

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.07.005

· 基础研究 ·

miR-1243 通过靶向 hnRNPA2B1 调控肝癌 HepG2 细胞增殖和迁移

韩建涛, 谢兴旺(武汉市第三医院首义院区 肝胆胰外科, 湖北 武汉 430060)

[摘要] **目的:** 探讨 miR-1243 通过靶向调控核不均一核糖核蛋白 A2/B1 (hnRNPA2B1) 表达对肝癌 HepG2 细胞增殖、迁移的影响及其分子机制。**方法:** 用 qPCR 和 WB 法检测 40 例肝癌组织及其癌旁组织(2019 年 1 月至 2021 年 8 月在武汉市第三医院首义院区手术切除标本)和正常人肝细胞 QSG-7701 与肝癌细胞 HepG2、Hep3b、HuH-7 中 miR-1243、hnRNPA2B1 mRNA 水平及 hnRNPA2B1、cyclin D1、MMP-2 蛋白水平; 双荧光素酶报告基因实验验证 miR-1243 和 hnRNPA2B1 的靶向关系。HepG2 细胞分为对照组(不转染)、miR-NC 组(转染 miR-NC)、miR-1243 mimic 组(转染 miR-1243 mimic)、miR-1243 mimic+pcDNA3.1 组(转染 miR-1243 mimic 和 pcDNA3.1)、miR-1243 mimic+pc-hnRNPA2B1 组(转染 miR-1243 mimic 和 pc-hnRNPA2B1)后进行相应转染; WB 法检测肝癌组织及细胞和转染后各组细胞的 hnRNPA2B1、cyclin D1、MMP-2 蛋白表达水平; CCK-8 法检测转染后各组 HepG2 细胞的增殖能力; 划痕愈合实验检测转染后各组 HepG2 细胞的迁移能力。**结果:** 与癌旁组织或正常人肝细胞 QSG-7701 相比, 肝癌组织和肝癌细胞中 miR-1243 呈低表达、hnRNPA2B1 mRNA 及其蛋白呈高表达(均 $P < 0.05$)。双荧光素酶报告基因实验结果证实 miR-1243 与 hnRNPA2B1 间存在靶向关系, 且 miR-1243 通过靶向 hnRNPA2B1 负调控其表达。转染 miR-1243 mimic 后 HepG2 细胞中 hnRNPA2B1 蛋白表达、细胞增殖能力、划痕愈合率及 cyclin D1、MMP-2 蛋白表达均显著降低(均 $P < 0.05$); 而同时过表达 hnRNPA2B1 和 miR-1243 可逆转过表达 miR-1243 对 HepG2 细胞增殖、迁移的抑制作用。**结论:** miR-1243 通过靶向 hnRNPA2B1 表达调控肝癌 HepG2 细胞的增殖和迁移。

[关键词] 肝癌; HepG2 细胞; miR-1243; 核不均一核糖核蛋白 A2/B1 (hnRNPA2B1); 增殖; 迁移

[中图分类号] R735.7; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)07-0639-07

The effects of miR-1243 on the proliferation and migration of hepatocellular carcinoma HepG2 cells through targeted regulation of hnRNPA2B1 expression

HAN Jiantao, XIE Xingwang (Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Shouyi Campus, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430060, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of miR-1243 on the proliferation and migration of hepatocellular carcinoma HepG2 cells by targeting and regulating the expression of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 (hnRNPA2B1) and its molecular mechanisms. **Methods:** qPCR and WB methods were used to detect the levels of miR-1243 and hnRNPA2B1 mRNA and the expression of hnRNPA2B1, cyclin D1 and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) protein in 40 HCC tissues and adjacent tissues (surgically removed in Shouyi Hospital of Wuhan Third Hospital from January 2019 to August 2021), human normal liver QSG-7701 cells and hepatocellular carcinoma HepG2, Hep3b and Huh-7 cells. Dual-luciferase reporter assay was performed to verify the targeting relationship between miR-1243 and hnRNPA2B1. HepG2 cells were randomly divided into control group (not transfected), miR-NC group (transfected with miR-NC), miR-1243 mimic group (transfected with miR-1243 mimic), miR-1243 mimic+pcDNA3.1 group (transfected with miR-1243 mimic and pcDNA3.1), and miR-1243 mimic+pc-hnRNPA2B1 group (transfected with miR-1243 mimic and pc-hnRNPA2B1) and corresponding transfections were then carried out. CCK-8 method was performed to evaluate the proliferation ability of HepG2 cells in each group after transfection. Scratch healing test was performed to evaluate the migration ability of HepG2 cells, and Western blotting was performed to determine the protein expression levels of hnRNPA2B1, cyclin D1 and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2). **Results:** Compared with adjacent tissues or human normal liver cells QSG-7701, the expression level of miR-1243 in liver cancer tissues and cells was significantly reduced, and the expression levels of hnRNPA2B1 mRNA and protein were significantly increased (all $P < 0.05$). The results of Dual-luciferase experiments showed that miR-1243 and hnRNPA2B1 had a targeting relationship, and miR-1243 targeting negatively regulated the expression of hnRNPA2B1 protein. After miR-1243 mimic transfection, the expression of hnRNPA2B1 protein in HepG2 cells, proliferation ability of cells, scratch healing rate, and the expression of cyclin D1

[基金项目] 武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(No.WX18Q17)

[作者简介] 韩建涛(1981—),男,本科,副主任医师,主要从事肝胆胰外科的工作,E-mail:hjt1981h@163.com

[通信作者] 谢兴旺,E-mail:3730214307@qq.com

and MMP-2 proteins were all significantly decreased (all $P < 0.05$); the overexpression of both hnRNPA2B1 and miR-1243 could reverse the inhibitory effects of miR-1243 overexpression on the proliferation and migration of HepG2 cells. **Conclusion:** miR-1243 inhibits the proliferation and migration of liver cancer cells through targeting the expression of hnRNPA2B1.

[Key words] liver cancer; HepG2 cell; miR-1243; heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 (hnRNPA2B1); proliferation; migration

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(7): 639-645. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.07.005]

肝癌是全球第五大常见癌症和第三大癌症相关死亡原因^[1]。尽管近年来在诊断和治疗方面取得了较大的进展,但肝癌患者的长期预后依然很差,且晚期肝癌患者的5年生存率小于5%。肝内复发和转移是肝癌治疗的主要困难和挑战,也是导致肝癌患者预后不佳的关键原因^[2]。然而,肝癌复发和转移的分子机制尚未完全阐明。一些研究^[3-4]表明,多种微小核糖核酸(microRNA, miRNA)在包括肝癌在内的肿瘤中异常表达,其在转录后或翻译水平负调控基因表达,进而参与调控细胞增殖、迁移等细胞恶性生物学行为。miR-1243是研究较少的一种miRNA,已被证实在甲状腺乳头状癌^[5]、胰腺癌^[6]、胶质瘤^[7]中低表达,目前并无miR-1243在肝癌中的研究。核不均一核糖核蛋白A2/B1(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1, hnRNPA2B1)属于hnRNPs家族,是一种重要的RNA结合蛋白,参与调节前体RNA的选择性剪接、RNA核转运、翻译等过程。hnRNPA2B1在乳腺癌^[8]、胰腺癌^[9]、肝癌^[10]等多种肿瘤中呈高表达,抑制hnRNPA2B1表达可抑制肿瘤细胞的恶性生物学行为。本研究将探讨miR-1243是否靶向hnRNPA2B1调控肝癌HepG2细胞的增殖和迁移,为寻找肝癌诊断和治疗的靶点提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

RPMI 1640培养基、DMEM培养基、胎牛血清和青、链霉素均购自武汉尚恩生物技术有限公司。miR-1243模拟物(miR-1243 mimic)及其阴性对照miR-NC、miR-1243抑制物(anti-miR-1243)及其阴性对照anti-miR-NC、hnRNPA2B1过表达重组载体质粒(pc-hnRNPA2B1)及其空载体质粒(pcDNA3.1)均购自广州锐博生物公司,Lipofectamine™2000购自美国Invitrogen公司。TRIzol试剂、逆转录试剂盒、SYBR Green Super Mix均购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司,双荧光素酶报告基因检测试剂盒、CCK-8试剂盒、RIPA裂解液均购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司,BCA试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司,兔抗人hnRNPA2B1、cyclin D1、MMP-2抗体及HRP偶联的山羊抗兔二抗均购自美国Abcam公司。

1.2 组织样本收集与细胞培养

收集2019年1月至2021年8月在武汉市第三医院首义院区手术切除的40例肝癌患者的肝癌组织及其癌旁组织,经病理医师诊断证实均为肝细胞癌。所有患者均未接受过化疗、放疗或靶向治疗,并签署了知情同意书。该研究方案得到本院伦理委员会的批准(批准号:20171259)。

人正常肝QSG-7701细胞与肝癌HepG2、Hep3b、HuH-7细胞均由北纳生物公司提供。QSG-7701细胞的基础培养基为RPMI 1640,Hep3b、HuH-7、HepG2细胞的基础培养基为DMEM,所有培养基均含10%胎牛血清和1%青链霉素。细胞置于在37℃、5%CO₂培养箱中培养。

1.3 细胞分组与转染

取对数生长期的HepG2细胞进行转染实验,分为对照组(不转染)、miR-NC组(miR-NC转染细胞)、miR-1243 mimic组(miR-1243 mimic转染细胞)、miR-1243 mimic+pcDNA3.1组(miR-1243 mimic和pcDNA3.1共转染细胞)、miR-1243 mimic+pc-hnRNPA2B1组(miR-1243 mimic和pc-hnRNPA2B1共转染细胞)。转染实验严格按照Lipofectamine™2000说明书进行,转染24h后收集各组HepG2细胞备用。

1.4 qPCR法检测肝癌组织和细胞中miR-1243和hnRNPA2B1 mRNA的表达

用TRIzol提取各组肝癌组织、各种细胞和转染后各组HepG2细胞中的总RNA。按照逆转录试剂盒说明书合成cDNA。采用SYBR Green试剂进行qPCR实验。qPCR反应条件:预变性95℃10min,95℃10s,58℃30s,72℃30s,共40个循环;72℃延伸5min。用2^{-ΔΔCT}法计算目的基因的相对表达量,以U6为内参基因,分析miR-1243表达水平;以GAPDH为内参基因,分析hnRNPA2B1 mRNA表达水平。所用引物序列:miR-1243正向引物为5'-TAGGAGTGAAATAAAGGTCCATCTC-3',反向引物为5'-CCAAAGCAAAGTAATAAATAGGCAG-3';U6正向引物为5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',反向引物为5'-CGCTTACGAATTTGCGTGTTCAT-3';hnRNPA2B1正向引物为5'-AGCGACTGATCCGCGATGGA-3',反向引物为5'-GCAGGATCCCTCATTACCACACAGT-3';GAPDH正向引物为5'-GAACGGGAAGCTCACTGG-3',反向引物为5'-GCCTGCTTACCACCTTCT-3'。

1.5 双荧光素酶报告基因实验验证 miR-1243 与 hnRNPA2B1 间的靶向关系

TargetScanHuman 7.1 在线网站 (http://www.targetscan.org/vert_71) 预测 miR-1243 与 hnRNPA2B1 存在结合位点, 根据其结合位点序列构建 hnRNPA2B1 的野生型 (WT-hnRNPA2B1) 和突变型 (MUT-hnRNPA2B1) 载体, 然后分别与 miR-1243 mimic 或 miR-NC 共转染至 HepG2 细胞, 转染 48 h 后收集细胞, 检测其荧光素酶活性。

1.6 CCK-8 法检测转染后各组 HepG2 细胞的增殖能力

将转染后各组 HepG2 细胞密度调整为 1×10^5 个/mL, 取 100 μ L 接种在 96 孔板中, 每组设置 3 个复孔, 培养至 24、48 和 72 h 时, 每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液, 继续培养 4 h, 清除培养液, 每孔加入 150 μ L DMSO 试剂。在酶标仪 450 nm 波长处检测各孔光密度 (*D*) 值, 以 *D* 值表示细胞的增殖能力。

1.7 划痕愈合实验检测转染后各组 HepG2 细胞的迁移能力

转染后 HepG2 细胞以 2×10^5 个细胞/孔接种在 6 孔板上, 待细胞生长至汇合度约 80% 时, 使用无菌吸头进行垂直水平划线, 用磷酸缓冲液清洗后, 在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 培养箱中培养 24 h, 然后在光学显微镜下观察各组 HepG2 细胞的划痕愈合情况并拍照。划痕愈合率 = $(1 - 24 \text{ h 划痕宽度} / 0 \text{ h 划痕宽度}) \times 100\%$ 。

1.8 WB 法检测肝癌组织及细胞和转染后各组细胞的 hnRNPA2B1、cyclin D1、MMP-2 蛋白表达水平

将肝癌组织及细胞和转染后各组 HepG2 细胞用 RIPA 裂解液裂解 15 min, 离心并收集上清液。蛋白

质浓度通过 BCA 试剂盒进行检测。接着将蛋白样品与加样缓冲液混合, 煮沸 10 min, 用 SDS-PAGE 分离, 转移至 PVDF 膜上, 使用 5% 的脱脂牛奶封闭 1 h, 加入 hnRNPA2B1、cyclin D1、MMP-2、GAPDH 一抗 (1:1 000), 4 $^{\circ}$ C 处理 24 h, 加入相应的二抗 (1:8 000), 室温处理 1 h, 接着加入 ECL 试剂显影, 最后用 BioRad VersaDoc 4000 成像系统直接成像, 并通过 Quantity One 软件将条带量化。

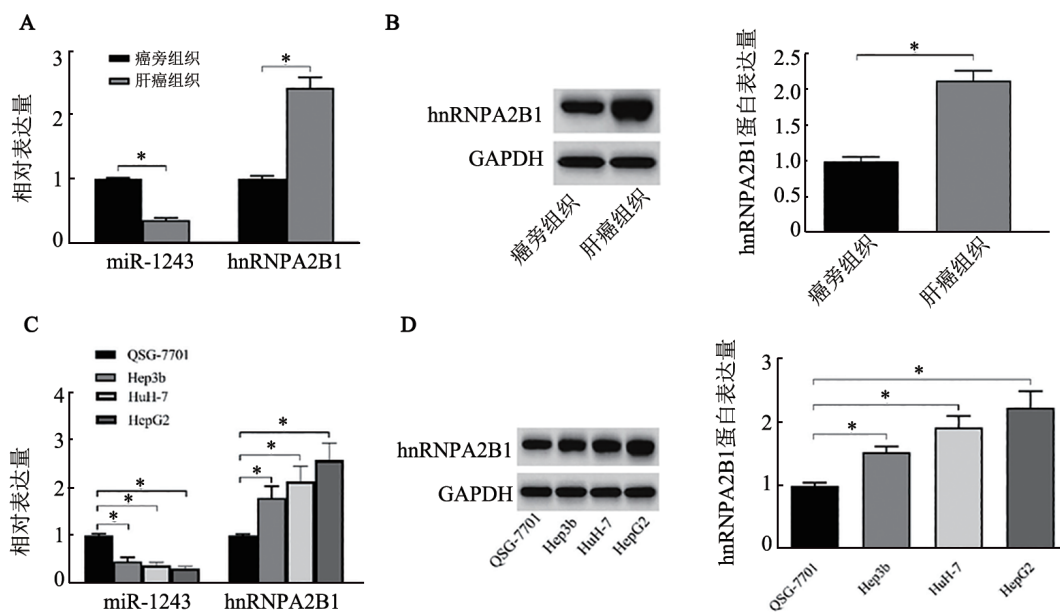
1.9 统计学处理

以上主要实验均独立重复 3 次。采用 SPSS22.0 统计学软件对数据进行分析, 符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间数据比较采用 *t* 检验, 多组间数据比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌组织和细胞中 miR-1243 呈低表达而 hnRNPA2B1 呈高表达

qPCR 和 WB 法检测结果 (图 1) 显示, 与癌旁组织比较, 肝癌组织中 miR-1243 明显呈低表达, hnRNPA2B1 mRNA 和其蛋白呈高表达 (均 $P < 0.05$); 与正常人肝 QSG-7701 细胞比较, 肝癌 HepG2、Hep3b、HuH-7 细胞中 miR-1243 呈低表达、hnRNPA2B1 mRNA 和其蛋白呈高表达 (均 $P < 0.05$)。在 HepG2 细胞中 miR-1243 表达水平最低, hnRNPA2B1 mRNA 和其蛋白表达水平最高, 因此选择 HepG2 细胞进行后续转染实验。



* $P < 0.05$

图1 miR-1243、hnRNPA2B1 在肝癌组织(A、B)和细胞(C、D)中的表达

2.2 miR-1243 与 hnRNPA2B1 间存在靶向关系且前者负调控后者的表达

TargetScanHuman 7.1 在线网站 (http://www.targetscan.org/vert_71) 预测结果 (图 2A) 显示, miR-1243 与 hnRNPA2B1 存在互补位点。双荧光素酶报告基因实验结果 (图 2B) 显示, 与 miR-NC+WT-hnRNPA2B1 组比较, miR-1243 mimic+WT-hnRNPA2B1 组相对荧光素酶活性显著降低 ($P<0.05$), 而 miR-NC+MUT-hnRNPA2B1 组、miR-1243 mimic+

MUT-hnRNPA2B1 组相对荧光素酶活性基本不变 (均 $P>0.05$)。WB 法检测结果 (图 2C 和图 2D) 显示, 与 miR-NC 组相比, miR-1243 mimic 组 hnRNPA2B1 蛋白表达水平显著下降 ($P<0.05$); 与 anti-miR-NC 组相比, anti-miR-1243 组 hnRNPA2B1 蛋白表达水平显著上升 ($P<0.05$)。这些实验结果表明, miR-1243 与 hnRNPA2B1 间存在靶向关系, miR-1243 通过靶向 hnRNPA2B1 且负调控其表达。

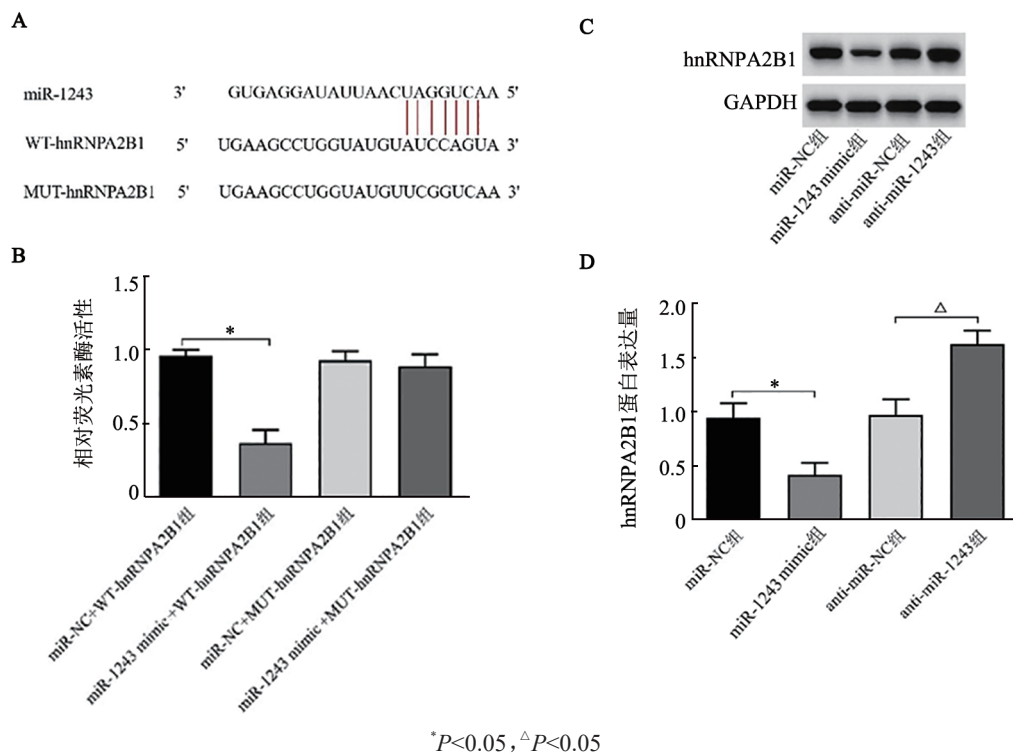


图2 miR-1243 与 hnRNPA2B1 之间的靶向关系的验证(A、B)及过表达或抑制 miR-1243 对 hnRNPA2B1 表达(C、D)的影响

2.3 miR-1243 通过负调控 hnRNPA2B1 影响肝癌 HepG2 细胞的增殖

qPCR 和 WB 法检测结果显示, 与对照组或 miR-NC 组比较, miR-1243 mimic 组 HepG2 细胞中 miR-1243 表达升高 (图 3A, $P<0.05$), hnRNPA2B1 和 cyclin D1 蛋白表达减少 (图 3B、C, 均 $P<0.05$), 说明在转染的 HepG2 细胞中 miR-1243 过表达成功, 过表达 miR-1243 可抑制 hnRNPA2B1、cyclin D1 表达。与 miR-1243 mimic 组比较, miR-1243 mimic+pc-hnRNPA2B1 组 HepG2 细胞中 miR-1243 表达下降, hnRNPA2B1 和 cyclin D1 蛋白表达增加 ($P<0.05$); miR-1243 mimic+pcDNA3.1 组 HepG2 细胞中 miR-1243、hnRNPA2B1 和 cyclin D1 蛋白均无明显差异 ($P>0.05$), 说明过同时过表达 hnRNPA2B1 和 miR-1243 可逆转过表达 miR-1243 对 HepG2 的抑制作用。CCK-8 法检测结果 (图 3D) 显示, 与对照组或 miR-NC 组

比较, miR-1243 mimic 组 HepG2 细胞增殖能力下降 ($P<0.05$), miR-1243 mimic+pcDNA3.1 组 HepG2 细胞增殖能力无明显差异 ($P>0.05$); 与 miR-1243 mimic+pcDNA3.1 组比较, miR-1243 mimic+pc-hnRNPA2B1 组 HepG2 细胞明显升高 ($P>0.05$), 说明过表达 hnRNPA2B1 可促进 HepG2 细胞的增殖。实验结果表明, miR-1243 通过负调控 hnRNPA2B1 表达而影响肝癌 HepG2 细胞增殖。

2.4 miR-1243 通过负调控 hnRNPA2B1 表达影响肝癌 HepG2 细胞的迁移

划痕愈合实验结果 (图 4) 显示, 与对照组或 miR-NC 组比较, miR-1243 mimic 组 HepG2 细胞的划痕愈合率和 MMP-2 蛋白表达均明显降低 (均 $P<0.05$), 表明 miR-1243 抑制 HepG2 细胞的迁移; 与 miR-1243 mimic 组和 miR-1243 mimic+pcDNA3.1 组比较, miR-1243 mimic+pc-hnRNPA2B1 组 HepG2 细胞的划

愈合合率和 MMP-2 蛋白表达均明显升高(均 $P < 0.05$), 说明同时过表达 miR-1243 和 hnRNPA2B1 可逆转单纯过表达 miR-1243 对 HepG2 细胞迁移的抑制作用。

实验结果表明, miR-1243 通过靶向 hnRNPA2B1 调控肝癌 HepG2 细胞迁移。

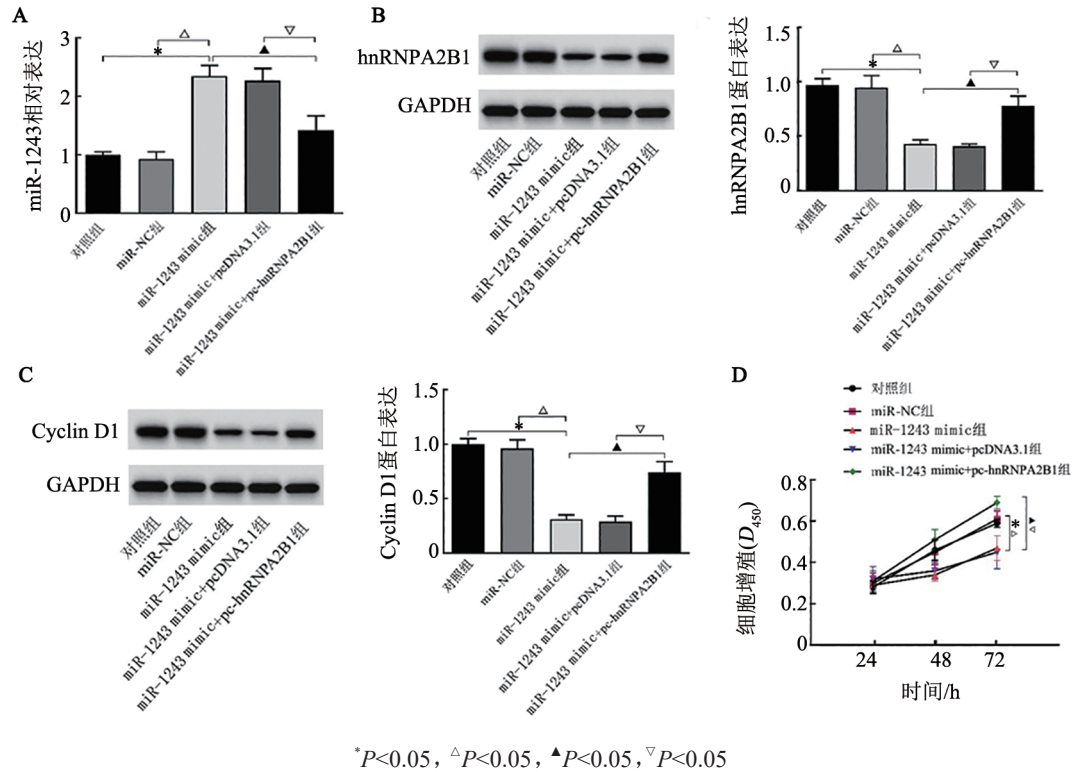


图3 过表达 miR-1243(A)通过下调 hnRNPA2B1 蛋白表达(B)抑制肝癌 HepG2 细胞增殖相关蛋白表达(C)及其增殖(D)

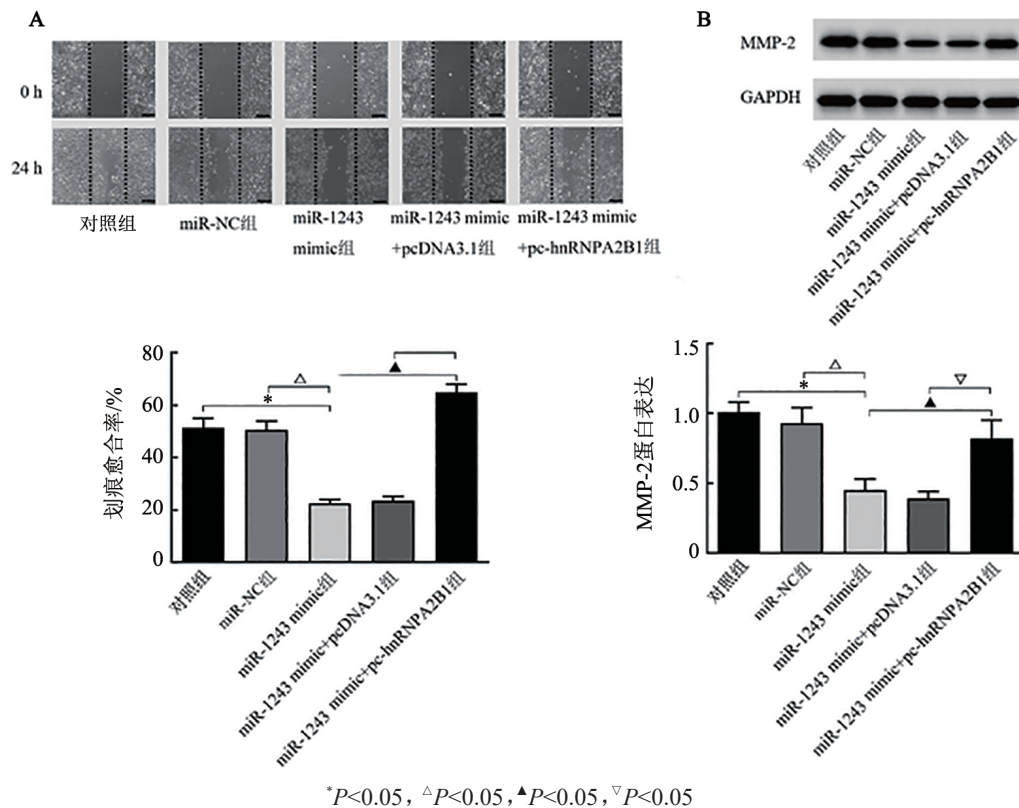


图4 过表达 miR-1243 通过下调 hnRNPA2B1 表达来抑制肝癌 HepG2 细胞迁移(A, 标尺=100 μm)和迁移相关蛋白的表达(B)

3 讨论

由于肝癌早期症状无特异性且进展迅速,因而导致多数患者在确诊时就已到中、晚期,药物、放射等治疗方式效果不佳^[11]。有研究^[12]显示,miRNA可参与调控肝癌的发生发展进程,能够作为生物标志物在肝癌的诊断和预后中起作用。

QIAN等^[13]研究发现,miR-1243在舌鳞癌细胞中表达降低,其过表达能挽救circ_0043265对SCC25和Cal27细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用。沉默circ_0002570表达可通过靶向miR-1243抑制高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞增殖、迁移和血管生成能力^[14]。在PTC中,miR-1243的低表达与淋巴结转移、TNM分期显著相关,而且miR-1243过表达可抑制其癌细胞的增殖和迁移能力^[15]。本研究结果显示,miR-1243在肝癌组织和其细胞Hep3b、HuH-7、HepG2中的表达水平显著低于其癌旁组织和人正常肝QSG-7701细胞(均 $P<0.05$),说明miR-1243可能作为分子标志物参与肝癌的发生发展。本研究通过转染miR-1243 mimic发现,miR-1243表达明显升高,HepG2细胞增殖能力和划痕愈合率明显降低(均 $P<0.05$),提示miR-1243对肝癌HepG2细胞的增殖和迁移能力有明显的抑制作用。

Cyclin D1、MMP-2分别是与细胞增殖和迁移相关的蛋白,可作为标志物评估细胞的增殖、迁移水平。Cyclin D1可调节DNA复制过程,MMP-2属于基质金属蛋白酶家族,两者下调表达可使细胞增殖、迁移能力降低,进而减缓肝癌的发展进程^[16]。本研究结果显示,miR-1243过表达后cyclin D1、MMP-2蛋白表达显著下降($P<0.05$),进一步说明miR-1243通过抑制cyclin D1、MMP-2蛋白表达抑制肝癌HepG2细胞的增殖和迁移。

本研究的实验双荧光素酶报告基因实验证实miR-1243可靶向hnRNPA2B1并抑制其表达。故本研究推测miR-1243通过调控hnRNPA2B1表达抑制肝癌细胞的增殖和迁移。hnRNPA2B1在结肠癌中表达上调,并通过调控MAPK途径促进结肠癌细胞增殖,调节细胞周期和凋亡^[17]。hnRNPA2B1是头颈癌中的致癌基因,可促进头颈癌细胞的EMT进程^[18]。敲减hnRNPA2B1通过下调Lin28B表达抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移能力并促进细胞凋亡^[19]。而在肝癌中,敲减hnRNPA2B1表达可激活PI3K/AKT信号通路进而抑制细胞增殖^[20]。本研究结果显示,肝癌组织和细胞中hnRNPA2B1 mRNA和蛋白表达水平明显升高,这与吴桐等^[20]的研究结果一致,提示hnRNPA2B1的表达失调与肝癌进展有关。此外,双

荧光素酶报告基因实验和WB法结果显示,miR-1243靶向且负调控hnRNPA2B1蛋白表达。进一步研究发现,在miR-1243过表达的基础上继续过表达hnRNPA2B1,HepG2细胞增殖、迁移能力及cyclin D1、MMP-2蛋白表达水平均显著升高(均 $P<0.05$),提示hnRNPA2B1过表达可逆转miR-1243对肝癌HepG2细胞增殖、迁移的影响,其与抑制cyclin D1、MMP-2蛋白表达有关。

综上所述,本研究首次证实了miR-1243在肝癌细胞增殖和迁移中的作用,miR-1243在肝癌组织和细胞中低表达,miR-1243过表达对HepG2细胞的增殖、迁移有抑制作用,其机制与靶向抑制hnRNPA2B1表达有关,为肝癌的靶向治疗提供了新的实验依据。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21442.
- [2] SINGAL A G, EL-SERAG H B. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(12): 2140-2151. DOI:10.1016/j.cgh.2015.08.014.
- [3] LU H, HU J L, LI J P, *et al.* miR-328-3p overexpression attenuates the malignant proliferation and invasion of liver cancer via targeting endoplasmic reticulum metallo protease 1 to inhibit AKT phosphorylation[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(12): 754. DOI: 10.21037/atm-20-3749.
- [4] ZHAO Y P, YE L, YU Y P. MicroRNA-126-5p suppresses cell proliferation, invasion and migration by targeting EGFR in liver cancer[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2020, 44(6): 865-873. DOI:10.1016/j.clinre.2020.03.025.
- [5] 游庆华, 叶慧英, 王佳, 等. 组织 miR-1243、LGR5、miR-146a 在 PTC 肿瘤恶性生物学特征评估中价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(4): 573-576, 581. DOI:10.19930/j.cnki.jmdt.2021.04.016.
- [6] HIRAMOTO H, MURAMATSU T, ICHIKAWA D, *et al.* miR-509-5p and miR-1243 increase the sensitivity to gemcitabine by inhibiting epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4002. DOI:10.1038/s41598-017-04191-w.
- [7] QIAN J, XU Y N, XU X, *et al.* Hsa_circ_0091581 promotes glioma progression by regulating RMI1 via sponging miR-1243-5p[J]. J Cancer, 2021, 12(11): 3249-3256. DOI:10.7150/jca.55558.
- [8] GAO L B, ZHU X L, SHI J X, *et al.* HnRNPA2B1 promotes the proliferation of breast cancer MCF-7 cells via the STAT3 pathway[J]. J Cell Biochem, 2021, 122(3/4): 472-484. DOI:10.1002/jcb.29875.
- [9] DAI S J, ZHANG J, HUANG S H, *et al.* HnRNPA2B1 regulates the epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells through the ERK/snail signalling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2017, 17: 12. DOI:10.1186/s12935-016-0368-4.
- [10] LUO J, ZHENG J P, HAO W Y, *et al.* lncRNA PCAT6 facilitates cell proliferation and invasion via regulating the miR-326/hnRNPA2B1 axis in liver cancer[J]. Oncol Lett, 2021, 21(6): 471[2022-02-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33907581/>. DOI:10.3892/ol.2021.12732.

- [11] 齐文博, 李玉民, 陈昊. 晚期肝癌联合治疗新进展[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(28): 2254-2258. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20201231-03537.
- [12] ZHANG X, XU X Y, GE G H, *et al.* miR-498 inhibits the growth and metastasis of liver cancer by targeting ZEB2[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3): 1638-1648. DOI:10.3892/or.2018.6948.
- [13] QIAN C J, YANG Y S, LAN T C, *et al.* Hsa_circ_0043265 restrains cell proliferation, migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma *via* targeting the miR-1243/SALL1 axis[J/OL]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 587130 [2022-02-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34257535/>. DOI:10.3389/pore.2021.587130.
- [14] LIU G D, ZHOU S F, LI X G, *et al.* Inhibition of hsa_circ_0002570 suppresses high-glucose-induced angiogenesis and inflammation in retinal microvascular endothelial cells through miR-1243/angiomin axis[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2020, 25(5): 767-777. DOI:10.1007/s12192-020-01111-2.
- [15] 底旺, 冀宏, 李清怀. 微小RNA-1243 在甲状腺乳头状癌组织的表达及其对人甲状腺癌细胞株 TPC-1 增殖和迁移的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(11): 2125-2127. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-9030.2018.11.046.
- [16] LI J, BAO S Y, WANG L Q, *et al.* circZKSCAN1 suppresses hepatocellular carcinoma tumorigenesis by regulating miR-873-5p/downregulation of deleted in liver cancer 1[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(12): 4374-4383. DOI:10.1007/s10620-020-06789-z.
- [17] TANG J Z, CHEN Z M, WANG Q, *et al.* hnRNPA2B1 promotes colon cancer progression *via* the MAPK pathway[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 666451. DOI:10.3389/fgene.2021.666451.
- [18] GUPTA A, YADAV S, Pt A, *et al.* The HNRNPA2B1-MST1R-Akt axis contributes to epithelial-to-mesenchymal transition in head and neck cancer[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(12): 1589-1601. DOI: 10.1038/s41374-020-0466-8.
- [19] YANG Y, WEI Q L, TANG Y L, *et al.* Loss of hnRNPA2B1 inhibits malignant capability and promotes apoptosis *via* down-regulating Lin28B expression in ovarian cancer[J]. *Cancer Lett*, 2020, 475: 43-52. DOI:10.1016/j.canlet.2020.01.029.
- [20] 吴桐, 马明镜, 邓明德. ST8SIA6-AS1 与 hnRNPA2B1 相互作用通过激活 AKT 活性并下调 P21 促进肝癌进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(6): 622-627. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2020.06.005.

[收稿日期] 2022-03-12

[修回日期] 2022-05-20

[本文编辑] 向正华