

基于 NF- κ B/MAPK 信号通路 miR-125a-5p 诱导 乳腺癌 MCF7 细胞自噬的作用机制研究^{*}

郭建美¹, 杨颖博², 李 杰³

(1. 河北省保定市第一中心医院肿瘤内科 071000; 2. 河北省保定市第一中心医院全科医疗一科 071000;
3. 河北医科大学第四医院乳腺外科, 石家庄 050000)

[摘要] **目的** 探讨微小 RNA-125a-5p(miR-125a-5p)基于核因子- κ B(NF- κ B)/有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路诱导乳腺癌 MCF7 细胞自噬的作用机制。**方法** 取对数期生长乳腺癌 MCF7 细胞,分为 miR-125a-5p 组、miR-NC 组和空白组,采用慢病毒转染法将 hsa-miR-125a-5p mimics、NC-mimics 分别转染至 miR-125a-5p 组和 miR-NC 组,空白组不给予处理。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测转染后各组细胞 miR-125a-5p 基因相对表达水平;采用单丹磺酰二胺及 Hoechst 双染色检测各组细胞自噬情况,并采用 Western blot 法检测自噬相关蛋白 Beclin-1、微管相关蛋白 1 轻链 3-II(LC3 II)表达情况;采用 RT-qPCR、Western blot 法检测各组细胞 NF- κ B/MAPK 信号通路相关基因及蛋白相对表达水平。**结果** 空白组、miR-NC 组、miR-125a-5p 组 miR-125a-5p 基因相对表达水平分别为 0.44 ± 0.08 、 0.42 ± 0.07 、 1.27 ± 0.16 , miR-125a-5p 组 miR-125a-5p 基因相对表达水平高于空白组和 miR-NC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);空白组、miR-NC 组、miR-125a-5p 组细胞阳性率分别为 $(2.10 \pm 0.52)\%$ 、 $(2.30 \pm 0.47)\%$ 、 $(26.40 \pm 7.14)\%$, miR-125a-5p 组细胞阳性率高于空白组和 miR-NC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);miR-125a-5p 组自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 II 蛋白相对表达水平高于空白组和 miR-NC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组 NF- κ B p65、细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)、MAPK p38 mRNA 相对表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);miR-125a-5p 组 NF- κ B/MAPK 信号通路磷酸化蛋白与相应蛋白比值 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65、p-ERK1/2/ERK1/2、p-MAPK p38/MAPK p38 均高于空白组和 miR-NC 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 过表达 miR-125a-5p 基因可诱导乳腺癌 MCF7 细胞发生自噬,可能与 NF- κ B/MAPK 信号通路激活有关。

[关键词] 乳腺肿瘤;自噬;微小 RNA-125a-5p;核因子- κ B;有丝分裂原活化蛋白激酶;信号传导

[中图法分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)01-0020-05

Mechanism of miR-125a-5p inducing autophagy in breast cancer MCF7 cells based on NF- κ B/MAPK signaling pathway^{*}

GUO Jianmei¹, YANG Yingbo², LI Jie³

(1. Department of Oncology, Baoding Municipal First Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China; 2. First Department of General Medicine, Baoding Municipal First Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China; 3. Department of Breast Surgery, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the mechanism of microRNA (miR)-125a-5p-induced autophagy in breast cancer MCF7 cells based on nuclear factor (NF)- κ B and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways. **Methods** MCF7 cells with logarithmic growth were divided into the miR-125a-5p group, miR-NC group and blank group. Hsa-miR-125a-5p mimics and NC mimics were transfected into miR-125a-5p group and miR-NC group by lentivirus transfection. The blank group was not treated. The relative expression of miR-125a-5p gene was detected by RT-qPCR. The autophagy of each group was detected by MDC and Hoechst double staining, and the expressions of beclin-1 and LC3 II were detected by Western blot. The relative expressions of NF- κ B/MAPK signaling pathway related genes and proteins were detected by RT-qPCR and Western blot. **Results** The relative expression levels of miR-125a-5p gene in the blank group, miR-NC group

^{*} **基金项目:** 河北省医学科学研究计划项目(20201105)。 **作者简介:** 郭建美(1980—), 副主任医师, 硕士, 主要从事肿瘤中西医结合内科治疗研究。

and miR-125a-5p group were 0.44 ± 0.08 , 0.42 ± 0.07 , 1.27 ± 0.16 , respectively. The relative expression level of miR-125a-5p gene in the miR-125a-5p group was higher than that in the blank group and miR-NC group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The cell positive rates of the blank group, miR-NC group and miR-125a-5p group were $(2.10 \pm 0.52)\%$, $(2.30 \pm 0.47)\%$ and $(26.40 \pm 7.14)\%$, respectively. The cell positive rate of the miR-125a-5p group was higher than that of the blank group and miR-NC group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The relative expression levels of Beclin1 and LC3II in the miR-125a-5p group was higher than that in the blank group and miR-NC group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the relative expression levels of NF- κ B p65, extracellular regulatory protein kinase (ERK1/2), MAPK p38 mRNA among 3 groups ($P > 0.05$). The ratios of NF- κ B/MAPK signaling pathway phosphorylation protein to corresponding protein (NF- κ B p65/NF- κ B p65, p-ERK1/2/ERK1/2, p-MAPK p38/MAPK p38) in the miR-125a-5p group were higher than those in the blank group and miR-NC group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Overexpression of miR-125a-5p gene can induce autophagy in breast cancer MCF7 cells, which may be related to the activation of NF- κ B/MAPK signaling pathway.

[Key words] breast cancer; autophagy; microRNA-125a-5p; nuclear factor κ B; mitogen activated protein kinase; signal transduction

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一,发病率及致死率均较高。近年来,随着生活节奏加快及生活压力提高,发病率逐年升高,且发病年龄呈年轻化趋势,给我国女性健康造成严重影响^[1-2]。肿瘤的发生、发展与细胞自噬关系密切,自噬与凋亡共同调控癌细胞的生物学活动。近年来,有研究表明,自噬在乳腺癌进展过程中具有双重调控作用,早期乳腺癌细胞自噬可抑制肿瘤增殖、侵袭或转移^[3]。因此,在乳腺癌发病早期寻找有效的手段诱导细胞自噬有助于抑制肿瘤进展。近年来,微小 RNA (micro RNA, miRNA) 参与调控肿瘤发生、发展已成为研究热点^[4]。有研究表明,miR-125a-5p 在乳腺癌 MCF7 细胞系中呈低表达状态,且参与了调控细胞增殖及凋亡过程,但关于其对细胞自噬的调控作用及相关作用机制研究较少见^[5]。本研究以人乳腺癌 MCF7 细胞作为研究对象,建立了 miR-125a-5p 过表达细胞系,拟观察 miR-125a-5p 对乳腺癌细胞自噬的诱导作用,并进一步探讨其作用机制,旨在为乳腺癌的治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试剂与仪器

hsa-miR125a-5p 模拟物 (hsa-miR125a-5p mimics)、对照模拟物 (NC-mimics) 均由南京金斯瑞生物科技有限公司合成; Lipofectamine 2000 试剂盒由美国 Invitrogen 公司生产; 单丹磺酰二胺 (monodansyl cadaverine, MDC)、Hoechst 均由美国 Sigma 公司生产, 兔抗人自噬相关蛋白 Beclin-1、微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule associated protein 1 light chain 3-II, LC3 II) 多抗及辣根过氧化物酶标记的免疫球蛋白 G 抗体由美国 Abcam 公司生产, 兔抗人核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) p65、磷酸化 (phos-

phorylated, p)-NF- κ B p65 单抗、鼠抗人有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) p38、p-MAPK p38 多抗、鼠抗人细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)、p-ERK1/2 多抗均由美国 Thermo Fisher 公司生产, DMi8 型倒置荧光显微镜由德国徕卡公司生产, 7500 实时荧光定量 PCR 仪由美国 ABI 公司生产, PowerPro3AMP 电泳仪由英国 Cleaver 公司生产。

1.1.2 细胞株

人乳腺癌 MCF7 细胞株购自中国科学院上海细胞生物研究所细胞库, 培养于含 10% 胎牛血清的杜氏改良 Eagle 培养基培养液, 于 37 °C、5% 二氧化碳饱和湿度培养箱中培养。

1.2 方法

1.2.1 细胞转染

取对数期生长的乳腺癌 MCF7 细胞, 0.25% 胰蛋白酶消化后应用重新接种至 6 孔板, 细胞密度为 1×10^4 个/孔, 分为 miR-125a-5p 组、miR-NC 组和空白组。miR-125a-5p 组、miR-NC 组按 Lipofectamine 2000 转染试剂盒说明书步骤, 将 hsa-miR125a-5p mimics、NC-mimics 分别转染入 miR-125a-5p 组和 miR-NC 组, 空白组不给予处理。

1.2.2 转染效率验证

收集转染 48 h 后 miR-125a-5p 组和 miR-NC 组细胞, 采用 Trizol 法提取细胞总 RNA, 测定光密度值 260/280 为 1.8~2.0, 经琼脂糖凝胶电泳鉴定 RNA 完整性后应用逆转录法获得互补链 cDNA, 并以之为模板进行实时荧光定量聚合酶链反应 (RT-qPCR), 按 SYBR Premix Ex Taq II 试剂盒说明书设定反应体系; 反应条件: 95 °C 5 min, 95 °C 10 s, 56 °C 30 s, 72 °C 60 s, 共 40

个循环,以 U6 为内参对照、 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 miR-125a-5p 基因相对表达水平,确认转染效率。引物序列:miR-125a-5p,正向:5'-ACT GAT GAT GCC CAT GCC TG-3',反向:5'-CTG CTG ATG CTC CTG AAG TG-3';U6,正向:5'-CTA GCT GAT GCT GAT GCT ACC-3',反向:5'-CCT GAT GCT GAT CCT GAT CGT-3'。

1.2.3 乳腺癌 MCF7 细胞自噬检测

1.2.3.1 MDC 及 Hoechst 双染色观察细胞自噬

将无菌盖玻片放置于 6 孔板内,以 2×10^4 个/mL 接种转染后细胞,爬片培养 24 h 后倾去培养液,甲醇固定 15 min,用磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline,PBS)洗涤 2 次,加入 0.05 mmol/L MDC 染液孵育 60 min;孵育至 45 min 时加入 10 μ g/mL 的 Hoechst33342 染液 5 μ L,继续同条件孵育 60 min;用 PBS 洗涤 2 次,封片,于倒置荧光显微镜下观察和拍摄,以核周区域绿色自噬小点大于或等于 8 个计为阳性细胞,随机选取 10 个视野。阳性细胞率=阳性细胞数/细胞总数 $\times 100\%$ 。

1.2.3.2 Western blot 法检测自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3 II 表达

取稳定转染细胞,计数细胞 5×10^6 个,用 PBS 洗涤,1 500 r/min(离心半径 12 cm)离心 8 min,取沉淀细胞加入 0.3 μ L 细胞裂解液,冰上孵育 60 min,然后于 4 $^{\circ}$ C 预冷离心机上以 12 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 15 min,取上清液进行蛋白定量;取待测蛋白样品与 Maker 同时进样,80~120 V 电压下电泳约 20 min,然后 100 V 电压下转膜 90 min,将蛋白移至硝酸纤维素膜上,然后用 5%脱脂奶粉封闭 2 h,然后加入按比例稀释的一抗(1:1 000),于 4 $^{\circ}$ C 摇床孵育过夜,洗膜后加入按比例稀释的二抗(1:8 000),常温孵育 1.5 h,再次洗涤后进行曝光、显影;以 Beclin-1、LC3 II 条带灰度值与内参 β -actin 比值代表蛋白相对表达水平。

1.2.4 NF- κ B/MAPK 信号通路相关基因表达检测

收集转染 48 h 后细胞,采用 RT-qPCR 检测 NF- κ B/MAPK 信号通路相关基因表达情况,包括 NF- κ B p65、ERK1/2、MAPK p38 等,检测方法与 1.4 项相同,以 β -actin 为内参对照、 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算基因相对表达水平。引物序列:NF- κ B p65,正向:5'-TCA TGC ATG TCG TAG TCG-3',反向:5'-ATG CGT GAT GCT GAT GCT-3';ERK1/2,正向:5'-TAG CTG ATG CGT AGT GCT AC-3',反向:5'-CCT GTG ATG CTG ATG CCG TA-3';MAPK p38,正向:5'-TAG CTA CGT GAT GCT GTG A-3',反向:5'-CTA GTG CTG AAC TGG TCC T-3'; β -actin,正向:5'-CAT GAT GCA TGC TGA TGC TA-3',反向:5'-AAT GCT GTA GCT ACT GAT CG-3'。

1.2.5 NF- κ B/MAPK 信号通路相关蛋白表达检测

收集转染 48 h 后细胞,采用 Western blot 法检测 NF- κ B/MAPK 信号通路相关蛋白表达情况,包括 p-NF- κ B p65、NF- κ B p65、p-ERK1/2、ERK1/2、p-MAPK p38、MAPK p38 等,检测方法与 1.2.4 项相同,蛋白相对表达水平用待测蛋白条带灰度值与 β -actin 灰度值比值表示。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用单因素方差分析、SNK- q 检验等。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 miR-125a-5p 基因相对表达水平

空白组、miR-NC 组、miR-125a-5p 组细胞 miR-125a-5p 基因相对表达水平分别为 0.44 ± 0.08 、 0.42 ± 0.07 、 1.27 ± 0.16 ,组间比较差异有统计学意义($F=95.650$, $P<0.05$);miR-125a-5p 组 miR-125a-5p 基因相对表达水平高于空白组和 miR-NC 组,差异有统计学意义($t=10.375$ 、 10.883 , $P<0.05$)。

2.2 细胞自噬情况

空白组、miR-NC 组、miR-125a-5p 组细胞阳性率分别为 $(2.10\pm 0.52)\%$ 、 $(2.30\pm 0.47)\%$ 、 $(26.40\pm 7.14)\%$,组间比较差异有统计学意义($F=56.893$, $P<0.05$);miR-125a-5p 组细胞阳性率高于空白组和 miR-NC 组,差异有统计学意义($t=7.590$ 、 7.531 , $P<0.05$);空白组细胞阳性率与 miR-NC 组比较,差异无统计学意义($t=0.638$, $P=0.541$),见图 1。

2.3 自噬相关蛋白表达情况

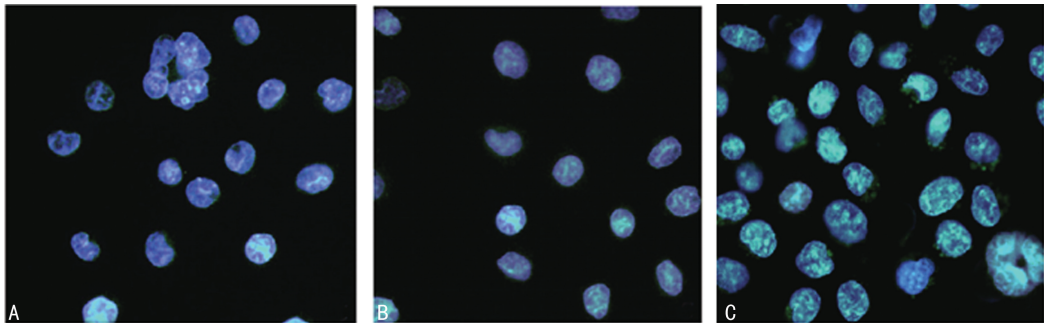
3 组 Beclin1、LC3 II 蛋白相对表达水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);miR-125a-5p 组 Beclin1、LC3 II 蛋白相对表达水平高于空白组和 miR-NC 组,差异有统计学意义($P<0.05$);空白组 Beclin1、LC3 II 蛋白相对表达水平与 miR-NC 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1、图 2。

表 1 各组细胞自噬相关蛋白表达情况比较($\bar{x}\pm s$)		
组别	Beclin1	LC3 II
空白组	0.39 ± 0.05^a	0.18 ± 0.03^a
miR-NC 组	0.33 ± 0.05^a	0.20 ± 0.05^a
miR-125a-5p 组	0.77 ± 0.07	0.54 ± 0.06
F	100.882	89.143
P	0.001	0.001

^a: $P<0.05$,与 miR-125a-5p 组比较。

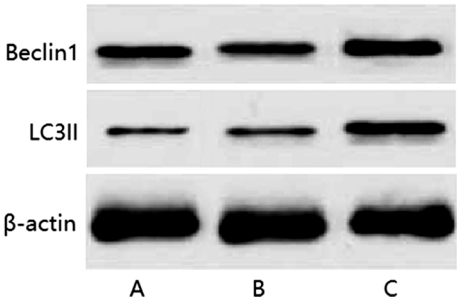
2.4 NF- κ B/MAPK 信号通路相关基因表达情况

3 组 NF- κ B p65、ERK1/2、MAPK p38 mRNA 相对表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。



A:空白组;B:miR-NC 组;C:miR-125a-5p 组。

图 1 各组细胞自噬情况比较(400×)



A:空白组;B:miR-NC 组;C:miR-125a-5p 组。

图 2 Western blot 法检测各组细胞自噬相关蛋白表达情况

表 2 各组细胞 NF-κB/MAPK 信号通路相关基因的相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NF-κB p65	ERK1/2	MAPK p38
空白组	0.92±0.09	0.67±0.08	0.78±0.09
miR-NC 组	0.94±0.10	0.69±0.08	0.79±0.08
miR-125a-5p 组	0.92±0.08	0.68±0.07	0.78±0.09
<i>F</i>	0.082	0.085	0.022
<i>P</i>	0.922	0.919	0.978

2.5 NF-κB/MAPK 信号通路相关蛋白表达情况

3 组 p-NF-κB p65/NF-κB p65、p-ERK1/2/ERK1/2、p-MAPK p38/MAPK p38 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);miR-125a-5p 组 p-NF-κB p65/NF-κB p65、p-ERK1/2/ERK1/2、p-MAPK p38/MAPK p38 均明显高于空白组和 miR-NC 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);空白组 p-NF-κB p65/NF-κB p65、p-ERK1/2/ERK1/2、p-MAPK p38/MAPK p38 与 miR-NC 组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3、图 3。

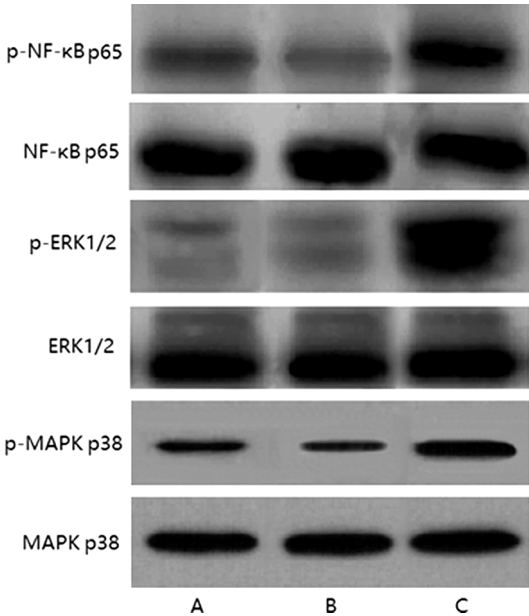
表 3 各组细胞 NF-κB/MAPK 信号通路相关蛋白表达情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	p-NF-κB p65/ NF-κB p65	p-ERK1/2/ ERK1/2	p-MAPK p38/ MAPK p38
空白组	0.32±0.06 ^a	0.39±0.06 ^a	0.45±0.06 ^a
miR-NC 组	0.30±0.05 ^a	0.38±0.06 ^a	0.42±0.05 ^a

续表 3 各组细胞 NF-κB/MAPK 信号通路相关蛋白表达情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	p-NF-κB p65/ NF-κB p65	p-ERK1/2/ ERK1/2	p-MAPK p38/ MAPK p38
miR-125a-5p 组	0.82±0.10	0.91±0.09	0.81±0.08
<i>F</i>	76.118	42.451	56.520
<i>P</i>	0.001	0.001	0.001

^a: $P < 0.05$,与 miR-125a-5p 组比较。



A:空白组;B:miR-NC 组;C:miR-125a-5p 组。

图 3 Western blot 法检测各组细胞 NF-κB/MAPK 信号通路相关蛋白表达情况比较

3 讨论

自噬是真核细胞自我保护的一种机制,在维持细胞内环境稳定、物质循环再利用等方面具有重要作用^[6-7]。目前,自噬已成为研究肿瘤发生机制、抑制肿瘤增殖及化疗耐药的热点。有研究表明,多种抗乳腺癌药物可诱发细胞自噬,且自噬诱导剂可促进肿瘤细胞死亡,且多种自噬相关蛋白或因子在乳腺癌发生、发展中具有重要作用^[8]。自噬虽然存在促进和抑制肿瘤的双重作用,但在乳腺癌的治疗中,由于人表皮生长因子受体-2 抑制剂的应用而促进自噬的发生,进而增

加细胞死亡率^[9]。寻找有效促进乳腺癌发展早期细胞自噬的靶点对乳腺癌的治疗具有重要临床意义。

miR-125a-5p 属于 miR-125 家族重要成员,定位于染色体 19q13,参与了肿瘤的发生和发展。miR-125a-5p 是 miR-125a 的成熟体,存在双重生物学功能^[10]。据文献报道,miR-125a-5p 在人肺癌 A549 细胞中低表达,有助于逆转细胞对顺铂的耐药性^[11]。另有研究表明,miR-125a-5p 在雌激素受体阳性乳腺癌患者中低表达,过表达后对激素治疗的抵抗作用减弱,敏感性增强^[12];但鲜见文献报道关于其对乳腺癌细胞自噬的影响。本研究采用慢病毒转染法促进乳腺癌 MCF7 细胞中 miR-125a-5p 过表达,转染后经 MDC 及 Hoechst 双染显示,细胞阳性率高于空白组和 miR-NC 组,且过表达细胞中自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 II 蛋白相对表达水平明显升高,提示过表达 miR-125a-5p 基因可诱导乳腺癌 MCF7 细胞发生自噬,分析其原因,可能是 miR-125a-5p 通过与下游某靶基因结合,从而激活或抑制某调控通路,最终导致该通路下游效应分子 Beclin1、LC3 II 蛋白表达升高,促进自噬的发生^[13]。

此外,本研究结果显示,转染后 miR-125a-5p 组 NF- κ B/MAPK 信号通路蛋白比值——p-NF- κ B p65/NF- κ B p65、p-ERK1/2/ERK1/2、p-MAPK p38/MAPK p38 均高于空白组和 miR-NC 组,提示过表达 miR-125a-5p 基因可能通过激活 NF- κ B/MAPK 信号通路相关蛋白磷酸化水平而促进乳腺癌 MCF7 细胞自噬。MAPK 属于胞外刺激传导蛋白激酶,可通过调节分子亚基磷酸化水平而激活 ERK 磷酸化级联反应,进一步激活核内 NF- κ B,从而调控下游相关因子的转录和表达^[14-15]。尹昭懿等^[16]研究显示,自噬抑制剂 3-甲基腺苷可通过调节 MAPK 信号通路相关蛋白 MAPK p38、ERK1/2 的磷酸化而促进肝癌 HepG2 细胞自噬,与本研究结果相似。LEONARDI 等^[17]研究表明,MAPK 及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶均参与了调控乳腺癌细胞自噬过程。本研究结果显示,过表达 miR-125a-5p 后乳腺癌 MCF7 细胞自噬作用增强,其可能机制为 miR-125a-5p 表达上调后使 NF- κ B/MAPK 信号通路激活,该通路中相关蛋白磷酸化随之增强,从而介导癌细胞自噬增强。

综上所述,过表达 miR-125a-5p 基因可诱导乳腺癌 MCF7 细胞发生自噬,可能与促进 NF- κ B/MAPK 信号通路相关蛋白磷酸化水平有关,为乳腺癌的临床治疗提供了新的思路;但 miR-125a-5p 基因能否通过其他通路诱导乳腺癌 MCF7 细胞发生自噬仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] 李芹,刁莎,李卉,等. 运用决策树建立中国西南地区女性乳腺癌非遗传因素风险等级模型[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(11):872-877.
- [2] SCHMID P, ADAMS S, RUGO H S, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2018,379(22):2108-2121.
- [3] HE R Q, XIONG D D, MA J, et al. The clinicopathological significance and correlative signaling pathways of an autophagy-related gene, ambra1, in breast cancer: a study of 25 microarray rna-seq datasets and in-house gene silencing[J]. Cell Physiol Biochem, 2018,51(3):1027-1040.
- [4] DALMASSO B, HATSE S, BROUWERS B, et al. Age-related microRNAs in older breast cancer patients: biomarker potential and evolution during adjuvant chemotherapy [J]. BMC Cancer, 2018,18(1):1014.
- [5] 王照岩,杨玉玲,杨志一,等. miR-125a-5p 通过 GSK-3 β /Snail 信号通路抑制乳腺癌细胞的上皮-间充质转化[J]. 中国病理生理杂志,2018,34(6):1008-1013.
- [6] JIAO L, ZHANG H L, LI D D, et al. Regulation of glycolytic metabolism by autophagy in liver cancer involves selective autophagic degradation of HK2 (hexokinase 2) [J]. Autophagy, 2018,14(4):671-684.
- [7] CHEN D P, NING W R, LI X F, et al. Peritoneal monocytes induce cancer cell autophagy to facilitate the progression of human hepatocellular carcinoma[J]. Autophagy, 2018,14(8):1335-1346.
- [8] FU Y, HONG L, XU J, et al. Discovery of a small molecule targeting autophagy via ATG4B inhibition and cell death of colorectal cancer cells in vitro and in vivo[J]. Autophagy, 2019,15(2):295-311.
- [9] 王军华,李国平,岳麓,等. 自噬效应在非小细胞肺癌表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂继发性耐药中的作用及机制研究[J]. 中国医师进修杂志,2017,40(10):923-927.
- [10] ZHENG X, WU Z, XU K, et al. Interfering histone deacetylase 4 inhibits the (下转第 28 页)

- chem, 2016, 73(3):381-386.
- [5] 杨琦, 曾迎楠, 许永安. 急性肺损伤发病与发展相关信号通路的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(24):1904-1909.
- [6] 梁木林, 党红星, 鲁雪, 等. 抑制 mTOR 信号通路对幼鼠肺损伤时 p-AKT1 分子的影响及意义[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(3):506-514.
- [7] BAUMAN Z M, GASSNER M Y, COUGHLIN M A, et al. Lung Injury Prediction Score Is Useful in Predicting Acute Respiratory Distress Syndrome and Mortality in Surgical Critical Care Patients[J]. Crit Care Res Pract, 2015, 2015:157408.
- [8] MUFF R, BORN W, FISCHER J A. Receptors for calcitonin, calcitonin gene related peptide, amylin, and adrenomedullin[J]. Can J Physiol Pharmacol, 1995, 73(7):963-967.
- [9] FU H, ZHANG T, HUANG R, et al. Calcitonin gene-related peptide protects type II alveolar epithelial cells from hyperoxia-induced DNA damage and cell death[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(4):1279-1284.
- [10] LV X, GAO F, ZHANG S, et al. Maladjustment of β -CGRP/ α -CGRP Regulation of AQP5 Promotes Transition of Alveolar Epithelial Cell Apoptosis to Pulmonary Fibrosis[J]. J Interferon Cytokine Res, 2020, 40(8):377-388.
- [11] FALO-SANJUAN J, BRAY S J. Decoding the Notch signal[J]. Dev Growth Differ, 2020, 62(1):4-14.
- [12] LIU X, ZHU X, ZHU G, et al. Effects of different ligands in the notch signaling pathway on the proliferation and transdifferentiation of primary type ii alveolar epithelial cells[J]. Front Pediatr, 2020, 8:452.
- [13] AKIL A, GUTIÉRREZ-GARCÍA A K, GUENTER R, et al. Notch signaling in vascular endothelial cells, angiogenesis, and tumor progression: an update and prospective[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:642352.
- [14] MATSUNO K. Notch signaling[J]. Dev Growth Differ, 2020, 62(1):3.
- [15] 鲁雪, 汪超, 张超, 等. 高氧肺损伤幼鼠 II 型肺泡上皮细胞蛋白质组学变化的相关研究[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(4):474-479.

(收稿日期:2021-03-26 修回日期:2021-09-11)

(上接第 24 页)

- proliferation of vascular smooth muscle cells via regulating MEG3/miR-125a-5p/IRF1[J]. Cell Adh Migr, 2019, 13(1):41-49.
- [11] 刘勇志, 张童, 沈毅, 等. miR-125a-5p 靶向 LIMK1 逆转非小细胞肺癌 A549/DDP 细胞对顺铂的耐药性[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(6):1047-1054.
- [12] HUANG W T, TSAI Y H, CHEN S H, et al. HDAC2 and HDAC5 up-regulations modulate survivin and miR-125a-5p expressions and promote hormone therapy resistance in estrogen receptor positive breast cancer cells[J]. Front Pharmacol, 2017, 8:902.
- [13] 许婕灵, 张振辉, 江慧琳, 等. 微小 RNA-101 和微小 RNA-125a-5p 在脂多糖诱导人 THP-1 巨噬细胞自噬中的调控作用[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(4):334-338.
- [14] KIM S H, KIM G, HAN D H, et al. Ezetimibe ameliorates steatohepatitis via AMP activated protein kinase-TFEB-mediated activation of autophagy and NLRP3 inflammasome inhibition[J]. Autophagy, 2017, 13(10):1767-1781.
- [15] MARGALEF P, COLOMER C, VILLANUEVA A, et al. BRAF-induced tumorigenesis is IKK α -dependent but NF- κ B-independent[J]. Sci Signal, 2015, 8(373):ra38.
- [16] 尹昭懿, 闫岩, 张璇, 等. 珍珠梅黄铜纳米粒通过调节 MAPK 通路诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡和保护性自噬的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2):271-275.
- [17] LEONARDI M, PERNA E, TRONNOLONE S, et al. Activated kinase screening identifies the IKBKE oncogene as a positive regulator of autophagy[J]. Autophagy, 2019, 15(2):312-326.

(收稿日期:2021-04-18 修回日期:2021-08-29)