

• 论 著 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.004

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201217.1402.008.html\(2020-12-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201217.1402.008.html(2020-12-17))

miR-92a-3p 靶向调控 NOTCH 信号通路对 T-ALL 细胞增殖的影响机制

胡敏利,应双伟,罗文达[△]

(温州医科大学附属台州医院血液肿瘤内科,浙江台州 317000)

[摘要] **目的** 探讨微小 RNA(miR)-92a-3p 对急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)SupT1 细胞增殖的影响及其机制。**方法** 将体外培养的 SupT1 细胞分为未转染组(正常培养)、阴性对照组(转染阴性对照)、模拟物组(转染 miR-92a-3p 模拟物)和抑制剂组(转染 miR-92a-3p 抑制剂),采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 SupT1 细胞中 miR-92a-3p 表达水平,噻唑蓝(MTT)实验检测 SupT1 细胞增殖活力,流式细胞仪检测 SupT1 细胞周期分布情况,Western blot 检测 SupT1 细胞中果蝇翅膀边缘出现缺口(NOTCH)信号通路相关蛋白 NOTCH1、NOTCH 配体 Jagged1 和效应分子 Hes1 蛋白表达情况,双荧光素酶报告基因(DLR)实验检测 miR-92a-3p 和 NOTCH1 的靶向关系。**结果** 与阴性对照组比较,模拟物组 SupT1 细胞中 miR-92a-3p 表达水平、G₀/G₁ 期细胞所占百分比明显升高,且细胞增殖活力和细胞在 S 期、G₂/M 期所占百分比及细胞中 NOTCH1、Jagged1、Hes1 蛋白表达水平均明显降低($P<0.05$);而抑制剂组细胞各指标变化与模拟物组结果相反;阴性对照组与未转染组比较,各指标差异无统计学意义($P>0.05$);DLR 实验结果证实 miR-92a-3p 可与 NOTCH1 靶向结合。**结论** miR-92a-3p 可通过诱导细胞周期阻滞抑制 SupT1 细胞增殖,其作用机制可能与靶向调控 NOTCH 信号通路有关。

[关键词] 急性 T 淋巴细胞白血病;微小 RNA-92a-3p;细胞增殖;果蝇翅膀边缘出现缺口信号通路;靶向
[中图法分类号] R733.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)09-1456-05

Mechanism of effect of target regulation of NOTCH signaling pathway by miR-92a-3p on T-ALL cells proliferation

HU Minli,YING Shuangwei,LUO Wenda[△]

(Department of Hematologic Oncology,Affiliated Taizhou Hospital,Wenzhou Medical University,Taizhou,Zhejiang 317000,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of microRNA (miR)-92a-3p on the proliferation of SupT1 cells in acute T-lymphoblastic leukemia (T-ALL) and its mechanism. **Methods** The SupT1 cells cultured in vitro were divided into the four groups:untransfected group (normal culture),negative control group (transfection negative control),mimic group (miR-92a-3p mimic transfection) and inhibitor group (miR-92a-3p transfection inhibitor). The real-time fluorescence quantitative PCR(RT-qPCR) was used to detect the expression level of miR-92a-3p in SupT1 cells,the 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay was used to detect the proliferation activity of SupT1 cells,the flow cytometry was used to detect the distribution of SupT1 cell cycle,the Western blot was used to detect the expression of drosophila double-wing margin nicked homologous gene (NOTCH) signaling pathway related protein NOTCH1, NOTCH ligand Jagged1 and the effector molecule Hes1 protein,and the double luciferase reporter gene assay was used to detect the targeting relationship between miR-92a-3p and NOTCH1. **Results** Compared with those in the negative control group,the expression level of miR-92a-3p and the percentage of G₀/G₁ phase cells in the mimic group were significantly increased,moreover the cell proliferation activity,percentages of cells in S phase and G₂/M phase,and the protein expression levels of NOTCH1,Jagged1 and Hes1 in cells were significantly decreased ($P<0.05$);however,the changes of various indexes in the inhibitor group were contrary to the results of the mimic group; and there was no statistically significant difference in the above indexes between the negative control group and the untransfected group ($P>0.05$);the DLR experiment results verified

that miR-92a-3p could have the targeting combination with NOTCH1. **Conclusion** MiR-92a-3p can inhibit the proliferation of SupT1 cells by inducing cell cycle arrest, and its mechanism may be related to the targeting regulation of NOTCH signaling pathway.

[Key words] acute T-lymphoblastic leukemia; microRNA-92a-3p; cell proliferation; drosophila double-wing margin nicked signaling pathway; target

急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种儿童常见的血液系统恶性肿瘤,其中约有 15% 为急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)^[1-2],而 T 淋巴细胞恶性增殖是 T-ALL 的重要特征之一^[3-4]。微小 RNA(miRNA)是一类广泛存在于真核生物体内的非编码 RNA,可通过靶向相关基因调控细胞增殖,与包括 T-ALL 在内的多种疾病的发生、发展密切相关^[5-8]。miR-92a-3p 在 T-ALL 中异常低表达^[9],但其是否参与 T-ALL 细胞增殖过程并不清楚。本研究通过上调和下调 miR-92a-3p 表达观察 miR-92a-3p 对 T-ALL SupT1 细胞增殖的影响,并探讨其可能的分子机制,旨在揭示 miR-92a-3p 在 T-ALL 发病中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

miR-92a-3p 模拟物及其抑制剂(货号:M-01-S、M-02,上海吉玛),果蝇翅膀边缘出现缺口(NOTCH)信号通路相关蛋白 NOTCH1、Jagged1、Hes1 和 β -肌动蛋白(β -actin)抗体(货号:ab194123、ab85763、ab108937、ab179467,英国 Abcam),噻唑蓝(MTT)、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶制备试剂盒(货号:M8180、P1200,北京索莱宝),SYBR Premix Ex Taq 试剂盒(货号:DRR420A,日本 TAKARA)。

1.2 方法

1.2.1 分组与处理

实验分为 4 组,未转染组:正常培养;阴性对照组:转染阴性对照;模拟物组:转染 miR-92a-3p 模拟物;抑制剂组:转染 miR-92a-3p 抑制剂,每组设置 3 个复孔。将 T-ALL SupT1 细胞解冻复苏后,用含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素的 RPMI-1640 培养基在 5% CO_2 、湿度饱和的 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱内培养。将对数生长期的 SupT1 细胞种植到 6 孔板上后,培养至 70%~80% 融合度时,按照脂质体 2000 说明书根据实验分组分别将 miR-92a-3p 模拟物、miR-92a-3p 抑制剂和阴性对照转染至 SupT1 细胞中。转染 48 h 后,收集各组细胞进行后续实验。

1.2.2 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测

Trizol 试剂提取细胞总 RNA,行逆转录;以逆转录产物为模板,根据上海生工生物合成的引物,上 RT-qPCR 仪进行扩增,具体步骤参照 SYBR Premix Ex Taq 试剂盒说明书。以 U6 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 miR-92a-3p 表达水平。实验重复 3 次。引物序列,miR-92a-3p 正向:5'-CAC TTG TCC CGG CCT

GTA AA-3',反向:5'-TAT TGC ACT TGT CCC GGC CTG-3';U6 正向:5'-GCT TCG GCA GCA CAT ATA CTA AAA T-3',反向:5'-CGC TTC ACG AAT TTG CGT GTC AT-3'。

1.2.3 MTT 检测

将对数生长期的 SupT1 细胞种植到 96 孔细胞板上后,培养至 70% 融合度时,按照 1.2.1 中的分组处理细胞;转染 24、48、72、96 h 后,每孔加入 MTT 工作液孵育 4 h;再加入二甲基亚砷工作液震荡反应 15 min。采用多功能酶标仪在 450 nm 波长处检测各组细胞光密度值。实验重复 3 次。

1.2.4 流式细胞仪检测

收集各组 SupT1 细胞,以预冷的磷酸盐缓冲液(BPS)漂洗 2 遍后,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下使用 70% 乙醇固定过夜;BPS 漂洗后,加入核糖核酸酶 A 避光温浴 30 min;经碘化丙啶 4 $^{\circ}\text{C}$ 下染色 30 min 后,上流式细胞仪检测各组细胞周期分布情况。实验重复 3 次。

1.2.5 Western blot 检测

抽提待测 SupT1 细胞总蛋白后,采用考马斯亮蓝染色法检测蛋白浓度与纯度。将变性后的蛋白样品行 SDS-PAGE 电泳后,转膜;室温下以 5% 脱脂奶粉封闭 2 h 后,加入一抗工作液(NOTCH1 1:800、Jagged1 1:200、Hes1 1:200 和 β -actin 1:1000)孵育 2 h;室温下辣根过氧化物酶标记的二抗(1:2000)孵育 2 h 后,使用化学发光剂显影,以 β -actin 为内参,采用凝胶成像分析系统扫描分析 SupT1 细胞中 NOTCH1、Jagged1 和 Hes1 蛋白表达水平。实验重复 3 次。

1.2.6 双荧光素酶报告基因(DLR)实验

将与 miR-92a-3p 互补结合的 NOTCH1 3'UTR 序列片段及定点突变后的 NOTCH1 3'UTR 序列片段克隆重组至 pGL3-basic 荧光素酶报告基因载体上,分别作为 NOTCH1 野生型(NOTCH1-Wt)和 NOTCH1 突变型(NOTCH1-Mut)载体质粒。将 NOTCH1-Wt、NOTCH1-Mut 分别与阴性对照、miR-92a-3p 模拟物、miR-92a-3p 抑制剂共转染至 SupT1 细胞中,其中每组设 3 个复孔。转染 48 h 后,检测各组细胞荧光素酶活性,具体步骤参照 DLR 检测试剂盒说明书。实验重复 3 次。

1.3 统计学处理

实验数据采用 SPSS24.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间数据比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验,两组比较采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 各组 SupT1 细胞中 miR-92a-3p 表达水平比较

未转染组、阴性对照组、模拟物组、抑制剂组细胞中 miR-92a-3p 表达水平分别为 0.97 ± 0.07 、 1.02 ± 0.09 、 16.48 ± 2.16 、 0.19 ± 0.02 。与未转染组比较,阴性对照组 SupT1 细胞中 miR-92a-3p 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$);与阴性对照组比较,模拟物组 SupT1 细胞中 miR-92a-3p 表达水平明显升高,而抑制剂组 SupT1 细胞中 miR-92a-3p 表达水平明显降低($F=478.458, P<0.001$)。

2.2 各组 SupT1 细胞增殖活力比较

与未转染组比较,阴性对照组不同时间 SupT1 细胞增殖活力无明显变化($P>0.05$);与阴性对照组比较,模拟物组 48、72、96 h 后 SupT1 细胞增殖活力明显减弱,而抑制剂组 48、72、96 h 后 SupT1 细胞增殖活力明显增强($P<0.05$),见表 1。

2.3 各组 SupT1 细胞周期分布情况

与未转染组比较,阴性对照组 SupT1 细胞在 G_0/G_1 期、S 期和 G_2/M 期所占百分比比较差异无统计学意义($P>0.05$);与阴性对照组比较,模拟物组 SupT1 细胞在 G_0/G_1 期所占百分比明显升高,且在 S 期和 G_2/M 期所占百分比明显降低($P<0.05$);而抑制剂组 SupT1 细胞在 G_0/G_1 期所占百分比明显低于阴性对照组,且在 S 期和 G_2/M 期所占百分比明显高于阴性对照组($P<0.05$),见图 1、表 2。

2.4 各组 SupT1 细胞中 NOTCH 信号通路相关蛋白表达水平比较

与未转染组比较,阴性对照组 SupT1 细胞中 NOTCH 信号通路相关蛋白 NOTCH1、Jagged1 和 Hes1 表达水平差异均无统计学意义($P>0.05$);与阴性对照组比较,模拟物组 SupT1 细胞中 NOTCH1、Jagged1 和 Hes1 表达水平明显降低($P<0.05$),而抑制剂组 SupT1 细胞中 NOTCH1、Jagged1 和 Hes1 表达水平明显升高($P<0.05$),见图 2、表 3。

表 1 各组 SupT1 细胞增殖活力比较($\bar{x} \pm s, n=9$)

时间	未转染组	阴性对照组	模拟物组	抑制剂组	F	P
24 h	0.23 ± 0.02	0.22 ± 0.03	0.25 ± 0.03	0.23 ± 0.03	1.839	0.160
48 h	0.52 ± 0.03	0.55 ± 0.04	0.38 ± 0.03^a	0.76 ± 0.05^a	150.245	<0.001
72 h	0.65 ± 0.05	0.67 ± 0.05	0.46 ± 0.03^a	0.93 ± 0.06^a	141.316	<0.001
96 h	0.87 ± 0.05	0.89 ± 0.07	0.67 ± 0.05^a	1.16 ± 0.10^a	73.251	<0.001

^a: $P<0.05$,与阴性对照组比较。

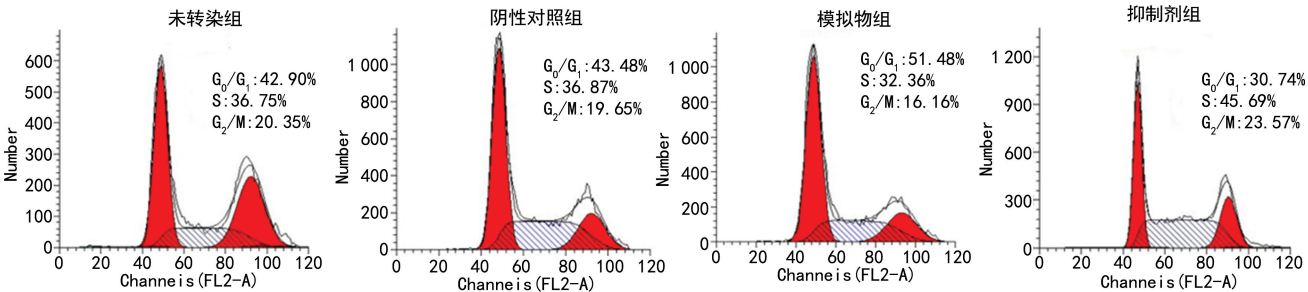
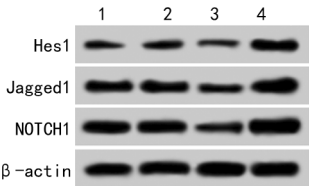


图 1 流式细胞仪检测各组 SupT1 细胞周期分布情况

表 2 各组 SupT1 细胞周期分布情况比较($\bar{x} \pm s, n=9, \%$)

细胞周期	未转染组	阴性对照组	模拟物组	抑制剂组	F	P
G_0/G_1	42.90 ± 2.38	43.48 ± 2.23	51.48 ± 3.25^a	30.74 ± 1.30^a	115.109	<0.001
S	36.75 ± 2.23	36.87 ± 2.30	32.36 ± 2.16^a	45.69 ± 3.25^a	44.137	<0.001
G_2/M	20.35 ± 1.15	19.65 ± 1.22	16.16 ± 1.03^a	23.57 ± 1.18^a	63.183	<0.001

^a: $P<0.05$,与阴性对照组比较。



1:未转染组;2:阴性对照组;3:模拟物组;4:抑制剂组。

图 2 各组细胞 NOTCH1、Jagged1、Hes1 蛋白表达

2.5 miR-92a-3p 和 NOTCH1 靶向关系预测及验证

miR-92a-3p 与 NOTCH1 3'UTR 存在互补的结合位点(图 3)。与阴性对照和 NOTCH1-Wt 共转染细胞比较,miR-92a-3p 模拟物和 NOTCH1-Wt 共转染细胞的荧光素酶活性明显降低,而 miR-92a-3p 抑制剂和 NOTCH1-Wt 共转染细胞的荧光素酶活性明显升高($P<0.05$);但 miR-92a-3p 模拟物和 miR-92a-

3p 抑制剂对转染 NOTCH1-Mut 细胞的荧光素酶活性无明显影响($P>0.05$),见表 4。

表 3 各组细胞 NOTCH1、Jagged1 及 Hes1 蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s,n=9$)

蛋白	未转染组	阴性对照组	模拟物组	抑制剂组	F	P
NOTCH1	1.15±0.11	1.10±0.09	0.46±0.03 ^a	1.75±0.22 ^a	143.948	<0.001
Jagged1	0.88±0.05	0.93±0.06	0.52±0.03 ^a	1.60±0.18 ^a	185.322	<0.001
Hes1	0.38±0.03	0.41±0.03	0.20±0.02 ^a	0.64±0.03 ^a	378.871	<0.001

^a: $P<0.05$,与阴性对照组比较。

表 4 各组细胞荧光素酶活性比较($\bar{x}\pm s,n=9$)

项目	阴性对照组	模拟物组	抑制剂组	F	P
NOTCH1-Wt	1.03±0.09	0.56±0.03 ^a	2.12±0.20 ^a	352.892	<0.001
NOTCH1-Mut	0.99±0.06	0.97±0.05	0.96±0.06	0.649	0.531

^a: $P<0.05$,与阴性对照组比较。

NOTCH1 3'UTR-wt 5'-uuuuguuaacugauuUGCAAUAa-3'
miR-92a-3p 3'-uguccggccugaucACGUUAU-5'
NOTCH1 3'UTR-mut 5'-uuuuguuaacugauuACGUUAUA-3'

图 3 miR-92a-3p 与 NOTCH1 靶向结合位点

3 讨 论

T-ALL 中细胞增殖影响疾病进程,因此,发现影响 T-ALL 的基因对于 T-ALL 疾病治疗意义重大。miRNA 作为短 RNA 序列,在疾病发生、发展过程中发挥重要作用,其中 miR-92a-3p 是 miR-17-92 家族成员,可通过调控细胞生物学行为参与多种疾病的发生、发展^[10];有研究发现,在结直肠癌中 miR-92a-3p 表达受阻可减弱癌细胞增殖能力,miR-92a-3p 可能是结直肠癌治疗的重要靶点^[11];miR-92a-3p 可抑制前体脂肪细胞增殖和促进细胞分化,与肥胖症的发生密切相关^[12]。有学者在 T-ALL 中发现 miR-92a-3p 表达下调^[9],但作用机制尚不清楚。本研究中发现,上调 miR-92a-3p 人 T-ALL SupT1 细胞增殖活力明显降低,G₀/G₁ 期所占百分比明显升高;下调 miR-92a-3p 后 SupT1 细胞增殖活力明显增强,且细胞在 S 期和 G₂/M 期所占百分比明显升高。表明上调 miR-92a-3p 可通过诱导细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期抑制 SupT1 细胞增殖,而下调 miR-92a-3p 可通过加速细胞周期于 S 期促进 SupT1 细胞增殖。提示 miR-92a-3p 可能通过调控细胞增殖在 T-ALL 发生、发展过程中发挥着作用。

NOTCH 信号通路是细胞内重要的信号转导途径之一,可激活下游 Hes 家族和 p21 等靶基因,进而在细胞增殖、分化和凋亡等过程中发挥着重要作用^[13-14],且与 T-ALL 的发生、发展密切相关。NOTCH 信号通路的活化在 T-ALL 细胞增殖过程中发挥着重要的促进作用^[15]。靶向抑制 NOTCH1 表达可影响下游相关基因转录,诱导细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期,抑制细胞增殖^[16]。本研究发现,上调 miR-92a-3p 表达可引起 SupT1 细胞中 NOTCH1、配体 Jagged1 及下游

Hes1 蛋白表达水平明显降低,而下调 miR-92a-3p 表达则出现相反的结果。提示在 T-ALL 中 miR-92a-3p 可能通过抑制 NOTCH 信号通路活化进而发挥抑制细胞增殖的作用。miR-92a-3p 与 NOTCH1 3'UTR 存在互补的结合位点。提示 miR-92a-3p 可能通过靶向 NOTCH1 抑制 NOTCH 信号通路活化进而抑制细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期,从而抑制 T-ALL 细胞增殖。

综上所述,miR-92a-3p 靶向调控 NOTCH 信号通路诱导细胞周期阻滞,进而发挥抑制 SupT1 细胞增殖的作用,本文验证 miR-92a-3p 在 T-ALL 中的机制,以为临床上 miR-92a-3p 的靶向治疗提供依据。

参考文献

[1] 范炎峰,荆玲,刘宽浩,等. 青藤碱对人急性 T 淋巴细胞白血病细胞增殖与凋亡的影响及其机制[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(10):1199-1203.

[2] 温春媚,李自宣,王禹,等. PD-1 在急性 T 淋巴细胞白血病细胞中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(7):768-775.

[3] 陆小亚,吴涛,代湘云,等. SIL-TAL1 基因阳性的急性 T 淋巴细胞白血病合并肿瘤溶解综合征 1 例报告[J]. 临床血液学杂志,2017,30(5):391-392.

[4] 霍春秀,戎赞华,窦志艳,等. 儿童急性 T 淋巴细胞白血病合并毛霉菌感染 1 例并文献复习[J]. 临床荟萃,2018,33(9):808-812.

[5] NING F,ZHOU Q,CHEN X. miR-200b promotes cell proliferation and invasion in t-cell acute lymphoblastic leukemia through NOTCH1[J]. J Biol Regul Homeost Agents,2018,32(6):1467-1471.

[6] 顾艳,王洪伟,韩磊. 微小 RNA-153 靶向磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶通路调控

- 急性淋巴细胞白血病细胞增殖[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(2): 295-297.
- [7] YANG X Y, SHENG Y. miR-101 represses T-Cell acute lymphoblastic leukemia by targeting CXCR7/STAT3 axis[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(9): 997-1006.
- [8] TU Z, XIONG J, XIAO R, et al. Loss of miR-146b-5p promotes T cell acute lymphoblastic leukemia migration and invasion via the IL-17A pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5936-5948.
- [9] HE Z, LIAO Z, CHEN S, et al. Downregulated miR-17, miR-29c, miR-92a and miR-214 May be related to BCL11B overexpression in T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(5): e259-265.
- [10] WANG Q, TENG Y, WANG R, et al. The long non-coding RNA SNHG14 inhibits cell proliferation and invasion and promotes apoptosis by sponging miR-92a-3p in glioma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(15): 12112-12124.
- [11] AHMADI S, SHARIFI M, SALEHI R. Locked nucleic acid inhibits miR-92a-3p in human colorectal cancer, induces apoptosis and inhibits cell proliferation[J]. *Cancer Gene Ther*, 2016, 23(7): 199-205.
- [12] 张丽华, 欧阳丹, 徐立凤, 等. miR-92a-3p 对 3T3-L1 前体脂肪细胞增殖与分化的影响[J]. 中国兽医科学, 2016, 46(11): 1450-1455.
- [13] 唐凯玲, 龙鼎新. Notch 信号通路在相关疾病中的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2016, 44(2): 219-223.
- [14] ZHANG Y, GUNDELACH J, LINDQUIST L D, et al. Chemotherapy-induced cellular senescence suppresses progression of Notch-driven T-ALL[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): 1-12.
- [15] 卫晓华, 康建民, 李参, 等. DLK1 调控 Notch 信号通路对急性 T 淋巴细胞白血病细胞的影响[J]. 白血病·淋巴瘤, 2013, 22(10): 586-588.
- [16] 杨琦, 康建民, 陈秀花, 等. Notch1 基因表达对急性 T 淋巴细胞白血病 SupT1 细胞增殖、凋亡的影响及其机制[J]. 白血病·淋巴瘤, 2015, 24(11): 645-649.

(收稿日期: 2020-06-18 修回日期: 2020-12-15)

(上接第 1455 页)

- [9] KUMAR A, DHAR S, CAMPANELLI G, et al. MTA1 drives malignant progression and bone metastasis in prostate cancer[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(9): 1596-1607.
- [10] DENG L, TANG J, YANG H, et al. MTA1 modulated by miR-30e contributes to epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma through an ErbB2-dependent pathway[J]. *Oncogene*, 2017, 36(28): 3976-3985.
- [11] LI L, LIU J, XUE H, et al. A TGF- β -MTA1-SOX4-EZH2 signaling axis drives epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. *Oncogene*, 2020, 39(10): 2125-2139.
- [12] BI J, AREECHEEWAKUL S, LI Y, et al. MTDH/AEG-1 downregulation using pristimerin-loaded nanoparticles inhibits Fanconi anemia proteins and increases sensitivity to platinum-based chemotherapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(2): 349-358.
- [13] LI Q, WANG M, WANG N, et al. Downregulation of microRNA-216b contributes to glioma cell growth and migration by promoting AEG-1-mediated signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 420-426.
- [14] LEE S G, SU Z Z, EMDAD L, et al. Astrocyte elevated gene-1 activates cell survival pathways through PI3K-Akt signaling[J]. *Oncogene*, 2008, 27(8): 1114-1121.
- [15] LONG J, MENGGEN Q, WUREN Q, et al. Long noncoding RNA taurine-upregulated gene1 (TUG1) promotes tumor growth and metastasis through TUG1/Mir-129-5p/astrocyte-elevated gene-1 (AEG-1) axis in malignant melanoma[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1547-1559.
- [16] CHEN C Y, CHEN Y Y, CHEN J, et al. Astrocyte-elevated gene-1 confers resistance to pemetrexed in non-small cell lung cancer by upregulating thymidylate synthase expression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 61901-61916.
- [17] WANG T, LI W, HUANG H, et al. Metastasis-associated 1 (MTA1) gene expression promotes angiogenesis in mouse xenografts from human non-small cell lung cancer (NSCLC) cells[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 484-491.
- [18] ZHAO T, ZHAO C, ZHOU Y, et al. HIF-1 α binding to AEG-1 promoter induced upregulated AEG-1 expression associated with metastasis in ovarian cancer[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(5): 1072-1081.

(收稿日期: 2020-08-20 修回日期: 2020-12-06)