

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.08.005
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210208.1226.002.html(2021-02-08)

肿瘤外泌体来源的 miR-126-5p 通过抑制 NLRC3 促进口腔鳞癌细胞的增殖和迁移^{*}

程乐达,程 鹏,杨雄飞,王 娟,朱保玉[△]
(郑州大学第一附属医院口腔颌面外科,郑州 450000)

[摘要] **目的** 探索口腔鳞癌外泌体中 miR-126-5p 对肿瘤细胞生物学功能的影响。**方法** qPCR 分析口腔鳞癌组织芯片、临床样本及口腔鳞癌外泌体中 miR-126-5p 的表达情况;荧光素酶报告基因法确定与 miR-126-5p 相互作用的分子,qPCR 检测外泌体与共孵育后的肿瘤细胞中 NOD 样受体家族蛋白 3(NLRC3)的表达情况;通过体外细胞增殖及划痕实验,以及体内肿瘤生长反映含有 miR-126-5p 外泌体对肿瘤细胞生物学功能的影响。**结果** 芯片分析表明口腔鳞癌组织中 miR-126-5p 高表达,患者组织($P<0.05$)及口腔鳞癌细胞系中 miR-126-5p 同样高表达($P<0.001$),荧光素酶报告实验表明 miR-126-5p 与 NLRC3 相互作用,且 miR-126-5p 对 NLRC3 存在负性调控关系($P<0.01$);此外,含有 miR-126-5p 的外泌体与细胞共孵育或沉默 NLRC3 可以促进肿瘤细胞增殖($P<0.001$)及迁移($P<0.0001$),且含有 miR-126-5p 的外泌体可以抑制 NLRC3 的体内表达($P<0.001$),促进肿瘤的生长($P<0.001$)。**结论** 肿瘤细胞分泌的外泌体 miR-126-5p 可以抑制 NLRC3 的表达从而促进口腔鳞癌的进展。

[关键词] 口腔鳞癌;miR-126-5p;NOD 样受体家族蛋白 3;外泌体
[中图法分类号] R65 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)08-1284-05

Tumor exosome-derived miR-126-5p promotes proliferation and migration of oral squamous carcinoma cells by inhibiting NLRC3^{*}

CHENG Leda,CHENG Peng,YANG Xiongfei,WANG Juan,ZHU Baoyu[△]
(Department of Oral and Maxillofacial Surgery,First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,Zhengzhou,Henan 450000,China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of miR-126-5p in exosome derived from oral squamous cell carcinoma (OSCC) on the biological function of tumor cells. **Methods** qPCR was used to analyze the expression levels of miR-126-5p in tissue microarray,clinical samples and exosome of oral squamous cell carcinoma. The molecules interacting with miR-126-5p were identified by luciferase reporter gene method,and the expression of NLRC3 in exosome and tumor cells after co-incubation was detected by qPCR. The effect of miR-126-5p exosome on the biological function of tumor cells was detected by cell proliferation and migration test in vitro,scratch test and tumor growth in vivo. **Results** The microarray analysis showed that miR-126-5p was highly expressed in OSCC tissue,and miR-126-5p was also highly expressed in the patients' tissue ($P<0.05$) and OSCC cell lines ($P<0.001$). The luciferase assay showed that miR-126-5p interacted with NLRC3,more-over miR-126-5p had the negative regulation relation on NLRC3 ($P<0.01$). In addition,exosomes containing miR-126-5p coincubation with cells or silencing NLRC3 could promote the proliferation ($P<0.001$) and migration ($P<0.0001$) of tumor cells. Moreover the exosomes containing miR-126-5p could inhibit the in vivo expression of NLRC3 ($P<0.001$) and promote the tumor growth ($P<0.001$). **Conclusion** Exosomes miR-126-5p secreted by tumor cells can inhibit the expression of NLRC3,thus promote the progression of OSCC.

[Key words] oral squamous cell carcinoma;miR-126-5p;NLRC3;exosome

鳞状细胞癌约占口腔和口咽部恶性肿瘤的 90%。口腔鳞癌是头颈部最常见的恶性肿瘤。近年来口腔鳞癌的发病率急剧上升^[1-2]。外泌体是由多泡小体形成的大小在 50~110 nm 的膜小泡,与质膜融合后由

^{*} 基金项目:河南省自然科学基金面上项目(18A200019)。 作者简介:程乐达(1993—),住院医师,硕士,主要从事口腔颌面外科工作。
[△] 通信作者,E-mail:zby660601@163.com。

不同类型的细胞分泌^[3]。外泌体在生理和各种病理条件下传递不同水平表达的信号分子。在生理状态或病理条件下,外泌体的内容物能准确地反映供体细胞的功能^[4]。例如,外泌体将功能性 RNA 释放到细胞外间隙,这些核酸分子可以直接与靶细胞接触^[5]。microRNAs 是一种 22 个核苷酸左右的小 RNA,是 mRNA 转录和翻译的重要调节因子。在先前的报道中,大量的 microRNAs 被证明与肿瘤的发生、发展存在密切的关系^[6]。MiR-126-5p 在结直肠癌及肺癌中被报道作为一种关键的 microRNA 影响癌症进展^[7-8]。但这种 microRNA 是否可以通过外泌体在细胞间进行传递,目前尚无定论。

本研究探索了口腔鳞癌外泌体中 miR-126-5p 是否对肿瘤细胞生物学功能产生影响。结果表明 miR-126-5p 主要集中在外泌体中,并确定了 miR-126-5p 下游影响的靶蛋白 NLRC3,发现通过外泌体传输的 miR-126-5p 可以抑制肿瘤细胞中 NLRC3 的表达,进而影响细胞的增殖、迁移及肿瘤生长。

1 材料与方法

1.1 细胞系及主要试剂

HEK293T 细胞,人口腔角质细胞 HOK 及人口腔鳞癌细胞 SCC4、SCC9 均购自美国 ATCC 菌种保藏库。PCR 引物、miR-126-5p mimics 和 NLRC3 shRNA 由金斯瑞生物科技有限公司设计并合成,SYBR[®] Green master mix 及 cDNA 逆转录试剂盒购自美国 TIANGEN 公司,LipofectamineTM 2000 转染试剂盒购自美国 Invitrogen 公司,双荧光素酶报告实验试剂盒购自美国 Promega 公司,Western blot 抗体 CD63、GM130 购自美国 R&D 公司,HSP70 和 NLRC3 抗体购自美国 Abcam 公司,磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH),羊抗兔及羊抗鼠二抗购自优宁维生物科技有限公司,增强型化学发光试剂盒购自万类生物科技有限公司。

1.2 细胞培养及转染

HEK293T 细胞,人口腔角质细胞 HOK 及人口腔鳞癌细胞 SCC4、SCC9 均培养在 DMEM 完全培养基中,额外添加 10% 胎牛血清,37 ℃,5% CO₂ 条件下进行培养。当 SCC4 细胞汇合度达到 70% 时,分别将 control mimics(miR-126-5p mimics 的对照载体)过表达载体,miR-126-5p mimics 过表达载体,shRNA 对照过表达载体,NLRC3 shRNA 过表达载体转染至 SCC4 细胞,转染 6 h 后更换为含 DMEM 完全培养基继续培养 48 h 后进行后续实验。

1.3 qPCR 检测 miR-126-5p 及 NLRC3 的表达

用 TRIzol 将细胞裂解来提取总 RNA,使用微量核酸仪测定 RNA 的纯度及浓度;利用逆转录试剂盒来合成 cDNA,以 cDNA 为模板进行 qPCR 检测^[9]。PCR 引物序列:miR-126-5p F 为 5'-GACGCCTGTGTGCAAGAT-3',R 为 5'-TCCATGAGGTGAGG

GTCTC-3';NLRC3 F 为 5'-CCCATACATGGATTC TCCACAA-3',R 为 5'-CCACTTCCAGATCCTA-CATCAAG-3';GADPH F 为 5'-TGCACCACCAACT-GCTTAGC-3',R 为 5'-GGCATGGACTGTGGTCAT-GAG-3'。反应条件:94 ℃ 条件下预变性 1 min,95 ℃ 变性 5 s,之后在 60 ℃ 复性 30 s,72 ℃ 条件下延伸 60 s,共 35 个循环。检查熔解曲线,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-126-5p 和 NLRC3 mRNA 的相对表达量。

1.4 双荧光素酶报告基因法鉴定 miR-126-5p 与 NLRC3 的靶向关系

首先将 50 nmol/L 的 control mimics 或 miR-126-5p mimics 及 500 ng 的 3'UTR-WT 或 3'UTR-MUT 的片段同时转进 HEK293T 细胞。转染 24 h 后更换新鲜的培养基,继续培养 24 h 后用裂解缓冲液裂解细胞,使用双荧光素酶报告分析试剂盒检测萤火虫素和海肾荧光素酶活性,利用 GloMax[®] 20/20 发光仪检测荧光强度。

1.5 Western blot 实验

用含 1% 苯基甲烷磺酰氟(PMSF)的 RIPA 裂解缓冲液提取细胞和组织样品的总蛋白,用 BCA 分析试剂盒测定其浓度。将细胞或组织的蛋白质与电泳缓冲液混合后,用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,然后转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。随后,将所有的膜浸泡在 5% 的脱脂奶粉溶液中,在室温下封闭 1 h。然后,将条带与相应的一抗在 4 ℃ 孵育过夜,然后在室温下浸泡在适当的二抗中 1 h。最后,用电化学发光液进行化学发光法检测蛋白质。

1.6 CCK-8 实验

利用 CCK-8 试剂盒检测细胞增殖能力。将不同组别的细胞按 5×10³ 个/孔接种到 96 孔板中,37 ℃ 孵育,分别在第 1、2、3 天时检测细胞增殖能力。细胞在 10 μL 完全培养基中加入 10 μL 的 CCK-8 试剂,37 ℃ 孵育 2 h,用微量滴度仪在 450 nm 处测量吸光度,该吸光度代表存活细胞的数量。

1.7 划痕愈合实验

取 2×10⁵ 个 SCC4 细胞加入 24 孔板至其形成单层铁壁细胞后,用枪头尖端进行划痕,之后加入含外泌体的培养基进行培养。用显微镜分别在 0、24 h 后拍摄图像。测量两个时间点划痕的间隙,计算迁移度^[9]。

1.8 体内实验

所有涉及动物的实验操作均经郑州大学第一附属医院动物伦理委员会批准。BALB/c 裸鼠(5~6 周龄)购自郑州大学实验动物中心,随机分为 PBS 治疗组(PBS 组)、回输正常细胞 HOK 来源的外泌体组(HOK-E 组)、回输肿瘤细胞 SCC-4 来源的外泌体组(SCC-4-E 组),每组 5 只。每只小鼠单侧皮下注射 3×10⁶ 个细胞进行成瘤实验。成瘤后每周通过尾静

脉回输 0.5 mg 外泌体。用游标卡尺测量肿瘤,应用公式 $(L \times W_2)/2$ 计算体积。第 17 天,安乐死动物,切除肿瘤称重。

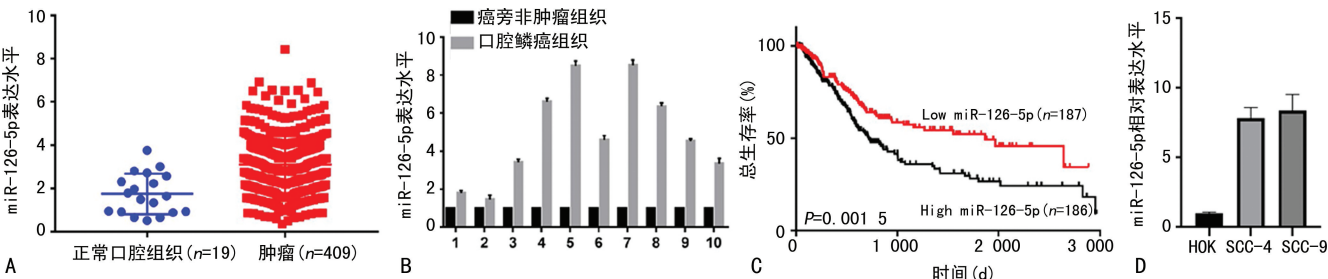
1.9 统计学处理

qPCR、划痕愈合及 Western blot 等实验均重复 3 次,所有数据采用 SPSS18.0 软件进行统计学处理。两组比较采用非配对 t 检验,两组以上数据采用单因素方差分析进行检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

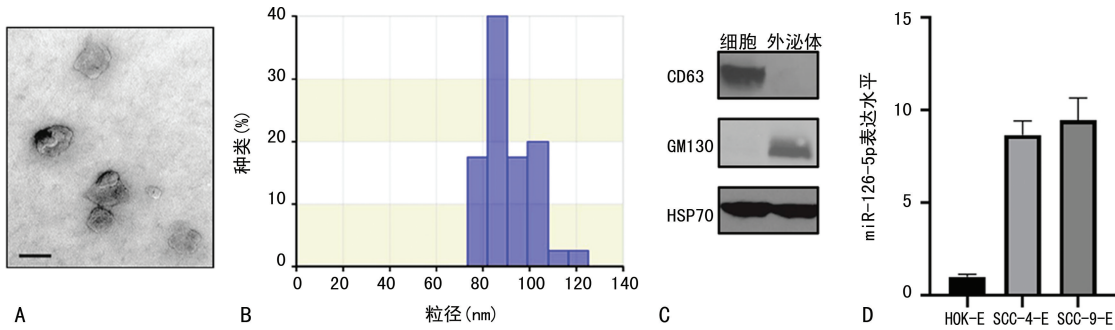
2.1 miR-126-5p 在口腔鳞癌中的表达情况

通过分析来自癌症基因组图谱(TCGA)的口腔鳞癌 miRNA 芯片数据集,发现与正常口腔组织相比,口腔鳞癌组织中 miR-126-5p 的表达上调(图 1A)。



A:TCGA 检测口腔鳞癌患者肿瘤及正常口腔组织中 miR-126-5p 的表达水平;B:miR-126-5p 在口腔鳞癌及癌旁组织中的表达;C:口腔鳞癌中 miR-126-5p 状态与总生存曲线的关系;D:miR-126-5p 在 HOK、SCC-4、SCC-9 中的表达。

图 1 MiR-126-5p 在口腔鳞癌中的表达情况



A:外泌体的电子显微照片;B:外泌体的颗粒直径;C:Western blot 检测外泌体标记物 CD63 和 HSP70 及细胞标记物 GM130;D:miR-126-5p 在外泌体中的相对表达。

图 2 从肿瘤细胞分离的外泌体中 miR-126-5p 表达情况

2.3 miR-126-5p 下游调控分子的确定

双荧光素酶报告基因法检测表明,miR-126-5p 的过表达显著抑制了 3'UTR-WT 介导的荧光素酶活性(图 3A, $P < 0.01$, $t = 6.632$),而 miR-126-5p 结合位点的突变消除了这种抑制作用。通过在 SCC4 细胞中转染 miR-126-5p mimics,发现细胞中 NLRC3 表达降低(图 3B, $P < 0.01$, $t = 9.127$)。同时,将分离的肿瘤细胞来源的外泌体与 SCC4 细胞共孵育,细胞中 NLRC3 的表达量也降低(图 3C, $P < 0.01$, $t = 13.23$)。

2.4 miR-126-5p 通过靶向 NLRC3 抑制肿瘤细胞的增殖和迁移

肿瘤细胞增殖结果表明,与肿瘤来源的外泌体共孵育组中肿瘤细胞的增殖较对照载体显著增强(图

qPCR 检测结果表明,miR-126-5p 在口腔鳞癌组织中的表达水平明显高于癌旁非肿瘤组织(图 1B)。Kaplan-Meier 分析表明,miR-126-5p 的高表达与较差的总体生存率呈正相关(图 1C, $P = 0.002$)。此外,miR-126-5p 在口腔鳞癌细胞系中的表达与正常口腔角质细胞相比有显著上调(图 1D, $P < 0.001$, $t = 6.318$)。

2.2 口腔鳞癌细胞外泌体中 miR-126-5p 水平

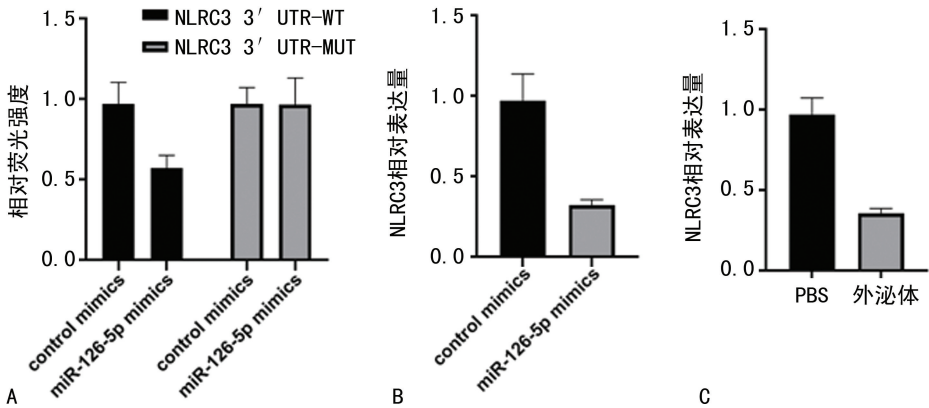
电镜观察外泌体的状态(图 2A),粒度分析表明外泌体的粒径在 80~120 nm(图 2B),Western blot 检测表明,外泌体特征蛋白 CD63 在外泌体中高表达,而特征蛋白 GM130 在外泌体中不表达(图 2C)。检测外泌体中的 miR-126-5p,结果表明,肿瘤细胞来源的外泌体较正常细胞 miR-126-5p 水平显著升高(图 2D, $P < 0.0001$, $t = 29.17$)。

4A, $P < 0.001$),与此同时,沉默 NLRC3 基因的肿瘤细胞较对照载体而言增殖能力也显著增强(图 4B, $P < 0.0001$)。划痕实验表明,与外泌体共孵育后,划痕愈合能力较对照载体显著增强(图 4C-D, $P < 0.0001$, $t = 35.62$),同时,NLRC3 基因沉默的肿瘤细胞的划痕愈合能力也比对照载体更强(图 4E-F, $P < 0.0001$, $t = 53.89$)。

2.5 回输肿瘤细胞来源的外泌体促进小鼠肿瘤生长

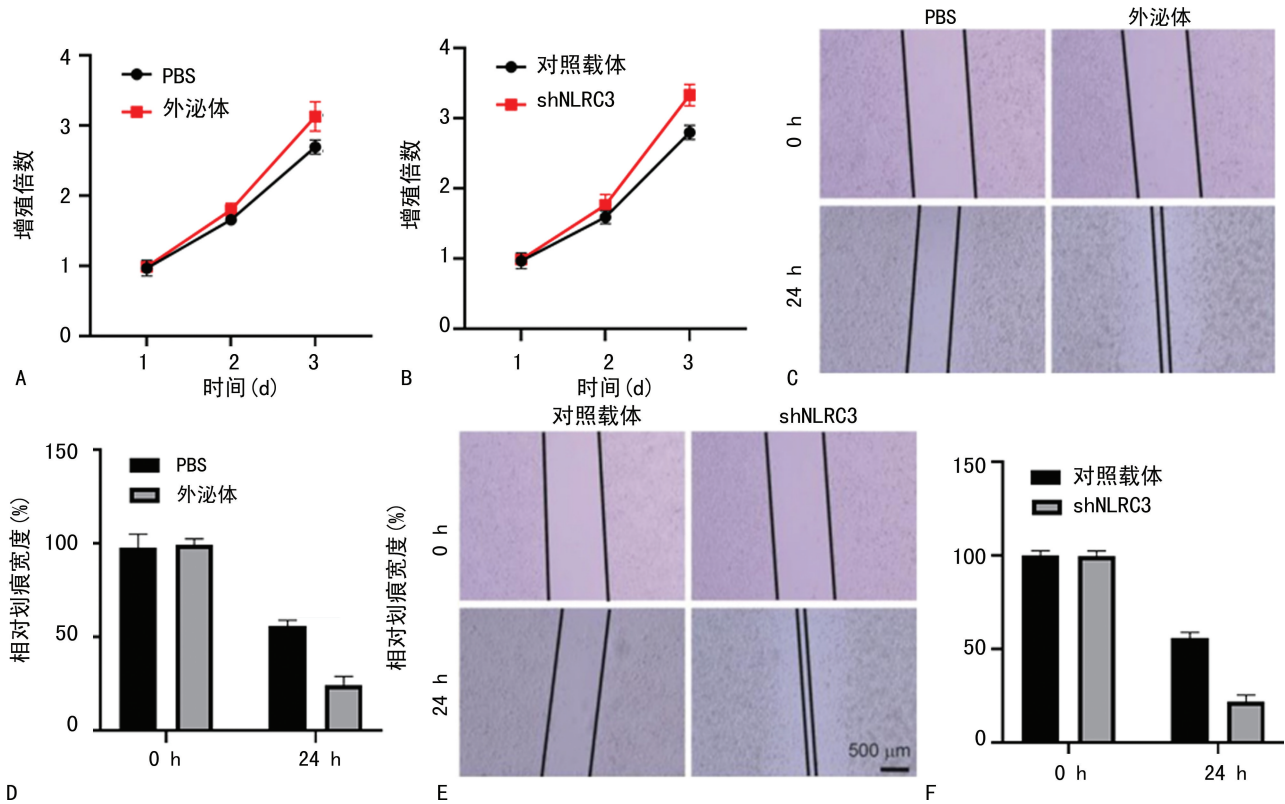
体内结果表明,SCC4-E 组小鼠较 PBS 组小鼠及 HOK-E 组小鼠而言,肿瘤生长更快(图 5A, $P < 0.01$)。瘤重结果也表明,SCC4-E 组的小鼠肿瘤的质量更大(图 5B, $P < 0.001$, $t = 16.65$)。对瘤组织进行 Western blot 检测,结果表明 SCC4-E 组的小鼠较

PBS 组及 HOK-E 组小鼠而言,NLRC3 的表达水平 显著降低(图 5C-D, $P<0.001,t=22.97$)。



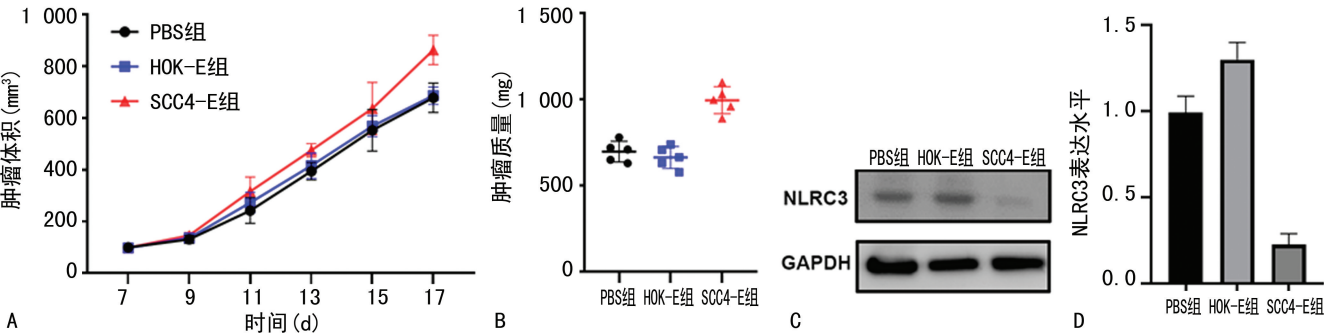
A: 荧光素酶报告基因法确定 NLRC3 是 miR-126-5p 的靶标;B: 转染 miR-126-5p mimics 后 NLRC3 的相对表达;C: 外泌体孵育后 NLRC3 的相对表达。

图 3 鉴定 NLRC3 为 miR-126-5p 的靶点



A: CCK-8 法检测外泌体孵育对细胞增殖能力的影响;B: CCK-8 法检测沉默 NLRC3 后对细胞增殖能力的影响;C: 外泌体孵育后的划痕宽度;D: 图 C 的统计分析;E: 敲低 NLRC3 后的划痕宽度;F: 图 E 的统计分析。

图 4 miR-126-5p 上调促进口腔鳞癌细胞体外增殖和迁移



A: 肿瘤体积;B: 肿瘤重量;C: 肿瘤组织中 NLRC3 水平的 Western blot 结果;D: 图 C 的统计分析。

图 5 包含 miR-126-5p 的外泌体促进肿瘤生长

3 讨 论

大多数早期和晚期的口腔鳞癌都是手术治疗为主,Ⅲ期或Ⅳ期口腔鳞癌通常需要综合治疗,以手术为主要手段,辅助放疗或放化疗,然而晚期口腔鳞癌患者的 5 年生存率也只有 50%^[10-11]。因此需要尽可能多的开发新的疗法,如靶向治疗、基因疗法等,来改变这一现状。而更加明确的阐明口腔鳞癌发生、发展的机制将会为开发特定的药物提供理论支持。

miRNAs 通常通过在转录后负性调节其靶标来发挥其功能^[12]。本研究发现,miR-126-5p 在口腔鳞癌组织和细胞系中表达上调。miR-126-5p 的表达水平与口腔鳞癌患者的生存期相关,是口腔鳞癌患者临床预后不良的重要指标。miR-126-5p 可以通过外泌体在肿瘤细胞之间传递,并且可以抑制 NLRC3 的表达,从而促进肿瘤细胞的增殖及迁移。MTDH、MMP-13 和 PTHrP 已被确定为 miR-126-5p 的靶标^[13-15]。这些分子通过调节信号转导和细胞骨架来调节细胞增殖、凋亡、迁移和分化,在肿瘤的发生、发展过程中发挥关键作用。同时,在本实验中通过下调 NLRC3 后,探讨了其在口腔鳞癌中的生物学作用。

外泌体传递的手段被认为是与细胞接触依赖性信号转导和可溶性分子介导的信号转导同等重要的细胞间信号转导机制^[16]。在病理条件下,患病细胞来源的外泌体通常会携带并转移 miRNA,导致细胞病变和感染^[17]。本研究证明,口腔鳞癌细胞来源的外泌体含有大量的 miR-126-5p,因此推测外泌体通过携带 miR-126-5p 在肿瘤细胞间进行转移,从而影响肿瘤微环境中的各种细胞。NLRC3 是 Nod 样受体家族的成员,是已知的细胞增殖和凋亡的抑制剂,其特征是通过抑制 mTOR 来发挥其作用^[18]。有研究表明,NLRC3 的过表达抑制了 mTOR 信号通路的激活,抑制了大肠癌细胞的增殖,缺乏 NLRC3 的小鼠对结肠炎和结直肠肿瘤高度敏感^[19]。通过生物信息学分析预测及双荧光素酶报告基因法确定了 NLRC3 是 miR-126-5p 的作用靶点。

miR-126-5p 通过外泌体在肿瘤细胞间进行传递可以抑制 NLRC3 的表达从而促进口腔鳞癌的进展。因此,深入了解 miR-126-5p 及 NLRC3 在口腔鳞癌发病机制中的具体作用,将有助于开发新的口腔鳞癌治疗方法。

参考文献

[1] BOSSI P,LO VULLO S,GUZZO M,et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OC-SCC:long-term results of a randomized phase III trial[J]. Ann Oncol,2014,25(7)462-466.

[2] NAQVI S U,KHAN S,AHMED A,et al. Prevalence of EBV, CMV, and HPV in oral squa-

mous cell carcinoma patients in pakistani population[J]. J Med Virol,2020,12(3):75-82.

[3] MAO X,JIN F. The exosome and breast cancer cell plasticity[J]. Onco Targets Ther,2019,12(6):9817-9825.

[4] GONG C,TIAN J,WANG Z,et al. Functional exosome-mediated co-delivery of doxorubicin and hydrophobically modified microRNA 159 for triple-negative breast cancer therapy[J]. J Nanobiotechnol,2019,17(3):93.

[5] XIAO F,XIAO S,XUE M. miR-139 controls viability of ovarian cancer cells through apoptosis induction and exosome shedding inhibition by targeting ATP7A [J]. Onco Targets Ther,2019,12(9):10727-10737.

[6] BERSIMBAEV R,PULLIERO A,BULGAKOVA O,et al. Radon Biomonitoring and microRNA in Lung Cancer[J]. Int J Mol Sci,2020,21(7):35-41.

[7] SUN Z,OU C,LIU J,et al. YAP1-induced MAL-AT1 promotes epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis by sponging miR-126-5p in colorectal cancer[J]. Oncogene,2019,38(5):2627-2644.

[8] SHI H,BI H,SUN X,et al. Tubeimoside-1 inhibits the proliferation and metastasis by promoting miR-126-5p expression in non-small cell lung cancer cells[J]. Oncol Lett,2018,16(11):3126-3134.

[9] SUN Y,CAO L,LIN J T,et al. Upregulated miRNA-1236-3p in osteosarcoma inhibits cell proliferation and induces apoptosis via targeting KLF8[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(7):6053-6061.

[10] LIN L H,LIN J S,YANG C C,et al. Overexpression of platelet-derived growth factor and its receptor are correlated with oral tumorigenesis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci,2020,21(3):81-87.

[11] AGWAE M E,SHAW R J,TRIANTAFYLLOU A,et al. iRhom2 in the pathogenesis of oral squamous cell carcinoma[J]. Mol Biol Rep,2020,13(5):1253-1262.

[12] AKKIPRIK M,KOCA S,UGURLU M U,et al. Response assessment with molecular characterization of circulating tumor cells and plasma microrna profiling in patients with locally advanced breast cancer during neoadjuvant chemotherapy[J]. Clin Breast Cancer,2020,23(9):29-37.

sis factor-like weak inducer of apoptosis regulates quadriceps muscle atrophy and fiber-type alteration in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Tob Induc Dis*, 2017, 15 (1):43.

[16] ENGEL B, SCHINDLER C, LEUPPI JD, et al. Predictors of re-exacerbation after an index exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the REDUCE randomised clinical trial [J]. *Swiss Med Wkly*, 2017, 147 (1920): w14439.

[17] KHARBANDA S, SHYAM K, ANAND R. Prevalence of quadriceps muscle weakness in patients with COPD and its association with disease severity[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10:1727-1735.

[18] TRETHEWEY R, ESLIGER D, PETHERICK E, et al. Influence of muscle mass in the assessment of lower limb strength in COPD: validation of the prediction equation [J]. *Thorax*, 2017, 73(6):587-589.

[19] 张明, 唐晶晶, 谢颖颖, 等. 姜黄素对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺泡上皮细胞内质网应激的影响 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2018, 39(3): 361-365.

[20] FARAZUDDIN M, MISHRA R, JING Y, et al. Quercetin prevents rhinovirus-induced progression of lung disease in mice with COPD phenotype[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7):e0199612.

[21] 赵宁, 李勇, 刘芬, 等. 线粒体 DNA 介导细胞焦亡放大肺泡巨噬细胞炎症反应[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(2):97-100.

[22] 朱玉婷, 邢同岳, 毛海芬. 槲皮素对高糖诱导的原代小胶质细胞炎症反应的抑制作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(21):1787-1790.

[23] 卢桃利, 霍芳芳, 翟中杰, 等. 槲皮素促进小鼠脊髓损伤后巨噬细胞表型转变及功能恢复[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(5):686-691.

[24] ZHANG X, REN X, ZHANG Q, et al. PGC-1 α /ERR α -Sirt3 pathway regulates DAergic neuronal death by directly deacetylating SOD2 and ATP synthase β [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(6):312-328.

[25] YAO P, LI Y L, YANG Y J, et al. Triptolide improves cognitive dysfunction in rats with vascular dementia by activating the SIRT1/PGC-1 α signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(5):1977-1985.

[26] 马艳艳, 巩会平, 朱林, 等. SIRT3 基因与代谢综合征及心肌肥厚的相关性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(1):75-77.

[27] DING Y, YANG H M, YC W, et al. Sirtuin 3 is required for osteogenic differentiation through maintenance of PGC-1 α -SOD2-mediated regulation of mitochondrial function [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(2):254-264.

(收稿日期:2020-05-18 修回日期:2020-11-12)

(上接第 1288 页)

[13] DEHGHANI M R, AGHAEI Z M, VAHIDI M Y, et al. Evaluation of miR-181b and miR-126-5p expression levels in T2DM patients compared to healthy individuals: Relationship with NF-kappaB gene expression[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2020, 17(2):227-235.

[14] LIMA Q A, ZHANG B, COMSTOCK D E, et al. miR-126-5p targets malate dehydrogenase 1 in non-small cell lung carcinomas[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(15):314-320.

[15] WANG C, ZHOU B, LIU M, et al. miR-126-5p restoration promotes cell apoptosis in cervical cancer by targeting Bcl2l2 [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(6):463-470.

[16] CAI J, QIAO B, GAO N, et al. Oral squamous cell carcinoma-derived exosomes promote M2 subtype macrophage polarization mediated by exosome-enclosed miR-29a-3p[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(3):C731-740.

[17] ZHAO L, GU C, GAN Y, et al. Exosome-mediated siRNA delivery to suppress postoperative breast cancer metastasis[J]. *J Control Release*, 2020, 31(8):1-15.

[18] MANGAN M S, LATZ E. NLRC3 puts the brakes on STING [J]. *Immunity*, 2014, 40 (12): 305-306.

[19] KARKI R, MAN S M, MALIREDDI R K S, et al. NLRC3 is an inhibitory sensor of PI3K-mTOR pathways in cancer [J]. *Nature*, 2016, 540(7):583-587.

(收稿日期:2020-06-18 修回日期:2020-12-22)