

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.13.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200326.1528.004.html\(2020-03-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200326.1528.004.html(2020-03-27))

微 RNA-223 在恶性肿瘤中作用的研究进展*

曹雨华 综述,刘爱国[△] 审校

(华中科技大学附属同济医院小儿血液科,武汉 430030)

[摘要] 微 RNA(miRNA)是一种非编码的短链小 RNA,具有调节基因表达的能力。其中,miRNA-223(miR-223)高度保守,越来越多的证据表明它在各种恶性肿瘤中通过靶向调控不同的基因及下游的信号通路,既可以作为致癌基因也可以作为抑癌基因来发挥作用,与肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移及耐药等密切相关。随着对 miR-223 功能研究的不断深入,miR-223 可能成为新的肿瘤标志物和治疗靶点。本文就 miR-223 与肿瘤增殖、凋亡,肿瘤细胞分化,以及肿瘤转移、耐药的的关系作一综述。

[关键词] 肿瘤;微 RNA-223;细胞增殖;细胞凋亡;细胞分化;肿瘤转移;抗药性,肿瘤

[中图法分类号] R730.231 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)13-2211-05

Research progress on the role of microRNA-223 in malignant tumors*

CAO Yuhua, LIU Aiguo[△]

(Department of Pediatric Hematology, Tongji Medical College Huazhong University of Science & Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

[Abstract] MicroRNA is non-coding short-chain small RNAs that can regulate gene expression. Among them, miRNA-223 (miR-223) is highly conserved, and increasing evidence shows that it can act as an oncogene or tumor suppressor gene by targeting different genes and downstream signaling pathways in various malignant tumors. And miR-223 is closely related to tumor cell proliferation, apoptosis, metastasis and drug resistance. With further research on the function of miR-223, it may become a new tumor marker and therapeutic target. This article reviewed the relationship between miR-223 and tumor proliferation and apoptosis, tumor cell differentiation, and tumor metastasis and drug resistance.

[Key words] neoplasms; microRNA-223; cell proliferation; cell apoptosis; cell differentiation; neoplasm metastasis; drug resistance, neoplasm

微 RNA(microRNA, miRNA)是一种非编码的短链小 RNA,通过在转录后水平与其调控的 mRNA 的 3'-非翻译区(3'-UTR)相结合而调控其翻译及稳定,并影响基因的表达^[1]。至今在人类中已发现了约 1 100 种 miRNA,它们参与调节约 60% 编码基因的表达,参与几乎所有的细胞生理过程^[2],如细胞分化、增殖、发育及凋亡等。近年来很多研究发现,miRNA 在肿瘤组织中表达异常,并证实 miRNA 与肿瘤的发生、细胞增殖与凋亡及耐药等过程密切相关。作为 miRNA 家族中的一员,miRNA-223(miR-223)最先在造血系统中被发现与细胞增殖分化有关^[3],编码 miR-223 的基因位于 X 染色体 q12 位点,miR-223 的序列非常保守,这也提示其在基本生理过程中有着重要作

用^[4]。后来有越来越多的证据表明,miR-223 在多种肿瘤中发挥不同的作用,如乳腺癌、胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌等。至今,miR-223 在恶性肿瘤中的作用尚未完全清楚,本文将对目前 miR-223 在恶性肿瘤中的研究进展加以总结和综述。

1 miR-223 与肿瘤增殖、凋亡的关系

miR-223 在很多恶性肿瘤中都存在异常表达,并能够调控肿瘤细胞的增殖和凋亡。一方面,miR-223 可以作为抑癌基因抑制肿瘤细胞增殖,诱导凋亡。胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)是 miR-223 其中一个靶点。在肝细胞癌中,miR-223 在患者血清及肿瘤组织中表达下调,miR-223 过表达后,肿瘤细胞增殖受到明显抑制且凋亡率显著增加,并且会导致 IGF-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81472706、81874187)。 作者简介:曹雨华(1994—),在读硕士研究生,主要从事小儿血液肿瘤研究。

[△] 通信作者,E-mail:drliuaiguo@163.com。

1R 表达明显下降,其下游的丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Akt)及细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路也被抑制^[5]。而肿瘤相关巨噬细胞可以将 miR-223 通过细胞接触及间隙连接的方式转移至肿瘤细胞,并靶向调节 IGF-1R 表达抑制肿瘤细胞增殖^[6]。在肝炎病毒感染的免疫应答中伴有核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NLRP3)炎性体的激活,NLRP3 的激活会促进肝炎病毒感染后的肝脏纤维化进而诱发肿瘤。WAN 等^[7]发现 miR-223 可以直接靶向下调 NLRP3,并导致其下游的炎性分子如白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18 的表达降低,从而抑制肿瘤细胞生长、促进凋亡。相似的,在胶质母细胞瘤及乳腺癌中,miR-223 可以通过靶向抑制 NLRP3 表达而降低 NLRP3 炎性体活性,导致肿瘤生长的抑制^[8-9]。

另一方面,miR-223 也可以作为原癌基因促进肿瘤生长。miR-223 在卵巢癌、前列腺癌、肾透明细胞癌等肿瘤细胞和组织中表达明显高于正常的组织和细胞,且其表达水平与肿瘤的恶性程度密切相关^[10-12]。过表达的 miR-223 能够通过结合并降低 SOX11 的表达促进卵巢癌细胞增殖和侵袭^[10]。抑制 miR-223 的表达会靶向上调 FOXO3,抑制前列腺癌细胞增殖,并提高肿瘤细胞对多西他赛的敏感性^[11]。增强 miR-223 表达可以靶向抑制 SLC4A4 表达,增强肾透明细胞癌肿瘤细胞增殖、转移的能力^[12]。此外,YOSHIKAWA 等^[13]发现,在乳腺导管原位癌和导管浸润癌中,肿瘤组织外泌体中的 miR-223 表达水平比正常组织中的高,而浸润癌外泌体中的 miR-223 表达水平又比原位癌中的高,说明 miR-223 的升高可能与肿瘤入侵有关且能够促进肿瘤细胞的增殖。同时,该研究还发现在血浆外泌体中,肿瘤患者的 miR-223 表达水平也比正常的高,且 miR-223 升高水平与肿瘤恶性程度有关^[13]。

2 miR-223 与肿瘤细胞分化的关系

CHEN 等^[3]在研究造血系统分化相关的 miRNA 时,首先发现了 miR-223 在小鼠骨髓中优势表达;随后研究证明,miR-223 与造血系统增殖分化密切相关。如在巨噬细胞分泌的含有高表达 miR-223 的微囊泡,可以在细胞间互相传递信息促进巨噬细胞分化,而降低 miR-223 的表达会抑制巨噬细胞的分化^[14]。急性髓性白血病(AML)是由于白细胞、粒细胞、单核细胞或巨核细胞在不同分化阶段受到阻断产生造血前体的克隆扩增,其中 miR-223 的表达在 AML 各种亚型中均下降。在体内及体外实验中,髓样前体的粒细胞经维甲酸诱导分化后,均可导致 miR-223 表达显著升高。维甲酸诱导的粒细胞分化过程会受 miR-223 与核因子 I-A (NFI-A) 和

CCAAT/增强子结合蛋白 α (C/EBP α)形成的反馈环路的调节,NFI-A 和 C/EBP α 竞争结合 miR-223 启动子。其中 NFI-A 维持分化前低水平的 miR-223,而在维甲酸诱导的分化后其被 C/EBP α 替代,上调 miR-223 表达,同时 miR-223 还能够靶向抑制 NFI-A 的蛋白表达从而形成反馈通路^[15]。此外,miR-223 还可通过 C/EBP α -miR-223-E2F1 环路来影响 AML 细胞周期,E2F1 是细胞周期进展的主要调节因子,其过表达可促使细胞易于转化,而 C/EBP α 介导的 E2F 抑制在控制早期骨髓祖细胞增殖中起重要作用。它的失调会减弱 miR-223 对 E2F1 翻译的抑制,反过来,E2F1 的过表达可以与 miR-223 启动子结合并抑制其转录活性从而形成负反馈环^[16]。此外,AML 中最常见的 t(8;21)染色体异位会产生一种 AML1/ETO 的致癌产物,AML1/ETO 可诱导 miR-223 基因发生异染色质沉默,导致更多具有增殖能力的细胞处于未分化状态^[17]。在 GENTNER 等^[18]的研究中,通过检测比较 115 例 AML 患者原始细胞中 miR-223 表达水平发现,miR-223 高表达的患者预后良好,反之预后较差;而在体内实验中,发现 miR-223 也促进骨髓粒细胞、红细胞及单核细胞的分化,这些都提示 miR-223 与肿瘤细胞分化密切相关。miR-223 除了影响血液系统肿瘤细胞的分化,对其他肿瘤细胞的分化也能产生作用。在骨巨细胞瘤中,miR-223 的表达降低。骨巨细胞瘤细胞源于骨髓中的间充质组织,主要由破骨细胞样巨细胞和基质细胞组成,而由成骨细胞和间充质细胞表达的核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)可与破骨细胞前体细胞受体核因子- κ B 受体活化因子(RANK)结合,触发单核破骨细胞前体细胞分化为破骨细胞。而 miR-223 调控的靶蛋白(TWIST)通过 RANK/RANKL 途径促进破骨细胞的分化和募集,miR-223 表达的降低会抑制破骨细胞分化,从而增强肿瘤细胞的骨破坏能力^[19]。

3 miR-223 与肿瘤转移的关系

转移往往会造造成恶性肿瘤患者预后不良,miR-223 除了在抑制肿瘤发展中的作用外,还涉及肿瘤转移。核受体辅激活蛋白 1(NCOA1)是一种转录共调节蛋白,它与肿瘤的生长、侵袭和转移相关。在膀胱癌中,miR-223 能够靶向结合 NCOA1 使其表达降低,而抑制 miR-223 的表达能够促进肿瘤细胞转移、侵袭^[20]。钙黏蛋白 6(CDH6)是钙黏蛋白家族的成员和膜糖蛋白,调节细胞与细胞的粘附,在细胞形态发生中起重要作用,促进癌细胞迁移。miR-223 能够靶向下调 CDH6 的表达并抑制骨肉瘤肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭^[21]。此外,miR-223 还在口腔鳞状细胞癌、肾透明细胞癌、结肠癌、胃癌等癌症中参与调控肿瘤

细胞的转移^[22-24]。

上皮-间质转化过程在肿瘤转移中起重要作用,在此过程中,上皮细胞获得间充质表型,导致迁移和侵袭能力增强。在宫颈癌肿瘤中,miR-223 可以导致上皮标记物如 E-钙粘蛋白和 α -carein 的表达增加,间充质标记物波形蛋白也相应减少^[25]。Sp1 在许多癌症中都与上皮间质转化过程密切相关,HU 等^[26]在胃癌中发 Sp1 蛋白质的表达在原发灶及转移灶中均升高,而 miR-223 在肿瘤组织中的表达与 Sp1 相反,明显降低。过表达 miR-223 能抑制 Sp1 表达,从而抑制上皮间质转化及肿瘤转移^[26]。miR-223 在胰腺导管癌肿瘤组织中高表达,hnRNPK 能直接与 miR-223 启动子结合并在转录水平刺激 miR-223 表达。而 miR-223 的靶基因 F 框/WD-40 域蛋白 7(FBXW7)可结合并直接控制 hnRNPK 泛素化致其降解,过表达 miR-223 后可以使 FBXW7 表达降低同时使 hnRNPK 升高,以此形成 hnRNPK/miR-223/FBXW7 反馈环路,共同参与调节上皮间质转化过程并影响肿瘤细胞的增殖及转移的功能^[27]。

4 miR-223 与肿瘤耐药的关系

化疗是目前治疗恶性肿瘤的主要手段之一,而肿瘤耐药问题也是导致治疗失败的主要原因之一。miR-223 不仅与肿瘤的发生、转移有关,还与肿瘤化疗耐药密切相关。它在不同类型的肿瘤中有着不同的作用,既可以提高肿瘤对化疗的敏感性,也可以提高肿瘤细胞的耐受性。FBXW7 是 miR-223 的一个重要的靶基因,它作为肿瘤抑制因子可以通过泛素依赖性的降解方式,降解多种癌蛋白,如细胞周期蛋白 E、c-Myc、Notch、髓样细胞白血病基因-1 蛋白(Mcl-1)、c-Jun 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)。现已有很多研究证明,F 框/WD40 域蛋白 7(FBXW7)表达降低与多种类型的恶性肿瘤不良预后有关。研究发现,在对顺铂耐药的胃癌细胞中,miR-223 的下调可以通过靶向调控 FBXW7 表达,影响细胞 G₁/S 期转换,诱导细胞停滞在 G₀/G₁ 期并且增强细胞凋亡,逆转耐药细胞的抗性^[28]。在 HER2 阳性的胃癌细胞中,过表达 miR-223 能通过下调 FBXW7 增强肿瘤细胞对曲妥珠单抗的耐药性,抑制曲妥珠单抗诱导的细胞凋亡^[29]。在急性 T 淋巴细胞白血病中,Notch 和核因子 κ B(NF- κ B)能够协同激活 miR-223 启动子的转录活性,而且 Notch 介导的 miR-223 活化能靶向抑制 FBXW7 表达。同时,抑制 miR-223 能缓解肿瘤细胞对 γ -分泌酶抑制剂(GSI)治疗的抗性^[30]。相似的是,ZHANG 等^[31]也在非小细胞肺癌中发现,在对厄洛替尼耐药的 HCC827 细胞系中,miR-223 表达的上调受 Akt 和 Notch 信号通路调控,并通过靶向下调

FBXW7 增强肿瘤细胞对厄洛替尼的耐药性。此外,miR-223/FBXW7 还参与调节结直肠癌细胞对阿霉素的耐药性^[32]。这些都提示 miR-223/FBXW7 通路在调控肿瘤细胞耐药方面有重要影响。

而另有研究显示,过表达的 miR-223 能够靶向下调 IGF-1R 的表达并抑制其下游磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/Akt/S6 通路,提高非小细胞肺癌细胞对厄洛替尼的敏感性并抑制肿瘤生长^[33-34]。这也说明在同一肿瘤中,miR-223 可以调控多个靶点并发挥不同的作用。另外,miR-223 与 PI3K/Akt 通路在肿瘤耐药性方面也有密切联系。在上皮性卵巢癌中,缺氧的肿瘤细胞可以触发巨噬细胞募集,并诱导其表现出肿瘤相关巨噬细胞样表型。在这些巨噬细胞释放的外泌体中含有高表达的 miR-223,且可以将 miR-223 传递给肿瘤细胞,通过抑制 PTEN-PI3K/Akt 通路增强肿瘤细胞的抗药性^[35]。在胶质母细胞瘤中,miR-223 在肿瘤组织中高表达,降低 miR-223 的表达能靶向增强 PAX6 表达并抑制 PI3K/Akt 信号转导通路来提高肿瘤细胞对替莫唑胺的化疗敏感性^[36]。而 LU 等^[37]在胆囊癌中发现,miR-223 在肿瘤组织及细胞中的表达均明显降低,过表达的 miR-223 能够通过调节 ST-MN1 的表达而抑制肿瘤细胞的增殖、转移及侵袭,并提高肿瘤细胞对多西他赛的化疗敏感性。在骨肉瘤中,miR-223 靶向下调热休克蛋白 70(Hsp70)表达并激活 JNK/JUN 通路,同时 JNK 可以结合 miR-223 的启动子区域促进其表达而形成反馈环路,以此增强顺铂对骨肉瘤细胞的作用^[38]。

5 小 结

目前,大量研究表明 miR-223 在许多肿瘤中均有表达异常,它可以作为肿瘤中的关键调节因子,通过与靶向基因及相关信号通路的相互作用,参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、分化、转移、侵袭及耐药等过程,既有抑癌作用也有促癌作用。单个 miR-223 可以通过多个靶点参与不同的致癌途径。但是,miR-223 在许多肿瘤的作用及其机制仍不清楚。随着研究的深入,人们将会进一步明确 miR-223 在不同肿瘤中的调控机制,miR-223 或许可以成为一种新的肿瘤标记物和治疗靶点。

参考文献

- [1] FILIPOWICZ W, BHATTACHARYYA S N, SONENBERG N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? [J]. Nat Rev Genet, 2008, 9 (2):102-114.

- [2] FRIEDMAN R C, FARH K K H, BURGE C B, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs[J]. *Genome Res*, 2009, 19(1):92-105.
- [3] CHEN C Z, LI L, LODISH H F, et al. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation[J]. *Science*, 2004, 303(5654):83-86.
- [4] RODRIGUEZ A E, HERNANDEZ J A, BENITO R, et al. Molecular characterization of chronic lymphocytic leukemia patients with a high number of losses in 13q14[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e48485.
- [5] ZHANG C, ZHANG J. Decreased expression of microRNA-223 promotes cell proliferation in hepatocellular carcinoma cells via the insulin-like growth factor-1 signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5):4325-4331.
- [6] YE D, ZHANG T, LOU G, et al. Role of miR-223 in the pathophysiology of liver diseases[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(9):128-139.
- [7] WAN L, YUAN X, LIU M, et al. miRNA-223-3p regulates NLRP3 to promote apoptosis and inhibit proliferation of hep3B cells[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3):2429-2435.
- [8] DING Q, SHEN L, NIE X, et al. MiR-223-3p overexpression inhibits cell proliferation and migration by regulating inflammation-associated cytokines in glioblastomas[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(9):1330-1339.
- [9] ZHANG L P, LI H Z, ZANG Y W, et al. NLRP3 inflammasome inactivation driven by miR-223-3p reduces tumor growth and increases anticancer immunity in breast cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(3):2180-2188.
- [10] FANG G, LIU J, WANG Q N, et al. MicroRNA-223-3p regulates ovarian cancer cell proliferation and invasion by targeting SOX11 expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6):1208-1219.
- [11] FENG Q, HE P, WANG Y. MicroRNA-223-3p regulates cell chemo-sensitivity by targeting FOXO3 in prostatic cancer [J]. *Gene*, 2018, 658:152-158.
- [12] XIAO W, WANG X G, WANG T, et al. MiR-223-3p promotes cell proliferation and metastasis by downregulating SLC4A4 in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Aging-Ur*, 2019, 11(2):615-633.
- [13] YOSHIKAWA M, IINUMA H, UMEMOTO Y, et al. Exosome-encapsulated microRNA-223-3p as a minimally invasive biomarker for the early detection of invasive breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6):9584-9592.
- [14] ISMAIL N, WANG Y, DAKHLALLAH D, et al. Macrophage microvesicles induce macrophage differentiation and miR-223 transfer[J]. *Blood*, 2013, 121(6):984-995.
- [15] FAZI F, ROSA A, FATICA A, et al. A microcircuitry comprised of microRNA-223 and transcription factors NFI-A and C/EBPalpha regulates human granulopoiesis[J]. *Cell*, 2005, 123(5):819-831.
- [16] PULIKKAN J A, DENGLER V, PERAMANGALAM P S, et al. Cell-cycle regulator E2F1 and microRNA-223 comprise an autoregulatory negative feedback loop in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2010, 115(9):1768-1778.
- [17] FAZI F, RACANICCHI S, ZARDO G, et al. Epigenetic silencing of the myelopoiesis regulator microRNA-223 by the AML1/ETO oncoprotein[J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(5):457-466.
- [18] GENTNER B, POCHERT N, ROUHI A, et al. MicroRNA-223 dose levels fine tune proliferation and differentiation in human cord blood progenitors and acute myeloid leukemia [J]. *Exp Hematol*, 2015, 43(10):858-868.
- [19] JIANG Z Y, JIANG J J, MA Y S, et al. Downregulation of miR-223 and miR-19a induces differentiation and promotes recruitment of osteoclast cells in giant-cell tumor of the bone via the Runx2/TWIST-RANK/RANKL pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(4):1003-1009.
- [20] GUO J, CAO R, YU X, et al. MicroRNA-223-3p inhibits human bladder cancer cell migration and invasion [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(2):1010428317691678.
- [21] JI Q, XU X, SONG Q, et al. miR-223-3p inhibits human osteosarcoma metastasis and progression by directly targeting CDH6 [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(5):1299-1312.
- [22] YANG F, XU Y, LIU C, et al. NF-kappaB/miR-

- 223-3p/ARID1A axis is involved in Helicobacter pylori CagA-induced gastric carcinogenesis and progression[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(1): 12-24.
- [23] CHAI B, GUO Y R, CUI X L, et al. MiR-223-3p promotes the proliferation, invasion and migration of colon cancer cells by negative regulating PRDM1 [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(7): 4516-4523.
- [24] JIANG L H, LV L H, LIU X X, et al. MiR-223 promotes oral squamous cell carcinoma proliferation and migration by regulating FBXW7 [J]. *Cancer Biomark*, 2019, 24(3): 325-334.
- [25] TANG Y, WANG Y, CHEN Q, et al. MiR-223 inhibited cell metastasis of human cervical cancer by modulating epithelial-mesenchymal transition[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 11224-11229.
- [26] HU J, SHAN Z, HU K, et al. miRNA-223 inhibits epithelial-mesenchymal transition in gastric carcinoma cells via Sp1 [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(1): 325-335.
- [27] HE D, HUANG C, ZHOU Q, et al. HnRNPK/miR-223/FBXW7 feedback cascade promotes pancreatic cancer cell growth and invasion[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 20165-20178.
- [28] ZHOU X, JIN W, JIA H, et al. MiR-223 promotes the cisplatin resistance of human gastric cancer cells via regulating cell cycle by targeting FBXW7[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34(1): 28-41.
- [29] ETO K, IWATSUKI M, WATANABE M, et al. The sensitivity of gastric cancer to trastuzumab is regulated by the miR-223/FBXW7 pathway[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(7): 1537-1545.
- [30] KUMAR V, PALERMO R, TALORA C, et al. Notch and NF- κ B signaling pathways regulate miR-223/FBXW7 axis in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2014, 28(12): 2324-2335.
- [31] ZHANG H W, CHEN F, HE Y, et al. Sensitivity of non-small cell lung cancer to erlotinib is regulated by the Notch/miR-223/FBXW7 pathway[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(3): pii: BSR20160478
- [32] DING J Q, ZHAO Z W, SONG J, et al. MiR-223 promotes the doxorubicin resistance of colorectal cancer cells via regulating epithelial-mesenchymal transition by targeting FBXW7 [J]. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica*, 2018, 50(6): 597-604.
- [33] HAN J, ZHAO F Y, ZHANG J, et al. miR-223 reverses the resistance of EGFR-TKIs through IGF1R/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(5): 1855-1867.
- [34] ZHAO F Y, HAN J, CHEN X W, et al. miR-223 enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to erlotinib by targeting the insulin-like growth factor-1 receptor[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(1): 183-191.
- [35] ZHU X L, SHEN H L, YIN X M, et al. Macrophages derived exosomes deliver miR-223 to epithelial ovarian cancer cells to elicit a chemoresistant phenotype [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 81-94.
- [36] HUANG B S, LUO Q Z, HAN Y, et al. MiR-223/PAX6 axis regulates glioblastoma stem cell proliferation and the chemo resistance to TMZ via regulating PI3K/Akt pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10): 3452-3461.
- [37] LU W, HU Y P, MA Q, et al. miR-223 increases gallbladder cancer cell sensitivity to docetaxel by downregulating STMN1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 62364-62376.
- [38] TANG Q, YUAN Q, LI H, et al. miR-223/Hsp70/JNK/JUN/miR-223 feedback loop modulates the chemoresistance of osteosarcoma to cisplatin [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2018, 497(3): 827-834.