

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.005

miRNA-628-3p 调控乳腺癌细胞增殖的作用及机制研究*

董文珠¹,陈杭萍²,陈赛贞¹,夏哲林¹,章欣¹,姚立^{2△}

(1.台州市中心医院药剂科,浙江台州 318000;2.浙江中医药大学药学院研究所,杭州 310053)

[摘要] **目的** 探讨 miRNA-628-3p 对乳腺癌细胞增殖的影响及其可能的机制。**方法** 以反转录 PCR (RT-PCR)方法检测人正常乳腺上皮细胞(MCF-10A)与乳腺癌细胞(MCF-7、MDA-MB-231)中 miR-628-3p 的表达水平,检测 miRNA-628-3p 在 MCF-7 细胞中的转染效率;噻唑蓝(MTT)法检测 miRNA-628-3p 对 MCF-7 细胞增殖的影响;生物信息学对 miRNA-628-3p 进行靶基因预测,并通过荧光素酶报告基因实验验证,Western blot 检测过表达 miRNA-628-3p 对靶基因多聚腺苷酸结合蛋白互作蛋白 1(PAIP1)蛋白表达水平的影响;MTT 法检测抑制靶基因 PAIP1 表达后对 MCF-7 细胞增殖的影响。**结果** 乳腺癌细胞中 miRNA-628-3p 的表达水平明显低于人正常乳腺上皮细胞;与空载体阴性对照组(NC)比较,miRNA-628-3p 过表达组细胞增殖能力明显降低;生物信息学分析表明 PAIP1 是 miRNA-628-3p 直接作用的靶基因,荧光素酶报告基因验证了该结果,并且过表达 miRNA-628-3p 可以明显下调 PAIP1 的蛋白表达水平;抑制靶基因 PAIP1 的表达能抑制 MCF-7 细胞的增殖。**结论** miRNA-628-3p 在乳腺癌细胞中低表达,可以通过靶向调控 PAIP1 的表达进而抑制乳腺癌细胞的增殖。

[关键词] miRNA-628-3p;乳腺癌细胞;细胞增殖;机制
[中图分类号] R966 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)18-3082-05

Effect and mechanism of miR-628-3p on proliferation of breast cancer cells*

DONG Wenzhu¹,CHEN Hangping²,CHEN Saizhen¹,XIA Zhelin¹,ZHANG Xin¹,YAO Li^{2△}

(1. Department of Pharmacy, Taizhou Central Hospital, Taizhou, Zhejiang 318000, China ;
2. Institute of Pharmacy, College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of miR-628-3p on the proliferation of breast cancer cells and its possible mechanism. **Methods** The expressions of miR-628-3p in human normal breast epithelial cells (MCF-10A) and breast cancer cells (MCF-7 and MDA-MB-231) were detected by RT-PCR, and the transfection efficiency of miR-628-3p in MCF-7 cells was detected. MTT assay was used to detect the effect of miR-628-3p on the proliferation of MCF-7 cells. The target gene of miR-628-3p was predicted by bioinformatics, and verifies by luciferase reporter gene experiment. The effect of miR-628-3p overexpression on the protein expression of target gene Poly(A)-binding protein-interacting protein 1 (PAIP1) was detected by Western blot. MTT assay was used to detect the proliferation of MCF-7 cells after inhibiting the expression of target gene PAIP1. **Results** The expression of miR-628-3p in breast cancer cells was significantly lower than that in human normal breast epithelial cells. Compared with the empty carrier negative control group (NC), the cell proliferation was significantly reduced in the miR-628-3p overexpression group. Bioinformatics analysis showed that PAIP1 was a direct target gene of miR-628-3p, which was verified by luciferase reporter gene experiment. And the overexpression of miR-628-3p could significantly down-regulate the expression of PAIP1 protein. Inhibiting the expression of the target gene PAIP1 also inhibited the proliferation of MCF-7 cells. **Conclusion** miR-628-3p is low-expressed in breast cancer cells and can inhibit the proliferation of breast cancer cells by target regulating the expression of PAIP1.

[Key words] miRNA-628-3p;breast cancer cells;cell proliferation;mechanism

* 基金项目:浙江中医药大学校级科研基金项目(2016ZG11)。 作者简介:董文珠(1985—),主管药师,硕士,主要从事药理机制研究。
△ 通信作者,E-mail:yaoli@zcmu.edu.cn。

乳腺癌是当今最常见的恶性肿瘤,病死率为所有女性恶性肿瘤的第二位,仅次于肺癌^[1]。不论是在发达地区还是其他地区,乳腺癌发病率都呈现上升趋势。2016 年来自于美国的官方统计数据发现:美国女性中乳腺癌的患病人数达到 246 660 例,占有女性癌症患者的 29.00%,高居所有癌症的榜首,其死亡人数达到 40 450 例,占总死亡人数的 14.00%。美国国家肿瘤研究所预测,每个女性至少有 13.20% 的风险患乳腺癌^[2-4]。尽管乳腺癌治疗在现代技术的发展中已经取得了诸多成就,但乳腺癌背后的分子机制仍是癌症研究领域的焦点。

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类由非蛋白编码基因转录物形成的茎环结构前体,剪切成熟后形成的长度为 20~25 nt 的小 RNA 分子,与其他蛋白质编码基因 mRNA 转录本反向互补,由 DNA 转录产生,但并不翻译成蛋白质,而是通过调节其他基因的功能来影响目标蛋白的合成,miRNA 生物学效应广泛,对个体发育、细胞分化、增殖和凋亡等生理调控起着重要的作用^[5]。研究表明,超过 50% 的编码基因位于与肿瘤相关的基因位点,这说明可能在肿瘤的发生、发展中扮演重要角色^[6]。ZENG 等^[7]发现,miRNA-133b 能够通过靶向调控表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR),进而抑制食管鳞状癌细胞的增殖、迁移和侵袭。YANG 等^[8]发现,miRNA-20a 和 miRNA-486 是结肠癌潜在的肿瘤标志物。目前已有研究表明 miRNA-628-3p 在胃癌中表达,且与其癌旁配对正常组织相比表达降低^[9-10];并有研究指出上调 miRNA-628-3p 的表达能够促进胃癌细胞凋亡,抑制细胞增殖^[11]。然而,miRNA-628-3p 在乳腺癌当中的作用及机制并未明确。因此,本文旨在研究 miRNA-628-3p 对乳腺癌细胞增殖作用的影响及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞 正常乳腺上皮细胞 (MCF-10A) 与乳腺癌细胞 (MCF-7、MDA-MB-231) 购自中国科学院上海细胞库。

1.1.2 试剂 DMEM/F-12 (1:1)、胎牛血清购自美国 Hyclone 公司;青霉素-链霉素购自杭州吉诺生物医药技术有限公司;霍乱毒素、胰岛素、氢化可的松、噻唑蓝 (MTT)、二甲基亚砜 (DMSO) 购自美国 Sigma 公司;RIPA 裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、荧光素酶报告基因检测试剂盒购自上海碧云天公司;Trizol、反转录试剂盒 Prime Script RT Reagent Kit 和 SYBR Prime Script miRNA RT-PCR Kit 购自日本 Takara 公司;miR-628-3p 模拟物 (miR-628-3p mim-

ic) 和多聚腺苷酸结合蛋白互作蛋白 1 (PAIP1)-siRNA 转染试剂 Lipofectamine 2000 Transfection 购自山东维真生物科技有限公司;一抗 (PAIP1, GAPDH)、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔二抗购自美国 Cell Signaling Technology 公司;电化学发光 (ECL) 显影液购自美国 Bio-Rad 公司。

1.1.3 仪器 MCO-15AC 型二氧化碳培养箱购自日本 SANYO; Nikon ECLIPSE TT-E 型荧光倒置显微镜购自 Nikon Eclipse Ti; Bio-Rad 电泳仪、Bio-Rad 多功能酶标仪和 Bio-Rad 荧光定量 PCR 仪均购自美国 Bio-Rad 公司; Chemscope 3300min 化学发光成像系统购自 CLinx Science Instruments。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 MCF-7、MDA-MB-231 细胞株培养于含 10% 的胎牛血清、青霉素 200 U/mL、链霉素 200 U/mL 的完全培养液 DMEM/F12 (1:1), 置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养。每 2 天换液 1 次,待 80%~90% 融合后,以 0.25% 胰蛋白酶消化,按 1:3 传代,置 37 °C、5% CO₂ 培养箱内继续培养,取对数期细胞用于实验。MCF-10A 细胞株培养于含 5% 马血清、胰岛素 10 μg/mL、霍乱毒素 100 ng/mL、内皮生长因子 (ECGS) 20 ng/mL、氢化可的松 0.50 μg/mL、青霉素 200 U/mL、链霉素 200 U/mL 的完全培养液 DMEM/F12 (1:1)。

1.2.2 RT-PCR 实验检测 miR-628-3p 表达量 使用 Trizol 试剂从 MCF-7 细胞中提取总 RNA。按照反转录试剂盒 Prime Script RT Reagent Kit 和 SYBR Prime Script miRNA RT-PCR Kit 反转录并进行 RT-PCR。miR-628-3p 上游引物序是 5'-CTT CGA CTG CCA CTC TTA-3', 5'-TGT CAC TTC CTC ATG CTG-3' 为下游引物序列。miR-628-3p 内参是 U6, U6 上游引物序列 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3', 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3' 为下游引物序列。

1.2.3 miRNA-628-3p mimic、空载体阴性对照 (NC)、PAIP1-siRNA 及 si-NC 转染 将 miR-628-3p mimic、NC 及 PAIP1-siRNA 干粉用 RNase-free 水配制成 20 μmol/L 的母液后分装、冻存备用。将 MCF-7 细胞消化后铺在 6 cm 的培养皿中,过夜至细胞密度达 70% 左右。培养基后加入无血清 MEM 培养基,按照 Lipofectamine 2000 Transfection 试剂盒要求进行转染。孵育 6~8 h 后,弃去培养基,换成完全培养基后继续培养 48 h。NC 及 PAIP1-siRNA 的转染同 miR-628-3p mimic 的转染步骤。

1.2.4 MTT 法检测细胞相对存活率 收集对数期细胞,调整细胞密度为 3 000 个/孔,每孔 100 μL 加入

96 孔板,置 37 ℃ 含有 5% CO₂ 培养箱培养。细胞经转染后,继续培养 12、24、48、72 h,每孔加入 20 μL 浓度为 5 mg/mL 的 MTT 溶液,培养箱中继续孵育 4 h,吸掉上清液,每孔加入 100 μL DMSO 后振荡 10 min,用酶标仪在 570 nm 处测定吸光度(A)值。重复实验 3 次,以平均值统计结果,计算各浓度下细胞相对存活率。

1.2.5 miRNA-628-3p 靶基因预测和荧光素酶报告基因检测 通过 TargetScan 靶点预测软件预测 context score 值和 context score percentile 值,context score 值越小和 context score percentile 值越大表示蛋白靶点概率越大。将 miRNA-628-3p mimic、空载体阴性对照(NC)分别与 PAIP1 的 3'-UTR 野生型(pGL3-PAIP1 3'-UTR-WT)报告载体和突变型(pGL3-PAIP1 3'-UTR-MUT)报告载体共转入 MCF-7 细胞中,转染 48 h 后,吸取上清液,利用双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测萤火虫和海肾荧光素酶活性。

1.2.6 Western blot 检测 PAIP1 蛋白表达 提取转染后的各组细胞蛋白,Western blot 检测 PAIP1 蛋白表达水平。细胞裂解液裂解并提取蛋白,BCA 检测蛋白水平,经 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后转印,5% 脱脂奶粉封闭,封闭后加入相应一抗 4 ℃ 摇床过夜,第 2 天加入相应二抗,室温孵育 2 h 后 TBST 洗膜 3 次。ECL 浸泡后用化学发光荧光成像系统对图像进行分析。

1.3 统计学处理 每组实验重复 3 次,实验结果用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 *t* 检验统计学方法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

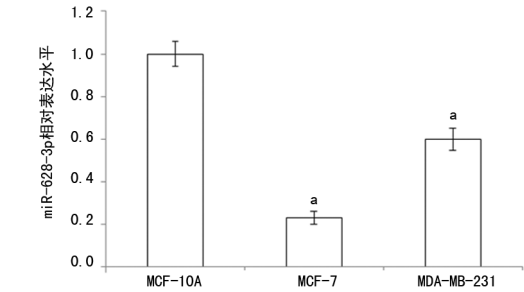
2 结 果

2.1 miRNA-628-3p 在 MCF-10A、MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞中的表达 RT-PCR 检测人正常乳腺上皮细胞 MCF-10A 与乳腺癌细胞 MCF-7、MDA-MB-231 中 miR-628-3p 的表达。与 MCF-10A 细胞组相比,乳腺癌细胞 MCF-7、MDA-MB-231 中 miRNA-628-3p 的表达水平显著降低($P < 0.05$),见图 1。此结果表明 miRNA-628-3p 在乳腺癌细胞中呈现低表达,本研究选取 MCF-7 细胞株进行后续实验。

2.2 miR-628-3p 在乳腺癌细胞 MCF-7 中的转染效率 RT-PCR 检测 miRNA-628-3p 的转染情况,与 NC 组相比,转染 miRNA-628-3p mimic 的过表达组中 miR-628-3p 的表达水平显著增高($P < 0.01$),见图 2。

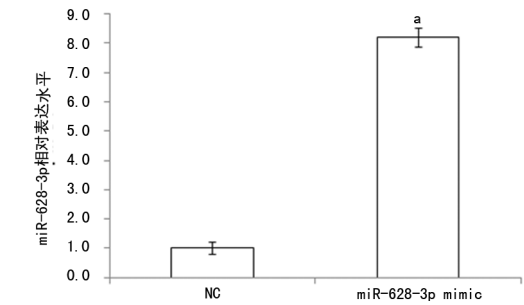
2.3 过表达 miR-628-3p 抑制乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖 通过 MTT 检测 MCF-7 细胞中过表达 miR-628-3p 之后细胞增殖的情况,绘制细胞生长曲线,空

载体阴性对照组(NC)在 48、72 h 的相对细胞活力值为 3.43 ± 0.11 、 4.94 ± 0.21 ,而 miR-628-3p mimic 组为 2.32 ± 0.19 、 2.93 ± 0.20 ,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3。



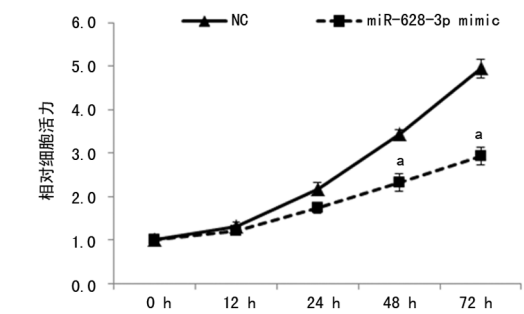
^a: $P < 0.05$, 与 MCF-10A 细胞组比较

图 1 RT-PCR 检测各组细胞中 miR-628-3p 的表达



^a: $P < 0.01$, 与 NC 比较

图 2 RT-PCR 检测 miR-628-3p 和 NC 的转染效率

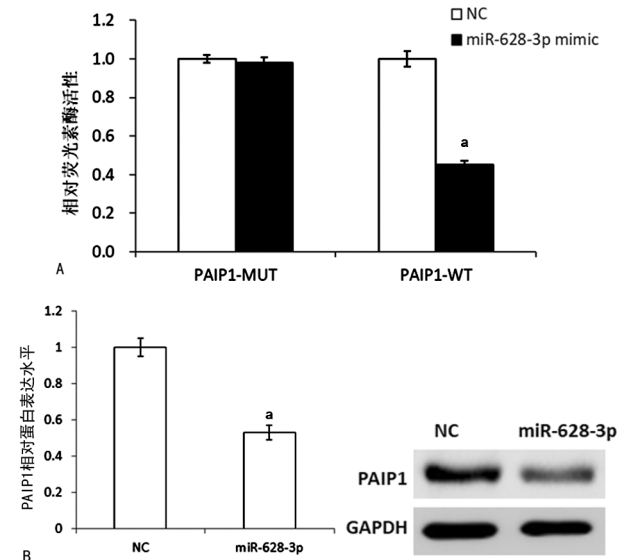


^a: $P < 0.05$, 与 NC 比较

图 3 过表达 miRNA-628-3p 对 MCF-7 细胞增殖的影响

2.4 miRNA-628-3p 靶基因预测及验证 该 miRNA 的 context score 值为 -0.40 和 context score percentile 值为 98,推测 PAIP1 是 miR-628-3p 潜在的靶基因。荧光素酶报告基因实验结果显示,野生型(Wild type,WT)PAIP1 3' UTR 质粒和 miR-628-3p mimic 共转染组,其荧光素酶活性显著低于野生型 PAIP1 3'UTR 质粒和空载体阴性对照(NC)共转染组($P < 0.05$)。而突变型(mutation,Mut)PAIP1 3' UTR 质粒和 miR-628-3p mimic 共转染组与突变型 PAIP1 3' UTR 质粒和 NC 共转染组的荧光素酶活性比较差异无统计学意义($P > 0.05$),结果显示 PAIP1 是 miR-628-3p 的靶点(图 4A)。此外,Western blot 结果显

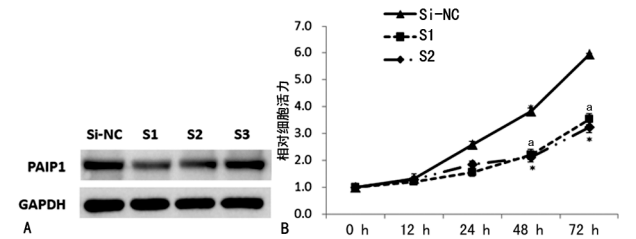
示,与 NC 组相比,miR-628-3p mimic 组细胞中 PAIP1 蛋白水平显著降低($P<0.05$,图 4B)。



A: 荧光素酶报告基因验证 miR-628-3p 靶基因 PAIP1; B: Western blot 检测上调 miR-628-3p 后 PAIP1 蛋白的表达水平。^a: $P<0.05$, 与 NC 比较

图 4 miR-628-3p 的下游靶点的预测及验证

2.5 抑制 PAIP1 的表达能够抑制乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖 为了分析沉默 PAIP1 基因对 MCF-7 细胞增殖的影响,将 si-NC 及 3 条 PAIP1-siRNA 转染 MCF-7 细胞后,通过 Western blot 检测发现 S1 和 S2 两条 siRNA 较 si-NC 组可显著下调 PAIP1 蛋白表达(图 5A)。另外通过 MTT 实验,发现用 S1 和 S2 两条 siRNA 抑制 PAIP1 的表达之后,48、72 h 时,S1 和 S2 组细胞活力显著低于 si-NC 组($P<0.05$,图 5B)。



A: Western blot 检测 3 条 siRNA 转染 MCF-7 细胞后 PAIP1 蛋白表达水平; B: 抑制 PAIP1 表达之后 MTT 法检测细胞活力变化。^a: $P<0.05$, 与阴性对照 si-NC 组相比

图 5 抑制 PAIP1 表达对 MCF-7 细胞增殖的影响

3 讨论

研究发现,miRNA 与恶性肿瘤的发生、发展有密切的关系,在肿瘤中有些 miRNA 呈现异常表达^[12]。miRNA 根据其在癌症发生中的作用分为两类:一类具有致癌作用,另一类具有抑癌作用。有些 miRNA 通过抑制抑癌基因的靶向 mRNA,发挥致癌作用。例如 miRNA-373-3p 能够通过调控去甲肾上腺素促进结肠癌细胞的体外增殖^[13]。另外,有些 miRNA 抑制癌基因的靶向 mRNA 表达,发挥抑癌作用。例如

miRNA-126 能够通过抑制核受体共激活因子 7(nuclear receptor fibrosis, NCOA7),影响芳香受体核转位因子(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)的表达,进而抑制肺鳞癌细胞的增殖^[14]。

近年来,miRNA-628-3p 在许多癌症中异常表达,如结肠癌^[15-16]、胃癌、胰腺癌^[17] 和肺癌。陈希媛等^[11] 研究发现 miRNA-628-3p 能有效抑制胃癌细胞 HGC-27 的增殖能力,并且促进细胞的凋亡;此外, PAN 等^[18] 证实 mir-628-3p 通过负性调节热休克蛋白 90(hot shock protein 90, HSP90)促进肺癌细胞 A549 凋亡和抑制迁移。然而,目前对于 miRNA-628-3p 在乳腺癌中的功能研究甚少。本研究结果首先提示,相对于乳腺正常上皮细胞,miRNA-628-3p 在乳腺癌细胞中明显低表达,表明 miRNA-628-3p 可能参与乳腺癌的发生和发展过程。因此,本研究结果显示,转染 miRNA-628-3p mimic 的细胞增殖受到抑制,较阴性对照组有显著差异,这表明在乳腺癌发展过程中,miRNA-628-3p 可通过抑制乳腺癌细胞的增殖从而发挥抑制癌基因的作用。

乳腺癌的发生和发展受到多种基因和蛋白的调控,这些相关基因和蛋白的研究对乳腺癌的发病机制的进一步研究具有重要的意义。PAIP1 编码基因位于染色体 5p12,由 479 个氨基酸组成^[19]。PAIP1 是一种翻译调节因子,一方面能与 poly A 结合蛋白(poly A binding protein, PABP)相互作用形成稳定的 mRNA 环形结构,另一方面还能与真核起始因子 4A(eukaryotic initiation factor 4A, EIF4A)及 EI 相互作用形成三元复合体,进而调控蛋白质的翻译起始过程^[20]。研究表明,翻译调控机制的异常,会导致蛋白质的合成发生异常,引起细胞增殖失调和恶性表型的转化,可诱导肿瘤^[21] 等疾病的发生。LI 等^[22] 研究显示,敲除 PAIP1 抑制宫颈癌细胞生长,诱导细胞凋亡和细胞周期停滞,在体内肿瘤模型中,其过表达则促肿瘤作用。PIAO 等^[23] 通过多变量分析表明 PAIP1 的高表达与组织学分级、生存率低有关。本研究通过生物信息学软件分析表明,PAIP1 是 miRNA-628-3p 作用的靶基因,荧光素酶报告基因实验验证了该结果,并且在乳腺癌细胞 MCF-7 中过表达 miRNA-628-3p 后,PAIP1 蛋白的表达水平显著降低,进一步说明 PAIP1 是 miR-628-3p 的直接靶点,miRNA-628-3p 能够抑制乳腺癌细胞中的 PAIP1 蛋白水平。此外,MTT 实验证明,抑制 PAIP1 基因的表达也跟过表达 miRNA-628-3p 的效果一样,抑制乳腺癌细胞的增殖。以上结果提示,miRNA-628-3p 在乳腺癌细胞中低表达,可以通过负调控靶基因 PAIP1 抑制乳腺癌细胞的增殖。

综上所述,miRNA-628-3p 可能是乳腺癌肿瘤发展过程中的重要因子,可能成为乳腺癌诊断或治疗的新靶点、预后的生物标志物,为乳腺癌的发病机制阐明提供新的思路。

参考文献

[1] 牛福勇,李福荣. 维生素 D 在来曲唑干预绝经后雌激素受体阳性乳腺癌患者中的作用及临床意义[J]. 中国实验诊断学,2017,21(7):1165-1168.

[2] FAN L, STRASSER WEIPPL K, LI J J, et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol,2014,15(7):e279-289.

[3] AUTIER P, BONIOL M. Mammography screening: A major issue in medicine[J]. Eur J Cancer,2018,90:34-62.

[4] ZIMMER A S, ZHU K, STEEG P S, et al. Analysis of breast cancer in young women in the Department of Defense (DOD) database[J]. Breast Cancer Res Treat,2018,168(2):501-511.

[5] MA F, LIN P, CHEN Q, et al. Direct measurement of pervasive weak repression by microRNAs and their role at the network level[J]. BMC Genomics,2018,19(1):362.

[6] SHAN D, SHANG Y, HU T. MicroRNA-411 Inhibits cervical cancer progression by directly targeting STAT3[J]. Oncol Res,2019,27(3):349-58.

[7] ZENG W, ZHU J F, LIU J Y, et al. MiR-133b inhibits cell proliferation, migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma by targeting EGFR [J]. Biomed Pharmacother,2018,111:476-484.

[8] YANG Q, WANG S, HUANG J, at al. Serum miR-20a and miR-486 are potential biomarkers for discriminating colorectal neoplasia: a pilot study[J]. J Cancer Res Ther,2018,14(7):1572-1577.

[9] 邓铃,罗霞,杨畅,等. miR-143 和 miR-520d-5p 在胃癌组织中的异常表达[J]. 广东药学院学报,2013,29(6):660-664.

[10] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, at al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin,2011,61(2):69-90.

[11] 陈希媛,邓铃,江殷,等. miR-628-3p 对胃癌细胞增殖与凋亡的影响[J]. 广东药学院学报,2015,31(4):531-534.

[12] LI G, FANG J, WANG Y, at al. MiRNA-based therapeutic strategy in lung cancer [J]. Current Pharmaceutical

Design,2018,23(39):6011-6018.

[13] 马瑞丽,韩佳,侯妮,等. miR-373-3p 参与去甲肾上腺素对结肠癌细胞 RKO 体外增殖的调控[J]. 山西医科大学学报,2016,47(5):429-433.

[14] 杨丽,刘雪萍,贺斌峰,等. miR-126 调控肺鳞癌细胞增殖的作用及机制研究[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2018,11(6):664-669.

[15] HAMFJORD J, STANGELAND A M, HUGHES T, et al. Differential expression of miRNAs in colorectal cancer: comparison of paired tumor tissue and adjacent normal mucosa using high-throughput sequencing[J]. PLoS One,2012,7(4):e34150.

[16] BALTRUSKEVICIENE E, SCHVEIGERT D, STANKE VICIUS V, et al. Down-regulation of miRNA-148a and miRNA-625-3p in colorectal cancer is associated with tumor budding[J]. BMC Cancer,2017,17(1):607.

[17] QADIR M I, FAHEEM A. miRNA: a diagnostic and therapeutic tool for pancreatic cancer[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr,2017,27(3):197-204.

[18] PAN J, JIANG F, ZHOU J, et al. HSP90: a novel target gene of miRNA-628-3p in A549 cells[J]. Bio Med Res Inter,2018:4149707.

[19] 吴水梅,刘茂生,郑燕,等. Paip1 在翻译过程中的作用及机制研究进展[J]. 中国老年学杂志,2016,36(8):2009-2011.

[20] MARTINEAU Y, DERRY M C, WANG X, et al. Poly (A)-binding protein-interacting protein 1 binds to eukaryotic translation initiation factor 3 to stimulate translation[J]. Mol Cell Biol,2008,28(21):6658-6667.

[21] GUAN H, LI N, WANG X, et al. Role of paip1 on angiogenesis and invasion in pancreatic cancer [J]. Exp Cell Res,2019,376(2):198-209.

[22] LI N, PIAO J, WANG X, et al. Paip1 indicated poor prognosis in cervical cancer and promoted cervical carcinogenesis[J/OL]. Cancer Res Treat,2019. (2019-04-19)[2019-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=paip1+indicated+poor+prognosis+in+cervical+cancer+and+promoted+cervical+carcinogenesis>.

[23] PIAO J, CHEN L, JIN T, et al. Paip1 affects breast cancer cell growth and represents a novel prognostic biomarker[J]. Human pathology,2018,73(1):33-40.