

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.25.001

miR-216b 通过 FGFR1 调节肾透明细胞癌细胞增殖和侵袭研究*

胡琼丹¹, 胡柯琴², 樊均明^{2,3,△}

(1. 西南医科大学附属中医医院肾内科, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学, 四川泸州 646000; 3. 成都医学院, 四川成都 610083)

[摘要] **目的** 探讨 miR-216b 在肾透明细胞癌细胞增殖和侵袭中的作用及机制。**方法** 培养肾透明细胞癌细胞株(769-P、Caki-1 和 786-O)和正常人胚肾细胞(293T)。qRT-PCR 检测 miR-216b 在肾透明细胞癌细胞中的表达;对 769-P 和 786-O 进行 mimic NC 和 miR-216b mimic 转染,CCK-8 和 Transwell 小室实验检测 miR-216b 上调对 Caki-1 细胞增殖和侵袭的影响;Western blot 检测肾透明细胞癌细胞中 FGFR1 蛋白的表达;双荧光素酶报告实验和 Western blot 验证 miR-216b 对 FGFR1 的调控关系;在 miR-216b 上调的 Caki-1 细胞中过表达 FGFR1,CCK-8 和 Transwell 小室实验检测 miR-216b 是否通过 FGFR1 调节 Caki-1 细胞增殖和侵袭。**结果** 与 293T 相比,miR-216b 在肾透明细胞癌细胞中的表达明显下调($P < 0.01$);miR-216b 上调明显抑制肾透明细胞癌细胞增殖和侵袭($P < 0.01$);与 293T 相比,FGFR1 在肾透明细胞癌细胞中的蛋白表达明显上调;双荧光素酶报告实验和 Western blot 结果表明 miR-216b 直接靶向 FGFR1 3'UTR 并抑制其表达;上调 FGFR1 的表达可以逆转 miR-216b 对 Caki-1 细胞增殖和侵袭的抑制作用。**结论** miR-216b 可以通过 FGFR1 抑制肾透明细胞癌细胞的增殖和侵袭,在肾透明细胞癌中发挥抑癌基因功能。

[关键词] miR-216b;肾透明细胞癌;细胞增殖;侵袭**[中图分类号]** R737.11**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)25-3245-04

miR-216b regulates cell proliferation and invasion of clear cell renal cell carcinoma by targeting FGFR1*

HU Qiongdan¹, HU Keqin², FAN Junming^{2,3,△}

(1. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 3. Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610083, China)

[Abstract] **Objective** To explore the role and mechanism of miR-216b in cell proliferation and invasion of clear cell renal cell carcinoma (CCRCC). **Methods** Clear cell Renal cell carcinoma cell lines (769-P, Caki-1 and 786-O) and normal human embryonic kidney cells (293T) were cultured. The expression of miR-216b in CCRCC cells was detected by quantitative real-time PCR (qRT-PCR). The effect of miR-216b on CCRCC cell proliferation and invasion was measured by CCK-8 assay and Transwell experiment. The expression of FGFR1 in CCRCC cells was detected by Western blot. The dual luciferase reporter assay and Western blot were used to verify the regulatory relation of miR-216b on FGFR1. **Results** Compared with the normal human embryonic kidney cells(293T), the miR-216b expression was significantly decreased in CCRCC cells($P < 0.01$). miR-216b up-regulation significantly inhibited CCRCC cell proliferation and invasion ($P < 0.01$). Compared with 293T cells, the FGFR1 protein expression was significantly increased in CCRCC cell lines. Dual luciferase reporter assay and Western blot results showed that miR-216b directly targeted FGFR1 3'UTR and suppressed its expression. Replying FGFR1 expression could reverse the inhibition effect of miR-216b on cell proliferation and invasion of Caki-1 cells. **Conclusion** miR-216b may inhibit CCRCC cell proliferation and invasion by FGFR1, and plays the function of cancer suppressor gene in CCRCC.

[Key words] miR-216b;clear cell renal cell carcinoma;cell proliferation;invasion

肾癌是一种常见的泌尿系统恶性肿瘤,占成人恶性肿瘤的 3%左右,全球每年约 9 万患者死于该肿瘤,其发病率呈上升趋势^[1-2]。成人肾肿瘤绝大多数是肾细胞癌,而其中 70%~85%的患者为肾透明细胞

癌^[3]。目前,肾透明细胞癌的早期诊断和治疗依然面临着巨大的挑战。大约 30%的患者被发现时已经发生明显的转移,而常规的治疗方法也仅仅是手术、放疗和化疗,上述原因导致缓解率仅有 15%~25%,中

* 基金项目:四川省科技厅支撑计划(14ZC0027);四川省科技厅项目(2011JTD0014,17TD0046)。作者简介:胡琼丹(1984-),主治医师,硕士,主要从事中西医结合防治慢性肾脏病方面研究。△ 通信作者,E-mail:junmingfan@163.com。

位生存期小于 12 个月^[4]。因此,进一步探索肾透明细胞癌的发病机制和治疗手段显得尤为紧迫。miRNA 是一类丰富的非编码 RNAs(长度 19~25 nt),可以通过结合到靶基因的 3'-untranslated regions (3'UTR) 来调节靶基因的转录,并在分化、发育、增殖、迁移和凋亡等进程中发挥重要作用^[5-6]。越来越多的证据表明,miRNA 与肾透明细胞癌的发生和发展关系密切。BUTZ 等^[7]研究表明,miR-124-3p 在肾透明细胞癌中表达下调且与不良预后相关,并可以通过调节 CAV1 和 FLOT1 的表达调节肾透明细胞癌细胞的增殖、迁移,进而影响肾透明细胞癌的恶性进展。而 miR-155 在肾透明细胞癌中的表达明显上调,并可以直接靶向 E2F2 来调节细胞的增殖和侵袭^[8]。MÜLLER 等^[9]通过高通量测序发现 miR-216b 在肾透明细胞癌组织中明显低表达。但是 miR-216b 在肾透明细胞癌发生与发展中的作用还未见报道。本研究拟探讨 miR-216b 在肾透明细胞癌细胞增殖和侵袭中的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 细胞系和主要试剂

293T、769-P、Caki-1 和 786-O 细胞均购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库;RPMI1640 和 DMEM 培养基均购自美国 GIBCO 公司;McCOY's 5A 培养基购自美国 Sigma 公司;胎牛血清、TRIzol 和 Lipofectamine 2000 均购自美国 Invitrogen 公司;反转录试剂盒购自美国 Promega 公司;RT-PCR 试剂盒购自大连 TaKaRa 公司;miR-216b mimic 购自上海吉玛制药技术有限公司;CCK-8、pcDNA3.1 FGFR1 表达质粒、野生型和突变型 FGFR1 3'UTR 购自上海生博生物医药科技有限公司;Transwell 小室购自美国 BD Bioscience 公司;增强型 RIPA 裂解液,二喹啉甲酸(BCA)蛋白浓度测定试剂盒和兔抗人 FGFR1 和 GAPDH 多克隆抗体购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及转染

769-P 和 786-O 均在含有 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养基中于 37 °C、20% CO₂ 条件下进行培养。而 293T 和 Caki-1 则分别培养于 DMEM 和 McCOY's 5A 培养基中。将处于对数生长期的 Caki-1 细胞消化后,在 1 000 r/min 条件下离心约 5 min,随后将细胞按 50%的汇合度接种到 6 孔板中,待 12 h 后细胞完全贴壁,以 100 nmol/L 终浓度进行 mimic NC 和 miR-216b mimic 的转染,同时添加 10 μL Lipofectamine 2000;或者每孔分别转染 4 μg pcDNA3.1 (con) 和 pcDNA3.1 FGFR1 表达质粒(FGFR1),同时添加 10 μL Lipofectamine 2000。

1.2.2 qRT-PCR

将细胞中培养基去掉并利用 PBS 洗涤,收集细胞样品,然后加入 1 mL TRIzol,作用 15 min 后按照说明书提取总 RNA。然后,通过反转录试剂盒在反转录引物作用下将提取的 RNA 反转录合成 cDNA。最后,通过 SYBR Premix Ex Taq 试剂盒利

用 miR-216b 上下游引物来测定 miR-216b 的相对表达量。反应体系: Nuclease-free water 3.6 μL, 2×SYBR Ex Taq mix 10 μL, ROX II 0.4 μL, 上下游引物各 0.5 μL, cDNA 5 μL, 共计 20 μL。反应条件: 95 °C 条件下预变性 5 min, 然后 95 °C, 变性 5 s, 60 °C 条件下 34 s, 共进行 40 个循环。采用 2^{-ΔΔCt} 法进行数据处理,引物序列见表 1。

表 1 引物序列

名称	引物序列
miR-216b RT	5'-GCTTGAGAAGTCCGTCACACA- CCACATCGTACAACACTCAATAATCTC- TCCATCTCTTCTCAAGCtCAC-3'
miR-216b	
上游引物	5'-CCAAATCTCTGCAGGCAAAT-3'
下游引物	5'-TCCGTCACACACCACATCG-3'
U6	
上游引物	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'
下游引物	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'

1.2.3 CCK-8 实验

收集转染 24 h 后的 Caki-1, 按每孔 5×10⁴ 个细胞接种到 96 孔板中, 并分别于 1、2、3、4 d 进行 CCK-8 检测。检测前每孔加入 10 μL CCK-8 溶液, 孵育 4 h 后利用酶标仪检测 450 nm 处吸光度值。

1.2.4 Transwell 实验

收集转染 24 h 后的 Caki-1, 在 1 000 r/min 条件下离心 5 min, 用新鲜培养基重悬, 进行细胞计数, 按每孔 5×10⁴ 个细胞接种于 Transwell 侵袭小室的上室, 而在下室内加入含有 10%胎牛血清的新鲜培养基, 然后放置于细胞培养箱中继续培养 48 h, 随后取出小室, 用棉签将上室内细胞轻轻擦拭干净, 再用 4%多聚甲醛进行细胞固定, 用 1%的结晶紫染色 15 min, 然后 PBS 洗 3 次, 最后通过显微镜拍照进行细胞计数。

1.2.5 Western blot

收集已经准备好的细胞, 并于 12 000 r/min 条件下离心 5 min, 随后加入预冷的 RIPA 裂解液进行细胞裂解, 冰上作用 30 min, 在 12 000 r/min 条件下离心 10 min, 收集上清液。通过 BCA 蛋白浓度测定试剂盒定量各组样品的总蛋白浓度。通过煮沸将蛋白变性, 每孔上样 50 μg, 10%的 SDS-PAGE 凝胶进行蛋白分离, 电泳完成后将蛋白转 PVDF 膜上, 转膜完成后置于 5%的脱脂奶粉中封闭 1 h, 在 4 °C 条件下孵育一抗(FGFR1 1:300, GAPDH 1:400), 通过 TBST 洗膜 3 次。随后在 37 °C 二抗孵育(1:1 000) 2 h, TBST 洗膜 3 次, 采用电化学发光法(ECL)进行显影, 通过 Quantity One 软件进行灰度分析。

1.2.6 双荧光素酶报告实验

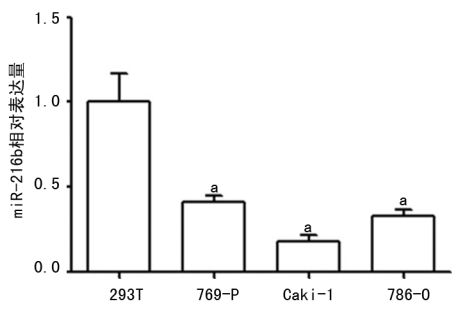
通过 Targetscan 软件预测到 miR-216b 可以结合到 FGFR1 3'UTR, 位置在第 699~705, 结合位点序列为 5'-AGA GAU U-3'。将包含结合位点长度为 1 000 bp 的野生型和突变型 FGFR1 3'UTR (wt-FGFR1 和 mut-FGFR1) 构建到 psi-CHECK2 载体中。以 50 nmol/L miRNA NC 或

miR-216b mimic 和 200 ng wt-FGFR1 或 mut-FGFR1 质粒共转 24 孔板中的 Caki-1, 并添加 1.5 μL Lipofectamine 2000 转染试剂, 转染 6 h 后换液; 转染 48 h 后收集细胞进行裂解, 并利用双荧光素酶试剂盒进行分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

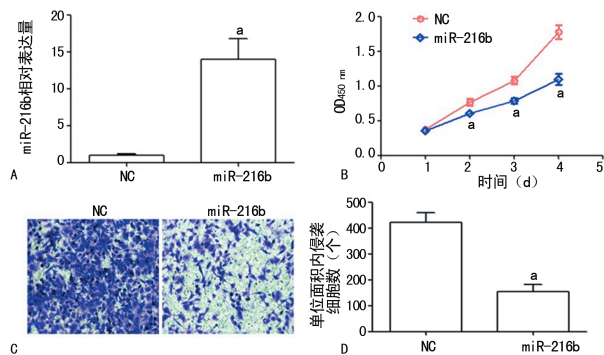
2.1 miR-216b 在肾透明细胞癌细胞中的表达 qRT-PCR 结果显示: miR-216b 在 293T、769-P、Caki-1 和 786-O 的相对表达量分别为 1.00 ± 0.17 、 0.41 ± 0.04 、 0.18 ± 0.04 、 0.33 ± 0.05 。3 株肿瘤细胞系中 miR-216b 的相对表达较正常人胚肾细胞明显下调 ($P < 0.01$), 见图 1。



a: $P < 0.01$, 与 293T 细胞比较

图 1 miR-216b 在肾透明细胞癌细胞中的表达

2.2 miR-216b 对 Caki-1 细胞增殖和侵袭的影响 与 NC 组 (1.00 ± 0.14) 相比, miR-216b 组细胞中 miR-216b 的表达 (14.01 ± 2.73) 明显升高 ($P < 0.01$)。CCK-8 实验结果表明: 与 NC 组相比, miR-216b 组细胞在 2、3、4 d 的增殖能力均明显降低 ($P < 0.01$)。Transwell 小室实验结果表明: 与 NC 组相比, miR-216b 组细胞的侵袭能力明显降低 ($P < 0.01$), 见图 2。

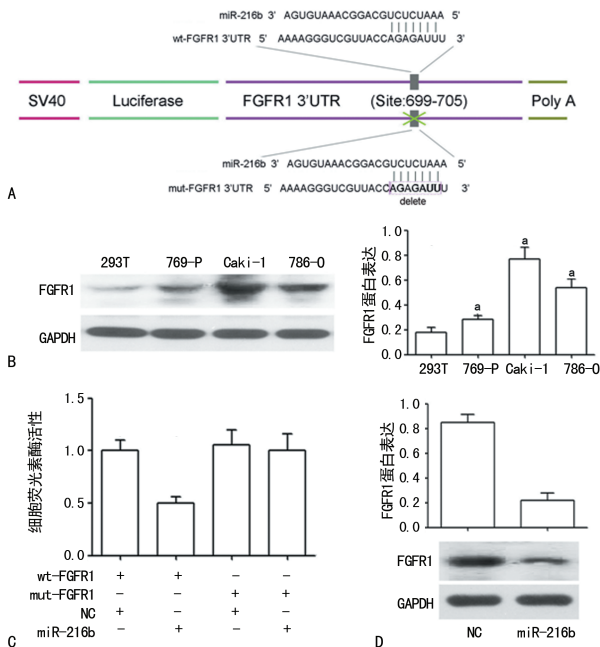


A: qRT-PCR 检测 miR-216b 的表达; B: CCK-8 实验检测 miR-216b 上调对 Caki-1 细胞增殖的影响; C、D: Transwell 小室实验检测 miR-216b 上调对 Caki-1 细胞侵袭的影响; a: $P < 0.01$, 与 NC 组比较

图 2 miR-216b 上调对 Caki-1 细胞增殖和侵袭的影响

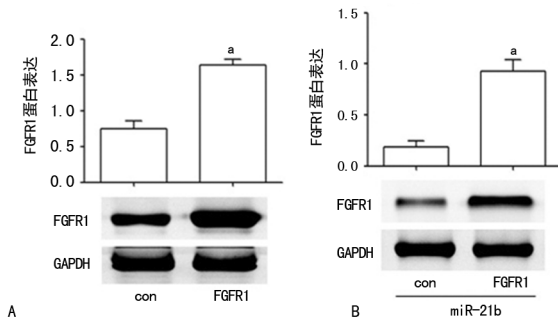
2.3 miR-216b 对 FGFR1 的影响 通过 Targetscan 软件预测发现, miR-216b 在 FGFR1 3' UTR 有一个结合位点 (图 3A)。Western blot 显示, 293T、769-P、Caki-1 和 786-O 的 FGFR1 蛋白相对表达量分别为

0.18 ± 0.04 、 0.28 ± 0.03 、 0.77 ± 0.09 和 0.54 ± 0.07 , 正常人胚肾细胞 FGFR1 蛋白表达明显低于肿瘤细胞 ($P < 0.05$), 且与 miR-216b 的表达趋势相反 (图 3B)。双荧光素酶报告实验结果表明: 与 wt-FGFR1+NC 组细胞相比, wt-FGFR1+miR-216b 组细胞荧光素酶活性明显降低 ($P < 0.01$); 与 mut-FGFR1+NC 组细胞相比, mut-FGFR1+miR-216b 组细胞荧光素酶活性没有明显变化 ($P > 0.05$), 见图 3C。Western blot 实验结果表明: miR-216b 上调可以明显抑制 Caki-1 细胞 FGFR1 蛋白的表达 (图 3D)。



A: miR-216b 与 FGFR1 3' UTR 结合位点信息; B: FGFR1 蛋白在 4 种细胞中的表达; C: miR-216b 对野生型和突变型 FGFR1 3' UTR 荧光素酶活性的影响; D: miR-216b 对 Caki-1 细胞中 FGFR1 蛋白表达的影响; a: $P < 0.05$, 与 293T 细胞比较

图 3 miR-216b 对 FGFR1 的影响

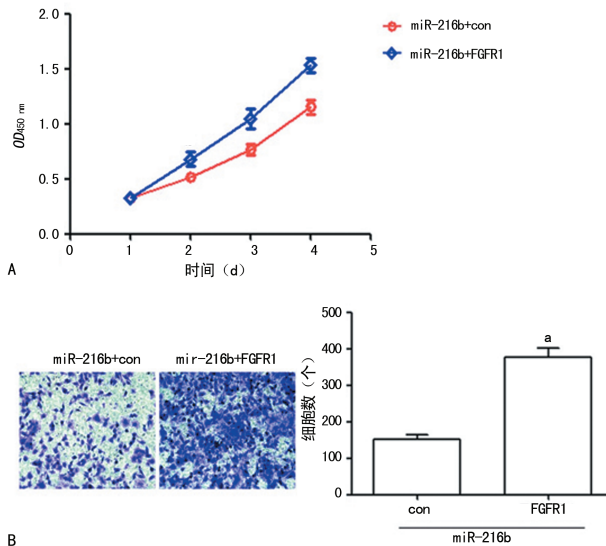


A: Caki-1 细胞中 FGFR1 蛋白的表达; B: 共转 miR-216b 和 FGFR1 过表达质粒 (FGFR1) 后 Caki-1 细胞中 FGFR1 蛋白的表达; a: $P < 0.01$, 与 con 组比较

图 4 FGFR1 表达恢复

2.4 FGFR1 上调 miR-216b 对 Caki-1 细胞增殖和侵袭的影响 本研究通过构建 FGFR1 CDS 区表达质粒来实现 FGFR1 表达的恢复。结果表明: 与对照表达质粒相比 (con 组), FGFR1 表达质粒转染组 (FGFR1 组) Caki-1 细胞 FGFR1 蛋白明显上调 ($P < 0.01$), 见图 4A。FGFR1 表达质粒能够明显逆转 miR-216b 对 Caki-

1 细胞 FGFR1 蛋白的抑制影响 ($P < 0.01$), 见图 4B。与 miR-216b+con 组细胞相比, miR-216b+FGFR1 组细胞增殖能力明显增强。Transwell 实验结果表明: miR-216b+con 组和 miR-216b+FGFR1 组细胞的侵袭细胞数分别为 (151 ± 14) 个和 (377 ± 24) 个, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见图 5。



A: CCK-8 实验检测 Caki-1 细胞增殖; B: Transwell 小室实验检测 Caki-1 细胞侵袭; ^a: $P < 0.01$, 与 miR-216b+con 组比较

图 5 FGFR1 上调逆转 miR-216b 对 Caki-1 细胞增殖和侵袭的抑制作用

3 讨论

据报道, miR-216b 在多种肿瘤中低表达并发挥抑癌基因功能^[10-15]。例如, DENG 等^[10]发现 miR-216b 在鼻咽癌细胞和组织中低表达, miR-216b 上调明显抑制鼻咽癌细胞生长和侵袭能力。LIU 等^[11]研究发现 miR-216b 在肝癌组织和细胞中低表达, miR-216b 上调明显抑制肝癌细胞增殖、侵袭和迁移。在宫颈癌研究中, HE 等^[12]发现 miR-216b 在组织和细胞系中均低表达, miR-216b 上调明显抑制细胞增殖能力。在肾透明细胞癌中, MÜLLER 等^[9]发现 miR-216b 呈现明显的低表达。同时, 笔者在本研究也发现 miR-216b 在肾透明细胞癌细胞系中的表达明显低于正常人胚肾细胞。因此, 推断 miR-216b 在肾透明细胞癌也可能发挥抑癌基因作用。本研究发现 miR-216b 过表达可以明显抑制 Caki-1 细胞增殖和侵袭能力, 这与 miR-216b 在其他肿瘤中的研究结果一致, 也进一步证明了 miR-216b 在肿瘤中往往发挥抑癌基因作用。

众所周知, miRNAs 可以通过直接靶向调控靶基因的表达来影响各种生理病理过程^[16]。据报道, miR-216b 在肿瘤中可以直接靶向 TPT1、FOX M1、HDAC8 等重要功能基因来调节肿瘤细胞的增殖和迁移^[14-15, 17]。FGFR1 在肾细胞癌中高表达^[18]。TSI-MAFEYEU 等^[19]发现利用单克隆抗体抑制 FGFR1 的活性可以抑制 Caki-1 细胞增殖和内皮细胞迁移。同时, 在胰腺癌中 miR-216b 可以通过靶向 FGFR1 来

增强放疗的敏感性^[20]。本研究也发现 FGFR1 在肾透明细胞癌细胞系中的表达明显高于正常人胚肾细胞, 与 miR-216b 的表达趋势相反。因此, 笔者推测在肾透明细胞癌中, FGFR1 可能是 miR-216b 潜在靶基因。本研究实验结果表明: miR-216b 可以抑制野生型 FGFR1 3'UTR 荧光素酶活性, 但不影响结合位点突变的 FGFR1 3'UTR 荧光素酶活性。同时, miR-216b 上调可以明显抑制 Caki-1 细胞 FGFR1 蛋白的表达。上述结果表明在肾透明细胞癌细胞中 FGFR1 确实是 miR-216b 的靶基因。但是, 据此断定 FGFR1 是 miR-216b 的功能靶还缺乏扎实的理论依据。因此, 本研究通过 FGFR1 表达载体来恢复 miR-216b 导致的 Caki-1 细胞中 FGFR1 表达下调。本研究结果表明: FGFR1 过表达可以逆转 miR-216b 上调对 Caki-1 细胞增殖和侵袭的抑制作用。这表明 miR-216b 对 Caki-1 细胞增殖和侵袭的影响是通过抑制 FGFR1 的表达来实现的。

综上所述, 本研究表明 miR-216b 可以通过直接抑制 FGFR1 的表达来抑制肾透明细胞癌的增殖和侵袭, 为肾透明细胞癌的治疗提供了新的潜在作用靶点。

参考文献

- CAIRNS P. Renal cell carcinoma [J]. *Cancer Biomark*, 2010, 9(1/6): 461-473.
- LI W, LIU M, FENG Y, et al. Downregulated miR-646 in clear cell renal carcinoma correlated with tumour metastasis by targeting the nin one binding protein (NOB1) [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(6): 1188-1200.
- BUTZ H, SZABÓ P M, KHELLA H W, et al. MiRNA-target network reveals miR-124as a key miRNA contributing to clear cell renal cell carcinoma aggressive behaviour by targeting CAV1 and FLOT1 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(14): 12543-12557.
- MOTZER R J, ESCUDIER B, BUKOWSKI R, et al. Prognostic factors for survival in 1059 patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108: 2470-2477.
- O'CARROLL D, SCHAEFER A. General principals of miRNA biogenesis and regulation in the brain [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 39-54.
- LI J, LI Q, HUANG H, et al. Overexpression of miRNA-221 promotes cell proliferation by targeting the apoptotic protease activating factor-1 and indicates a poor prognosis in ovarian cancer [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(4): 1087-1096.
- BUTZ H, SZABÓ P M, KHELLA H W Z, et al. MiRNA-target network reveals miR-124as a key miRNA contributing to clear cell renal cell carcinoma aggressive behaviour by targeting CAV1 and FLOT1 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(14): 12543-12557.
- YU G, XIN M, YAO Y, et al. MiR-155 regulates the proliferation and invasion of clear cell renal cell carcinoma cells by targeting E2F2 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 20324-20337.

- Chinese medicine preparation in targeting drug delivery system[J]. *Drug Deliv*, 2015, 22(3):258-265.
- [5] LIU Z, LI H, FAN Y, et al. Combination treatment with *Rhizoma Paridis* and *Rhizoma Curcuma longa* extracts and 10-hydroxycamptothecin enhances the antitumor effect in H22 tumor model by increasing the plasma concentration [J]. *Biom Pharm*, 2016, 83(8):627-634.
- [6] ZHANG Y, SONG W, ZHANG F, et al. Differentiation-inducing activity of hydroxycamptothecin on cancer stem-like cells derived from hepatocellular carcinoma [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(8):2473-2481.
- [7] WU X, SHAO X, MENG X, et al. Genome-wide analysis of microRNA and mRNA expression signatures in hydroxycamptothecin-resistant gastric cancer cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(2):259-269.
- [8] WANG Y Q, LI L F, JIANG W, et al. Synthesis and evaluation of a DHA and 10-hydroxycamptothecin conjugate [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(19):5592-5599.
- [9] GNOLI M, PONTI F, SANGIORGI L. Tumor syndromes that include bone tumors: an update [J]. *Surg Pathol Clin*, 2017, 10(3):749-764.
- [10] DAVIS L E, JANEWAY K A, WEISS A R, et al. Clinical trial enrollment of adolescents and young adults with sarcoma [J]. *Cancer*, 2017, 123(18):3434-3440.
- [11] SHANKAR G M, CLARKE M J, AILON T, et al. The role of revision surgery and adjuvant therapy following subtotal resection of osteosarcoma of the spine: a systematic review with meta-analysis [J]. *J Neurosurg Spine*, 2017, 27(1):97-104.
- [12] LI X, CHEN H, SUN Y, et al. Hydroxycamptothecin prevents intraarticular scar adhesion by activating the PERK signal pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 810(1):36-43.
- [13] YAO Y, SUN Y, ZHAO H, et al. Oxaliplatin plus hydroxycamptothecin versus oxaliplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin in treatment of advanced colorectal cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2006, 119(21):1829-1833.
- [14] LI P, CHEN L, ZHENG F, et al. Intraperitoneal chemotherapy with hydroxycamptothecin reduces peritoneal carcinomatosis: results of an experimental study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(1):37-44.
- [15] ZHU H M, GU J H, XIE Y, et al. Hydroxycamptothecin liposomes based on thermal and magnetic dual-responsive system: preparation, in vitro and in vivo antitumor activity, microdialysis-based tumor pharmacokinetics [J]. *J Drug Target*, 2017, 23(117):1-12.
- (收稿日期:2018-03-08 修回日期:2018-05-12)
-
- (上接第 3248 页)
- [9] MÜLLER S, NOWAK K. Exploring the miRNA-mRNA Regulatory Network in Clear Cell Renal Cell Carcinomas by Next-Generation Sequencing Expression Profiles [J]. *Biom Res Int*, 2014, 2014:948408.
- [10] DENG M, TANG H, ZHOU Y, et al. miR-216b suppresses tumor growth and invasion by targeting KRAS in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(17):2997-3005.
- [11] LIU F Y, ZHOU S J, DENG Y L, et al. MiR-216b is involved in pathogenesis and progression of hepatocellular carcinoma through HBx-miR-216b-IGF2BP2 signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(3):e1670.
- [12] HE S, LIAO B, DENG Y, et al. MiR-216b inhibits cell proliferation by targeting FOXM1 in cervical cancer cells and is associated with better prognosis [J]. *Bmc Cancer*, 2017, 17(1):673.
- [13] CHEN X, LIU X, HE B, et al. MiR-216b functions as a tumor suppressor by targeting HMGB1-mediated JAK2/STAT3 signaling way in colorectal cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(10):2051-2069.
- [14] SUN M, WANG X, CHEN T, et al. microRNA-216b inhibits cell proliferation and migration in human melanoma by targeting FOXM1 in vitro and in vivo [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(12):1272-1282.
- [15] YOU Y, TAN J, GONG Y, et al. MicroRNA-216b-5p functions as a tumor-suppressive RNA by targeting TPT1 in pancreatic cancer cells [J]. *J Cancer*, 2017, 8(14):2854-2865.
- [16] DI LEVA G, GAROFALO M, CROCE C M. MicroRNAs in cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9:287-314.
- [17] WANG Y, XU P, YAO J, et al. MicroRNA-216b is down-regulated in human gastric adenocarcinoma and Inhibits proliferation and cell cycle progression by targeting oncogene HDAC8 [J]. *Target Oncol*, 2016, 11:197-207.
- [18] TSIMAFYEYU I, BRATSLAVSKY G. Fibroblast growth factor receptor 1 as a target for the therapy of renal cell carcinoma [J]. *Oncology*, 2015, 88(6):321-331.
- [19] TSIMAFYEYU I, ZAVELEVA E, STEPANOVA E, et al. OM-RCA-01, a novel humanized monoclonal antibody targeting fibroblast growth factor receptor 1, in renal cell carcinoma model [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(6):1436-1443.
- [20] EGELI U, TEZCAN G, CECENER G, et al. miR-216b targets FGFR1 and confers sensitivity to radiotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma patients without EGFR or KRAS mutation [J]. *Pancreas*, 2016, 45:1294-1302.
- (收稿日期:2018-03-18 修回日期:2018-05-16)