

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.07.006

· 基础研究 ·

miR-206 通过靶向 CDK14 抑制雌激素诱导的 ER- α 36 阳性胃癌 BGC-823 细胞的增殖和侵袭

杜文凯¹, 张逸寅², 杜薇³ (1. 安徽省淮北市人民医院 肿瘤内科, 安徽 淮北 235000; 2. 安徽医科大学第一附属医院高新分院 肿瘤内科, 安徽 合肥 230022; 3. 安徽省淮北市濉溪县中医院 内五科, 安徽 淮北 235000)

[摘要] **目的:** 探讨 miR-206 对雌激素诱导的 ER- α 36 阳性胃癌 (gastric cancer, GC) 细胞 BGC-823 增殖和侵袭的影响及其相关机制。**方法:** 用不同浓度 (1、10 和 100 pmol/L) 的雌二醇 (estradiol, E₂) 刺激 ER- α 36 阳性 BGC-823 细胞后, 用 qPCR 法检测 miR-206 表达水平, MTT 法和 Transwell 实验分别检测细胞的增殖和侵袭能力, WB 法检测细胞中 CDK14 的表达。将 miR-206 mimic、miR-NC、pcDNA-CDK14、pcDNA-vector 等转染 ER- α 36 阳性 BGC-823 细胞, 并给予 100 pmol/L 的 E₂ 处理后, 用 MTT 法和 Transwell 小室法分别检测细胞的增殖和侵袭能力, WB 法检测细胞中 CDK14 的表达。用双荧光素酶报告基因实验验证 miR-206 与 CDK14 之间的靶向关系。**结果:** E₂ 能显著降低 ER- α 36 阳性 BGC-823 细胞中 miR-206 表达水平 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)、增强细胞的增殖和侵袭能力 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)、上调细胞中 CDK14 的表达水平 ($P < 0.01$)。过表达 miR-206 能显著降低 E₂ 诱导的 ER- α 36 阳性 BGC-823 细胞的增殖和侵袭能力 (均 $P < 0.01$)。miR-206 通过直接结合 CDK14 mRNA 的 3'-UTR 发挥抑制作用, 从而负向调节 CDK14 的表达, 进而抑制 ER- α 阳性 BGC-823 细胞的增殖和侵袭能力 (均 $P < 0.01$)。**结论:** miR-206 通过靶向 CDK14 从而抑制雌激素诱导的 ER- α 36 阳性 GC 细胞的增殖和侵袭。

[关键词] 胃癌; BGC-823 细胞; miR-206; CDK14; 雌二醇; 增殖; 侵袭

[中图分类号] R735.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)07-0689-07

miR-206 inhibits the proliferation and invasion of estrogen-induced ER- α 36-positive gastric cancer BGC-823 cells by targeting CDK14

DU Wenkai¹, ZHANG Yiyin², DU Wei³ (1. Department of Oncology, Huaibei People's Hospital of Anhui Province, Huaibei 235000, Anhui, China; 2. Department of Oncology, Gaoxin Branch of the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China; 3. Fifth Department of Internal Medicine, Suixi County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huaibei 235000, Anhui, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of miR-206 on the proliferation and invasion of ER- α 36-positive gastric cancer (GC) BGC-823 cells induced by estrogen and its related mechanisms. **Methods:** ER- α 36-positive BGC-823 cells were stimulated with estradiol (E₂) at different concentrations (1, 10 and 100 pmol/L), then, the expression level of miR-206 was detected by qPCR, the proliferation and invasion were respectively determined by MTT and Transwell assays, and the expression of cyclin-dependent kinase 14 (CDK14) protein was detected by WB. After transfecting miR-206 mimic, miR-NC, pcDNA-CDK14 or pcDNA-vector into ER- α 36 positive BGC-823 cells and stimulating them with 100 pmol/L E₂, the proliferation and invasion ability of the cells were respectively detected by MTT assay and Transwell assays, and the expression of CDK14 was detected by WB assay. The targeting relationship between miR-206 and CDK14 was verified by Dual luciferase reporter gene assay. **Results:** E₂ significantly decreased the expression level of miR-206 ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), enhanced the proliferation and invasion ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and up-regulated the expression level of CDK14 ($P < 0.01$) in ER- α 36-positive BGC-823 cells. Overexpression of miR-206 could significantly reduce the proliferation and invasion ability of ER- α 36-positive BGC-823 cells induced by E₂ (all $P < 0.01$). miR-206 negatively regulated the expression of CDK14 by directly binding to the 3'-UTR of CDK14 mRNA, thereby inhibiting the proliferation and invasion of ER- α -positive

[基金项目] 安徽省自然科学基金资助项目 (No. 1908085QH333)。Project supported by the Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 1908085QH333)

[作者简介] 杜文凯 (1972—), 男, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究, E-mail: duwenkaifdd@yeah.net

[通信作者] 张逸寅 (ZHANG Yiyin, corresponding author), 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事胃癌的基础与临床研究, E-mail: 18056196620@163.com

BGC-823 cells (all $P < 0.01$). **Conclusion:** miR-206 inhibits the proliferation and invasion of estrogen-induced ER- α 36-positive GC cells by targeting CDK14.

[Key words] gastric cancer (GC); BGC-823 cell; miR-206; CDK14; estradiol (E_2); proliferation; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(7): 689-695. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.07.006]

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统常见的恶性肿瘤,其发病率位居全球第五,正成为癌症死亡的第二大原因^[1]。然而,目前GC的发生发展机制并不完全清楚。雌激素在GC的发生发展中起重要作用,如男性GC发病率是绝经前女性的2~3倍,而女性绝经后,这种性别造成的GC发病率差异消失^[2-3];绝经前比正常绝经后女性GC发病风险低^[4],且雌激素替代疗法能降低GC患病风险^[5]。研究^[6-7]显示,雌激素能双向调控GC的进展,即低浓度的雌激素促进GC进展,高浓度的雌激素抑制GC进展。因此对不同性别GC患者或者绝经前后女性GC患者进展机制的研究将有助于治疗策略的制定。miRNA在肿瘤发生发展中起重要作用^[8-12],其中miR-206已被证明在ER- α 阳性乳腺癌组织中低表达,其能直接抑制MCF-7细胞中ER- α 的表达^[11];低水平miR-206与乳腺癌晚期临床分期、淋巴结转移、较低的总生存率以及肿瘤转移潜能增加有关^[12]。目前尚未见miR-206对ER- α 阳性GC细胞增殖和侵袭的影响的研究报道。本研究以ER- α 36阳性BGC-823细胞为研究对象,观察不同浓度雌二醇(estradiol, E_2)对ER- α 36阳性BGC-823细胞miR-206表达、增殖与侵袭能力的影响,探讨过表达miR-206对 E_2 刺激下的ER- α 36阳性BGC-823细胞增殖与侵袭的影响及其分子机制,以期评估miR-206在ER- α 阳性GC进展中的作用。

1 材料与方法

1.1 细胞系及主要试剂

ER- α 36阳性BGC-823细胞为安徽医科大学第一附属医院内分泌实验室保存。

RPMI 1640培养基和胎牛血清(FBS)购自美国Gibco公司,Lipofectamine™ 2000和TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司,miR-206 mimic、miR-NC、pcDNA-CDK14和pcDNA-vector购自上海吉凯基因公司, E_2 和MTT试剂购自美国Sigma公司,Transwell小室购自BD Biosciences公司,miScript逆转录试剂盒和miScript SYBR Green PCR试剂盒购自美国Qiagen公司,蛋白裂解液、BCA测定试剂盒、增强化学发光(ECL)试剂盒和HRP标记的山羊抗小鼠IgG(H+L)二抗购自上海碧云天生物科技有限公司,CDK14和 β -actin购自美国Santa Cruz公司,pMIR荧光报告载体质粒和双荧光素酶报告基因检测试剂盒

购自美国Promega公司。

1.2 细胞培养与转染

将ER- α 36阳性BGC-823细胞在含有10%FBS的RPMI 1640培养基中常规培养。取对数生长期的BGC-823细胞,按照Lipofectamine™ 2000试剂说明书的方法分别将miR-206 mimic、miR-NC、pcDNA-CDK14和pcDNA-vector转染进ER- α 36阳性BGC-823细胞。上述细胞在 E_2 处理前,将培养基更换为含1%活性炭处理的FBS的不含酚红的RPMI 1640培养基处理6 h,以排除由培养基引起的雌激素效应。

1.3 qPCR法检测ER- α 36阳性BGC-823细胞中miR-206的表达水平

按TRIzol试剂按照说明书步骤提取ER- α 36阳性BGC-823细胞的总RNA,按miScript逆转录试剂盒说明书将1 μ g总RNA逆转录为cDNA,后用miScript SYBR Green PCR试剂盒将cDNA以及引物在ABI 7500 PCR仪上进行qPCR。miR-206引物序列:上游为5'-GGAATGTAAGGAAGTGTGTG-3',下游为5'-GAACATGTCTGCGTATCTC-3'。内参U6引物序列:上游为5'-CGCTTCGGCAGCACATATAC-3',下游为5'-TTCACGAATTTGCGTGTCAT-3'。反应条件:95 $^{\circ}$ C 5 min; 95 $^{\circ}$ C 10 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s,共40个循环。用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算miR-206的相对表达水平。

1.4 MTT法检测ER- α 36阳性BGC-823细胞的增殖能力

将ER- α 36阳性BGC-823细胞以 5×10^3 个/孔的密度接种到96孔板中,用含1%活性炭处理的FBS且不含酚红的RPMI 1640培养基培养,然后分别给予1、10和100 pmol/L的 E_2 处理12、24、48或72 h后,加入20 μ l 0.5% MTT溶液,于37 $^{\circ}$ C下再孵育4 h后加入150 μ l DMSO将结晶溶解。最后,用Multiskan FC酶标仪检测波长570 nm处的光密度(D)值。

1.5 Transwell小室法检测ER- α 36阳性BGC-823细胞的侵袭能力

用预先铺有基质胶的Transwell小室进行细胞侵袭实验。用不含酚红的RPMI 1640培养基制备含有 5×10^5 个/ml的ER- α 36阳性BGC-823细胞悬浮液,并将100 μ l细胞悬浮液加入上室中,同时将700 μ l含1%活性炭处理的FBS和1、10和100 pmol/L的 E_2 不含酚红的RPMI 1640培养基加入下室中。在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂孵育24 h后,用棉签擦拭未穿膜的细胞,后用甲醇固定30 min,在0.1%结晶紫染液中染色

20 min后,在光学显微镜下对细胞计数并拍照。

1.6 WB法检测ER- α 36阳性BGC-823细胞中CDK14的表达水平

用RIPA裂解液按照说明书步骤分离ER- α 36阳性BGC-823细胞的总蛋白,按照BCA测定试剂盒说明书的方法定量蛋白浓度。将蛋白常规热变性、上样,进行SDS-PAGE、转膜后,用5%脱脂奶粉封闭45 min,加入一抗CDK14抗体(1:1 000)和 β -actin(1:5 000)室温孵育2 h,洗膜后加入HRP标记的山羊抗小鼠IgG(H+L)二抗(1:2 000)室温孵育45 min。洗膜后,加入ECL试剂进行化学曝光、显影,并用Image-Pro Plus v6.0软件进行图像处理。以CDK14条带的灰度值与 β -actin条带的灰度值的比值表示CDK14的相对表达水平。

1.7 双荧光素酶报告基因实验验证miR-206与CDK14的靶向关系

用生物信息学TargetScan 7.2软件预测miR-206与CDK14的结合位点。将CDK14 mRNA的野生型(WT)或突变型(MUT)3'非翻译区(UTR)插入pMIR-REPORT荧光报告载体质粒中。然后用Lipofectamine™ 2000试剂将miR-206 mimic、miR-NC和CDK14的WT或MUT的pMIR-REPORT荧光报告载体质粒共转染ER- α 36阳性BGC-823细胞,孵育48 h后,用双荧光素酶报告基因测定系统检测各组细胞的荧光素酶活性。

1.8 统计学处理

qPCR法、MTT法、Transwell小室法和WB法等实验均重复3次。使用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。呈正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组数据均数间比较采用 t 检验;多组数据比较采用方差分析,均数间两两比较采用SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

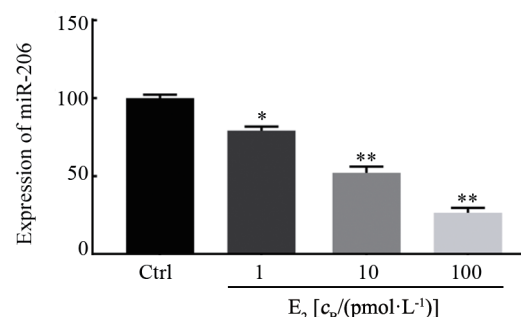
2.1 E_2 显著降低ER- α 36阳性BGC-823细胞中miR-206的表达水平

qPCR检测结果(图1)显示,与对照组比较,1、10和100 pmol/L的 E_2 均显著降低ER- α 36阳性BGC-823细胞中miR-206的表达水平($q=4.02$ 、 6.12 、 8.96 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),其抑制作用呈明显的 E_2 浓度依赖性,以100 pmol/L的 E_2 作用最为显著($q=8.96$, $P < 0.01$)。

2.2 E_2 显著提高ER- α 36阳性BGC-823细胞的增殖和侵袭能力

MTT法检测结果(图2A)显示,随着 E_2 浓度和作用时间的增加,ER- α 36阳性BGC-823细胞的增殖水平逐步提高,至100 pmol/L和72 h时达到最高值

($q=13.23$, $P < 0.01$)。Transwell小室法检测结果(图2B)显示, E_2 剂量依赖性促进细胞侵袭,至浓度为100 pmol/L时达到最高值($q=7.54$, $P < 0.01$)。实验结果表明, E_2 显著提高ER- α 36阳性BGC-823细胞的增殖和侵袭能力。



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

图1 不同浓度 E_2 处理对ER- α 36阳性BGC-823细胞中miR-206表达水平的影响

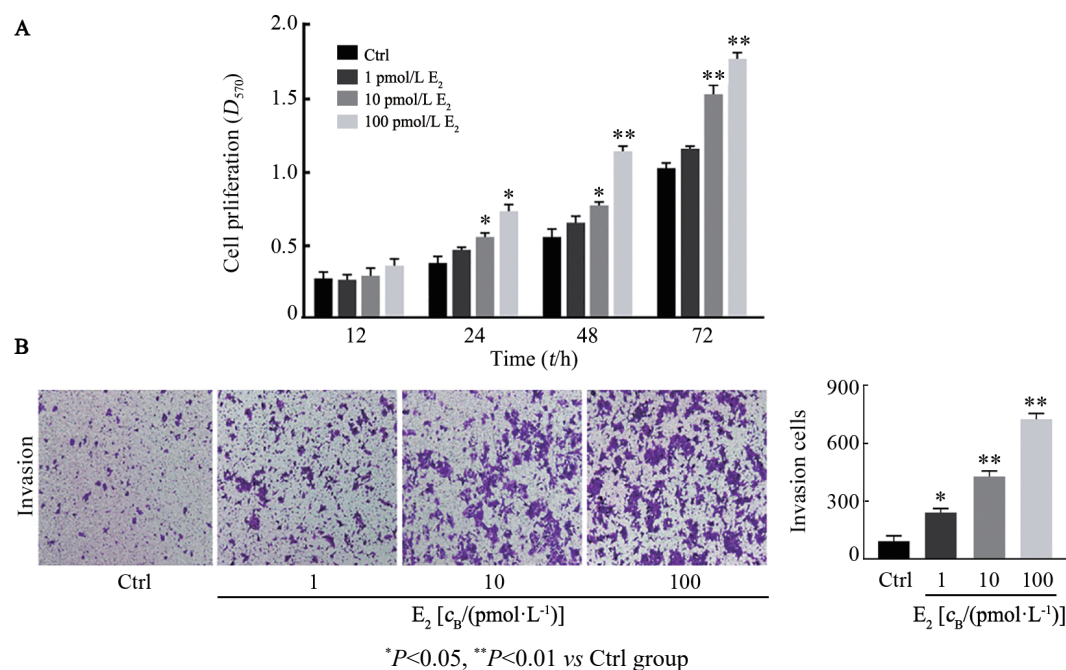
Fig.1 Effect of different concentrations of E_2 treatment on the expression level of miR-206 in ER- α 36-positive BGC-823 cells

2.3 过表达miR-206可显著抑制 E_2 诱导的ER- α 36阳性BGC-823细胞的增殖和侵袭能力

qPCR结果(图3A)显示,与miR-NC组比较,miR-206 mimic组ER- α 36阳性BGC-823细胞中miR-206表达水平明显升高($t=8.16$, $P < 0.01$)。MTT法(图3B)和Transwell小室法(图3C)检测结果显示,与 E_2 +miR-NC组比较, E_2 +miR-206 mimic组ER- α 36阳性BGC-823细胞的增殖能力显著降低($q=3.89$ 、 9.23 、 11.23 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)、细胞的侵袭能力显著降低($q=8.31$, $P < 0.01$)。实验结果表明,过表达miR-206可显著抑制 E_2 诱导的ER- α 36阳性BGC-823细胞的增殖和侵袭能力。

2.4 CDK14是miR-206的靶基因

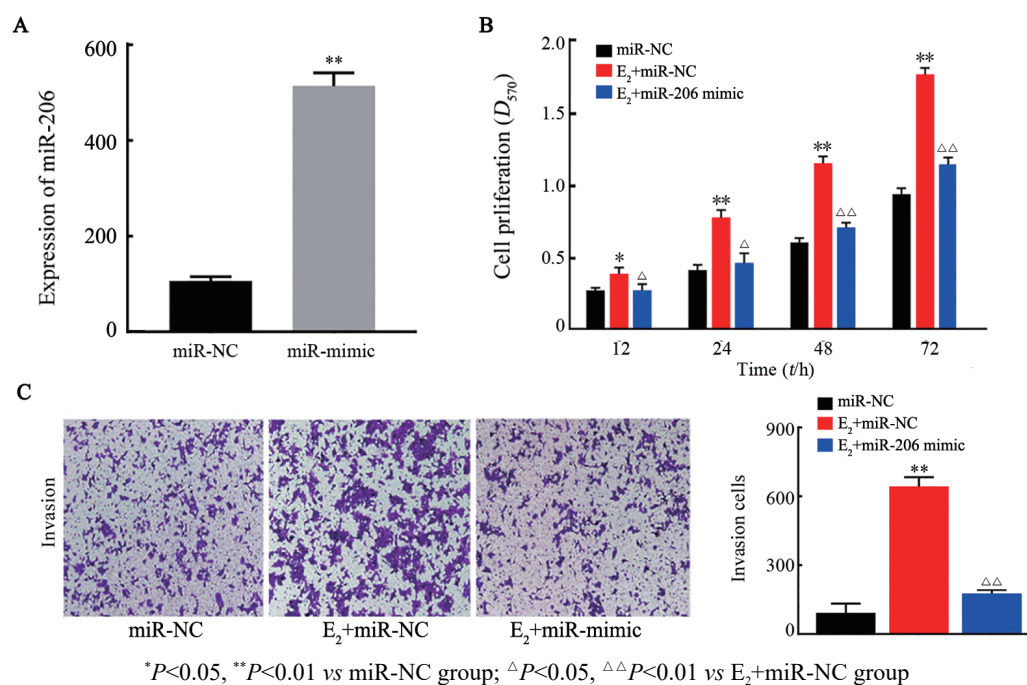
用生物信息学TargetScan 7.2软件预测miR-206的潜在mRNA靶标,在发现与细胞增殖和侵袭有关的miRNA靶标中,最具潜力的是CDK14(图4A)。双荧光素酶报告基因实验结果(图4B)显示,与miR-NC组比较,过表达miR-206能显著抑制转染携带CDK14基因的野生型(WT)3'-UTR的质粒转染的细胞中的荧光素酶活性($q=7.25$, $P < 0.01$);而在CDK14基因突变型(MUT)3'-UTR载体的荧光素酶活性不受miR-206 mimic转染的影响($P > 0.05$)。WB法检测结果(图4C)显示, E_2 能浓度依赖的方式提高ER- α 36阳性BGC-823细胞中CDK14的表达水平($q=3.72$ 、 6.54 、 7.89 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);且与miR-NC组比较,miR-206 mimic转染细胞中CDK14表达水平明显降低($t=10.83$, $P < 0.01$,图4D)。



A: MTT assay was used to detect the proliferation of ER-α36-positive BGC-823 cells; B: Transwell chamber assay was used to detect the invasion of ER-α36-positive BGC-823 cells

图2 不同浓度E₂对ER-α36阳性BGC-823细胞增殖和侵袭的影响

Fig.2 Effects of different concentrations of E₂ on proliferation and invasion of ER-α36 positive BGC-823 cells



A: qPCR was used to detect the transfection efficiency of miR-206 mimics; B: MTT assay was used to detect the proliferation of ER-α36-positive BGC-823 cells; C: The invasion of ER-α36-positive BGC-823 cells treated with E₂ (100 pmol/L) was detected by Transwell chamber assay (crystal violet staining, ×200)

图3 过表达miR-206对E₂诱导的ER-α36阳性BGC-823细胞增殖和侵袭的影响

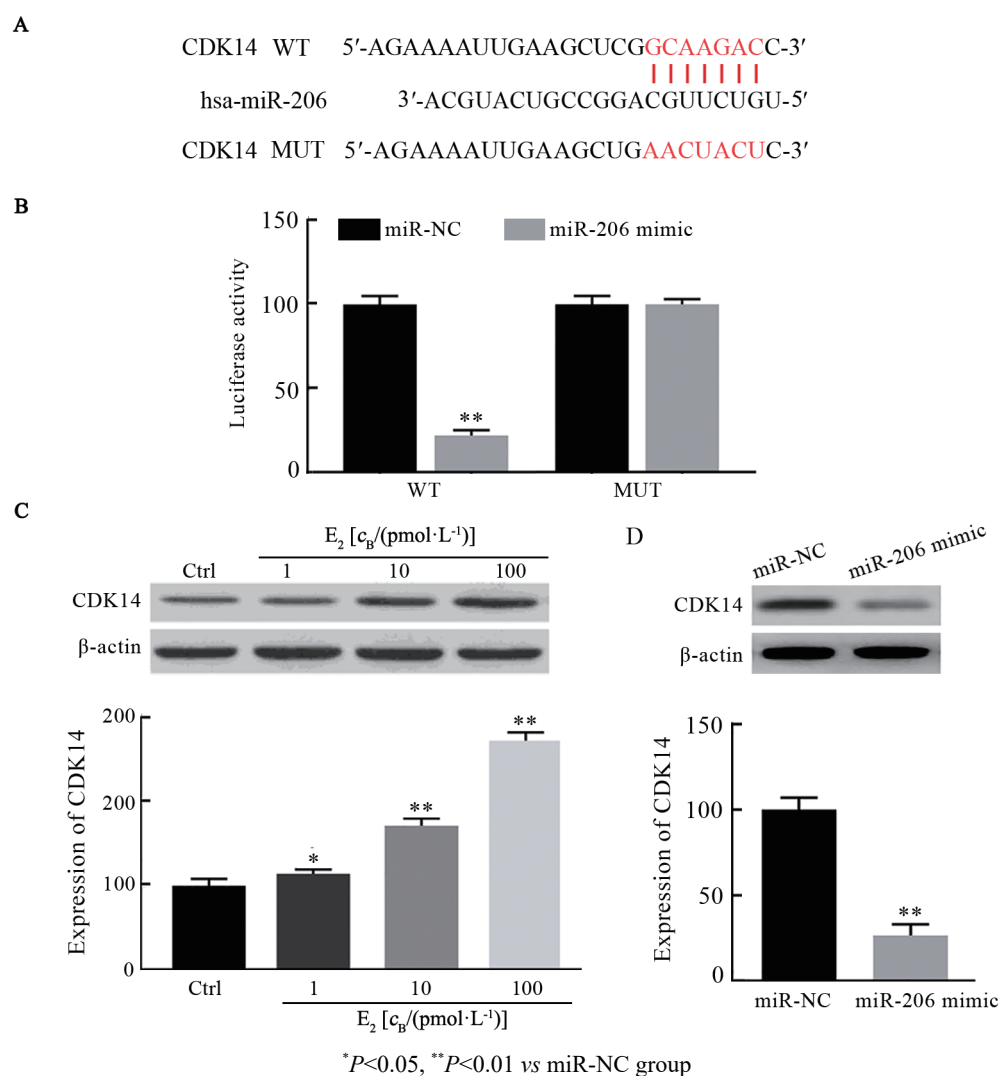
Fig.3 Effects of miR-206 overexpression on the proliferation and invasion of ER-α36-positive BGC-823 cells induced by E₂

2.5 过表达CDK14可逆转miR-206对E₂诱导的ER-α36阳性BGC-823细胞增殖和侵袭的抑制作用

在E₂ (100 pmol/L)条件下,与miR-206 mimic+pcDNA-vector组比较,miR-206 mimic+pcDNA-CDK14组

ER-α36阳性BGC-823细胞中CDK14表达水平显著升高($q=8.39$, $P<0.01$;图5A);在24、48和72 h时,ER-α36阳性BGC-823细胞的增殖能力显著升高($q=3.52、5.89、7.53$, $P<0.05$ 或 $P<0.01$;图5B);ER-α36阳性

BGC-823 细胞的侵袭能力显著升高($q=7.24, P<0.01$; 对 E_2 诱导的ER- α 36阳性BGC-823细胞增殖和侵袭的图5C)。实验结果表明,过表达CDK14可逆转miR-206抑制作用。



A: Target genes of miR-206 were predicted using TargetScan 7.2 software; B: Dual luciferase reporter gene assay; C: WB method was used to detect CDK14 expression in ER- α 36-positive BGC-823 cells stimulated by E_2 at different concentrations; D: The expression level of CDK14 in BGC-823 cells after miR-206 overexpression was detected by WB method

图4 CDK14是miR-206的靶基因

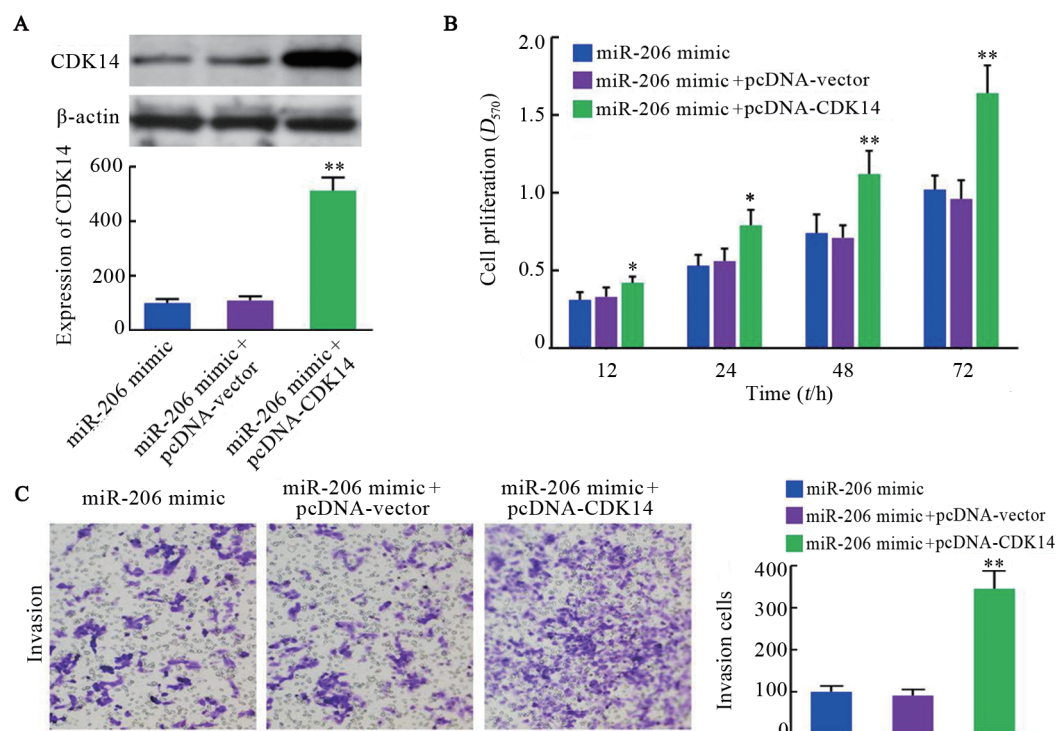
Fig.4 CDK14 was predicted to be the target gene of miR-206

3 讨论

已经确定雌激素能双向调控GC的发展,即低浓度($pmol/L \sim fmol/L$)雌激素促进ER阳性GC的发展,而高浓度($\mu mol/L \sim mmol/L$)雌激素抑制ER阳性GC的发展^[6-7]。并且,ER阳性GC患者的不良预后明显高于ER阴性GC患者^[13]。本研究结果表明,在低浓度级别范围内的 E_2 能促进ER- α 36阳性BGC-823细胞的增殖与侵袭。男性和绝经后女性的雌激素属低浓度级别,提示对于男性和绝经后女性GC患者的治疗也应关注雌激素和ER的潜在影响。

已有研究^[11-12,14]表明,miR-206在ER α 阳性乳

腺癌和卵巢癌组织中表达下调,且过表达miR-206能抑制ER α 阳性乳腺癌和卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭。尽管已有研究^[15-16]表明,miR-206在GC中低表达,且过表达miR-206能抑制GC细胞的增殖、迁移和侵袭。而在GC中,miR-206对低浓度级别 E_2 诱导的ER- α 36阳性BGC-823细胞增殖和侵袭的影响和机制尚不清楚。本研究显示,低浓度级别 E_2 能浓度依赖性地抑制miR-206的表达,且过表达miR-206能抑制 E_2 诱导的ER- α 36阳性BGC-823细胞增殖和侵袭,此结果提示,上调miR-206能抑制雌激素诱导的ER α 阳性GC的进展。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs miR-206 mimic or miR-206 mimic + pcDNA-vector group

A: The expression of CDK14 was detected by WB method; B: Cell proliferation was detected by MTT assay;

C: Cell invasion was detected by Transwell assay (crystal violet staining, $\times 200$)

图5 过表达CDK14对E₂诱导的ER- α 36阳性BGC-823细胞增殖和侵袭的影响

Fig.5 Effects of CDK14 overexpression on the proliferation and invasion of ER- α 36 positive BGC-823 cells induced by E₂

miRNA通过与靶基因的3' UTR区碱基配对,达到转录后水平调控细胞的生命活动^[8-9,17]。本研究发现CDK14是miR-206的靶基因。CDK14也称为PFTAIRE蛋白激酶1(PFTAIRE protein kinase 1, PFTK1),是一种细胞分裂周期2相关的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,与细胞周期蛋白D3相互作用,并作为CDK-细胞周期蛋白和细胞周期进程的必需调控因子^[18-20]。且已有研究^[21-22]表明,CDK14在GC中高表达,且能促进GC细胞的增殖、迁移与侵袭。本研究结果显示,低浓度级别的E₂能促进ER- α 36阳性BGC-823细胞中CDK14表达,且过表达miR-206能抑制CDK14的表达,此外过表达CDK14可逆转miR-206对E₂诱导的ER- α 36阳性BGC-823细胞增殖和侵袭的抑制作用,说明在E₂刺激的ER- α 36阳性BGC-823细胞中CDK14受miR-206的转录后调控,并且该机制抑制细胞的增殖和侵袭。

综上所述,E₂刺激能增强ER α 阳性GC细胞的增殖和侵袭能力,伴随着miR-206水平的降低,而过表达miR-206通过靶向CDK14抑制E₂诱导的GC细胞的增殖和侵袭能力。本研究详细介绍了ER-miR-206/CDK14信号对ER α 阳性GC细胞增殖和侵袭的作用,有可能为男性和绝经后女性GC患者的新治疗策略的开发提供依据。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34. DOI:10.3322/caac.21551.
- [2] SIPPONEN P, CORREA P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis[J]. Gastric Cancer, 2002, 5(4): 213-219. DOI: 10.1007/s101200200037.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [4] KIM S M, MIN B H, LEE J, et al. Protective effects of female reproductive factors on lauren intestinal-type gastric adenocarcinoma [J/OL]. Yonsei Med J, 2018, 59(1): 28-34[2020-11-03]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725360/. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.1.28.
- [5] DELI T, OROSZ M, JAKAB A. Hormone replacement therapy in cancer survivors - review of the literature[J/OL]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(1): 63-78[2020-11-03]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7109141/. DOI:10.1007/s12253-018-00569-x.
- [6] WANG X M, HUANG X, FU Z Q, et al. Biphasic ER- α 36-mediated estrogen signaling regulates growth of gastric cancer cells[J]. Int J Oncol, 2014, 45(6): 2325-2330. DOI:10.3892/ijo.2014.2660.
- [7] WANG X M, YUAN C Y, JIN Y, et al. ER- α 36 mediates gastric cancer cell invasion[J/OL]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(7): 1550-1559[2020-11-03]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7414493/.

- [8] 齐雯丽,柯红,曾琼,等. miR-361-5p通过靶向CCND1逆转胃癌SGC-7901细胞奥沙利铂耐药性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(4): 346-352. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2021.04.005.
- [9] 张仓源,王道荣. miR-30家族在胃癌发生发展中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(7): 820-824. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.016.
- [10] GHAFOURI-FARD S, SHOOREI H, TAHERI M. miRNA profile in ovarian cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 113: 104381. DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104381.
- [11] YIN K, YIN W J, WANG Y H, et al. MiR-206 suppresses epithelial mesenchymal transition by targeting TGF- β signaling in estrogen receptor positive breast cancer cells[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24537-24548[2020-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5029720/>. DOI:10.18632/oncotarget.8233.
- [12] ADAMS B D, COWEE D M, WHITE B A. The role of miR-206 in the epidermal growth factor (EGF) induced repression of estrogen receptor-alpha (ERalpha) signaling and a luminal phenotype in MCF-7 breast cancer cells[J/OL]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(8): 1215-1230 [2020-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2718747/>. DOI:10.1210/me.2009-0062.
- [13] XU C Y, GUO J L, JIANG Z N, et al. Prognostic role of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta in gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(9): 2503-2509. DOI: 10.1245/s10434-010-1031-2.
- [14] LI S R, LI Y, WEN Z F, et al. microRNA-206 overexpression inhibits cellular proliferation and invasion of estrogen receptor α -positive ovarian cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5): 1703-1708. DOI: 10.3892/mmr.2014.2021.
- [15] GONG Y C, REN G L, LIU B, et al. miR-206 inhibits cancer initiating cells by targeting EHF in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1688-1694. DOI:10.3892/or.2017.5794.
- [16] DENG M, QIN Y Y, CHEN X D, et al. MiR-206 inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting the MUC1 gene[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 849-859[2020-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355168/>. DOI:10.2147/OTT.S180021.
- [17] BARTEL D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J/OL]. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233[2020-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3794896/>. DOI:10.1016/j.cell.2009.01.002.
- [18] MAO Y J, JIA Y Q, ZHU H J, et al. High expression of PFTK1 in cancer cells predicts poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 224-230. DOI:10.3892/mmr.2017.6560.
- [19] CHEN L, WANG Y, JIANG W, et al. CDK14 involvement in proliferation migration and invasion of esophageal cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(22): 681. DOI: 10.21037/atm.2019.11.105.
- [20] ZHU L, WANG A, GAO M, et al. LncRNA MIR4435-2HG triggers ovarian cancer progression by regulating miR-128-3p/CKD14 axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 145. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195767/>. DOI: 10.1186/s12935-020-01227-6.
- [21] YANG L, ZHU J, HUANG H, et al. PFTK1 promotes gastric cancer progression by regulating proliferation, migration and invasion [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140451[2020-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619205/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0140451.
- [22] CHEN Q Y, HUANG X Q, DONG X, et al. Long non-coding RNA ERICH₃-AS1 is an unfavorable prognostic factor for gastric cancer [J/OL]. *Peer J*, 2020, 8: e8050[2020-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6993749/>. DOI:10.7717/peerj.8050.
- [收稿日期] 2021-02-04 [修回日期] 2021-06-10
[本文编辑] 党瑞山