



miR-223-3p通过靶向TGFBR3促进LncRNA ADAMTS9-AS2表达上调抑制肺癌细胞的增殖和迁移作用
陈平, 张鹤, 李少军

引用本文:

陈平,张鹤,李少军. miR-223-3p通过靶向TGFBR3促进LncRNA ADAMTS9-AS2表达上调抑制肺癌细胞的增殖和迁移作用[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(1): 18-22.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.01.004>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

淫羊藿通过miR-19a-3p对高糖高脂诱导的胰岛 β 细胞损伤的影响及机制研究

Effects of Epimedium herb through miR-19a-3p on islet β cells damage induced by high glucose and lipid and its mechanism

蚌埠医学院学报. 2020, 45(6): 725-730 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.06.007>

舒尼替尼调控miR-143对人肾癌细胞增殖、侵袭的影响

Effect of regulation of miR-143 by sunitinib on the proliferation and invasion of human renal carcinoma cells

蚌埠医学院学报. 2021, 46(5): 566-569 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.002>

lncRNA TUG1调控miRNA-145促进结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭

Effect of lncRNA TUG1 regulating miRNA-145 expression on the proliferation, migration and invasion of colon cancer cells

蚌埠医学院学报. 2020, 45(11): 1467-1471 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.11.004>

miR-503-5p对IL-1 β 诱导的血管内皮细胞增殖、迁移、凋亡和黏附的影响

Effects of miR-503-5p on the proliferation, migration, apoptosis and adhesion of vascular endothelial cells induced by IL-1 β

蚌埠医学院学报. 2021, 46(12): 1668-1672 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.006>

lncRNA EGOT靶向miR-320a对LPS诱导肺泡上皮细胞炎症反应和细胞凋亡的影响

Effect of lncRNA EGOT on LPS-induced inflammation and apoptosis of alveolar epithelial cells by targeting miR-320a

蚌埠医学院学报. 2021, 46(10): 1325-1330 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.001>

miR-223-3p 通过靶向 TGFBR3 促进 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达上调抑制肺癌细胞的增殖和迁移作用

陈平, 张鹤, 李少军

(解放军总医院第四医学中心 胸外科, 北京 100048)

[摘要] **目的:**探讨 miR-223-3p 通过靶向转化生长因子- β III 型受体 (TGFBR3) 促进长链非编码 RNA (LncRNA) ADAMTS9-AS2 表达上调抑制肺癌细胞增殖和迁移的作用及可能机制。**方法:**采用 RT-PCR 检测肺癌 H1299 细胞中 miR-223-3p 和 TGFBR3 mRNA 表达水平, Western blotting 检测 TGFBR3 的蛋白表达水平, RT-qPCR 检测 LncRNA ADAMTS9-AS2 的表达水平, CCK-8 检测细胞增殖能力, Transwell 细胞迁移实验和划痕实验检测细胞迁移能力。采用脂质体转染 miR-223-3p 模拟物 (过表达组)、抑制剂 (抑制组)、对照质粒 (对照组) 于 H1299 细胞中, 比较各组转染前后 miR-223-3p、TGFBR3、LncRNA ADAMTS9-AS2 表达水平、细胞增殖能力、细胞迁移能力。**结果:**与转染前比较, 过表达组转染后的 H1299 细胞中 miR-223-3p、LncRNA ADAMTS9-AS2 表达水平均升高 ($P < 0.05$), TGFBR3 蛋白和 mRNA 表达水平均降低 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 细胞增殖和迁移能力下降 ($P < 0.05$); 抑制组转染后的细胞中 miR-223-3p 和 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达水平均降低 ($P < 0.05$), TGFBR3 蛋白和 mRNA 表达水平均升高 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 细胞增殖和迁移能力均增加 ($P < 0.05$)。转染 72 h 后, TGFBR3 蛋白表达水平及 mRNA 的表达水平细胞增殖与迁移能力: 抑制组 > 观察组 > 过表达组 ($P < 0.01$)。3 组 miR-223-3p、LncRNA ADAMTS9-AS2 mRNA 表达水平逐渐降低, 抑制组 < 对照组 < 过表达组 ($P < 0.01$)。**结论:**miR-223-3p 抑制肺癌 H1299 细胞的增殖和迁移, 靶向下调 TGFBR3 和上调 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达可能为其作用机制。

[关键词] 肺肿瘤; miR-223-3p; 转化生长因子- β III 型受体; 长链非编码 RNA ADAMTS9-AS2; 增殖; 迁移

[中图法分类号] R 734.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.01.004

miR-223-3p promotes the up-regulation of LncRNA ADAMTS9-AS2 expression by targeting TGFBR3 to inhibit the proliferation and migration of lung cancer cells

CHEN Ping, ZHANG He, LI Shaojun

(Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, The Fourth Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of miR-223-3p on the up-regulation of long non-coding RNA (LncRNA) ADAMTS9-AS2 by targeting transforming growth factor- β type III receptor (TGFBR3) to inhibit the proliferation and migration of lung cancer cells.

Methods: The mRNA expression levels of miR-223-3p and TGFBR3 in lung cancer H1299 cells were detected by RT-PCR, the protein expression level of TGFBR3 was detected by Western blotting, the expression level of LncRNA ADAMTS9-AS2 was detected by RT-qPCR, the cell proliferation ability was detected by CCK-8, and the cell migration ability was detected by Transwell migration assay and scratch assay. MiR-223-3p mimic (overexpression group), inhibitor (inhibition group) and control plasmid (control group) were transfected into H1299 cells by liposome. The expression levels of miR-223-3p, TGFBR3, LncRNA ADAMTS9-AS2, cell proliferation and cell migration were compared between before and after transfection. **Results:** Compared with before transfection, the expression levels of miR-223-3p mRNA and LncRNA ADAMTS9-AS2 in H1299 cells after transfection in the overexpression group increased ($P < 0.05$), the expression levels of TGFBR3 protein and mRNA decreased ($P < 0.01$ and $P < 0.05$), and the cell proliferation and migration ability decreased ($P < 0.05$); the expression levels of miR-223-3p mRNA and LncRNA ADAMTS9-AS2 in the inhibition group decreased ($P < 0.05$), the expression levels of TGFBR3 protein and mRNA increased ($P < 0.01$ and $P < 0.05$), and the cell proliferation and migration ability increased ($P < 0.05$). After 72 h of transfection, the expression level of TGFBR3 protein and mRNA, and the cell proliferation and migration ability were as follows: inhibition group > observation group > overexpression group ($P < 0.01$). The expression levels of miR-223-3p and LncRNA ADAMTS9-AS2 mRNA gradually decreased, which were as follows: inhibition group < control group < overexpression group ($P < 0.01$). **Conclusions:** MiR-223-3p inhibits the proliferation and migration of lung cancer H1299 cells, the mechanism of which may involve the targeted down-regulation of TGFBR3 and up-regulation of LncRNA ADAMTS9-AS2 expression.

[收稿日期] 2021-03-11 [修回日期] 2022-02-05

[作者简介] 陈平 (1983-), 男, 医师。

[Key words] lung neoplasms; miR-223-3p; transforming growth factor- β type III receptor; long non-coding RNA ADAMTS9-AS2; proliferation; migration

肺癌是恶性程度较高的肿瘤疾病,其发病率近年来有所升高,虽然其相关治疗方法取得了较大进展,但 5 年生存率仍较低,部分研究中甚至仅为约 10%,预后情况仍不够理想^[1-2]。肺癌转移是影响其预后的重要因素^[3]。因此,明确肺癌增殖和转移机制,寻找有效措施抑制肺癌细胞增殖和迁移可能为改善肺癌疗效和预后的有效途径之一。miR-223-3p、长链非编码 RNA (LncRNA) ADAMTS9-AS2 均为抑癌基因,与多种癌症密切相关,且 miR-223-3p 可调控 LncRNA ADAMTS9-AS2、转化生长因子- β III 型受体(TGFBR3)影响癌症发展^[4-6]。本研究通过体外实验,探讨 miR-223-3p 通过靶向 TGFBR3 促进 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达上调抑制肺癌细胞增殖和迁移的作用及可能机制。

1 材料与方法

1 材料

人非小细胞肺癌(NSCLC)细胞株 H1299 购自中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所细胞库。RPMI 1640 培养基、DMEM 培养基、胎牛血清等购自美国 Hyclone 公司。RNA 提取试剂盒购自德国 Qiagen 公司。逆转录试剂盒购自美国 Promega 公司。RIPA 蛋白裂解液、空载体质粒、Lipofectamine™ 3000 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司。miR-223-3p 模拟物、抑制剂、siRAC1 以及 U6、 β -actin、miR-223-3p 和 TGFBR3 引物序列均由上海吉玛制药有限公司合成。细胞计数试剂盒 CCK-8、BCA 试剂盒购自碧云天生物科技公司。SYBR Premix EX Taq 和 PCR 试剂盒购自日本 Takara 公司。采用德国艾本德公司的 Centrifuge 5920R 离心机和微量移液器。采用山东青岛海尔集团有限公司的低温冰箱。采用美国 ABI 公司的 7900HT 型实时荧光定量 PCR 仪。采用北京六一仪器厂的电泳仪。采用日本 Olympus 公司的 SPOT INSIGHT GOLO 照相系统。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 细胞株 H1299 于 37 °C 水浴箱融化复苏,将复苏后的细胞株 H1299 于含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基和 37 °C、5% CO₂ 恒温箱培养,每 2 d 进行一次培养液更换。取对数生长期的第 2~5 代细胞进行实验。

1.2.2 RT-PCR 检测 H1299 细胞中 miR-223-3p 和

TGFBR3 mRNA 表达水平 取对数生长期 H1299 细胞,常规进行总 RNA 的提取和测定,根据试剂盒说明书进行逆转录,cDNA 于 -20 °C 低温冰箱中冷藏待测。各样本均设置 6 个复孔,miR-223-3p mRNA 表达水平检测采用 U6 为内参,TGFBR3 mRNA 表达水平检测采用 β -actin 为内参。各引物序列如下:U6,F 5'-GTG CTC GCT TCG GCA GCA CAT ATA C-3',R 5'-AAA AAT ATG GAA CGC TCA CGA ATT TG-3'; β -actin,F 5'-AAA GAC CTG TAC GCC AAC AC-3',R 5'-GTC ATA CTC CTG CTT GCT GAT-3';miR-223-3p,F 5'-GGG GTG TCA GTT TGT CAA-3',R 5'-TGC GTG TCG TGG AGT C-3';TGFBR3,F 5'-CCT AAG TGT GTG CCT CCT GA-3',R 5'-CAA TGC CCA TCA CGG TTA GG-3'。采用 20 μ L PCR 反应体系,TaqMan MicroRNA Assay (20 \times) 1 μ L、正义链引物 1 μ L、反义链引物 1 μ L、逆转录反应产物 1.33 μ L,TaqMan 2 \times Universal PCR Master Mix II 10 μ L,加 DEPC 水至 20 μ L。PCR 反应条件:90 °C 预变性 30 s、95 °C 变性 2 min、60 °C 退火 40 s、72 °C 延伸 60 s,共进行 40 个循环,其后 72 °C 延伸 10 min。PCR 反应产物进行琼脂凝胶电泳,采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算相对表达量。

1.2.3 Western blotting 检测 H1299 细胞中 TGFBR3 蛋白表达水平 取对数生长期 H1299 细胞,经 RIPA 蛋白裂解液冰上裂解,裂解液以 10 000 r/min 转速、3 cm 半径在 4 °C 离心 10 min,取上清进行后续检测。进行蛋白质定量后分装并加缓冲液,在 99 °C 加热 10 min 使蛋白变性,进行聚丙烯酰胺凝胶电泳和 PVDF 膜转膜,经脱脂奶粉封闭 60 min 后加入相应稀释抗体(1:1 000),并于 4 °C 恒温箱中孵育过夜。TBST 洗膜,加入稀释二抗(1:5 000),以 β -actin (1:5 000) 为内参,进行灰度值扫描并分析蛋白相对含量。

1.2.4 RT-qPCR 检测 H1299 细胞中 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达水平 取对数生长期 H1299 细胞,常规进行总 RNA 的提取和逆转录操作,cDNA 于 -20 °C 低温冰箱中冷藏待测。各样本均设置 6 个复孔,采用 U6 为内参,LncRNA ADAMTS9-AS2 引物序列:F 5'-TCT GTT GCC CAT TTC CTA CC-3',R 5'-CCC TTC CAT CCT GTC TAC TCT A-3'。U6 引物序列、PCR 反应条件同 1.2.2。

1.2.5 CCK-8 实验检测细胞增殖能力 取对数生

长期 H1299 细胞,调整为 1×10^5 个/毫升的单细胞悬液,将 100 μL 单细胞悬液接种于 96 孔板中, 37°C 、5% CO_2 恒温箱培养 72 h,每孔加 200 μL CCK-8 试剂溶液, 37°C 、5% CO_2 恒温箱培养 2 h,通过酶标仪在 450 nm 处测吸光度值,计算细胞增殖倍数。

1.2.6 细胞迁移能力检测 Transwell 细胞迁移实验:取对数生长期 H1299 细胞,0.25% 胰酶消化调整为 1×10^5 个/毫升单细胞悬液,将 200 μL 细胞悬液接种于 Transwell 上层小室,下层加入含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基, 37°C 、5% CO_2 恒温箱培养 24 h,棉签擦去上层细胞,采用 4% 多聚甲醛固定 15 min,滴加吉姆萨染液染色 10 min,蒸馏水洗后显微镜下随机选取 5 个视野进行观察和拍照,每个样本均设置 6 个复孔。划痕实验:取对数生长期 H1299 细胞接种在 24 孔板中,细胞密度达到 90% 时,采用 10 μL 枪尖垂直于底部划 5 条平行的直线,采用 PBS 缓冲液洗细胞碎片和悬浮的细胞,显微镜下观察拍照并计算划痕面积(面积 1)。添加无血清 DMEM 培养基 37°C 、5% CO_2 恒温箱培养 24 h,再次进行显微镜下观察拍照并计算划痕面积(面积 2),计算划痕闭合率,划痕闭合率 = (面积 1 - 面积 2)/面积 1 $\times 100\%$ 。

1.2.7 转染实验 脂质体转染 miR-223-3p 模拟物(过表达组)、抑制剂(抑制组)、对照质粒(对照组)于细胞株 H1299。取对数生长期 H1299 细胞,0.25% 胰酶消化调整为 1×10^5 个/毫升单细胞悬液,将 100 μL 单细胞悬液接种于 6 孔板, 37°C 、5% CO_2 恒温箱培养 24 h,确认细胞融合均达 80% 以上,进行转染实验。换为无血清 DMEM 培养基培养 1 h,根据 LipofectamineTM 3000 试剂盒说明书指导,将 miR-223-3p 模拟物、抑制剂、对照质粒转入相应组别 H1299 细胞中,转染 6 h 后更换为含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液, 37°C 、5% CO_2 恒温箱培养 48 h 后检测转染效率。转染 72 h 后,检测 H1299 细胞中 miR-223-3p、TGFBR3、LncRNA ADAMTS9-AS2 表达水平、细胞增殖能力、细胞迁移能力。

1.3 统计学方法

采用 t 检验、方差分析和 q 检验。

2 结果

2.1 3 组转染前后 TGFBR3 蛋白表达水平比较

与转染前比较,过表达组转染后的 H1299 细胞中 TGFBR3 蛋白表达水平明显降低($P < 0.01$);抑制组转染后的 H1299 细胞中 TGFBR3 蛋白表达水

平明显升高($P < 0.01$)。转染 72 h 后,过表达组、对照组、抑制组 H1299 细胞中 TGFBR3 蛋白表达水平:抑制组 > 对照组 > 过表达组($P < 0.01$)(见图 1 ~ 2、表 1)。

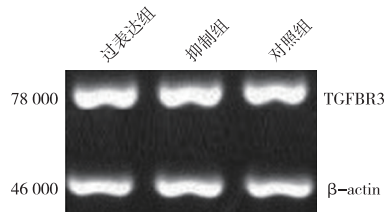


图1 转染前H1299细胞中TGFBR3蛋白表达水平

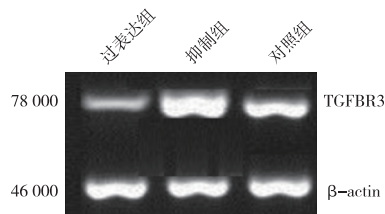


图2 转染后H1299细胞中TGFBR3蛋白表达水平

表 1 3 组转染前后 TGFBR3 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	转染前	转染后	t	P
过表达组	6	0.96 ± 0.06	$0.32 \pm 0.04^{* \#}$	21.74	< 0.01
抑制组	6	0.97 ± 0.05	$1.68 \pm 0.22^*$	7.71	< 0.01
对照组	6	0.96 ± 0.08	0.98 ± 0.07	0.46	> 0.05
F	—	0.05	151.65	—	—
P	—	> 0.05	< 0.01	—	—
$MS_{组内}$	—	0.004	0.018	—	—

q 检验:与对照组比较 * $P < 0.05$;与抑制组比较# $P < 0.05$

2.2 3 组转染前后 LncRNA ADAMTS9-AS2、miR-223-3p 和 TGFBR3 mRNA 表达水平比较

与转染前比较,过表达组转染后的 H1299 细胞中 miR-223-3p 和 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达水平均升高($P < 0.05$),TGFBR3 mRNA 表达水平降低($P < 0.05$);抑制组转染后的 H1299 细胞中 miR-223-3p 和 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达水平均降低($P < 0.05$),TGFBR3 mRNA 表达水平升高($P < 0.05$)。转染 72 h 后,H1299 细胞中 miR-223-3p、LncRNA ADAMTS9-AS2 mRNA 表达水平:抑制组 > 对照组 > 过表达组($P < 0.01$),TGFBR3 mRNA 表达水平:抑制组 > 对照组 > 过表达组($P < 0.01$)(见表 2)。

2.3 3 组细胞增殖和迁移能力比较

与转染前比较,过表达组转染后的 H1299 细胞增殖和迁移能力下降($P < 0.05$);抑制组转染后的 H1299 细胞增殖和迁移能力增加($P < 0.05$)。转染

72 h 后,过表达组、对照组、抑制组 H1299 细胞增殖和迁移能力逐渐升高($P < 0.01$)(见表 3)。

表 2 3 组转染前后 LncRNA ADAMTS9-AS2、miR-223-3p 和 TGFBR3 mRNA 相对表达量比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	LncRNA ADAMTS9-AS	miR-223-3p	TGFBR3 mRNA
转染前				
过表达组	6	0.96 ± 0.06	0.56 ± 0.12	0.92 ± 0.06
抑制组	6	0.97 ± 0.05	0.55 ± 0.14	0.95 ± 0.04
对照组	6	0.96 ± 0.08	0.58 ± 0.11	0.93 ± 0.07
F	—	0.05	0.09	0.24
P	—	>0.05	>0.05	>0.05
MS _{组内}	—	0.004	0.015	0.003
转染后				
过表达组	6	1.68 ± 0.09 **▲	1.48 ± 0.18 **▲	0.24 ± 0.04 **▲
抑制组	6	0.32 ± 0.05 *▲	0.16 ± 0.05 *▲	1.26 ± 0.15 *▲
对照组	6	0.98 ± 0.07	0.55 ± 0.13	0.91 ± 0.06
F	—	537.14	154.596	168.556
P	—	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	0.005	0.018	0.009

q 检验:与对照组比较 * $P < 0.05$;与抑制组比较# $P < 0.05$ 。组内配对 t 检验;▲ $P < 0.05$

表 3 3 组细胞增殖和迁移能力比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	细胞增殖 倍数/倍	侵袭 细胞数/个	细胞划痕 闭合率/%
转染前				
过表达组	6	1.88 ± 0.15	125.65 ± 24.11	76.35 ± 5.96
抑制组	6	1.91 ± 0.16	128.78 ± 21.17	75.44 ± 6.78
对照组	6	1.89 ± 0.19	122.96 ± 20.95	76.75 ± 6.65
F	—	0.06	0.10	0.07
P	—	>0.05	>0.05	>0.05
MS _{组内}	—	0.028	489.377	41.894
转染后				
过表达组	6	1.02 ± 0.08 **▲	43.22 ± 8.69 **▲	25.18 ± 3.44 **▲
抑制组	6	3.86 ± 0.33 *▲	155.75 ± 23.06 *▲	87.95 ± 4.55 *▲
对照组	6	1.92 ± 0.18	120.78 ± 18.44	76.59 ± 3.96
F	—	253.16	63.04	418.15
P	—	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	0.050	315.684	16.055

q 检验:与对照组比较 * $P < 0.05$;与抑制组比较# $P < 0.05$ 。组内配对 t 检验;▲ $P < 0.05$

3 讨论

肺癌为全球范围内高发的高死亡率恶性肿瘤疾病,其中有 85% 为 NSCLC,相对于其他类型的肺癌,NSCLC 具有更强的化疗耐受和侵袭迁移能力,其治疗困难,迁移率高,病人的预后情况较差^[7-10]。细

胞增殖异常和凋亡被抑制为恶性肿瘤细胞无限增殖以及肿瘤进展的重要原因^[11-12]。因此,有效抑制肺癌尤其是 NSCLC 细胞的增殖及其侵袭迁移为改善肺癌病情和预后的重要途径,也是目前亟待解决的医疗难题。肺癌的发生发展涉及多个病理生理过程和相关基因,而通过相关基因分析和研究,明确肺癌增殖和迁移机制,从而指导临床采取有效措施进行抑制肺癌细胞增殖和迁移为改善肺癌疗效和预后的有效途径之一。

近年来,miRNA 相关研究不断深入,不同 miRNA 在癌症疾病中有不同作用,有些为致癌因子而有些为抑癌因子,多数与恶性肿瘤进展密切相关^[13-14]。miR-223-3p 是抑癌因子,在肿瘤细胞中常呈现低表达,是细胞周期和凋亡密切相关的 miRNA,与多种癌细胞的增殖和凋亡密切相关,且有研究表明其可影响癌细胞迁移从而影响肿瘤进展^[15-17]。LncRNA ADAMTS9-AS2 亦是抑癌基因,其参与多种类型肿瘤细胞的生物进程,LncRNA ADAMTS9-AS2 在肺癌组织中的表达亦较低,且可通过 miR-223-3p 及其靶基因作用影响癌细胞的增殖、凋亡以及迁移^[18-20]。TGFBR3 为 miR-223-3p 作用靶基因,miR-223-3p 可在转录水平抑制 TGFBR3 而发挥其在肿瘤疾病中的作用^[5,21-24]。因此,miR-223-3p、LncRNA ADAMTS9-AS2、TGFBR3 均可能影响肺癌增殖和迁移,但目前相关研究仍较少。本研究通过脂质体转染 miR-223-3p 模拟物(过表达组)、抑制剂(抑制组)、对照质粒(对照组)于 NSCLC 细胞株 H1299,探讨 miR-223-3p 通过靶向 TGFBR3 促进 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达上调在肺癌细胞的增殖和迁移中的发挥抑制作用的可能性,旨在为肺癌细胞的增殖和迁移的靶向干预和有效治疗从而改善肺癌疗效和预后提供依据。

本研究结果显示,过表达组转染后的 H1299 细胞中 miR-223-3p 和 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达水平升高而 TGFBR3 蛋白表达水平明显降低,抑制组转染后的 H1299 细胞中 miR-223-3p 和 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达水平降低而 TGFBR3 蛋白表达水平明显升高性,提示 miR-223-3p 可能调节肺癌细胞中 TGFBR3 和 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达,结合 LIU 等^[5] 研究中肺癌中 miR-223-3p 直接与 TGFBR3、LncRNA ADAMTS9-AS2 结合以及 miR-223-3p 通过靶向 TGFBR3 促进肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,推测 miR-223-3p 可能通过靶向 TGFBR3、促进 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达影响肺癌发生发

展。本研究中过表达组转染后 H1299 细胞的细胞增殖倍数、侵袭细胞数及细胞划痕闭合率降低,而抑制组转染后的 H1299 细胞的细胞增殖倍数、侵袭细胞数及细胞划痕闭合率升高,过表达 miR-223-3p 可抑制肺癌细胞增殖和迁移能力,而 miR-223-3p 抑制则导致 H1299 细胞增殖和迁移能力增强,提示 miR-223-3p 可能为肺癌治疗靶基因,miR-223-3p 可通过靶向 TGFBR3、促进 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达等途径抑制肺癌增殖和迁移,上调 miR-223-3p 和 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达及下调 TGFBR3 表达可能为肺癌治疗的有效途径之一,通过 miR-223-3p 靶向干预可能有效抑制肺癌的增殖和迁移,抑制肺癌病情进展,改善疗效和预后,但仍需进一步实验和临床研究证实。

综上所述,miR-223-3p 对 H1299 细胞的增殖和迁移均具有抑制作用,其机制可能为 miR-223-3p 靶向下调 TGFBR3 和上调 LncRNA ADAMTS9-AS2 表达从而抑制肺癌细胞增殖和迁移。

[参 考 文 献]

- [1] HAN J, ZHAO G, MA X, *et al.* CircRNA circ-BANP-mediated miR-503/LARP1 signaling contributes to lung cancer progression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2429.
- [2] 王霞,姜润学,王会志. B 细胞易位基因 1 在非小细胞肺癌中的表达及与预后的关系[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(12): 1695.
- [3] 李娜,姚丽. CTC 检测在预测肺癌复发转移及病人预后中的意义[J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48(5): 490.
- [4] ACHA-SAGREDO A, UKO B, PANTAZI P, *et al.* Long non-coding RNA dysregulation is a frequent event in non-small cell lung carcinoma pathogenesis [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(7): 1050.
- [5] LIU C, YANG Z, DENG Z, *et al.* Upregulated lncRNA ADAMTS9-AS2 suppresses progression of lung cancer through inhibition of miR-223-3p and promotion of TGFBR3 [J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(6): 536.
- [6] XIE L, YAO Z, ZHANG Y, *et al.* Deep RNA sequencing reveals the dynamic regulation of miRNA, lncRNAs, and mRNAs in osteosarcoma tumorigenesis and pulmonary metastasis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 772.
- [7] 周发忱,舒鑫,周欣. 长链非编码 RNA lnc-ZNF37A-2 对肺癌细胞迁移和侵袭能力的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(7): 619.
- [8] HOLT GE, DAFTARIAN P. Non-small-cell lung cancer homing peptide-labeled dendrimers selectively transfect lung cancer cells [J]. *Immunotherapy*, 2018, 10(16): 1349.
- [9] STAPPENBECK F, WANG F, TANG LY, *et al.* Inhibition of non-small cell lung cancer cells by Oxy210, an oxysterol-derivative

that antagonizes TGF β and Hedgehog signaling [J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1297.

- [10] 韩京军,张艳炜,张磊,等. 微小 RNAs 对肺癌细胞系侵袭、迁移及凋亡的影响[J]. *解剖学报*, 2020, 51(3): 392.
- [11] SONG JM, IM J, NHO RS, *et al.* Hyaluronan-CD44/RHAMM interaction-dependent cell proliferation and survival in lung cancer cells [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(3): 321.
- [12] AMRI J, MOLAE N, KARAMI H. Up-regulation of MiRNA-125a-5p inhibits cell proliferation and increases EGFR-TKI induced apoptosis in lung cancer cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(11): 3361.
- [13] PRATEDRAT P, CHUAYPEN N, NIMSAMER P, *et al.* Diagnostic and prognostic roles of circulating miRNA-223-3p in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0232211.
- [14] 戚欣,王会子,陈旭东,等. miR-223-3p 通过靶向 RAC1 调控肝细胞癌 SMMC-7721 细胞的增殖和凋亡 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(6): 664.
- [15] 冯坤丽,罗朋,王保龙. miR-223-3p 对肺鳞癌细胞顺铂敏感性的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(5): 687.
- [16] MA YL, WANG CY, GUAN YJ, *et al.* Long noncoding RNA ROR promotes proliferation and invasion of colorectal cancer by inhibiting tumor suppressor gene NF2 through interacting with miR-223-3p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5): 2401.
- [17] 何卫华,李军英,吉艳梅. 微 RNA-223-3p 通过下调 FAM98A 对宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响和机制 [J]. *中华生物医学工程杂志*, 2019, 25(5): 578.
- [18] SHI YF, LU H, WANG HB. Downregulated lncRNA ADAMTS9-AS2 in breast cancer enhances tamoxifen resistance by activating microRNA-130a-5p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4): 1563.
- [19] 卜小云,秦昂,罗智,等. LncRNA ADAMTS9-AS2 表达上调抑制结直肠癌的增殖和转移 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(7): 741.
- [20] REN N, JIANG T, WANG C, *et al.* LncRNA ADAMTS9-AS2 inhibits gastric cancer (GC) development and sensitizes chemoresistant GC cells to cisplatin by regulating miR-223-3p/NLRP3 axis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(11): 11025.
- [21] 蒋谢芳,刘仍允,雷哲,等. 非小细胞肺癌细胞株 TGFBR3 基因缺陷表达及其分子机制研究 [J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(5): 451.
- [22] 张森,孙妮弋,谷元婧,等. 二乙基亚硝胺诱导的肝癌小鼠 TGF- β III 型受体的表达 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, (7): 91.
- [23] 刘晓龙,单玉喜,薛波新,等. 转化生长因子- β III 型受体在膀胱癌中的表达及临床意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2011, 28(12): 2095.
- [24] ZHANG J, JIANG M, QIAN L, *et al.* The STAT3-miR-223-TGFBR3/HMGCS1 axis modulates the progression of cervical carcinoma [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(9): 2313.