

· 论 著 ·

## miR-212 在老年前列腺癌患者中的表达及其对癌细胞增殖、侵袭、转移的影响机制研究\*

郑博<sup>1</sup>, 刘欣<sup>2</sup>, 邬宇龙<sup>1</sup>, 陈进渠<sup>1</sup>, 许丽明<sup>1△</sup>

1. 厦门市第五医院泌尿外科, 福建厦门 361000; 2. 厦门医学院附属第二医院放射影像科, 福建厦门 361000

**摘要:**目的 探讨 miR-212 在老年前列腺癌患者中的表达及其对癌细胞增殖、侵袭、转移的影响机制。方法 选择 2017 年 10 月至 2019 年 10 月于厦门市第五医院行手术确诊的前列腺癌患者 60 例, 经病理档案室收集其癌组织标本及配对癌旁正常组织标本, 采用实时荧光定量 PCR 检测前列腺组织 miR-212 的相对表达水平。将购自上海北诺生物科技有限公司的前列腺癌 PC-3 细胞 24 株随机分为空白组(不作任何处理)、对照组(转染空白 miR-212 对照)、miR-212 组(转染 miR-212 mimics), 每组各 8 株; 检测并比较 3 组转染后前列腺癌细胞增殖率、侵袭能力和转移率; 采用荧光素酶报告实验验证 miR-212 下游靶基因。结果 miR-212 在前列腺癌组织中呈低表达, 在癌旁正常组织中呈高表达, 前列腺癌组织中的 miR-212 相对表达水平低于癌旁正常组织 ( $P < 0.05$ )。转染 miR-212 后, PC-3 细胞增殖、侵袭、转移均受到抑制。miR-212 组 PC-3 细胞增殖率、侵袭能力、转移率低于对照组、空白组 ( $P < 0.05$ ); 空白组和对照组比较, PC-3 细胞增殖率、侵袭能力、转移率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。miR-212 组与上皮-间质转化(EMT)-WT(野生型)共转染后细胞荧光活性显著低于对照组与 EMT-WT 共转染后细胞荧光活性 ( $P < 0.05$ ); 空白组与对照组比较, 与 EMT-WT 共转染后细胞荧光活性差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。空白组、对照组、miR-212 组与 EMT-MUT(突变型)共转染后细胞荧光活性比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 miR-212 在前列腺癌组织中呈低表达, 上调 miR-212 的相对表达水平可抑制前列腺癌细胞增殖、侵袭、转移能力, 其作用与 EMT 密切相关。

**关键词:** miR-212; 前列腺癌; 老年; 增殖; 侵袭; 转移

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.014

**中图法分类号:** R737.25

**文章编号:** 1673-4130(2021)03-0312-05

**文献标志码:** A

### Expression of miR-212 in elderly patients with prostate cancer and its effect on proliferation, invasion and metastasis of cancer cells\*

ZHENG Bo<sup>1</sup>, LIU Xin<sup>2</sup>, WU Yulong<sup>1</sup>, CHEN Jinqiu<sup>1</sup>, XU Liming<sup>1△</sup>

1. Department of Urology, the Fifth Hospital of Xiamen City, Xiamen, Fujian 361000, China;

2. Department of Radiology, Second Affiliated Hospital of Xiamen Medical College, Xiamen, Fujian 361000, China

**Abstract: Objective** To investigate the expression of miR-212 in elderly patients with prostate cancer and its effect on the proliferation, invasion and metastasis of cancer cells. **Methods** Sixty patients with prostate cancer diagnosed by surgery in Xiamen Fifth Hospital from October 2017 to October 2019 were selected. The cancer tissue samples and matched adjacent normal tissues were collected by pathological archives. The relative expression level of miR-212 in prostate tissue was detected by real-time fluorescent quantitative PCR. Twenty-four prostate cancer PC-3 cell lines purchased from Shanghai Beinuo Biotechnology Co., Ltd. were randomly divided into blank group (without any treatment), control group (transfected with blank miR-212 control) and miR-212 group (transfected with miR-212 mimics), with 8 strains in each group; the proliferation rate, ability and metastasis rate of prostate cancer cells were detected, and the downstream target gene of miR-212 was verified by luciferase reporter assay. **Results** The expression of miR-212 was low in prostate cancer tissues and high in adjacent normal tissues; the relative expression level of miR-212 in prostate cancer tissues was lower than that in adjacent normal tissues ( $P < 0.05$ ). After transfection of miR-212, the proliferation, in-

\* 基金项目: 厦门市医疗卫生指导性项目(3502Z20199149)。

作者简介: 郑博, 男, 医师, 主要从事泌尿系肿瘤早筛研究。△ 通信作者, E-mail: fjzzxlm@sohu.cn。

本文引用格式: 郑博, 刘欣, 邬宇龙, 等 miR-212 在老年前列腺癌患者中的表达及其对癌细胞增殖、侵袭、转移的影响机制研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 312-316.

vasion and metastasis of PC-3 cells were inhibited. The proliferation rate, invasion ability and metastasis rate of PC-3 cells in miR-212 group were lower than those in control group and blank group ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference between blank group and control group ( $P > 0.05$ ). The fluorescence activity of miR-212 group and EMT-WT (wild type) Co transfected cells was significantly lower than that of control group and EMT-WT ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between blank group and control group ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in fluorescence activity among blank group, control group, miR-212 group and EMT-MUT (mutant type) Co transfected cells ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The expression of miR-212 is low in prostate cancer lines. Up-regulating the relative expression level of miR-212 can inhibit the proliferation, invasion and metastasis of prostate cancer cells, and its effect is closely related to EMT.

**Key words:** miR-212; prostate; elderly; proliferation; invasion; metastasis

前列腺癌是男性最常见的高异质性肿瘤,随着肿瘤细胞的增殖和浸润易发生骨转移。据报道,约 70% 前列腺癌患者可发生骨转移<sup>[1]</sup>。该病的高异质性给临床治疗带来巨大挑战,对患者短期生存率有较大影响。学者根据其异质性确定了前列腺癌患者不同基因组变化及其介导的不同信号通路,许多因子在上皮-间质转化(EMT)过程中发现其表达、分布及功能的改变,多为转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )、Snail、catenin、基质金属蛋白酶(MMP)等<sup>[2-3]</sup>。最新研究显示,EMT 通路参与细胞增殖、侵袭、转移等多种细胞行为学过程<sup>[4]</sup>,且前列腺癌细胞不表达 Snail、catenin 等情况下仍能发生 EMT,提示在前列腺癌复杂的生物学行为中可能存在其他更为特异性的调控机制。微小 RNA (miRNA) 是一类内源性非编码单链的高度保守 RNA,为转录后调控因子,其与多种恶性肿瘤发生和发展的关系已有较多报道<sup>[5-6]</sup>。miR-212 是近年发现的 miRNA 家族中的一个重要分子,具有较强特异度和灵敏度,考虑可能通过介导 EMT 信号通路参与前列腺癌生物学行为。本文主要探讨 miR-212 在老年前列腺癌患者中的表达及其对癌细胞增殖、侵袭、转移的影响机制,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 组织标本、细胞株** 经病理档案室收集 2017 年 10 月至 2019 年 10 月于厦门市第五医院行手术确诊的前列腺癌患者 60 例的癌组织标本及配对癌旁正常组织标本为材料,术中组织液氨冷冻后放入  $-80^{\circ}\text{C}$  保存;24 株人前列腺癌 PC-3 细胞购自上海北诺生物科技有限公司,研究获得厦门市第五医院医学伦理会批准,实验符合癌细胞处理和使用相关规定。

**1.1.2 重组慢病毒转染细胞** 接种对数生长期的 PC-3 细胞,加 DMEM 培养液(上海辅泽商贸有限公司;含 10% 胎牛血清,购自郑州九龙生物制品),置于 WJ-3-160T 型  $\text{CO}_2$  培养箱(上海新诺仪器设备有限公司)中培养;待细胞融合度达到 70%~80%,换无血清的培养基同步化 24 h,按照 Lipofectamine 2000 转染

说明书(上海恒斐生物科技有限公司)进行转染;将 24 株人前列腺癌 PC-3 细胞分为空白组(不作任何处理)、对照组(转染空白 miR-212 对照)、miR-212 组(转染 miR-212 mimics),每组各 8 株,转染 72 h 后观察转染效果。

### 1.2 方法

**1.2.1 miR-212 相对表达水平检测** PBS(Solarbio)冲洗癌细胞和癌旁正常细胞,RIPA 蛋白裂解液(北京普利莱基因有限公司)裂解后取上清液,BCA 试剂盒(武汉博士德生物科技有限公司)测定蛋白质水平;依次上样、电泳、转膜、封闭、漂洗,加 miR-212 一抗(1:500)、GAPDH 一抗(1:2 000), $4^{\circ}\text{C}$  冰箱过夜;漂洗后加二抗, $25^{\circ}\text{C}$  摇床 1 h;漂洗后用 ECL 发光试剂盒(上海联迈生物工程有限公司)曝光、显影。

**1.2.2 细胞增殖率检测** 接种对数生长期 PC-3 细胞制成单细胞悬液,细胞贴壁后加  $10\ \mu\text{L}$  CCK-8 溶液,培养 180 min; BIOBASE-EL10B 酶标仪测定吸光度(A)值,细胞增殖率(%) =  $(A_{\text{研究组细胞}} / A_{\text{空白组细胞}}) \times 100\%$ 。计算转染后 12、24、36、48 h 的细胞增殖率。

**1.2.3 细胞侵袭能力检测** Transwell 小室上室中加  $5 \times 10^5 / \text{L}$  的 PC-3 细胞和  $60\ \mu\text{L}$  基质胶,下室中加  $600\ \mu\text{L}$  含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液,培养 24 h;取下室液体,4% 多聚甲醛溶液(南京森贝伽生物科技有限公司)固定 15 min,HE 染色试剂盒染色 30 min,观察并计算穿过小室膜的平均细胞数,以此表示细胞侵袭能力。

**1.2.4 细胞转移率检测** PC-3 细胞中加 0.25% 胰蛋白酶(广州达晖生物技术股份有限公司)调整细胞浓度至  $2 \times 10^5 / \text{L}$ ,接种并待细胞融合度达 80% 后,用枪头沿着与皿底垂直方向划痕;PBS 缓冲液洗涤 3 次,加入无血清培养基,培养 24 h,观察细胞迁移轨迹。

**1.2.5 双荧光素酶报告实验** 参照生物信息预测网站预测 miR-212 和 EMT 结合片段,将扩增的 EMT3'-UTR 序列插入到含有 miR-212 质粒的位点中,构建 EMT3'-UTR 荧光素酶报告载体 EMT-WT

(野生型)及突变载体 EMT-MUT(突变型);与空白组、对照组、miR-212 组共转染至 PC-3 细胞, Dual-Luciferase 报告基因试剂盒检测细胞荧光活性, 分析 miR-212 与 EMT 结合的关系。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS21.0 软件进行统计分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料以率表示, 计量资料根据不同样本和比较模式分别采用配对 *t* 检验、单因素方差分析、SNK-*q* 检验等,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 前列腺癌组织和癌旁正常组织 miR-212 表达情况比较** miR-212 在前列腺癌组织中呈低表达, 在癌旁正常组织中呈高表达, 见图 1。前列腺癌组织和癌旁正常组织中 miR-212 的相对表达水平分别为  $1.78 \pm 0.25$ 、 $3.38 \pm 0.41$ , 前列腺癌组织中 miR-212

的相对表达水平低于癌旁正常组织, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

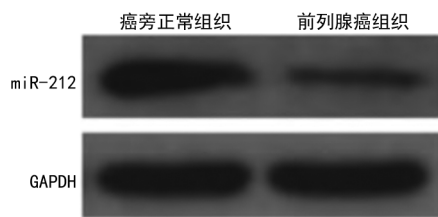


图 1 前列腺癌组织和癌旁正常组织中 miR-212 表达图(Western blot 法)

**2.2 空白组、对照组和 miR-212 组 PC-3 细胞增殖率比较** 转染 miR-212 后, PC-3 细胞增殖受到抑制; 24、36、48 h 时, miR-212 组 PC-3 细胞增殖率低于对照组、空白组( $P < 0.05$ ), 空白组和对照组 PC-3 细胞增殖率比较差异无统计意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

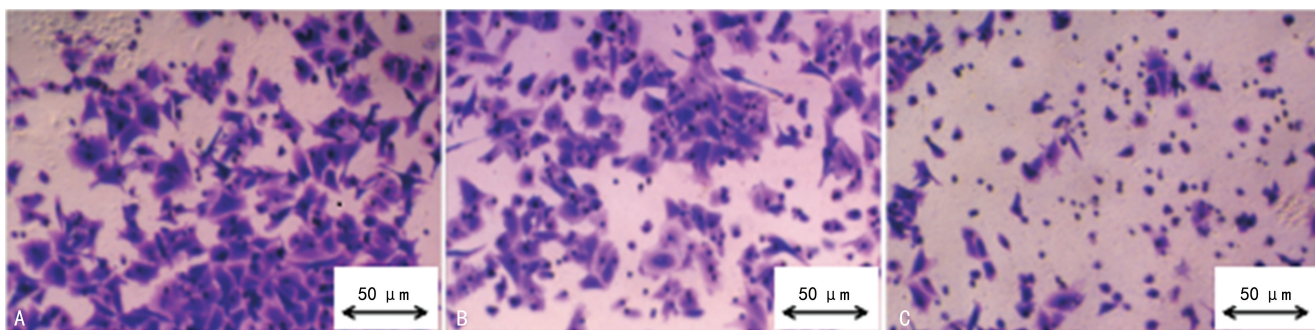
表 1 空白组、对照组和 miR-212 组 PC-3 细胞在不同时间的增殖率比较( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	n	12 h	24 h	36 h	48 h
空白组	8	85.45 ± 16.11	84.29 ± 16.30	84.31 ± 16.34	83.33 ± 16.30
对照组	8	85.32 ± 16.47	84.44 ± 16.39	84.58 ± 16.40	83.39 ± 16.32
miR-212 组	8	80.44 ± 16.03	77.66 ± 15.88 <sup>ab</sup>	72.25 ± 15.47 <sup>ab</sup>	64.41 ± 15.08 <sup>ab</sup>

注:与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与空白组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

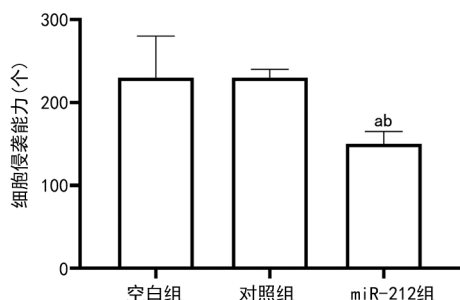
**2.3 空白组、对照组和 miR-212 组 PC-3 细胞侵袭能力比较** 空白组、对照组 PC-3 细胞向器官表面靠拢, 基底层可见较多伪足, 形成的癌巢较大; miR-212 组 PC-3 细胞较少, 不见伪足或仅有少量伪足, 未形成癌

巢, 见图 2。转染 miR-212 后, PC-3 细胞侵袭能力受到抑制; miR-212 组 PC-3 细胞侵袭能力低于对照组、空白组( $P < 0.05$ ); 空白组和对照组 PC-3 细胞侵袭能力比较, 差异无统计意义( $P > 0.05$ )。见图 3。



注: A 表示空白组, B 表示对照组, C 表示 miR-212 组。

图 2 空白组、对照组和 miR-212 组 PC-3 细胞侵袭能力图(Transwell 小室实验, ×100)



注:与空白组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

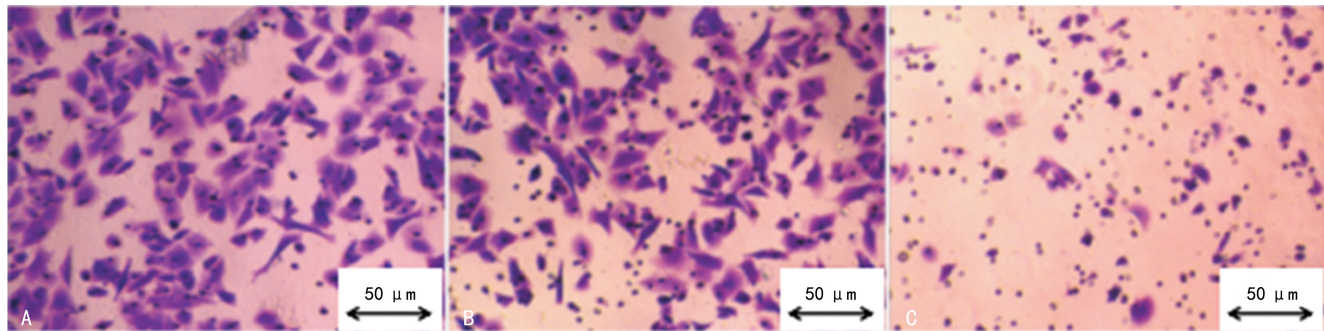
图 3 空白组、对照组和 miR-212 组 PC-3 细胞侵袭能力比较

**2.4 空白组、对照组和 miR-212 组 PC-3 细胞转移率比较** 空白组、miR-212 组 PC-3 细胞在划痕 48 h 后逐渐愈合, 划痕变小, miR-212 组 PC-3 细胞在划痕 48 h 后未发生愈合, 划痕甚至变大, 见图 4。转染 miR-212 后, PC-3 细胞转移能力受到抑制; miR-212 组 PC-3 细胞转移率低于对照组、空白组( $P < 0.05$ ); 空白组和对照组 PC-3 细胞转移率比较, 差异无统计意义( $P > 0.05$ ), 见图 5。

**2.5 miR-212 和 EMT 转染后荧光素酶活性分析** miR-212 与 EMT-WT 共转染后细胞荧光活性显著低于对照组与 EMT-WT 共转染后细胞荧光活性( $P <$

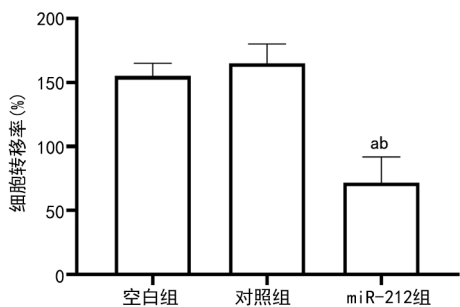
0.05); 空白组与对照组比较, 与 EMT-WT 共转染后细胞荧光活性差异无统计意义 ( $P > 0.05$ )。空白组、

对照组、miR-212 组与 EMT-MUT 共转染后细胞荧光活性差异无统计意义 ( $P > 0.05$ )。见图 6。



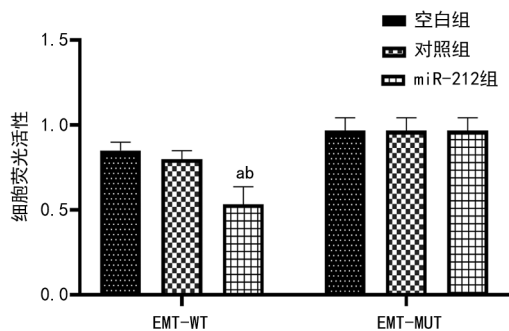
注: A 表示空白组, B 表示对照组, C 表示 miR-212 组。

图 4 空白组、对照组和 miR-212 组 PC-3 细胞转移能力图(划痕实验,  $\times 100$ )



注: 与空白组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

图 5 空白组、对照组和 miR-212 组 PC-3 细胞转移率比较



注: 与空白组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

图 6 miR-212 和 EMT 转染后细胞荧光活性比较

### 3 讨论

前列腺癌发生骨转移后可表现为骨骼疼痛、病理性骨折、瘫痪、行为能力降低、骨髓抑制性贫血等, 直接影响患者预后和生存质量。随着分子治疗的深入研究, 目前关于前列腺癌生物学行为、细胞基础、相关细胞因子及其与关键的细胞信号转导通路的报道较多, 最新研究认为, EMT 是促进前列腺癌增殖和转移的关键性因素<sup>[7-8]</sup>。且 EMT 过程中多种细胞因子发挥重要作用, 笔者认为筛选出其中特异性因子可为前列腺癌的防治提供新的治疗靶点。miR-212 自发现以来已被证实可参与多种肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移过程。DING 等<sup>[9]</sup> 研究显示, miR-212 在胰腺癌组织中低表达, 且低表达 miR-212 组侵袭能力更高。李

耀辉等<sup>[10]</sup> 研究指出, 高表达 miR-212 可促进膀胱癌细胞增殖、转移、侵袭过程。SHA 等<sup>[11]</sup> 的体外实验结果显示, miR-212 在肝癌细胞中低表达, 可调节肿瘤细胞与肿瘤微环境的相互作用。miR-212 在前列腺癌中低表达, 上调 miR-212 表达可抑制癌细胞血管浸润和淋巴结转移, 且预示着该病预后较好<sup>[12]</sup>。本文前列腺癌组织中 miR-212 呈低表达, 与上述研究一致。本文采用 CCK-8 法检测不同时间对前列腺癌 PC-3 细胞增殖的影响, 结果显示, 过表达 miR-212 可有效抑制癌细胞生长增殖, 提示 miR-212 在参与前列腺癌病理性进展中发挥抑癌作用。根据转染时间图发现, 过表达 miR-212 对前列腺癌细胞作用机制呈时间依赖性, 时间越长, 抑制效果越明显。汤利等<sup>[13]</sup> 的平板克隆实验结果显示, 转染 miR-212 细胞可明显降低单细胞克隆形成率, 达到有效抑制膀胱癌细胞增殖的作用。本文 Transwell 小室实验结果表明, 转染组穿过小室膜的细胞数更低, 细胞转移率也更低, 表明 miR-212 可有效降低前列腺癌细胞侵袭、转移能力, 证实 miR-212 是一种可在体内外调节肿瘤细胞侵袭和转移的调控因子。SHKURNIKOV 等<sup>[14]</sup> 研究发现, miR-212 能扩大其他众多癌基因转录, 其主要通过靶向调节特异性信号蛋白通路来抑制前列腺癌的侵袭能力。本文通过双荧光素酶报告实验结果显示, miR-212 组与 EMT-WT 共转染后的细胞荧光活性显著低于对照组与 EMT-WT 共转染后的细胞荧光活性, 结合国内外研究结果<sup>[15-16]</sup>, 提示 miR-212 可通过靶向调节 EMT 信号通路影响前列腺癌细胞的增殖、转移、侵袭能力。

miR-212 在前列腺癌组织中呈低表达, 过表达 miR-212 可通过靶向调节 EMT 信号通路抑制前列腺癌细胞的增殖、侵袭、转移能力, 有望成为前列腺癌的一种新的生物治疗靶点。但由于时间限制, 样本量小, 且前列腺癌进展受多种因素影响, 仍需设计更为严密的、多中心、大样本、双盲研究进一步分析相关生

## 物学行为机制。

## 参考文献

- [1] MAHENDRAN R, LIM H A, TAN J Y S, et al. Evaluation of a brief pilot psychoeducational support group intervention for family caregivers of cancer patients: a quasi-experimental mixed-methods study [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2017, 15(1):17-19.
- [2] 李小娟, 王骏, 李军, 等. 微小 RNA-488 靶向 6-磷酸果糖激酶-2/果糖双磷酸酶-2 同工酶 3 基因对前列腺癌细胞增殖与糖酵解的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(9):1535-1537.
- [3] LIANG G, FANG X, YANG Y, et al. Silencing of CEMIP suppresses Wnt/ $\beta$ -catenin/Snail signaling transduction and inhibits EMT program of colorectal cancer cells [J]. *Acta Histochemica*, 2018, 120(1):56-59.
- [4] YANG Y, ZHANG N, ZHU J, et al. Downregulated connexin32 promotes EMT through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway by targeting Snail expression in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(6):1977-1988.
- [5] 底旺, 冀宏, 李清怀. 微小 RNA-1243 在甲状腺乳头状癌组织的表达及其对人甲状腺癌细胞株 TPC-1 增殖和迁移的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(11):2125-2127.
- [6] BAGHERI A, KHORSHID H R K, MOWLA S J, et al. Altered miR-223 expression in sputum for diagnosis of non-small cell lung cancer [J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2017, 9(4):189-195.
- [7] FENG H T, LU J J, WANG Y T, et al. Osthole inhibited TGF  $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) by suppressing NF- $\kappa$ B mediated Snail activation in lung cancer A549 cells [J]. *Cell Adhesion Migration*, 2017, 11(5/6):464-475.
- [8] TITLER M G, VISOVATTI M A, SHUMAN C, et al. Effectiveness of implementing a dyadic psychoeducational

intervention for cancer patients and family caregivers [J]. *Supportive Care Cancer*, 2017, 25(11):3395-3406.

- [9] DING G, ZHOU L, SHEN T, et al. IFN- $\gamma$  induces the up-regulation of RFXAP via inhibition of miR-212-3p in pancreatic cancer cells; a novel mechanism for IFN- $\gamma$  response [J]. *Oncol Letters*, 2018, 15(3):3760-3765.
- [10] 李耀辉, 刘春来. miRNA-212 在膀胱癌中的表达及其上调对癌细胞增殖、迁移、侵袭的影响与机制 [J]. *山东医药*, 2018, 58(46):13-16.
- [11] SHA M, WANG B, XIAO L, et al. Expression of miR-212 and miR-132 in serum of patients with primary liver cancer and their targeted regulation of GP73 [J]. *J hepatol*, 2017, 25(12):920-926.
- [12] 廖高源, 骆华, 刘琛, 等. 干扰 miR-21 调控人前列腺癌细胞株 PC-3 增殖、迁移及侵袭的实验研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 6(13):1379-1383.
- [13] 汤利, 郭永连, 陈琳, 等. 长链非编码 RNA HOXA 末端转录本反义 RNA 在膀胱癌中的表达及其对膀胱癌细胞增殖、迁移与侵袭的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(4):682-684.
- [14] SHKURNIKOV M Y, MAKAROVA Y A, KNYAZEV E N, et al. Plasma level of hsa-miR-619-5p microRNA is associated with prostatic cancer dissemination beyond the capsule [J]. *Exp Bio Med*, 2017, 163(4):475-477.
- [15] 王晖, 徐雪莹, 张徐. miR-381 靶向 MAP3K2 抑制前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭 [J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2019, 28(3):208-215.
- [16] CAO M T, LIU H F, LIU Z G, et al. Curcumin downregulates the expression of Snail via suppressing Smad2 pathway to inhibit TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transitions in hepatoma cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(65):108498-108508.

(收稿日期:2020-05-01 修回日期:2020-09-03)

(上接第 311 页)

- [10] 孙海悦, 张策, 杨超, 等. 基于大数据方法的高血压脑出血转归预测 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(16):3884-3888.
- [11] PROKOPCHUK O, GRÜNWARD B, NITSCHKE U, et al. Elevated systemic levels of the matrix metalloproteinase inhibitor TIMP-1 correlate with clinical markers of cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer [J]. *Bmc Cancer*, 2018, 18(1):128-131.
- [12] GHOSHAL-GUPTA S, KUTIYANAWALLA A, LEE B R, et al. TIMP-1 downregulation modulates miR-125a-5p expression and triggers the apoptotic pathway [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10):8941-8956.
- [13] 王澄仪, 谢明, 焦婷, 等. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子

在炎症发生发展中的作用 [J]. *口腔生物医学*, 2018, 9(2):95-101.

- [14] AABERG-JESSEN C, SØRENSEN M D, MATOS A L S A, et al. Co-expression of TIMP-1 and its cell surface binding partner CD63 in glioblastomas [J]. *Bmc Cancer*, 2018, 18(1):270-273.
- [15] LIU Y, KONG J, XI Y M, et al. Effects of AAV2-mediated co-transfection of CTGF and TIMP1 genes on degenerative lumbar intervertebral discs in rhesus monkeys in vivo [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(4):1085-1096.

(收稿日期:2020-05-09 修回日期:2020-09-20)