

微小 RNA-433-3p 靶向同源异形盒基因 A1 抑制胃癌 MGC-803 细胞增殖、侵袭的研究

赵轶峰^{1*}, 李明霞², 张超³, 胡晓敏¹, 王雄¹, 赵铁军¹

1.河北北方学院附属第一医院 胃肠肿瘤外科, 河北 张家口 075000

2.河北北方学院附属第一医院 内分泌与代谢病科, 河北 张家口 075000

3.河北北方学院附属第一医院 介入科, 河北 张家口 075000

【摘要】 目的 探讨微小 RNA-433-3p(miR-433-3p)靶向同源异形盒基因 A1(HOXA1)对胃癌 MGC-803 细胞增殖、侵袭的影响。方法 体外培养人胃癌 MGC-803 细胞,分为对照组(正常培养,不进行任何处理)、si-NC 组(转染 miR-433-3p siRNA 阴性对照)、si-miR-433-3p 组(转染 miR-433-3p siRNA)、mimic-NC 组(转染 miR-433-3p mimic 阴性对照)和 miR-433-3p mimic 组(转染 miR-433-3p mimic)。荧光定量聚合酶链反应(PCR)法检测 MGC-803 细胞中 miR-433-3p 及 HOXA1 mRNA 表达;细胞计数法、Transwell 法分别检测 MGC-803 细胞增殖、侵袭;双荧光素酶报告基因试验检测 miR-433-3p 与 HOXA1 的靶向关系。结果 与对照组和 si-NC 组相比,si-miR-433-3p 组 MGC-803 细胞中 miR-433-3p 表达降低 ($P<0.05$),HOXA1 mRNA 表达、细胞增殖率、侵袭细胞数升高 ($P<0.05$)。与对照组和 mimic-NC 组相比,miR-433-3p mimic 组 MGC-803 细胞中 miR-433-3p 表达升高 ($P<0.05$),HOXA1 mRNA 表达、细胞增殖率、侵袭细胞数降低 ($P<0.05$)。TargetScan 网站预测及双荧光素酶报告基因试验结果显示,miR-433-3p 与 HOXA1 在 MGC-803 细胞中存在靶向关系。结论 miR-433-3p 能靶向调控 HOXA1 抑制胃癌 MGC-803 细胞的增殖、侵袭过程。

【关键词】 微小 RNA-433-3p; 同源异形盒基因 A1; 胃癌 MGC-803 细胞; 增殖; 侵袭

Experimental study of miR-433-3p targeting HOXA1 to inhibit the proliferation and invasion of gastric MGC-803 cancer cells

Zhao Yifeng¹, Li Mingxia², Zhang Chao³, Hu Xiaomin¹, Wang Xiong¹, Zhao Tiejun¹

1.Department of Gastrointestinal Tumor Surgery, the First Hospital Affiliated to Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China

2.Department of Internal Medicine and Metabolic Diseases, the First Hospital Affiliated to Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China

3.Department of Interventional, the First Hospital Affiliated to Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China

*Corresponding author: Zhao Yifeng, E-mail: yfzhao1107@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of microRNA-433-3p (miR-433-3p) targeting homeobox gene A1 (HOXA1) on the proliferation and invasion of gastric cancer MGC-803 cells. **Method** Human gastric cancer cells MGC-803 were cultured in vitro and divided into control group, si-NC group, si-miR-433-3p group, mimic-NC group, and miR-433-3p mimic group. Real-time fluorescent quantitative PCR method was used to detect the expression of miR-433-3p and HOXA1 mRNA in MGC-803 cells. Cell counting, Transwell method were used to detect the proliferation, invasion of MGC-803 cells. The dual luciferase reporter gene experiment was used to detect the targeting relationship between miR-433-3p and HOXA1. **Result** Compared with the control group and si-NC group, the expression level of miR-433-3p in MGC-803 cells in the si-miR-433-3p group reduced ($P<0.05$), the HOXA1 mRNA expression level,

* 通信作者: 赵轶峰, E-mail: yfzhao1107@163.com

cell proliferation rate, number of invasive cells increased ($P<0.05$). Compared with the control group and mimic-NC group, the expression level of miR-433-3p in MGC-803 cells in the miR-433-3p mimic group increased significantly ($P<0.05$), the HOXA1 mRNA expression level, cell proliferation rate, number of invasive cells reduced ($P<0.05$). TargetScan website prediction and dual luciferase reporter gene experiment results showed that miR-433-3p and HOXA1 had a targeting relationship in MGC-803 cells. **Conclusion** miR-433-3p can target HOXA1 to inhibit the proliferation and invasion of gastric cancer MGC-803 cells.

【Key words】 MicroRNA-433-3p; Homeobox gene A1; Gastric MGC-803 cancer; Proliferation; Invasion

胃癌是全球高发的消化系统恶性肿瘤,是全球四大恶性肿瘤之一,在我国每年导致较多人口死亡,仅次于肺癌^[1]。早期胃癌症状隐匿,诊断难度大,多数患者确诊时已经处于中晚期,疗效及预后均较差,死亡率居高不下,严重影响人民健康^[2]。目前不断有更先进的外科手术技术及新的化疗药物、靶向药物应用于胃癌,但治疗效果仍不理想,研究认为,治疗过程中肿瘤的复发、转移是影响预后的主要原因^[3]。因此,近来越来越多的研究者致力于探索胃癌增殖、侵袭的分子机制并寻找有效的靶向治疗新手段。微小RNA(microRNA, miRNA)是一类非编码RNA,广泛参与细胞增殖、凋亡、侵袭等过程,在肿瘤中起原癌或抑癌基因的作用,目前已成为肿瘤靶向治疗的关键分子^[4]。微小RNA-433-3p(miR-433-3p)在多种肿瘤中呈异常表达,在甲状腺癌、结肠癌、肺癌中表达均下调,发挥抑癌作用,但其调控癌症发生发展的分子机制尚未完全明确^[5-7]。同源异形盒基因A1(homeobox gene A1, HOXA1)是HOX基因家族成员,编码DNA结合转录因子,参与调控细胞增殖及相关基因表达。近几年研究显示,HOXA1与肿瘤细胞的增殖、侵袭密切相关^[8-9]。有研究发现,miR-433-3p可靶向HOXA1抑制结肠癌细胞的增殖和侵袭^[10],但两者在胃癌中的关系尚不明确。本研究将探究miR-433-3p靶向HOXA1对胃癌MGC-803细胞增殖、侵袭的影响,以为胃癌靶向治疗提供实验参考。

1 材料与方法

1.1 材料 人胃癌MGC-803细胞购自深圳市豪地华拓生物科技有限公司,RPMI-1640培养基购自美国Sigma公司;Lipofectamine 2000转染试剂购自美国Amresco公司;miR-433-3p小干扰RNA(siRNA)、miR-433-3p siRNA阴性对照、miR-433-3p模拟物(mimic)、miR-433-3p mimic阴性对照及miR-433-3p、HOXA1、U6、GAPDH引物由

上海碧云天生物技术有限公司设计合成;荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司;细胞计数试剂盒-8购自南京恩晶生物科技有限公司;双荧光素酶报告基因检测试剂盒(货号FY600015-100T)购自上海弗元上海生物科技有限公司;酶标仪、qRT-PCR仪(型号分别为MODEL550、IQ5)购自美国Bio-Rad公司;显微镜(型号SMZ745)购自日本尼康公司;蛋白凝胶成像仪(型号K8500)购自上海艾研生物科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞分组与转染 选取对数生长期的MGC-803细胞接种至6孔板,分为对照组(正常培养,不进行任何处理)、si-NC组(转染miR-433-3p siRNA阴性对照)、si-miR-433-3p组(转染miR-433-3p siRNA)、mimic-NC组(转染miR-433-3p mimic阴性对照)和miR-433-3p mimic组(转染miR-433-3p mimic)。转染方法如下:将Lipofectamine 2000试剂5 μ l与无血清培养基250 μ l混匀记为工作液A,室温静置5 min;将miR-433-3p siRNA阴性对照、miR-433-3p siRNA、miR-433-3p mimic阴性对照、miR-433-3p mimic与无血清培养基250 μ l混匀记为工作液B,室温静置5 min;将工作液A、B混匀,室温孵育25 min,分别替换si-NC组、si-miR-433-3p组、mimic-NC组、miR-433-3p mimic组MGC-803细胞中的培养基,常规培养在培养箱中,每0.5小时摇动1次,3 h后用含血清培养基替换掉工作液,放回培养箱中培养48 h,qRT-PCR法检测转染效率。每组均设6个平行样。

1.2.2 qRT-PCR法检测MGC-803细胞中miR-433-3p及HOXA1 mRNA表达 收集转染后的各组MGC-803细胞,用Trizol提取总RNA,用分光光度计(波长260/280nm)测得RNA纯度处于1.8~2.0。调整RNA浓度为100 g/L,根据反转录试剂盒说明书合成cDNA。以cDNA为模板,使用荧光定量

PCR 试剂盒并参照其说明书,在荧光定量 PCR 仪上进行定量分析。反应条件:95℃预变性 15 min;94℃变性 20 s,55℃退火 30 s,72℃延伸 30 s,40 个循环。miR-433-3p 上游引物:5'-GGAGAAG-TACGGTGAGCCTGT-3',下游引物:5'-GAACACC-GAGGAGCCCATCAT-3';HOXA1 上游引物:5'-CGGCTTCTGTGCTAAGTCT-3',下游引物:5'-TTCATTGTGCCATCCATCAC-3';U6 上游引物:5'-GCTTCGGCAGCACATATACT-3',下游引物:5'-GTGCAGGTCCGAGGTATTC-3';GAPDH 上游引物:5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3',下游引物:5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'。miR-433-3p 及 HOXA1 mRNA 表达水平分别以 U6、GAPDH 为内参对照,以 2- $\Delta\Delta C_t$ 法进行定量。

1.2.3 CCK-8 法检测 MGC-803 细胞增殖 转染成功后的各组 MGC-803 细胞以 1×10^4 个/孔接种 96 孔板,置于培养箱培养 24 h,每孔加入 CCK-8 溶液 10 μ l,置回培养箱继续培养 2 h。用酶标仪(波长 450 nm)检测各孔吸光度(OD)值,计算细胞增殖率,增殖率(%)=(OD 实验组/OD 对照组) $\times 100\%$ 。

1.2.4 Transwell 法检测 MGC-803 细胞侵袭 用基质胶(50 mg/L)预先包被 Transwell 小室,将转染成功后的各组 MGC-803 细胞用无胎牛血清培养基稀释为 1×10^5 个/ml,向小室上室每孔接种 100 μ l,小室下室每孔加含胎牛血清培养基 600 μ l,置于培养箱培养 24 h 取出。用棉签擦去未穿膜细胞,用 4%多聚甲醛固定穿膜细胞 15 min,用 0.1%结晶紫染液染色 10 min,显微镜下选 5 个视野计数穿膜细胞,记为侵袭细胞数。

1.2.5 双荧光素酶报告基因试验检测 miR-433-3p 与 HOXA1 的靶向关系 使用 TargetScan 网站在线预测 miR-433-3p 与 HOXA1 的潜在靶向结合位点,并构建 HOXA1 的野生型及突变型荧光素酶报告载体(HOXA1-WT 和 HOXA1-MUT),分别与 miR-433-3p siRNA 阴性对照、miR-433-3p

siRNA、miR-433-3p mimic 阴性对照、miR-433-3p mimic 共转染至 MGC-803 细胞,置于培养箱培养 24 h,使用双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测荧光素酶活性,计算相对荧光素酶活性。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件分析数据,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 MGC-803 细胞中 miR-433-3p 及 HOXA1 mRNA 表达情况 对照组、si-NC 组与 mimic-NC 组 MGC-803 细胞中 miR-433-3p 及 HOXA1 mRNA 表达水平两两比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组和 si-NC 组相比,si-miR-433-3p 组 MGC-803 细胞中 miR-433-3p 表达水平降低($P < 0.05$),HOXA1 mRNA 表达水平升高($P < 0.05$)。与对照组和 mimic-NC 组相比,miR-433-3p mimic 组 MGC-803 细胞中 miR-433-3p 表达水平升高($P < 0.05$),HOXA1 mRNA 表达水平降低($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组 MGC-803 细胞增殖情况 对照组、si-NC 组与 mimic-NC 组 MGC-803 细胞增殖率两两比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组和 si-NC 组相比,si-miR-433-3p 组 MGC-803 细胞增殖率升高($P < 0.05$)。与对照组和 mimic-NC 组相比,miR-433-3p mimic 组 MGC-803 细胞增殖率降低($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 各组 MGC-803 细胞侵袭情况 对照组、si-NC 组与 mimic-NC 组 MGC-803 细胞侵袭细胞数两两比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组和 si-NC 组相比,si-miR-433-3p 组 MGC-803 细胞侵袭细胞数增多($P < 0.05$)。与对照组和 mimic-NC 组相比,miR-433-3p mimic 组 MGC-803 细胞侵袭细胞数减少($P < 0.05$)。见图 1、表 1。

表 1 各组 MGC-803 细胞中 mRNA 表达水平、细胞增殖率和细胞侵袭的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	si-NC 组	si-miR-433-3p 组	mimic-NC 组	miR-433-3p mimic 组	F 值	P 值
miR-433-3p 表达	1.00 \pm 0.00	1.02 \pm 0.05	0.35 \pm 0.05 ^{ab}	1.01 \pm 0.07 ^c	2.07 \pm 0.11 ^{abcd}	520.71	<0.001
HOXA1 mRNA 表达	1.00 \pm 0.00	0.97 \pm 0.05	2.41 \pm 0.12 ^{ab}	0.96 \pm 0.06 ^c	0.30 \pm 0.04 ^{abcd}	814.03	<0.001
增殖率(%)	100.00 \pm 0.00	97.52 \pm 8.53	167.63 \pm 14.54 ^{ab}	101.24 \pm 10.50 ^c	55.86 \pm 6.98 ^{abcd}	108.84	<0.001
侵袭细胞数(个)	132.80 \pm 10.03	127.36 \pm 8.65	206.92 \pm 16.68 ^{ab}	136.72 \pm 10.79 ^c	83.95 \pm 7.62 ^{abcd}	93.279	<0.001

注:a,与对照组相比, $P < 0.05$;b,与 si-NC 组相比, $P < 0.05$;c,与 si-miR-433-3p 组相比, $P < 0.05$;d,与 mimic-NC 组相比, $P < 0.05$ 。

2.4 miR-433-3p 与 HOXA1 的靶向关系验证 TargetScan 网站预测显示,miR-433-3p 与 HOXA1 基因存在靶向结合位点。双荧光素酶报告基因实验结果显示,共转染 HOXA1-MUT、miR-433-3p siRNA 阴性对照与共转染 HOXA1-MUT、miR-433-3p siRNA 的细胞相对荧光素酶活性差异无统计学意义($P>0.05$);与共转染 HOXA1-WT、miR-433-3p siRNA 阴性对照相比,共转染 HOXA1-WT、miR-433-3p siRNA 的细胞相对荧光素酶活性升高($P<0.05$)。共转染 HOXA1-MUT、miR-433-3p mimic 阴性对照与共转染 HOXA1-MUT、miR-433-3p mimic 的细胞相对荧光素酶活性差异无统计学意义($P>0.05$);与共转染 HOXA1-WT、miR-433-3p mimic 阴性对照相比,共转染 HOXA1-WT、miR-433-3p mimic 的细胞相对荧光素酶活性降低($P<0.05$)。见表 2。

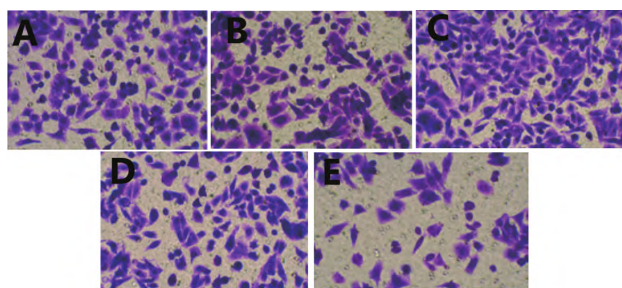


图 1 各组 MGC-803 细胞侵袭情况(结晶紫染色,200×)
注:A, 对照组; B, si-NC 组; C, si-miR-433-3p 组; D, mimic-NC 组; E, miR-433-3p mimic 组。

表 2 各组 MGC-803 细胞相对荧光素酶活性比较

组别	相对荧光素酶活性 ($\bar{x} \pm s$)	
	HOXA1-MUT	HOXA1-WT
si-NC 组	1.00±0.00	1.01±0.02
mimic-NC 组	1.02±0.04	2.15±0.09 ^a
mimic-NC 组	1.00±0.00	1.02±0.03
miR-433-3p mimic 组	1.01±0.03	0.36±0.03 ^b

注:a, 与 miR-433-3p siRNA 阴性对照相比, $P<0.05$;b, 与 miR-433-3p mimic 阴性对照相比, $P<0.05$ 。

3 讨论

由于胃癌发病隐匿,大多数患者确诊时已处于疾病中晚期,治疗中易出现转移、复发,导致胃癌的治疗效果有限,预后不理想,死亡率较高^[10]。而近来研究发现,miRNA 能介导基因调控在肿瘤发

生发展中发挥重要作用,可作为肿瘤靶向治疗的新手段^[11]。miR-433-3p 作为 miRNA 家族成员,与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关。本研究沉默胃癌 MGC-803 细胞中的 miR-433-3p 后,发现 MGC-803 细胞增殖率升高,侵袭细胞数增多,而过表达 MGC-803 细胞中的 miR-433-3p 后,发现细胞增殖率降低,侵袭细胞数减少,提示 miR-433-3p 能抑制 MGC-803 细胞的增殖、侵袭过程。

HOX 基因家族成员能通过编码转录因子广泛参与肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭等生物学过程的调控。林玲等^[12]研究发现,HOXA1 在胃癌组织中表达升高,对胃癌的发生发展过程起促进作用,且其低表达的胃癌患者预后结局更好。本研究发现,下调 miR-433-3p 表达后,MGC-803 细胞中 HOXA1 mRNA 表达升高,反之,上调 miR-433-3p 表达后,MGC-803 细胞中 HOXA1 mRNA 表达降低。Li 等^[13]发现,miR-433 抑制结肠癌细胞增殖和侵袭的机制与靶向 HOXA1 表达有关。本研究通过 TargetScan 网站预测发现 miR-433-3p 与 HOXA1 基因存在靶向结合位点,双荧光素酶报告基因实验结果亦显示,miR-433-3p 与 HOXA1 在 MGC-803 细胞中存在靶向关系,提示 miR-433-3p 能靶向 HOXA1 抑制胃癌 MGC-803 细胞的增殖、侵袭过程。

综上所述,过表达 miR-433-3p 能抑制胃癌 MGC-803 细胞的增殖、侵袭过程,其机制涉及对 HOXA1 的靶向作用,可作为胃癌治疗靶点,为减少治疗过程中的复发、转移情况提供依据。

参考文献

- [1] LIBÂNIO D, RODRIGUES JR, BENTO MJ, et al. Gastric cancer incidence and mortality trends 2007-2016 in three European countries[J]. Endoscopy, 2022, 54(7): 644-652.
- [2] PARK JC. Changing trends in gastric cancer incidence and mortality: the role of upper endoscopy in low-risk countries[J]. Endoscopy, 2022, 54(7): 661-662.
- [3] TAKEUCHI A, OJIMA T, KATSUDA M, et al. Venous Invasion Is a Risk Factor for Recurrence of pT1 Gastric Cancer with Lymph Node Metastasis[J]. J Gastrointest Surg, 2022, 26(4): 757-763.
- [4] ROMANO G, ACUNZO M, NANASINKAM P. microRNAs as Novel Therapeutics in Cancer[J]. Cancers, 2021, 13(7): 1526-1526.

(下接 66 页)

- oxidation promotes colorectal cancer cell metastasis by inhibiting anoikis [J]. *Oncogene*, 2018, 37(46): 6025–6040.
- [36] JEON SM, CHANDEL NS, HAY N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress [J]. *Nature*, 2012, 485(7400): 661–665.
- [37] CHENG X, GENG F, PAN M, et al. Targeting DGAT1 Ameliorates Glioblastoma by Increasing Fat Catabolism and Oxidative Stress [J]. *Cell Metabolism*, 2020, 32(2): 229–242.e8.
- [38] FUJIWARA N, NAKAGAWA H, ENOOKU K, et al. CPT2 downregulation adapts HCC to lipid-rich environment and promotes carcinogenesis via acylcarnitine accumulation in obesity [J]. *Gut*, 2018, 67(8): 1493–1504.
- [39] SU P, WANG Q, BI E, et al. Enhanced Lipid Accumulation and Metabolism Are Required for the Differentiation and Activation of Tumor-Associated Macrophages [J]. *Cancer Research*, 2020, 80(7): 1438–1450.
- [40] ZHANG C, YUE C, HERRMANN A, et al. STAT3 Activation-Induced Fatty Acid Oxidation in CD8+ T Effector Cells Is Critical for Obesity-Promoted Breast Tumor Growth [J]. *Cell Metabolism*, 2020, 31(1): 148–161.e5.
- [41] MOHAMMADPOUR H, MACDONALD CR, MCCARTHY PL, et al. β_2 -adrenergic receptor signaling regulates metabolic pathways critical to myeloid-derived suppressor cell function within the TME [J]. *Cell Reports*, 2021, 37(4): 109883.
- [42] YIN X, ZENG W, WU B, et al. PPAR α Inhibition Overcomes Tumor-Derived Exosomal Lipid-Induced Dendritic Cell Dysfunction [J]. *Cell Reports*, 2020, 33(3): 108278.
- [43] WANG J, WEN T, LI Z, et al. CD36 upregulates DEK transcription and promotes cell migration and invasion via GSK-3 β / β -catenin-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer [J]. *Aging*, 2020, 13(2): 1883–1897.
- [44] JIANG M, WU N, XU B, et al. Fatty acid-induced CD36 expression via O-GlcNAcylation drives gastric cancer metastasis [J]. *Theranostics*, 2019, 9(18): 5359–5373.
- [45] GAO Y, LI J, XI H, et al. Stearoyl-CoA-desaturase-1 regulates gastric cancer stem-like properties and promotes tumour metastasis via Hippo/YAP pathway [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(12): 1837–1847.
- [46] LI M, XIAN HC, TANG YJ, et al. Fatty acid oxidation: driver of lymph node metastasis [J]. *Cancer Cell International*, 2021, 21(1): 339.
- [47] SUN R, LIU Z, QIU B, et al. Annexin10 promotes extrahepatic cholangiocarcinoma metastasis by facilitating EMT via PLA2G4A/PGE2/STAT3 pathway [J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 142–155.
- [48] WANG D, FU L, SUN H, et al. Prostaglandin E2 Promotes Colorectal Cancer Stem Cell Expansion and Metastasis in Mice [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(7): 1884–1895.e4.
- [49] UBELLACKER JM, TASDOGAN A, RAMESH V, et al. Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis [J]. *Nature*, 2020, 585(7823): 113–118.
- [50] MA X, XIAO L, LIU L, et al. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral CD8+ T cell effector function and impairs their antitumor ability [J]. *Cell Metabolism*, 2021, 33(5): 1001–1012.e5.
- [51] KOBAYASHI T, LAM PY, JIANG H, et al. Increased lipid metabolism impairs NK cell function and mediates adaptation to the lymphoma environment [J]. *Blood*, 2020, 136(26): 3004–3017.
- [52] VITALE I, MANIC G, COUSSENS LM, et al. Macrophages and Metabolism in the Tumor Microenvironment [J]. *Cell Metabolism*, 2019, 30(1): 36–50.
- [53] JEONG S, JING K, KIM N, et al. Docosahexaenoic acid-induced apoptosis is mediated by activation of mitogen-activated protein kinases in human cancer cells [J]. *BMC cancer*, 2014, 14: 481.

(上接 61 页)

- [5] 马文彪, 石博, 夏蕾, 等. lncRNA SNHG14 通过靶向 miR-433-3p 调控甲状腺癌 SW579 细胞的恶性生物学行为 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(6): 534–540.
- [6] HONG W, YING H, LIN F, et al. lncRNA LINC00460 Silencing Represses EMT in Colon Cancer through Downregulation of ANXA2 via Upregulating miR-433-3p [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19(1): 1209–1218.
- [7] JIN M, ZHANG F, LI Q, et al. Circ_0011292 knockdown mitigates progression and drug resistance in PTX-resistant non-small-cell lung cancer cells by regulating miR-433-3p/CHEK1 axis [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(9): 1276–1288.
- [8] ZHONG W, BAO L, YUAN Y, et al. CircRASSF2 acts as a prognostic factor and promotes breast cancer progression by modulating miR-1205/HOXA1 axis [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 3014–3028.
- [9] LIU LJ, SUN XY, YANG CX, et al. MiR-10a-5p restrains the aggressive phenotypes of ovarian cancer cells by inhibiting HOXA1 [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(4): 276–285.
- [10] 杨欢, 彭建军. 胃癌免疫治疗研究进展 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(3): 268–278.
- [11] OGATA Y, HATTA W, OHARA Y, et al. Predictors of early and late mortality after the treatment for early gastric cancers [J]. *Dig Endosc*, 2022, 34(4): 816–825.
- [12] 林玲, 李政文, 韩峰, 等. 胃癌组织 miR-30b 和 HOXA1 的表达及与临床病理特征的关系 [J]. *河北医药*, 2019, 41(13): 2007–2011.
- [13] LI H, LI J, YANG T, et al. MicroRNA-433 represses proliferation and invasion of colon cancer cells by targeting homeobox A1 [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(2): 315–322.