

## miR-205-5p 抑制体外胃癌细胞系增殖、迁移和侵袭

杨屹立, 何学元, 潘新民, 马建勋\*

(甘肃省人民医院 普外科, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:**目的 探讨 miR-205-5p 靶向 RAS 致癌家族基因 2B(*RAP2B*)对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响。方法 RT-qPCR 和 Western blot 检测胃癌细胞 AGS、MGC803、MKN-28、SGC-7901 和正常胃黏膜细胞 GES-1 中 miR-205-5p 和 RAS 致癌家族基因 2B 的表达。分别构建过表达 miR-205-5p 和抑制 *RAP2B* 表达的 AGS 细胞株,采用 MTT 法检测细胞活力;Transwell 小室法检测细胞的迁移及侵袭能力;Western blot 检测 *RAP2B*、cyclin D1、MMP-2、MMP-9、GSK-3 $\beta$ 和  $\beta$ -catenin 蛋白的表达。采用双荧光素酶报告基因实验验证 miR-205-5p 对 *RAP2B* 的靶向作用。结果 与正常胃黏膜细胞相比,4 种胃癌细胞中 miR-205-5p 的表达显著降低,*RAP2B* 的表达显著升高( $P<0.05$ )。过表达 miR-205-5p 或抑制 *RAP2B* 表达均可显著抑制 AGS 细胞的增殖、迁移和侵袭,抑制 cyclin D1、MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达( $P<0.05$ )。miR-205-5p 可负性调控 *RAP2B* 的表达。结论 miR-205-5p 通过靶向 *RAP2B* 抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

**关键词:** miR-205-5p;*RAP2B*;胃癌;增殖;迁移

中图分类号:R735.2 文献标志码:A

## miR-205-5p inhibits the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cell lines

YANG Yi-li, HE Xue-yuan, PAN Xin-min, MA Jian-xun\*

(Department of General Surgery, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of miR-205-5p on the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by targeting at RAS oncogene family (*RAP2B*). **Methods** RT-qPCR and Western blot were used to detect the expression of miR-205-5p and *RAP2B* in gastric cancer cell lines AGS, MGC803, MKN-28, SGC-7901 and normal gastric mucosal cell line GES-1. Over expressing miR-205-5p, inhibition of *RAP2B*, cell viability was detected by MTT assay; cell migration and invasion ability were detected by Transwell method; The expression of *RAP2B*, cyclin D1, MMP-2, MMP-9 GSK-3 $\beta$  and  $\beta$ -catenin proteins were detected by Western blot. The dual luciferase reporter gene assay was used to verify the targeting of miR-205-5p to *RAP2B*. **Results** Compared with normal gastric mucosal cells, the expression of miR-205-5p was significantly decreased in four gastric cancer cell lines, and the expression of *RAP2B* was significantly increased ( $P<0.05$ ). The over-expression of miR-205-5p or inhibition of *RAP2B* inhibited the proliferation, migration and invasion of AGS cells and inhibited the expression of cyclin D1, MMP-2 and MMP-9 proteins ( $P<0.05$ ). miR-205-5p negatively regulated

收稿日期:2019-06-28 修回日期:2019-11-12

基金项目:甘肃省科技计划(18JR3RA330);甘肃省人民医院内科研基金(18GSSY4-44)

\*通信作者(corresponding author):majianxun68@sina.com

the expression of *RAP2B*. **Conclusions** miR-205-5p inhibits the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells *in vitro* by targeting at *RAP2B*.

**Key words:** miR-205-5p; *RAP2B*; gastric cancer; proliferation; migration

miRNA 是一类长度为 18~25 个核苷酸的内源性非编码小 RNA,其通过与靶基因 mRNA 的 3'-UTR 特异性结合,导致靶基因 mRNA 降解或抑制翻译过程进而下调靶基因的表达,参与对细胞增殖、分化、凋亡及肿瘤的发生和转移等生理病理过程的调控<sup>[1]</sup>。miR-205-5p 定位于 1 号染色体 q32.2 位置,已证实与鼻咽癌、结肠癌和肾上腺皮质癌等多种恶性肿瘤的增殖转移有关<sup>[2-4]</sup>。目前,尚未有 miR-205-5p 对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭影响的相关研究。*RAP2B* 在生物体内是一种癌基因,其在促进肿瘤细胞增殖和转移等生物学过程发挥重要作用<sup>[5]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与多种恶性肿瘤的发展和转移密切相关<sup>[6-7]</sup>。因此,推测 miR-205-5p 可能通过介导 *RAP2B* 表达调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,进而影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。本研究探讨了 miR-205-5p 和 *RAP2B* 对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭的影响,旨在为 miR-205-5p 作为胃癌的临床治疗靶点提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

胃癌细胞系 AGS、MGC803、MKN-28、SGC-7901 和正常胃黏膜细胞系 GES-1(ATCC);胎牛血清(杭州四季青公司);青链霉素双抗(HyClone 公司),DMEM 和 RPMI-1640 培养基(Gibco 公司);Lipofectamine™ 2000 相关转染试剂和 Trizol 试剂(Invitrogen 公司);MTT 试剂、DMSO 试剂和 Western blot 相关试剂(北京索莱宝公司);Transwell 小室和 Matrigel 基质胶(BD 公司);双荧光素酶报告基因检测试剂盒(Promega 公司);PCR 引物、miR-con、miR-205-5p、si-con、si-RAP2B、pcDNA、pcDNA-RAP2B、MUT-RAP2B 和 WT-RAP2B 的构建、测序(上海生工公司);*RAP2B*、cyclin D1、MMP-2 和 MMP-14 抗体(Abcam 公司); $\beta$ -actin、GSK-3 $\beta$  和  $\beta$ -catenin 抗体(Santa Cruz 公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞的培养、转染和分组:用 DMEM 培养基培养 GES-1 细胞,用 RPMI-1640 培养基分别培养 AGS、MGC803、MKN-28 和 SGC-7901 细胞,培养基内

均添加 1% 青链霉素双抗、10% 胎牛血清。培养条件:37 °C、5% CO<sub>2</sub>、湿度饱和。当细胞增殖至汇合度达到 80% 时,胰蛋白酶消化传代。细胞转染:利用 Lipofectamine™ 2000 将 miR-con、miR-205-5p 模拟物、si-con 和 si-RAP2B 分别转染至汇合度约为 50% 的 AGS,24~48 h 后进行后续实验。为进一步验证 miR-205-5p 是通过下调 *RAP2B* 表达来调控 AGS 细胞的增殖、迁移和侵袭的,在 AGS 细胞中同时转入 miR-205-5p 模拟物和 pcDNA-RAP2B,检测 AGS 细胞的增殖、迁移和侵袭能力变化。实验分组如下:对照组(正常培养的 AGS 细胞)、miR-con 组(转染 miR-con)、miR-205-5p 组(转染 miR-205-5p 模拟物)、si-con 组(转染 si-con)、si-RAP2B 组(转染 si-RAP2B)、miR-205-5p + pcDNA 组(miR-205-5p 和 pcDNA 共转染)和 miR-205-5p + pcDNA-RAP2B 组(miR-205-5p 和 pcDNA-RAP2B 共转染)。

1.2.2 RT-qPCR 检测 miR-205-5p 和 *RAP2B* mRNA 的表达:利用 Trizol 试剂分别提取正常胃黏膜细胞 GES-1、胃癌细胞 MGC803、MKN-28、SGC-7901 和各组 AGS 细胞的总 RNA,并检测其浓度和纯度。利用反转录酶将其反转录为 cDNA,并以 cDNA 为模板进行 qRT-PCR 扩增。用 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 法计算 miR-205-5p 和 *RAP2B* mRNA 的相对表达量,分别以 U6 和  $\beta$ -actin 为内参。引物序列如下:miR-205-5p-F: 5'-TCCTT CATTCCACCGAGTCTG-3', miR-205-5p-R: 5'-GCC AGCACAGAATTAATACGAC-3'; U6-F: 5'-ATTGGA ACCGATACAGAGAAGATT-3', U6-R: 5'-GGAACGCTT CACGAATTTG-3'; *RAP2B*-F: 5'-GACGTCGGCCAA AAACAAA-3', *RAP2B*-R: 5'-CGCAGCATCTCGGCA AAT-3';  $\beta$ -actin-F: 5'-TATGCTCTCCCTCAGCCA-3';  $\beta$ -actin-R: 5'-TTTACGGATGTCAACGTCACAC-3'。

1.2.3 双荧光素酶报告基因的检测:利用生物信息软件预测 miR-205-5p 的靶基因。发现 miR-205-5p 与 WT-3'UTR-RAP2B 能够特异性结合,猜测 *RAP2B* 是 miR-205-5p 的靶基因,并利用双荧光素酶报告基因检测进行验证。构建野生型 WT-RAP2B 和突变型 MUT-RAP2B 的 *RAP2B*-3'UTR 荧光素酶报告基

因载体,利用 Lipofectamine™ 2000 将 miR-205-5p 模拟物和 miR-con 分别与 WT-RAP2B 和 MUT-RAP2B 共转染 AGS 细胞,将各组细胞置于 CO<sub>2</sub> 培养箱培养 48 h 后,利用双荧光素酶报告基因检测试剂盒对各组 AGS 细胞的荧光素酶活性进行测定。

1.2.4 MTT 法检测细胞活力:将各组细胞按照  $2 \times 10^3$  个/孔,200  $\mu$ L/孔接种于 96 孔板,分别于培养后 0、24、48 和 72 h 时间点向每孔中加入 MTT 试剂 20  $\mu$ L,继续孵育 4 h,小心吸去孔内上清,每孔再加入 150  $\mu$ L 的 DMSO 试剂,继续孵育 2 h,待结晶充分溶解后,用酶标仪在 490 nm 波长处检测各孔的 A 值(用空白孔进行调零),并绘制细胞活力曲线。

1.2.5 Transwell 小室法检测细胞迁移和侵袭能力:迁移实验,取转染 48 h 的各组 AGS 细胞,用胰蛋白酶消化后离心收集细胞,用无血清的 RPMI-1640 培养基重悬细胞,调整细胞浓度。向 Transwell 下室加入 500  $\mu$ L 含 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基,向上室加入 300  $\mu$ L(约  $5 \times 10^4$  个细胞)的细胞悬液,培养 24 h,棉签轻柔擦去上室膜上的细胞,甲醇固定下室膜 30 min。晾干后,0.1%的结晶紫溶液染色 20 min。洗去多余的染液后,于显微镜下随机选取 5 个不同视野观察细胞,记录细胞总数,并进行拍照,取均值即为迁移细胞数目。

侵袭实验:采用包被基质胶的 Transwell 小室,其他步骤同体外迁移实验。

1.2.6 Western blot 检测细胞增殖、迁移、侵袭及

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路下游相关蛋白的表达:利用 RIPA 裂解液裂解各组 AGS 细胞,获得各组细胞总蛋白,用 BCA 试剂盒进行蛋白定量。沸水浴 3~5 min 使细胞充分变性,取 20~30  $\mu$ g 已变性的蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳分离,电泳结束后,常规湿法将已分离的细胞蛋白从 PAGE 胶转至 PVDF 膜,转膜结束后,用 5% 脱脂牛奶室温摇床封闭 30 min,吸尽封闭液后,用 Western blot 洗涤液洗膜 3 次,每次 10 min,然后加入已稀释的抗 RAP2B、 $\beta$ -actin、cyclin D1、MMP-2、MMP-9、GSK-3 $\beta$  和  $\beta$ -catenin 蛋白的一抗,室温孵育 2 h 后,向已洗涤后的 PVDF 膜中加入稀释好的二抗,继续室温孵育 1 h,ECL 显影后进行拍照,并用 Image J 软件对目的条带进行定量(以  $\beta$ -actin 为内参)。

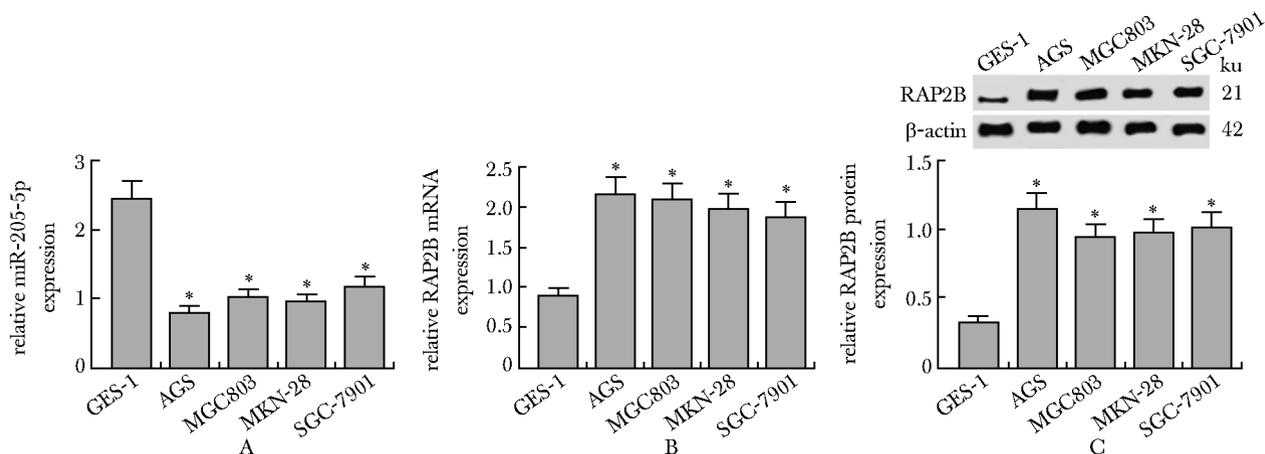
### 1.3 统计学分析

本实验中所有数据均用 SPSS 20.0 进行处理,计量数据均用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验进行分析,多组间比较采用单因素方差分析。

## 2 结果

### 2.1 正常胃黏膜细胞和胃癌细胞中 miR-205-5p 和 RAP2B 的表达

与正常胃黏膜细胞 GES-1 相比,胃癌细胞 AGS、MGC803、MKN-28 和 SGC-7901 中 miR-205-5p 的表达显著降低,RAP2B mRNA 和 RAP2B 蛋白的表达显著升高( $P < 0.05$ ) (图 1)。



A. expression level of miR-205-5p in gastric cancer cells; B, C. expression level of RAP2B in gastric cancer cells; \* $P < 0.05$  compared with GES-1

图 1 胃癌细胞中 miR-205-5p 和 RAP2B 的表达水平

Fig 1 Expression of miR-205-5p and RAP2B in gastric cancer cells ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 9$ )

## 2.2 过表达 miR-205-5p 对 AGS 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

与 NC 组和 miR-con 组相比, miR-205-5p 组 AGS 细胞 miR-205-5p 的表达显著降低(图 2A)。与 NC 组和 miR-con 组相比, miR-205-5p 组 AGS 细胞在 48 和 72 h 时细胞活力显著降低, AGS 细胞迁移和侵袭数目显著减少, 增殖相关蛋白 cyclin D1 和迁移侵袭相关蛋白 MMP-2、MMP-9 的表达均显著减少 ( $P < 0.05$ ) (图 2B~2E)。

## 2.3 抑制 RAP2B 表达对 AGS 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

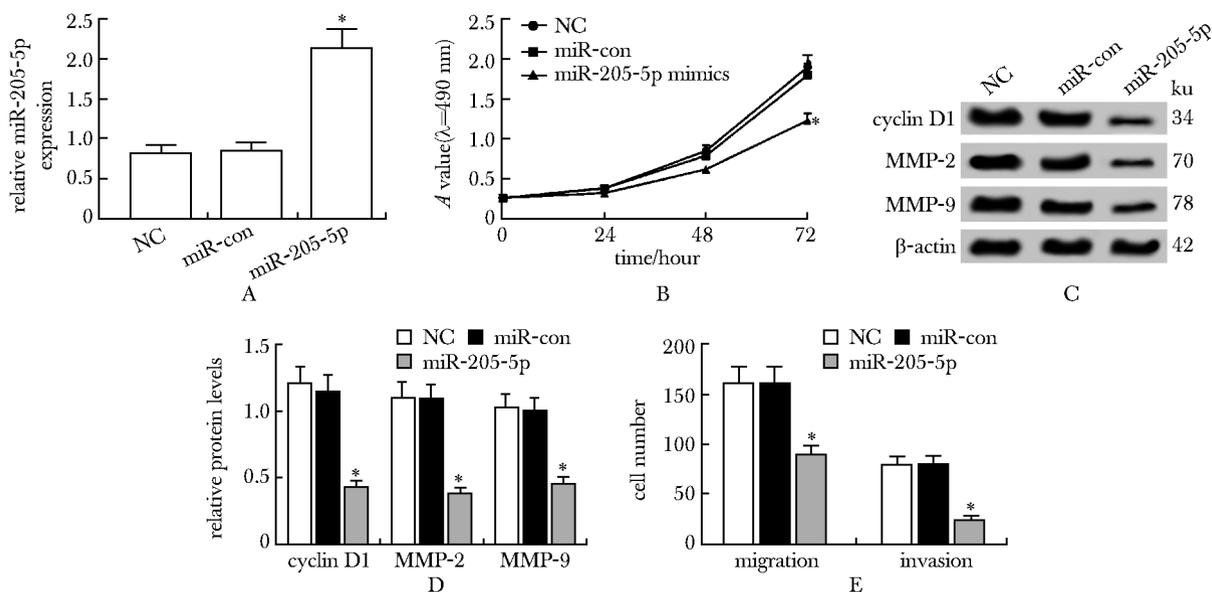
与 NC 组和 si-con 组相比, si-RAP2B 组 AGS 细胞 RAP2B mRNA 和 RAP2B 蛋白的表达显著减少(图 3A, D) ( $P < 0.05$ )。与 NC 组和 si-con 组相比, si-RAP2B 组 AGS 细胞在 48 和 72 h 时细胞活力显著降低(图 3B), AGS 细胞迁移和侵袭数目显著减少(图 3E), 增殖相关蛋白 cyclin D1 和迁移侵袭相关蛋白 MMP-2、MMP-9 的表达均显著减少(图 3C, D) ( $P < 0.05$ )。

## 2.4 miR-205-5p 靶向调控 RAP2B 表达

miR-205-5p 与 RAP2B-3' UTR-WT 之间存在特异性结合位点(图 4A)。野生型 RAP2B 基因荧光素酶表达载体 WT-RAP2B 和 miR-205-5p mimics 共转染 AGS 细胞后, miR-205-5p 组 AGS 细胞荧光素酶活性较 miR-con 组明显降低 ( $P < 0.05$ ); 而突变型 RAP2B 基因荧光素酶表达载体 MUT-RAP2B 和 miR-205-5p mimics 共转染 AGS 细胞后, miR-205-5p 组 AGS 细胞荧光素酶活性较 miR-con 组差异不显著(图 4B)。与 miR-con 组比较, miR-205-5p 组 AGS 细胞 RAP2B 蛋白的表达量显著减低; 与 anti-miR-con 组比较, anti-miR-205-5p 组 AGS 细胞 RAP2B 蛋白的表达量显著升高(图 4C) ( $P < 0.05$ )。

## 2.5 过表达 RAP2B 可部分逆转过表达 miR-205-5p 对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用

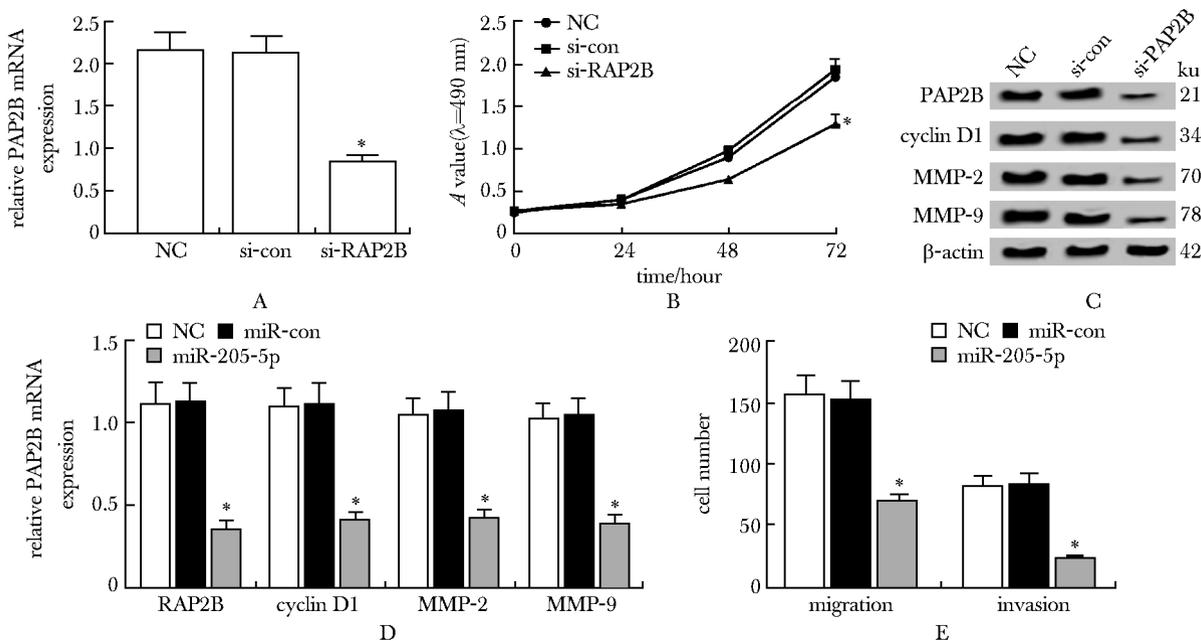
与 miR-con 组相比, miR-205-5p 组 AGS 细胞在 48 h 和 72 h 时细胞活力显著降低(图 5A), AGS 细胞迁移和侵袭数目显著减少(图 5D), RAP2B、cyclin D1、MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达均显著减少(图



A. the expression of miR-205-5p in gastric cancer cells; B. the effect of over-expression of miR-205-5p on the proliferation of gastric cancer cells; C, D. the effect of over-expression of miR-205-5p on the expression of cyclin D1, MMP-2 and MMP-9 in gastric cancer cells; E. over-expression of miR-205-5p affects migration and invasion of gastric cancer cells; \* $P < 0.05$  compared with NC group and miR-con group

图 2 过表达 miR-205-5p 对 AGS 胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响

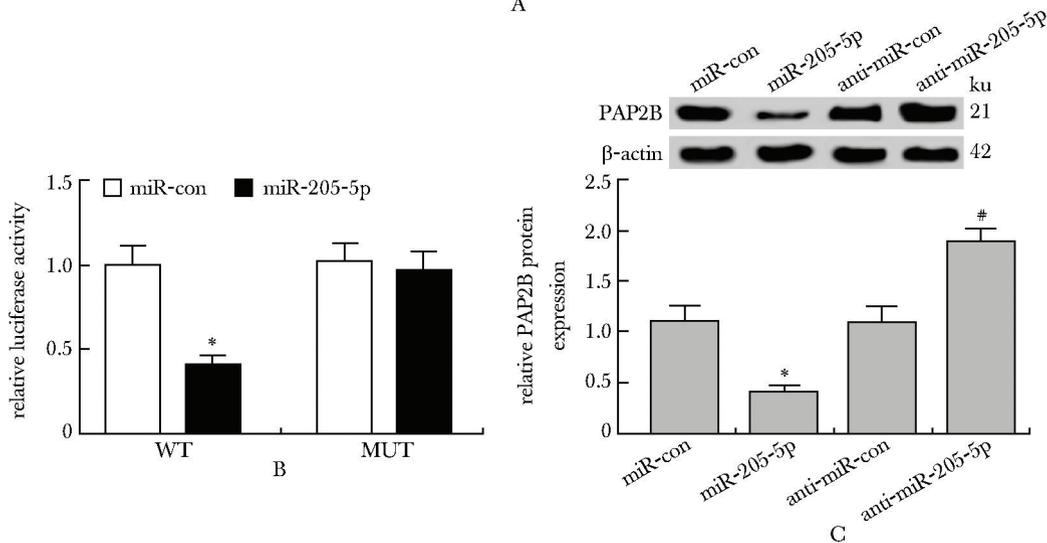
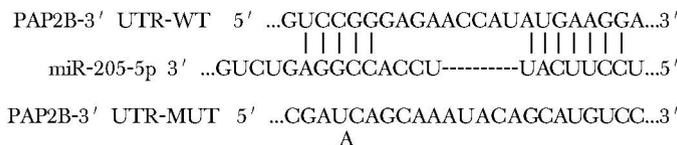
Fig 2 Effect of over expression of miR-205-5p on proliferation, migration and invasion of AGS gastric cancer cells ( $\bar{x} \pm s, n = 9$ )



A. the expression level of *RAP2B* in gastric cancer cells; B. the effect of knockout *RAP2B* on the proliferation of gastric cancer cells; C. the effect of *RAP2B* knockout on the migration and invasion of gastric cancer cells; D. knockout *RAP2B* on gastric cancer cells *RAP2B*, cyclin D1, MMP-2 and effect of MMP-9 expression; \**P*<0.05 compared with NC group and si-con group

图3 敲除 *RAP2B* 基因对 AGS 细胞的增殖、迁移和侵袭的影响

Fig 3 Effect of knockout of *RAP2B* gene on proliferation, migration and invasion of AGS cells ( $\bar{x}\pm s, n=9$ )



A. bioinformatics software predicts the targeting relationship between miR-205-5p and *RAP2B*; B. dual luciferase reporter gene assay verifies the targeting relationship between miR-205-5p and *RAP2B*; C. Western blot detects the expression of *RAP2B* protein; \**P*<0.05 compared with the miR-con group; #*P*<0.05 compared with the anti-miR-con group

图4 miR-205-5p 靶向调控 *RAP2B* 表达

Fig 4 miR-205-5p targets and regulates expression of *RAP2B* ( $\bar{x}\pm s, n=9$ )

5B,C) ( $P < 0.05$ )。与 miR-205-5p+pcDNA 组相比, miR-205-5p+pcDNA-RAP2B 组 AGS 细胞在 48 和 72 h 时细胞活力显著升高(图 5A), AGS 细胞迁移和侵袭数目显著增多(图 5D), RAP2B、cyclin D1、MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达均显著升高(图 5B,C) ( $P < 0.05$ )。

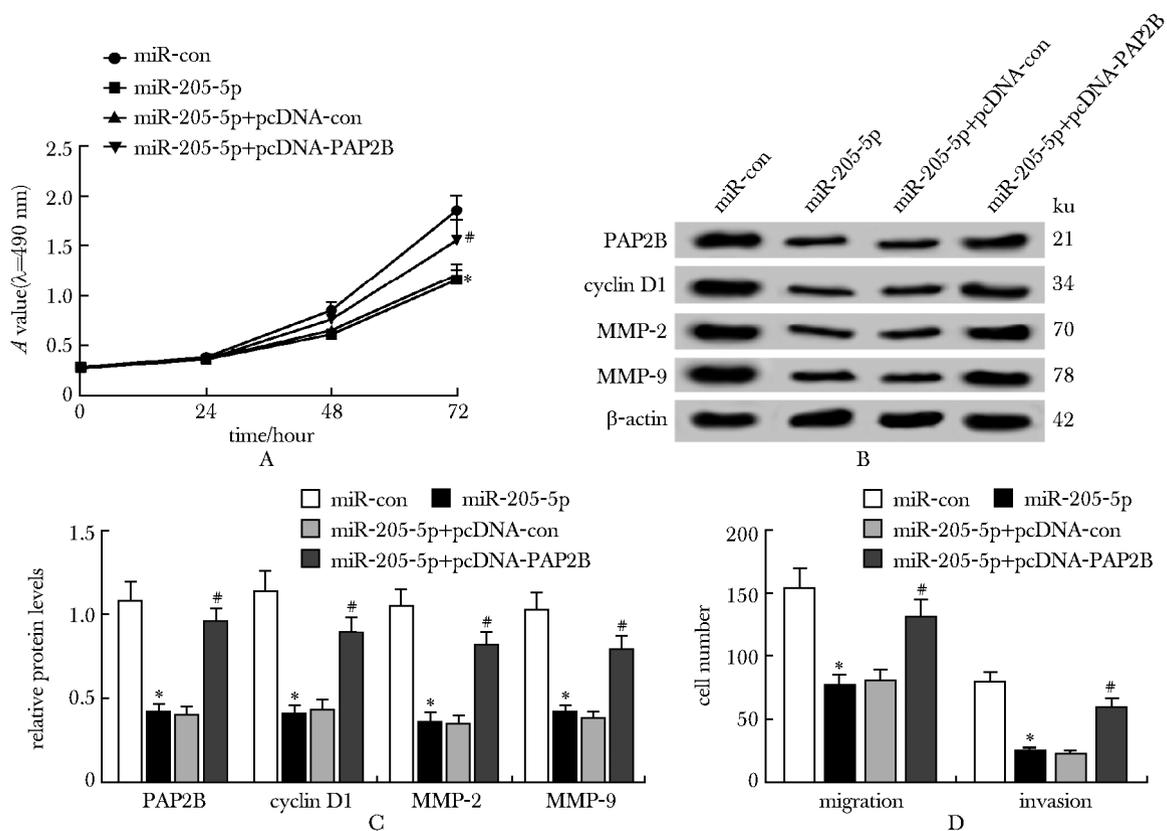
## 2.6 miR-205-5p 通过调控 RAP2B 对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路下游相关蛋白 GSK-3 $\beta$ 和 $\beta$ -catenin 表达的影响

与 miR-con 组相比, miR-205-5p 组 AGS 细胞中  $\beta$ -catenin 的表达显著降低, GSK-3 $\beta$  的表达显著升高(图 6); 与 miR-205-5p+pcDNA 组相比, miR-205-5p+pcDNA-RAP2B 组 AGS 细胞中  $\beta$ -catenin 的表达显著升高, GSK-3 $\beta$  的表达显著降低(图 6) ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

胃癌是全球导致癌患者死亡的主要原因之一,

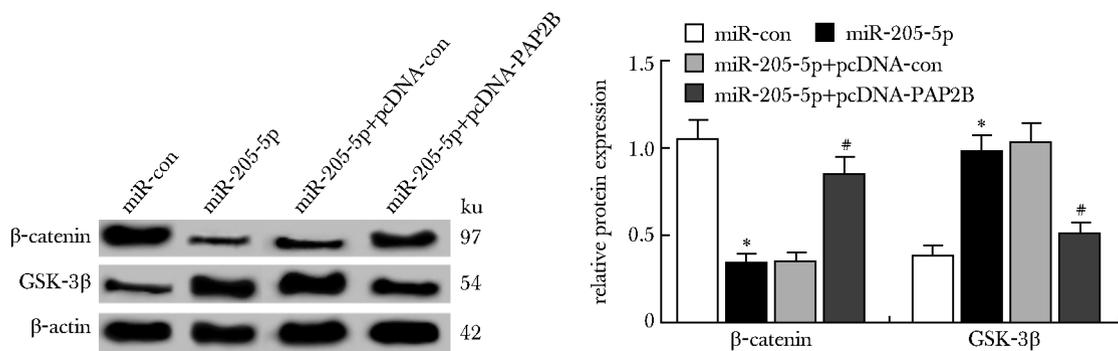
了解胃癌发生发展的分子机制对临床开展新的治疗方法具有重大意义。miR-205-5p 属于 miR-205 簇成员之一, 近年来, miR-205 在人类多种疾病中的作用被广泛报道。例如, miR-205-5p 在垂体瘤中呈低表达, 过表达 miR-205-5p 可有效抑制垂体瘤细胞的增殖和迁移<sup>[8]</sup>; miR-205-5p 在前列腺癌中也呈低表达, 过表达 miR-205-5p 可抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[9]</sup>。相反, miR-205 在卵巢癌中表达增加, 并促进卵巢癌细胞的存活和侵袭<sup>[10]</sup>。RAP2B 最早分离于人类血小板 cDNA 文库, 其编码的 RAP2B 蛋白是 Ras 相关低分子量 GTP 结合蛋白超家族成员之一。RAP2B 在多种肿瘤中呈高表达, 并发挥促生存功能<sup>[11]</sup>。RAP2B 在肺癌细胞中表达上调, 并促进肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[12]</sup>。然而, miR-205-5p 和 RAP2B 在胃癌中的表达情况及其对胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭的影响目前尚不清楚。基于以上科研背景, 便展开以下研究。



A, B. Western blot detected RAP2B, cyclin D1, MMP-2, MMP-9 protein expression; C. MTT detection of gastric cancer cell proliferation; D. Transwell detection of cell migration, invasion; \* $P < 0.05$  compared with miR-con group; # $P < 0.05$  compared with the miR-205-5p+pcDNA-con group

图 5 过表达 RAP2B 部分逆转 miR-205-5p 对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭的影响

Fig 5 Over-expression of RAP2B partially reversed the effect of miR-205-5p on proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 9$ )



\* $P < 0.05$  compared with miR-con group; # $P < 0.05$  compared with the miR-205-5p+pcDNA-con group

图 6 Western blot 检测 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路下游相关蛋白 GSK-3 $\beta$  和  $\beta$ -catenin 表达

Fig 6 Western blot detected the expression of GSK-3 $\beta$  and  $\beta$ -catenin in the downstream of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 9$ )

本研究首先对正常胃黏膜细胞和 4 种胃癌细胞中 miR-205-5p 和 *RAP2B* 的表达情况进行检测,结果证实 miR-205-5p 在胃癌细胞中表达显著下调,*RAP2B* 表达显著上调。进一步研究显示,过表达 miR-205-5p 或抑制 *RAP2B* 表达均可抑制胃癌细胞 AGS 的增殖、迁移和侵袭,抑制 cyclin D1、MMP-2 和 MMP-9 表达。此外,双荧光素酶报告基因实验和 Western blot 检测证实,miR-205-5p 可靶向负性调控 *RAP2B* 的表达。提示 miR-205-5p 通过靶向 *RAP2B* 抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。功能回复实验显示,过表达 *RAP2B* 可反转 miR-205-5p 对 AGS 细胞的增殖、迁移和侵袭的抑制作用。Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号通路是生物进化过程中比较保守的通路,糖原合成激酶 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) 是 Wnt 信号传导途径的关键酶,GSK-3 $\beta$  可促使  $\beta$ -catenin 的磷酸化,

$\beta$ -catenin 是 Wnt 信号通路中有转录调控活性的关键成员,其在胞质内的聚集可激活下游靶基因的转录,进而导致细胞增殖和侵袭异常,是 Wnt 信号通路激活的主要标志<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示,过表达 miR-205-5p 可抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活化。过表达 *RAP2B* 可逆转 miR-205-5p 对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的抑制作用。以上结果提示,miR-205-5p 通过靶向 *RAP2B* 抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,其机制可能与抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路有关,这将是进一步研究的重点。

综上所述,本研究发现 miR-205-5p 通过靶向 *RAP2B* 抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。因此,miR-205-5p 有望成为胃癌临床治疗的潜在分子靶点。

## 参考文献:

- [1] 王兰, 袁芳芳, 吕晓慧, 等. miRNA 与肿瘤性疾病相关研究进展[J]. 畜牧与饲料科学, 2014, 35: 33-38.
- [2] 李斐斐. 微小 RNA 205-5p 参与鼻咽癌作用机制的初步研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2017: 1-62.
- [3] 王桂琦, 谷敬锋, 高英超, 等. 调控结直肠癌转移相关基因 SATB2 中重要 miRNAs 在直肠癌肿瘤进展中作用研究[J]. 结直肠肛门外科, 2016, 22: 551-554.
- [4] 吴义高, 王尉, 胡卫列, 等. miR-205 对肾上腺皮质癌 SW-13 细胞转移潜能影响的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20: 566-571.
- [5] Zhang L, Duan HB, Yang YS. Knockdown of rap2b inhibits the proliferation and invasion in hepatocellular carcinoma cells[J]. Oncol Res, 2017, 25: 19-27.
- [6] 曹佳. microRNA-552 以 DACH1 为目标靶点通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进结直肠癌肿瘤细胞的增殖和迁移[D]. 宁夏: 宁夏医科大学, 2017: 1-68.
- [7] 彭云云. NLRC5 靶向 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的功能及机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015: 1-90.
- [8] Hu A, Zhang Y, Zhao X, et al. CBX1 is a direct target of

- miR-205-5p and contributes to the progression of pituitary tumor[J]. *Pharmazie*, 2019, 74: 154-156.
- [9] Li L, Li S. miR-205-5p inhibits cell migration and invasion in prostatic carcinoma by targeting ZEB1 [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16: 1715-1721.
- [10] Wei J, Zhang L, Li J, *et al.* microRNA-205 promotes cell invasion by repressing TCF21 in human ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2017, 10: 33-44.
- [11] Zhang X, He Y, Lee KH, *et al.* Rap2b, a novel p53 target, regulates p53-mediated pro-survival function[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12: 1279-1291.
- [12] Peng YG, Zhang ZQ, Chen YB, *et al.* Rap2b promotes proliferation, migration, and invasion of lung cancer cells. [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2016, 36: 459-464.
- [13] Li VS, Ng SS, Boersema PJ, *et al.* Wnt signaling through inhibition of  $\beta$ -catenin degradation in an intact Axin1 complex[J]. *Cell*, 2012, 149: 1245-1256.
- [14] Yang Y, Yang JJ, Tao H, *et al.* New perspectives on  $\beta$ -catenin control of cell fate and proliferation in colon cancer [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 74: 14-19.

## 新闻点击

### 自闭症患者的大脑更加对称

由于每个大脑半球在某些功能上都有“专长”，因此我们大脑的左右两半发育不同。例如，对于大多数人来说，控制左手的左半球是语言的主导。但是大脑不对称有时会受到患有自闭症或精神疾病患者的影响，这种疾病的特征是社交认知能力下降，重复行为和兴趣受限。

先前的研究表明，自闭症谱系障碍患者不太可能具有语言优势或手偏爱的典型不对称性。但是，尚不清楚自闭症是否会影响大脑解剖结构的不对称性，因为不同的研究报告了不同的发现。

那么自闭症患者的大脑是否更对称？据美国健康每日新闻 *Health Day News* 报道，为解决这一问题，来自国际 ENIGMA 脑研究联盟的科学家决定根据 20 多年来在不同国家收集的脑扫描结果，进行大规模研究。这个是迄今为止最大规模的研究，使用了来自 1 774 名自闭症患者和 1 809 名健康对照者的大脑扫描数据。研究发现，自闭症患者的大脑左右半球确实更相似。减少的不对称性主要是在大脑表面各个位置的皮质厚度处发现的。在健康的大脑中，左右半球之间的大脑皮层厚度（覆盖大脑的灰质薄层）不同。重要的是，解剖学差异并不受年龄、性别、智商、症状的严重程度或药物使用的影响。

### 降胆固醇药物容易导致骨质疏松

据美国医学新闻 (*Medical News Today*) 报道，一项最新研究指出，服用降胆固醇他汀类药物与骨质疏松症风险增加有关，并且随着剂量增加风险增大。

研究人员分析了 2006 年至 2007 年 790 万澳大利亚人的健康数据。他们比较了有服用与未服用他汀类药物的人骨质疏松症发生率。研究检视的他汀类药物包括：洛伐他汀 (lovastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、瑞舒伐他汀 (rosuvastatin) 和辛伐他汀 (simvastatin) 等。结果显示，服用低剂量（每天最多 10 mg）他汀类药物的人骨质疏松症概率较低，服用高剂量者的概率较高。

随着他汀类药物剂量的增加，风险也增大，当剂量超过 20 mg 时风险开始上升。此外，研究还发现服用辛伐他汀、阿托伐他汀和瑞舒伐他汀的患者出现骨质疏松症概率比预期的多。这些发现即使在排除了其他骨质疏松症风险因素，如超重、年长或患有某些疾病后关系仍然存在。

目前已知激素太低是导致女性骨质疏松症风险增加的原因，如：停经时雌激素下降。当雌激素降低时，骨密度会降低。而胆固醇是身体产生激素，如雌激素和睾酮的重要元素，这些激素对骨骼健康至关重要。因此用降低胆固醇的他汀类药物可能增加骨质疏松风险。