

本文引文格式:赵论,张浩然,石默晗. miR-183 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路促进非小细胞肺癌特性肿瘤干细胞及上皮间质转化[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(3): 424-428, 449.

【论著与临床报道】

miR-183 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路促进非小细胞肺癌特性肿瘤干细胞及上皮间质转化

赵论,张浩然,石默晗

(蚌埠医学院第一附属医院,安徽 蚌埠 233000)

摘要:目的 研究 miR-183 在非小细胞肺癌中的表达情况及影响非小细胞肺癌的作用机制。方法 收集 10 例新鲜非小细胞肺癌及癌旁正常组织,实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测两组 miR-183 表达差异。同时,qRT-PCR 检测 miR-183 在非小细胞肺癌细胞系中的表达情况。通过转染技术,抑制 miR-183 表达。通过 Transwell 小室实验检测对非小细胞肺癌细胞侵袭、迁移的影响。通过 Western Blot 探索 miR-183 对非小细胞肺癌的作用机制。结果 miR-183 在非小细胞肺癌组织及癌细胞系中相比于正常组织或上皮细胞表达水平显著上升。Transwell 小室实验结果显示,抑制 miR-183 表达后,非小细胞肺癌细胞侵袭、迁移能力受到抑制。Western Blot 实验结果显示,在抑制 miR-183 表达后,上皮间质转化标志物蛋白 N-cadherin、Vimentin、肿瘤干细胞标志物 CD133、CD44 表达显著下降。对 Wnt/ β -catenin 信号通路关键蛋白检测,发现下调 miR-183 表达后,WNT1、 β -catenin 蛋白水平明显下降。结论 miR-183 在非小细胞肺癌中高表达,并且可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控非小细胞肺癌上皮间质转化和肿瘤干细胞。

关键词:miR-183;癌,非小细胞肺;Wnt/ β -catenin 信号通路;肿瘤干细胞;上皮间质转化

中图分类号:R730.26

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2023)03-0424-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.03.009

miR-183 regulates Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote tumor stem cell and epithelial mesenchymal transformation in non-small cell lung cancer

Zhao Lun, Zhang Haoran, Shi Mohan

(The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of miR-183 in non-small cell lung cancer and its underlying mechanism in influencing the disease. **Methods** Ten fresh non-small cell lung cancer tissues and adjacent normal tissues were collected. The differential expression of miR-183 between two groups was determined using quantitative real-time fluorescence PCR (qRT-PCR). The expression of miR-183 in non-small cell lung cancer cell lines was also evaluated by qRT-PCR. The expression of miR-183 was inhibited through transfection techniques. The impact on the invasion and migration of non-small cell lung cancer cells was assessed using Transwell assays. Furthermore, the role of miR-183 in non-small cell lung cancer was explored through Western Blot analysis. **Results** The expression levels of miR-183 were significantly elevated in non-small cell lung cancer tissues and cancer cell lines compared to normal tissues or epithelial cells. Inhibition of miR-183 expression resulted in the suppression of invasion and migration ability of non-small cell lung cancer cells, as observed in the Transwell assay. Western Blot analysis demonstrated a significant decrease in the expression of epithelial mesenchymal transformation marker proteins (N-cadherin, Vimentin) and tumor stem cell markers

基金项目:2021 年度蚌埠医学院科研课题计划项目(2021byzd041)

第一作者简介:赵论(1979-),男,硕士,主治医师,研究方向:肿瘤内科,E-mail:75367603@qq.com

(CD133, CD44) following the inhibition of miR-183 expression. Additionally, the down-regulation of miR-183 expression led to a significant decrease in the levels of key proteins in the Wnt/ β -catenin signaling pathway, including WNT1 and p- β -catenin. **Conclusion** miR-183 is highly expressed in non-small cell lung cancer and may play a regulatory role in epithelial mesenchymal transition and tumor stem cells through the Wnt/ β -catenin signaling pathway.

Key words: miR-183; cancer, non-small cell lung; Wnt/ β -catenin signaling pathway; tumor stem cells; epithelial mesenchymal transition

肺癌已被公认为最常见的人类癌症类型,也是全球癌症相关死亡率的主要原因^[1]。统计分析表明^[2-4],非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占所有肺癌病例的 80%左右,其中包括鳞状细胞癌、腺鳞癌、腺癌和大细胞癌。然而,尽管在化疗、手术切除、放疗、分子靶向治疗和免疫治疗等临床诊断和治疗方面取得了很大进展,但 NSCLC 患者的预后仍然极差^[5]。因此,阐明 NSCLC 的分子机制并确定新的潜在治疗靶点对于改善 NSCLC 患者的预后至关重要。miRNAs 是由 19~25 个核苷酸组成的内源性非编码 RNA,其特异性结合信使 RNA(mRNA)导致靶基因 mRNA 的降解或抑制蛋白质翻译,并在转录后水平调节基因表达^[6]。miR-183 与多种人类实体瘤的发生、发展、侵袭、转移和耐药有关,如 miR-183 在乳腺癌中表达下降可能有助于上皮间质转化促进乳腺癌的转移^[7]。miR-183 作为喉癌中的致癌分子,可通过靶向下调 TMSB4Y 表达水平来促进上皮间质转化(EMT)导致喉癌侵袭、迁移^[8]。然而,miR-183 在 NSCLC 中的调控机制尚不清楚。本研究通过分析 miR-183 在 NSCLC 的表达差异,并且通过基础实验探究 miR-183 影响 NSCLC 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集蚌埠医学院第一附属医院 2019 年 1 月至 2020 年 12 月外科手术的 10 例患者信息,及其手术切除癌组织及癌旁正常组织(距离癌切缘 ≥ 3 cm)后,立即放入 -80°C 冰箱保存,直至提取 mRNA。所有病人均有明确的诊断,且术前均未接受过任何治疗。所有患者均签署知情同意书,并由蚌医一附院伦理委员会批准。

1.2 细胞培养及其主要试剂 NSCLC 细胞(H1299、H1975 和 A549)和正常肺上皮细胞(BEAS-2B)购自中国科学院上海细胞库。使用 10%胎牛血清的 1640 培养基(赛默飞世尔科技有限公司)培养,培养基包含 10%胎牛血清(赛默飞世尔科技有限公司)+1%青链霉素,细胞在 37°C 间隔、含 5% CO_2 的培养箱中培养。miR-183 抑制剂(miR-183 inhibitors)和模拟物 miR(mock miRNA)购自上海吉凯基因医学科技股份有限公司。一抗(N-cadherin、Vimentin、CD133、CD44、

WNT1、p- β -catenin、GAPDH)均购买于艾博抗生物有限公司,二抗购于武汉三鹰生物科技有限公司,Western blot 试剂盒及 BCA 蛋白浓度测量试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司,Transwell 小室及六孔板购自于无锡耐思生命科技有限公司。

1.3 细胞转染 取对数生长期细胞,于转染前 24 h 将细胞以 3.0×10^4 个/孔接种于 6 孔板;转染时按照脂质体 Lipofectamine TM2000 转染试剂说明书, A549 细胞转染 miR-183 抑制剂和模拟物 miR,记作 miR-183 inhibitors 及 mock miRNA。转染时加入相应试剂并混合均匀,将细胞培养基换为无血清培养基,5% CO_2 、 37°C 条件培养箱培养 6 h 后更换新鲜培养基,然后进行后续实验。序列:miR-183 inhibitors:5'-TATGGCACTGGTAGAATTCACT-3'; mock miRNA:5'-CAGUACUUUUGUGUAGUACAA-3'。

1.4 总 RNA 提取及实时荧光定量 PCR 检测 将细胞或癌组织,按照 Lipofectamine2000 说明书进行转染操作,转染后 48 h,用 Trizol 法提取细胞总 RNA。将提取的总 RNA 按 RNA 反转录试剂盒(Reverse-aid-first-strang-cDNA 合成试剂盒)说明反转录 RNA 为 cDNA,合成的 cDNA 使用 TB GreenTMPrimix Ex TaqTM 试剂盒通过 PCR 仪进行扩增检测,以 U6 为内参检测 miR-183 表达。最终 Ct 值采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法分析。实时荧光定量 PCR 采用两步 PCR 扩增标准程序:步骤 1:预变性(95°C , 30 s);步骤 2:PCR 反应(95°C 5 s, 60°C 30 s),共 40 个循环。所有试验均重复 3 次。引物序列:miR-183 前引物:5'-CGCGG-TATGGCACTGGTAGA-3'; miR-183 后引物:5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATTC-3'; U6 前引物:5'-CGCTTCGGCAGCACATATAC-3'; U6 后引物:5'-TTCACGAATTTGCGTGTTCATC-3'。

1.5 Transwell 小室细胞侵袭、迁移能力检测 将 Materigel 胶与无血清 DMEM 培养基按 1:8 的比例稀释,每孔加入 60 μL 的 Materigel 胶均匀覆盖 Transwell 小室底部(迁移检测时不加入 Materigel 胶),培养 60 min 使之呈半凝固态。分别取对数生长期的细胞,每组设 3 个复孔,消化离心后,用无血清培养基重悬计数。于 37°C 、5% CO_2 饱和湿度下培养 48 h;取

出小室;PBS 清洗 2 次,4%多聚甲醛固定 15 min,用结晶紫染液室温下染色 10 min;PBS 漂去多余染料,在 200×视野下观察透膜细胞数。计数并求平均值。

1.6 Western Blot 实验 收集细胞,用 RIPA 裂解液(上海碧云天生物技术有限公司)提取总蛋白裂解物,用于 Western Blot。使用 BCA 蛋白检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)测定蛋白浓度。待定量后,将等量配置好的蛋白质(40 μg)加载到凝胶上,在 10%凝胶上电泳分离,然后转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。用 TBST 洗膜 5 分钟/次,共 3 次,用 5%脱脂乳溶液封闭 PVDF 膜封闭 1 h,然后与一抗抗体(1:1 000)的一抗孵化,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。第 2 天用 TBST 溶液清洗膜 3 次,再与二抗在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 1 h。

1.7 统计学方法 所有实验至少重复 3 次。实验数据均以($\bar{x}\pm s$)表示,通过 t 检验分析分组变量的差异。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较则采用 LSD- t 检验。所有统计分析均采用 SPSS 20.0 进行, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-183 在 NSCLC 患者中高表达 通过 qRT-PCR 检测发现,在 10 例 NSCLC 患者手术癌组织及相对应的癌旁组织中,miR-183 的表达水平相较于癌旁组织显著升高,且两者差异具有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

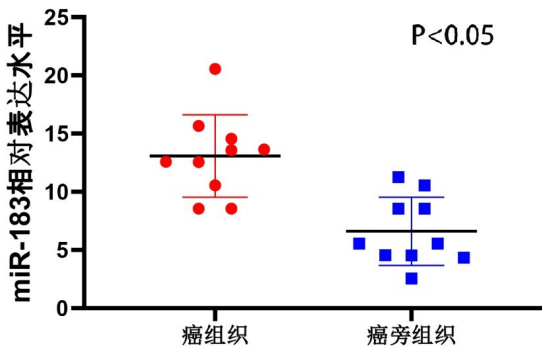


图 1 miR-183 在 NSCLC 患者中表达情况

2.2 miR-183 在 NSCLC 细胞系中高表达 qRT-PCR 检测发现,与 BEAS-2B 相比,在 NSCLC 细胞系 H1299、H1975 和 A549 的 miR-183 表达明显增加,差异有统计学意义,见图 2。由于 A549 细胞中 miR-183 表达升高最显著,因此选择 miR-183 细胞进行后续研究。

2.3 miR-183 转染效率检测 转染后 24 h 后的 A549 细胞通过 qRT-PCR 检测发现,相较于 mock miRNA 组,miR-183 inhibitors 组中的 miR-183 表达水平显著下降,差异有统计学意义,见图 3。

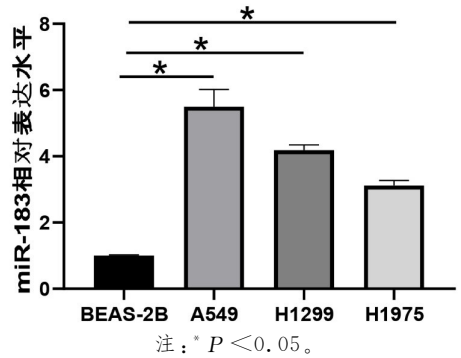


图 2 miR-183 在 NSCLC 细胞系中表达情况

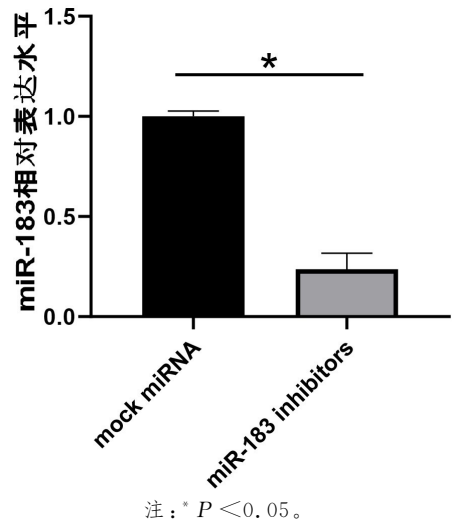


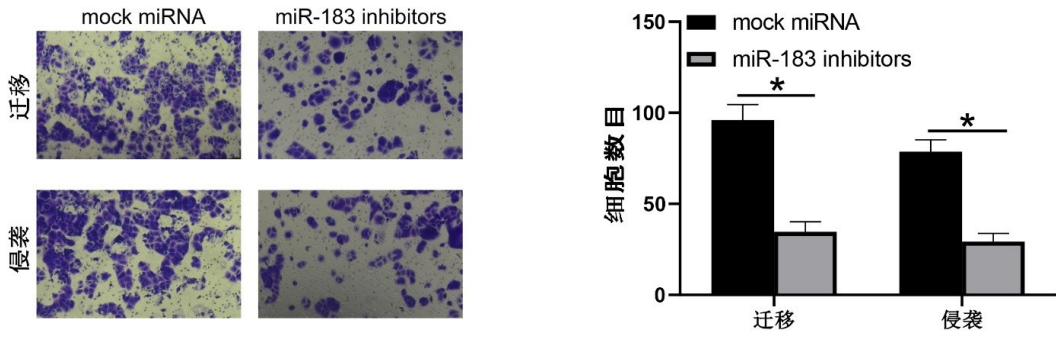
图 3 miR-183 转染效率

2.4 减少 miR-183 表达抑制 A549 细胞迁移、侵袭 Transwell 实验结果显示,与 mock miRNA 组相比,miR-183 inhibitors 组中的细胞数目显著减少,差异有统计学意义。侵袭 Transwell 实验结果显示,与 mock miRNA 组相比,miR-183 inhibitors 组中的细胞数目显著减少,差异有统计学意义,见图 4。

2.5 减少 miR-183 表达抑制上皮间质转化 通过 Western Blot 结果显示,与 mock miRNA 组比较,miR-183 inhibitors 组中上皮间质转化蛋白 N-cadherin、Vimentin 水平明显下降差异具有统计学意义,见图 5。

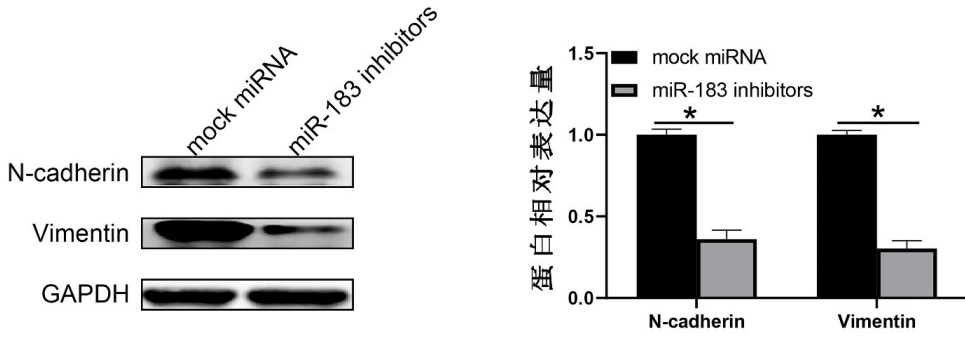
2.6 减少 miR-183 表达抑制肿瘤干细胞标志物表达 通过 Western Blot 结果显示,与 mock miRNA 组比较,miR-183 inhibitors 组中的肿瘤干细胞标志物 CD133、CD44 蛋白水平明显下降,差异具有统计学意义,见图 6。

2.7 减少 miR-183 表达抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路 通过 Western Blot 结果显示,与 mock miRNA 组比较,miR-183 inhibitors 组中 Wnt/ β -catenin 信号通路 WNT1、p- β -catenin 蛋白水平明显下降差异具有统计学意义,见图 7。



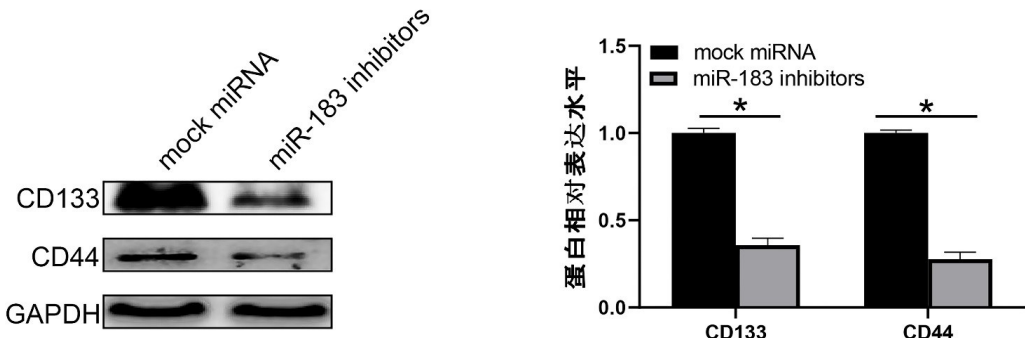
注: * $P < 0.05$ 。

图 4 A549 细胞迁移、侵袭检测



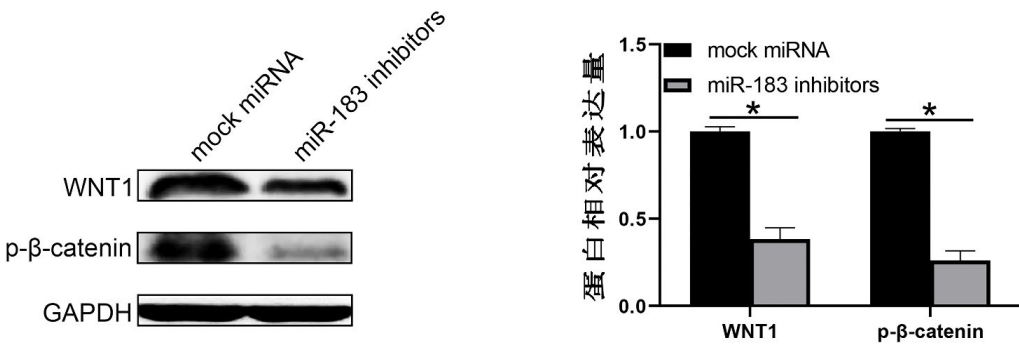
注: * $P < 0.05$ 。

图 5 检测上皮间质标志物的结果



注: * $P < 0.05$ 。

图 6 检测肿瘤干细胞标志物的结果



注: * $P < 0.05$ 。

图 7 检测 Wnt/ β -catenin 信号通路的结果

3 讨论

肺癌占全球所有癌症相关死亡的最高比例(25%),死亡率>15%^[9]。在所有肺癌病例中,>85%为 NSCLC,其死亡率很高^[10-11]。目前,NSCLC 最有效的根治方法是手术切除;然而,手术治疗仅成功应用于少数患者,因为 NSCLC 往往被诊断为晚期^[12]。因此,早期诊断预测生物标志物和预后生物标志物的治疗应用,对于提高 NSCLC 患者的生存率至关重要。

MiR-183 是位于人类染色体 7q31-34 位点的 miRNA-183-96-182 簇的成员^[13]。近年来,许多研究表明 miR-183 在多种肿瘤中异常表达,并参与肿瘤的发生发展^[14-16]。近期研究表明^[17],miR-183 参与了 EMT 的许多方面,包括细胞凋亡、组织修复、细胞外基质重塑和肿瘤转移。miR-183 通过调节 ZEB1 抑制 EMT,miR-183 的过度表达导致细胞从间充质细胞转变为上皮细胞。转移相关 1(MTA1)蛋白是所有实体瘤中 EMT 和转移进展的主要诱导因子。在乳腺癌、肾癌、前列腺癌和睾丸癌组织中,MTA1 蛋白和 RNA 的表达与 miR-183 的表达趋势相反。SUN X Y 等^[18]发现,在骨肉瘤组织和 MG63 细胞中,miR-183 通过靶向 MTA1 抑制 EMT 和凋亡,这些发现提示 miR-183 在恶性肿瘤的进程及演变中影响 EMT 来发挥重要作用。本研究中,首先通过 qRT-PCR 检测发现,miR-183 在 NSCLC 患者癌组织表达显著高于癌旁组织。同时,收集 3 株 NSCLC 细胞系和 1 株肺黏膜上皮细胞,qRT-PCR 检测显示,miR-183 在 NSCLC 细胞系中表达显著高于正常上皮细胞。这些结果提示,miR-183 在 NSCLC 中高表达,可能是其致癌因素。为了进一步研究 miR-183 对 NSCLC 细胞的影响,通过转染技术抑制 miR-183 表达。通过 Transwell 小室实验发现,抑制 miR-183 表达后,NSCLC 细胞 A549 侵袭、迁移能力受到抑制。

最近的癌症研究表明,EMT 是肿瘤转移的早期事件,它对早期肿瘤转变为侵袭性恶性肿瘤至关重要。此外,大量研究表明 Wnt/ β -catenin 信号通路在 NSCLC EMT 相关的侵袭转移中起着至关重要的作用。如 LINC01089 通过抑制 Wnt/ β -catenin-EMT 通路和通过海绵 miR-27a 抑制 NSCLC 的上皮-间质转化,介导 SFRP1 表达上调^[19]。并且 Wnt/ β -catenin 通路在肿瘤起源干细胞的维持中扮演重要角色,研究表明,下调 Wnt/ β -catenin 通路可抑制 CSCs 和 EMT,阻断肿瘤的侵袭和转移。miR-140-3p 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路来减弱顺铂耐药性并降低 NSCLC 细胞中的干细胞样特性^[20]。为了研究 miR-183 影响 NSCLC 机制,本课题组通过 Western Blot 实验探索 miR-183 影响 NSCLC 细胞系的作用机制。本课题组

研究结果显示,在抑制 miR-183 表达后,上皮间质转化标志物蛋白表达显著下降。同时抑制 miR-183 表达后,肿瘤干细胞标志物 CD133、CD44 蛋白水平明显下降。这些结果提示 miR-183 可能影响 NSCLC 上皮间质转化及肿瘤干细胞。为进一步探究其机制,利用 Western Blot 检测 EMT 相关的信号通路 Wnt/ β -catenin,Western Blot 实验结果显示,抑制 miR-183,Wnt/ β -catenin 信号通路 WNT1、p- β -catenin 蛋白水平显著下降。这些结果提示,miR-183 可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控 NSCLC 上皮间质转化和肿瘤干细胞。

综上所述,本研究主要发现 miR-183 在 NSCLC 癌中表达明显升高,可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控 NSCLC 上皮间质转化和肿瘤干细胞。本研究得出 miR-183 可能是 NSCLC 检测及治疗的新靶点,并且其通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控 NSCLC 上皮间质转化和肿瘤干细胞,为今后 NSCLC 发展机制及预后判断提供新思路。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] HE L, WANG J J, ZHOU L, et al. LncRNA PCAT18 promotes non-small cell lung cancer progression by sponging miR-4319[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 3761-3774.
- [3] YU C, CHENG Z A, CUI S H, et al. circFOXM1 promotes proliferation of non-small cell lung carcinoma cells by acting as a ceRNA to upregulate FAM83D[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 55.
- [4] HE H Y, SONG X M, YANG Z Z, et al. Upregulation of KCNQ10T1 promotes resistance to stereotactic body radiotherapy in lung adenocarcinoma by inducing ATG5/ATG12-mediated autophagy via miR-372-3p [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10): 883.
- [5] MUSTACHIO L M, ROSZIK J, FARRIA A T, et al. Repression of GCN5 expression or activity attenuates c-MYC expression in non-small cell lung cancer[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(8): 1830-1845.
- [6] SOUZA M F, CÔLUS I M S, FONSECA A S, et al. MiR-182-5p modulates prostate cancer aggressive phenotypes by targeting EMT associated pathways[J]. Biomolecules, 2022, 12(2): 187.
- [7] ANDERSON O, GUTTILLA REED I K. Regulation of cell growth and migration by miR-96 and miR-183 in a breast cancer model of epithelial-mesenchymal transition [J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0233187.

(下转第 449 页)

2022,70(4):11-12.

- [16] FAZAELI M, KHOSHDEL A, SHAFIEPOUR M, et al. The influence of subclinical hypothyroidism on serum lipid profile, PCSK₉ levels and CD36 expression on monocytes[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1):312-316.
- [17] 高洁, 迪丽达尔·木汗哈力, 凌雁, 等. 2 型糖尿病患者亚临床甲状腺功能减退与心血管疾病的相关性[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(3):221-225.
- [18] 琚绍坦, 连文萍, 王中全. 亚临床甲减与颈动脉内膜中层厚度、10 年心血管疾病风险的相关性分析[J]. *中国地方病防治杂志*, 2020, 35(6):670-673.
- [19] SOTO-GARCÍA AJ, ELIZONDO-RIOJAS G, RODRIGUEZ-GUTIÉRREZ R, et al. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a prospective controlled study[J]. *Clin Invest Med*, 2021, 44(4):E39-45.
- [20] 徐敏, 茅臻贞, 缪培智, 等. 亚临床甲状腺功能减退与原发
- 发性高血压患者动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *中国心血管杂志*, 2018, 23(4):308-311.
- [21] KUMARI B, KUMAR B, GUPTA D, et al. FMD and CIMT: surrogate markers of atherosclerosis in subclinical and overt hypothyroidism in sub Himalyan region[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2021, 25(3):220-225.
- [22] MOUSA S, HEMEDA A, GHORAB H, et al. Arterial wall stiffness and the risk of atherosclerosis in Egyptian patients with overt and subclinical hypothyroidism[J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(2):161-166.
- [23] SWAID B, KHEIRI B, SUNDUS S, et al. The effect of levothyroxine treatment in individuals with subclinical hypothyroidism on surrogate markers of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2019, 9(4):305-309.

收稿日期:2022-12-23;修回日期:2023-02-10

(上接第 428 页)

- [8] LU B, YU Y, XING X L, et al. miR-183/TMSB4Y, a new potential signaling axis, involving in the progression of laryngeal cancer via modulating cell adhesion[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2022, 42(2):133-140.
- [9] ZHANG T X, LI W, GU M, et al. Clinical significance of miR-183-3p and miR-182-5p in NSCLC and their correlation[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:3539-3550.
- [10] LIANG G, MENG W, HUANG X J, et al. miR-196b-5p-mediated downregulation of TSPAN12 and GATA6 promotes tumor progression in non-small cell lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(8):4347-4357.
- [11] XUE T Q, YIN G, YANG W X, et al. MiR-129-5p promotes radio-sensitivity of NSCLC cells by targeting SOX4 and RUNX1[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2021, 21(8):702-712.
- [12] YU L Y, LI J, PENG B, et al. CircASXL1 knockdown restrains hypoxia-induced DDP resistance and NSCLC progression by sponging miR-206 [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:5077-5089.
- [13] CAO D R, DI M, LIANG J J, et al. MicroRNA-183 in cancer progression [J]. *J Cancer*, 2020, 11(6):1315-1324.
- [14] LEI H W, SHI J B, TENG Y, et al. Baicalein modulates the radiosensitivity of cervical cancer cells in vitro via miR-183 and the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(7):727-736.
- [15] TANG Q, LIU L H, ZHANG H Y, et al. Regulations of miR-183-5p and snail-mediated shikonin-reduced epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer cells[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:577-589.
- [16] HUANG Y, ZHANG M M, LI Y, et al. miR-183 promotes radioresistance of lung adenocarcinoma H1299 cells via epithelial-mesenchymal transition [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(5):e9700.
- [17] XU W, DING M D, WANG B, et al. Molecular mechanism of the canonical oncogenic lncRNA MALAT1 in gastric cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(42):8800-8809.
- [18] SUN X Y, XU Y, ZHANG S F, et al. MicroRNA-183 suppresses the vitality, invasion and migration of human osteosarcoma cells by targeting metastasis-associated protein 1 [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6):5058-5064.
- [19] LI X K, LV F, LI F, et al. LINC01089 inhibits tumorigenesis and epithelial-mesenchymal transition of non-small cell lung cancer via the miR-27a/SFRP1/Wnt/ β -catenin axis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:532581.
- [20] WU S M, WANG H R, PAN Y P, et al. miR-140-3p enhances cisplatin sensitivity and attenuates stem cell-like properties through repressing Wnt/ β -catenin signaling in lung adenocarcinoma cells[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2):1664-1674.

收稿日期:2022-12-26;修回日期:2023-01-15