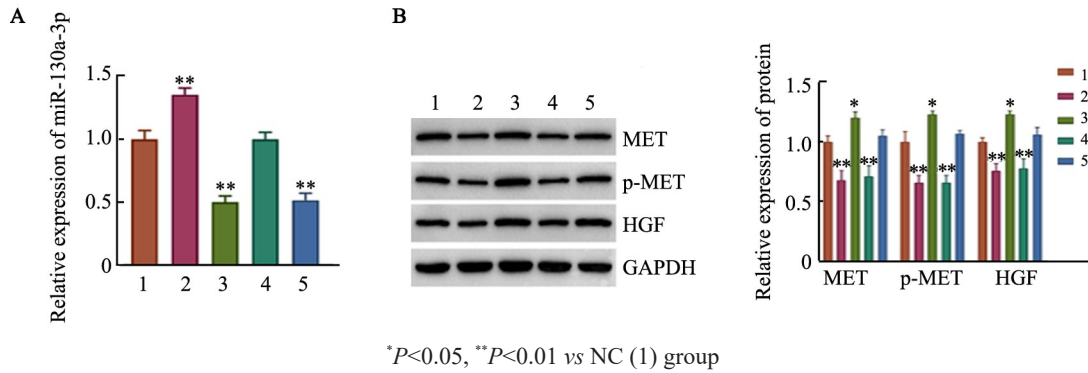
3 讨论

EMT 在肿瘤细胞中的侵袭和迁移作用已被证

实^[11-12], 而 miRNA 在肿瘤细胞发展和 EMT 过程中扮演着重要角色, 它可以作用致癌基因或抑癌基因介导肿瘤 EMT 过程从而调控肿瘤发展进程。在胃癌细

胞中,miR-646可通过靶向下调FOXX1抑制EMT诱导的胃癌细胞增殖和转移^[13];miR-1249靶向下调HOXB8抑制乳腺癌细胞EMT进程、增殖和迁移^[14];在胃癌细胞中,miR-130a-3p通过抑制TBL1XR1介导的EMT过程抑制胃癌细胞迁移和侵袭^[15]。本研究发

现,miR-130a-3p在乳腺癌组织和细胞系中均低表达,过表达miR-130a-3p可显著抑制乳腺癌细胞EMT、增殖、迁移和侵袭,而抑制miR-130a-3p出现相反的结果,这说明miR-130a-3p在乳腺癌发展和EMT过程中发挥重要作用。

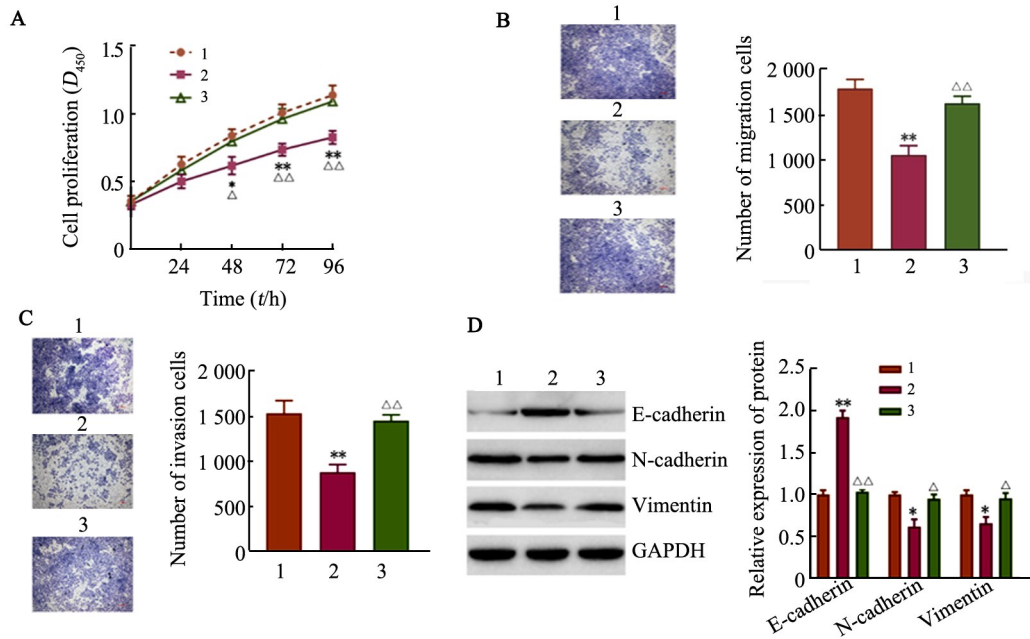


* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NC (1) group

A: qPCR was performed to measure the expression of miR-130a-3p; B: WB was used to detect the expression of MET, p-MET and HGF
1: NC group; 2: miR-130a-3p mimics group; 3: miR-130a-3p inhibitor group; 4: PHA665752 group;
5: miR-130a-3p inhibitor+PHA665752 group

图4 miR-130a-3p负调控HGF/MET信号通路的表达

Fig.4 miR-130a-3p negatively regulated the expression of HGF/MET signaling pathway



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NC (1) group; Δ $P < 0.05$, ΔΔ $P < 0.01$ vs PHA665752 group

A. The proliferation of MCF-7 was detected by CCK-8 assay; B and C: The migration and invasion of MCF-7 cells was evaluated by Transwell assay ($\times 40$); D: The expression of E-cadherin, N-cadherin and Vimentin in MCF-7 cells were evaluated by WB

1: NC group; 2: PHA665752 group; 3: miR-130a-3p inhibitor+PHA665752 group

图5 miR-130a-3p通过阻断HGF/MET信号通路抑制MCF-7细胞恶性生物学行为

Fig.5 miR-130a-3p suppressed the malignant biological behavior of MCF-7 cells via blocking HGF/MET signaling pathway

肿瘤细胞和基质细胞释放的众多生物活性分子中,肝细胞生长因子(HGF)是促进肿瘤进展的重要细胞因子^[16-17]。与HGF结合的受体酪氨酸激酶MET可激活下游多种信号通路,促进肿瘤细胞增殖、生

长、侵袭转移和血管生成等^[18-19]。因此,HGF/MET信号通路在肿瘤发展过程中起着至关重要的作用。另外,有文献^[20]报道,HGF/MET信号通路相关蛋白水平的升高与基底样乳腺癌的发生密切相关。脂肪间充

质干细胞可通过上调 HGF/MET 信号通路相关蛋白的表达水平促进乳腺癌的复发^[10]。本研究发现, HGF、MET 及 p-MET 在乳腺癌 MCF-7 细胞中高表达, 过表达 miR-130a-3p 或转染 MET 小分子抑制剂 PHA665752 均可下调 HGF、MET 及 p-MET 的表达。同时证实, miR-130a-3p 可通过靶向阻断 HGF/MET 信号通路抑制 MCF-7 细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT 等恶性生物学行为。

综上所述, miR-130a-3p 在乳腺癌组织和细胞系中低表达, miR-130a-3p 可通过靶向结合 MET 阻断 HGF/MET 信号通路, 进而抑制乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT。

[参考文献]

- [1] JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, et al. Cancer statistics, 2009[J]. CA: Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249. DOI:10.3322/caac.20006.
- [2] FAN L, STRASSER-WEIPPL K, LI J J, et al. Breast cancer in China [J/OL]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279-e289[2019-05-26]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204513705679>. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70567-9.
- [3] THIERY J P, ACLOQUE H, HUANG R Y J, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. Cell, 2009, 139(5): 871-890. DOI:10.1016/j.cell.2009.11.007.
- [4] XIANG Y, LIAO X H, YU C X, et al. MiR-93-5p inhibits the EMT of breast cancer cells via targeting MKL-1 and STAT3[J]. Exp Cell Res, 2017, 357(1): 135-144. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.05.007.
- [5] WANG N, WEI L, HUANG Y X, et al. miR-520c blocks EMT progression of human breast cancer cells by repressing STAT3[J]. Oncol Rep, 2017, 37(3): 1537-1544. DOI:10.3892/or.2017.5393.
- [6] TANG C P, ZHOU H J, QIN J, et al. MicroRNA-520c-3p negatively regulates EMT by targeting IL-8 to suppress the invasion and migration of breast cancer[J]. Oncol Rep, 2017, 38(5): 3144-3152. DOI: 10.3892/or.2017.5968.
- [7] KONG X J, ZHANG J F, LI J, et al. miR-130a-3p inhibits migration and invasion by regulating RAB5B in human breast cancer stem cell-like cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 501(2): 486-493. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.05.018.
- [8] NORIEGA-GUERRA H, FREITAS V M. Extracellular matrix influencing HGF/c-MET signaling pathway: impact on cancer progression[J/OL]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): E3300[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6274944/>. DOI: 10.3390/ijms19113300.
- [9] PARR C, ALI A Y. Boswellia frereana suppresses HGF-mediated breast cancer cell invasion and migration through inhibition of c-Met signalling[J/OL]. J Transl Med, 2018, 16(1): 281[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6186110/>. DOI: 10.1186/s12967-018-1660-y.
- [10] ETERNO V, ZAMBELLI A, PAVESI L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) May favour breast cancer recurrence via HGF/c-met signaling[J/OL]. Oncotarget, 2014, 5(3): 613-633 [2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3996669/>. DOI:10.18632/oncotarget.1359.
- [11] KUCUKSAYAN H, OZES O N, AKCA H. Downregulation of SATB2 is critical for induction of epithelial-to-mesenchymal transition and invasion of NSCLC cells[J]. Lung Cancer, 2016, 98: 122-129. DOI:10.1016/j.lungcan.2016.05.032.
- [12] DA CUNHA I W, SOUZA M J, DA COSTA W H, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) phenotype at invasion front of squamous cell carcinoma of the penis influences oncological outcomes [J/OL]. Urol Oncol, 2016, 34(10): 433.e19-433.e26. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1078143916300679?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.urolonc.2016.05.015.
- [13] ZHANG P, TANG W M, ZHANG H, et al. MiR-646 inhibited cell proliferation and EMT-induced metastasis by targeting FOXK1 in gastric cancer[J/OL]. Br J Cancer, 2017, 117(4): 525-534[2019-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558677/>. DOI:10.1038/bjc.2017.181.
- [14] DING J H, WU W Z, YANG J H, et al. Long non-coding RNA MIF-AS1 promotes breast cancer cell proliferation, migration and EMT process through regulating miR-1249-3p / HOXB8 axis[J / OL]. Pathol Res Pract, 2019, 215(7): 152376[2019-06-10]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0344-0338\(18\)31635-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0344-0338(18)31635-2). DOI: 10.1016/j.prp.2019.03.005.
- [15] WANG S S, HAN H B, HU Y, et al. MicroRNA-130a-3p suppresses cell migration and invasion by inhibition of TBL1XR1-mediated EMT in human gastric carcinoma[J]. Mol Carcinog, 2018, 57(3): 383-392. DOI:10.1002/mc.22762.
- [16] SPINA A, DE PASQUALE V, CERULO G, et al. HGF/c-MET axis in tumor microenvironment and metastasis formation[J/OL]. Biomedicines, 2015, 3(1): 71-88[2019-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5344235/>. DOI: 10.3390/biomedicines3010071.
- [17] SANDERS A J, YE L, LI J, et al. Tumour angiogenesis and repulsive guidance molecule B: a role in HGF- and BMP-7-mediated angiogenesis[J]. Int J Oncol, 2014, 45(3): 1304-1312. DOI: 10.3892/ijo.2014.2508.
- [18] DE HERDT M J, BAATENBURG DE JONG R J. HGF and c-MET as potential orchestrators of invasive growth in head and neck squamous cell carcinoma[J / OL]. Front Biosci, 2008, 13: 2516-2526 [2019-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17981731/>. DOI:10.2741/2863.
- [19] TRUSOLINO L, COMOGLIO P M. Scatter-factor and semaphorin receptors: cell signalling for invasive growth[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(4): 289-300. DOI:10.1038/nrc779.
- [20] SUNDARAM S, FREEMERMAN A J, GALANKO J A, et al. Obesity-mediated regulation of HGF/c-Met is associated with reduced basal-like breast cancer latency in parous mice[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(10): e111394[2019-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213021/>. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0111394>. DOI: 10.1371/journal.pone.0111394.

[收稿日期] 2019-06-24

[修回日期] 2019-10-11

[本文编辑] 黄静怡