

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220413.1351.013.html\(2022-04-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220413.1351.013.html(2022-04-15))

miR-455-5p 对肾细胞癌增殖凋亡及侵袭的影响及机制研究*

贺丽¹, 杨平², 田良^{1△}

(华中科技大学同济医学院协和武汉红十字会医院/武汉市红十字会医院:1. 泌尿外科;2. 骨科, 武汉 430015)

[摘要] **目的** 研究微 RNA 455-5p(miR-455-5p)对肾细胞癌增殖、凋亡及侵袭的影响及机制。**方法** 收集 2018 年 1 月至 2020 年 12 月该院泌尿外科收治并接受肾细胞切除术的 60 例肾细胞癌(RCC)及癌旁组织标本和细胞系作为研究对象,采用定量反转录聚合酶链反应测定 miR-455-5p 在 RCC、癌旁组织及细胞系中的表达。对 Caki-2 细胞系采用 Lipofectamine™ 3000 试剂盒分别转染 miR-455-5p mimics 及 Scramble 序列,并分别命名 miR-455-5p mimics 组和 Scramble 组。细胞增殖能力测定采用 MTT 实验[结果以 490 nm 处吸光度(A)值表示],细胞凋亡能力测定采用 Annexin V-FITC/PI 双染法流式细胞术,细胞侵袭能力测定采用 Transwell 实验。采用 Western blot 检测 RAB18 蛋白表达,Target scan 软件及双荧光素酶实验用于预测及验证 miR-455-5p 与 RAB18 的靶向关系。**结果** miR-455-5p 在肾癌细胞系的表达水平明显低于正常肾上皮细胞系 HREpiC,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。miR-455-5p 在 RCC 癌组织表达水平明显低于癌旁组织($P < 0.05$)。miR-455-5p mimics 组 miR-455-5p 相对表达水平明显高于 Scramble 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。miR-455-5p mimics 组转染 24 h 后 $A_{490\text{ nm}}$ 值与 Scramble 组比较,差异无统计学意义。miR-455-5p mimics 组转染 48、72、96 h 后 $A_{490\text{ nm}}$ 值均明显小于 Scramble 组($P < 0.05$)。miR-455-5p mimics 组细胞凋亡率明显高于 Scramble 组,侵袭细胞数明显少于 Scramble 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。miR-455-5p 与 RAB18 3'-UTR 区序列可靶向结合。RAB18 是 miR-455-5p 的靶基因。**结论** miR-455-5p 在肾细胞癌中下调表达,上调 miR-455-5p 可抑制肾细胞癌增殖和侵袭,并促进凋亡,机制可能与靶向下调 RAB18 蛋白表达有关。

[关键词] 微 RNA 455-5p;肾细胞癌;增殖;凋亡;侵袭;机制**[中图分类号]** R737.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)16-2723-07

Study on effect and mechanism of miR-455-5p on proliferation, apoptosis and invasion of renal cell carcinoma*

HE Li¹, YANG Ping², TIAN Liang^{1△}

(1. Department of Urological Surgery; 2. Department of Orthopedics, Union Wuhan Red Cross Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology/ Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan, Hubei 430015, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect and mechanism of microRNA-455-5p (miR-455-5p) on the proliferation, apoptosis and invasion of renal cell carcinoma. **Methods** The renal cell cancer tissue, paracancerous tissue and cell line in 60 cases of renal cancer receiving renal cell excision in the urological surgical department of this hospital were collected as the study objects. The QRT-PCR method was used to detect the expression of miR-455-5p in renal cell carcinoma, paracancerous tissue and cell lines. The Caki-2 cell line was transfected with miR-455-5p mimics and Scramble sequence by using Lipofectamine™ 3000 kit, and divided into the miR-455-5p over-expression group (miR-455-5p mimics group) and negative control group (Scramble group). The cell proliferation ability was measured by the MTT experiment. The cell apoptosis ability was measured by the Annexin V-FITC/PI double staining flow cytometry. The cell invasion ability was measured by the Transwell experiment. Western blot was used to determine the expression of RAB18 protein. The Target scan software and dual luciferase experiments were used to predict and verify the targeting relationship between miR-455-5p and RAB18. **Results** The expression level of miR-455-5p in renal cancer cell lines was lower

* 基金项目:湖北省武汉市卫生健康委员会课题(WZ20B29)。 作者简介:贺丽(1988—),主管护师,本科,主要从事泌尿系统常见病诊治的研究。 △ 通信作者, E-mail: tianliang1116@163.com。

than that of normal renal epithelial cell lines HREpiC, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of miR-455-5p in renal cancer tissue was lower than that in paracancerous tissue ($P < 0.05$). The relative expression level of miR-455-5p in the miR-455-5p mimics group was significantly higher than that in the Scramble group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 24 h of transfection, there was no statistically significant difference in the $A_{490\text{ nm}}$ value between the miR-455-5p mimics group and Scramble group. After 48, 72, 96 h of transfection, the $A_{490\text{ nm}}$ value of the miR-455-5p mimics group was significantly smaller than that of the Scramble group ($P < 0.05$). The cellular apoptosis rate in the miR-455-5p mimics group was significantly higher than that in the Scramble group, the number of invasive cells was significantly less than that in the Scramble group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). miR-455-5p could have targeted combination with the sequences in the RAB18 3'-UTR region. RAB18 was the targeted gene of miR-455-5p. **Conclusion** miR-455-5p is down-regulated expression in renal cell carcinoma. Up-regulating miR-455-5p can inhibit the proliferation and invasion of renal cell carcinoma cells, and promote the apoptosis. The mechanism may be related to the targeted down-regulation of RAB18 protein expression.

[Key words] miRNA 455-5p; renal cell carcinoma; proliferation; apoptosis; invasion; mechanism

肾细胞癌(RCC)是全球第七大常见肿瘤,男性发病率高于女性,RCC 发病率在泌尿系统肿瘤中排第二位,且近年来发病率不断升高,2018 年全球约 400 000 人被诊断为 RCC^[1]。RCC 组织类型包括透明细胞型(70%)、乳头状细胞癌(10%~15%)及嫌色细胞癌(5%)。处于进展期的患者生存率不到 10%^[2]。RCC 的治疗方法包括手术、放疗和内分泌治疗,但疗效仍不佳^[3]。对早期 RCC 患者手术切除是可以治愈的。不幸的是,25%~30%患者在确诊时就存在远处转移,且约 40%患者手术切除后复发^[4]。深入阐明 RCC 的发生及发展机制对提高 RCC 的诊治水平极其重要。微 RNA(miRNA)分子是一类长度为 18~22 nt 的短单链 RNA,这类 RNA 不编码蛋白,通过与靶基因的 3'-UTR 末端序列结合影响靶基因的表达^[5],进而调控包括细胞生长、组织发育、细胞增殖、分化、凋亡、侵袭及转移等生物学过程^[6],在多种疾病尤其是肿瘤中发挥着重要的调控作用^[7]。miR-455 家族基因定位于染色体 9q32 上,miR-455 家族包括 miR-455-3p 与 miR-455-5p 成员,miR-455-3p 与多种肿瘤的增殖、凋亡、侵袭及转移相关^[8-9]。相比之下,miR-455-5p 在肿瘤中的作用的研究较少见,通常认为其生物学功能与肿瘤类型有关^[10]。在胃癌中 miR-455-5p 具有抑癌基因的功能^[11]。但在口腔鳞状细胞癌中 miR-455-5p 却促癌基因的作用^[12]。然而 miR-455-5p 在 RCC 细胞系中的表达、功能和作用机制尚不清楚。本研究探讨了 miR-455-5p 对 RCC 细胞系增殖、凋亡及侵袭的影响,并阐明其机制。

1 材料与方法

1.1 标本采集

收集 2018 年 1 月至 2020 年 12 月本院泌尿外科收治并接受 RCC 切除术的 60 例 RCC 及癌旁组织标本,其中男 40 例,女 20 例,平均年龄(59.3±6.2)岁。

所有组织标本均保存于-80℃冰箱。纳入标准:(1)患者一般情况可且接受 RCC 切除术;(2)经病理检查确诊为 RCC;(3)临床病理资料齐全。排除标准:(1)肝、肾功能差,无法耐受手术者;(2)存在其他部位肿瘤;(3)临床病理资料不全。本研究经本院伦理委员会批准并符合赫尔辛基宣言。

1.2 主要仪器和试剂

正常肾上皮细胞系 HREpiC,肾癌细胞系 Caki-2、A498、786-O 及 Caki-1 均由同济医学院基础医学系实验室馈赠。于美国 Cell signaling 公司购买 RAB18、GAPDH 一抗,于美国 Santa Cruz 公司购买羊抗鼠 IgG 二抗。于美国 Thermo Scientific 公司购买 BCA 蛋白试剂盒、ECL 试剂盒和 Lipofectamine™ 3000 转染试剂。于上海天根生物技术公司购买 MTT 增殖检测试剂盒。于美国 Invitrogen 公司购买细胞侵袭小室试剂盒。广州锐博生物科技有限公司负责设计及合成 miR-455-5p 过表达序列(miR-455-5p mimics)及阴性对照序列(Scramble)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及分组

将正常肾上皮细胞系 HREpiC, Caki-2、A498、786-o 及肾癌细胞系 Caki-1 置于 10% 胎牛血清(FBS)、青霉素-链霉素 DMEM 培养基中,并在 37℃、5% CO₂ 的加湿培养箱中培养。对 Caki-2 细胞系采用 Lipofectamine™ 3000 试剂盒分别转染 miR-455-5p mimics 及 Scramble 序列,并分为 miR-455-5p mimics 组和 Scramble 组,转染后进行转染效率测定,并进行后续细胞增殖及侵袭实验。

1.2.2 定量反转录聚合酶链反应

采用 TRIzol 试剂盒,依据说明书提取正常肾上皮细胞系 HREpiC,肾癌细胞系 Caki-2、A498、786-O 及 Caki-1,以及肾癌和癌旁组织中的总 RNA, RNA

浓度和纯度分析采用紫外分光光度计测量,并进行反转录。每个标本设 3 个复孔,每个标本测定 3 次,以 U6 作为 miR-455-5p 内参。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-455-5p 相对表达水平。

1.2.3 细胞增殖测定

细胞增殖能力测定采用 MTT 实验,以 5×10^6 个细胞/孔将两组细胞置于 96 孔板中,0、24、48、72、96 h 加入 10 μ L MTT 及 90 μ L DMEM 培养液,37 $^{\circ}$ C 培养 2 h,采用酶标仪测定 490 nm 处吸光度值(A)。

1.2.4 细胞凋亡能力测定

采用 Annexin V-FITC/PI 双染法流式细胞术测定细胞凋亡能力。将两组细胞经胰酶消化悬浮后每组收集 $1 \sim 5 \times 10^5$ 细胞,加入 Binding Buffer 500 μ L 以悬浮细胞,加入 5 μ L Annexin V-FITC 混匀后加入 5 μ L Propidium Iodide 混匀,在室温、避光、反应 5~15 min 后于 1 h 内用流式细胞仪分析凋亡细胞比例,计算细胞凋亡率。

1.2.5 细胞侵袭测定

采用 Transwell 实验测定细胞侵袭能力,将两组细胞以 4×10^4 个细胞/孔加入侵袭小室上室并加入 200 μ L DMEM 培养基,侵袭小室下室放置含 20% FBS DMEM 培养基 500 μ L。经 37 $^{\circ}$ C 培养 48 h,将未穿膜的细胞和培养基擦去,洗涤 3 次后用多聚甲醛固定 10 min。对穿膜的下室侵袭细胞用 0.5% 结晶紫染色,计数分析在视野显微镜($\times 200$)下进行。

1.2.6 Western blot 检测

采用 Western blot 测定 RAB18 蛋白相对表达水平,裂解两组细胞并提取总蛋白,蛋白浓度测定采用 BCA 法。采用 12% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)进行蛋白分离电泳,并转膜至 PVDF 膜上。将 PVDF 膜与 RAB18(1:300)、GAPDH(1:300)一抗在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜,随后加入辣根

过氧化物酶标记的羊抗鼠二抗(1:400),并室温下孵育 1 h。目标蛋白条带的测定采用 ECL 化学发光试剂盒,扫描条带灰度,采用 Quantity One 软件计算灰度值。目的蛋白相对表达水平=目的蛋白条带灰度值/GAPDH 条带灰度值。

1.2.7 miR-455-5p 靶基因预测和验证

miR-455-5p 靶基因的预测采用 Target scan 软件。miR-455-5p 靶基因的验证使用双荧光素酶实验,采用 LipofectamineTM 3000 试剂盒将 PmirGLO-RAB18-3' UTR 野生型质粒(Wt)、miR-455-5p mimics、pmirGLO-RAB18-3' UTR 突变型质粒(Mut)共转移至 HEK293T 细胞中。荧光素酶活性用萤火虫荧光素酶活性检测试剂盒进行检测。

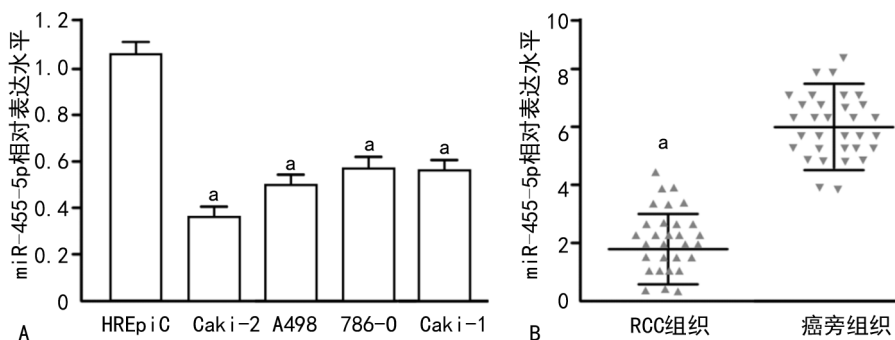
1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 进行统计分析,采用 GraphPad 7 软件进行绘图。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用方差分析,在方差分析差异有统计学意义的基础上采用 LSD-t 检验行两组间比较,多个时间点的数据通过重复测量方差比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 miR-455-5p 低表达于肾癌细胞系及 RCC 组织

miR-455-5p 在正常肾上皮细胞系 HREpiC 中相对表达水平为 1.08 ± 0.06 ,在 Caki-2、A498、786-O 及 Caki-1 肾癌细胞系的相对表达水平分别为 0.36 ± 0.02 、 0.51 ± 0.04 、 0.60 ± 0.06 及 0.52 ± 0.08 。miR-455-5p 在肾癌细胞系中的表达水平均明显低于正常肾上皮细胞系 HREpiC,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在 RCC 组织中表达水平为 1.85 ± 1.03 ,miR-455-5p 在癌旁组织中表达水平为 6.12 ± 1.56 。miR-455-5p 在 RCC 组织中表达水平明显低于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。



A: miR-455-5p 在肾癌细胞系及正常肾上皮细胞系中的表达; B: miR-455-5p 在 RCC 组织及癌旁组织中的表达; ^a: $P < 0.05$ 。

图 1 miR-455-5p 低表达于 RCC 组织及肾癌细胞系

2.2 转染 miR-455-5p 抑制 Caki-2 细胞增殖

miR-455-5p mimics 组 miR-455-5p 相对表达水平为 5.53 ± 0.04 , Scramble 组 miR-455-5p 相对表达水平为 1.03 ± 0.02 。miR-455-5p mimics 组 miR-

455-5p 相对表达水平明显高于 Scramble 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2A。

miR-455-5p mimics 组转染 24 h 后 $A_{490\text{nm}}$ 值 (0.46 ± 0.03) 与 Scramble 组 (0.45 ± 0.02) 比较,差

异无统计学意义($P > 0.05$); miR-455-5p mimics 组转染 48、72、93 h 后 $A_{490\text{ nm}}$ 值(分别为 0.63 ± 0.13 、 0.92 ± 0.21 、 1.32 ± 0.17)均明显小于 Scramble 组(分别为 1.18 ± 0.19 、 1.62 ± 0.34 、 2.30 ± 0.25), 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见图 2B。

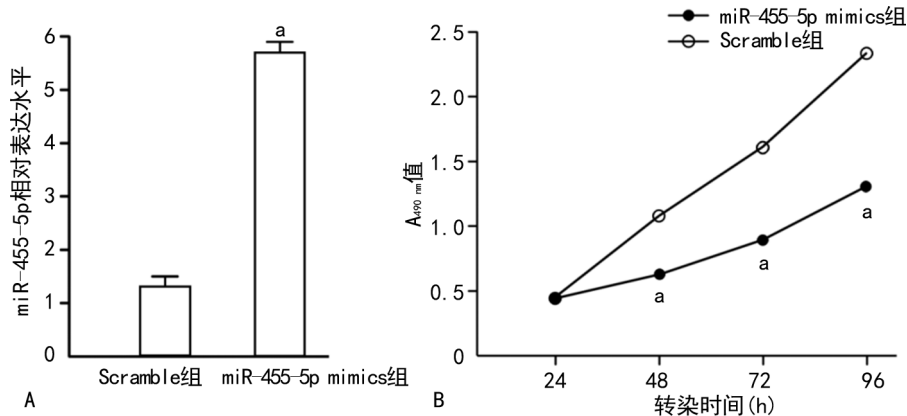
2.3 转染 miR-455-5p 促进 Caki-2 细胞凋亡

miR-455-5p mimics 组细胞凋亡率($13.2 \pm$

1.6)%明显高于 Scramble 组(3.7 ± 0.3)%, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见图 3。

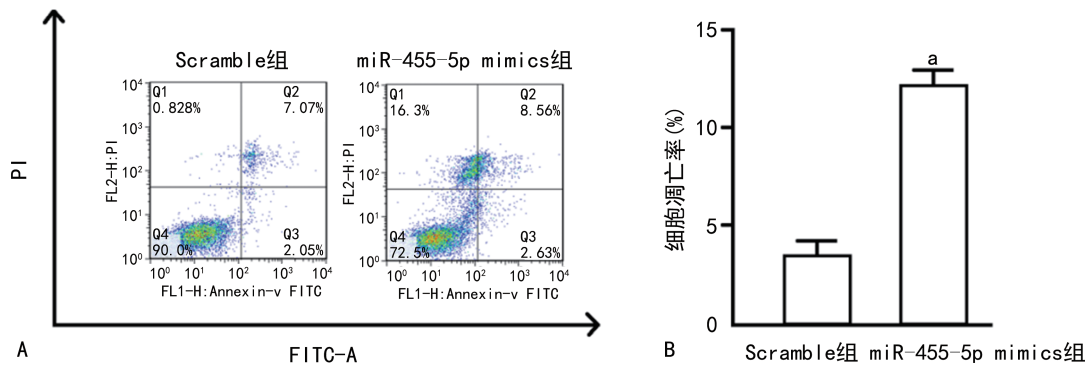
2.4 转染 miR-455-5p 抑制 Caki-2 细胞侵袭

miR-455-5p mimics 组侵袭细胞数[(92 ± 17)个]明显少于 Scramble 组[(377 ± 23)个], 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见图 4。



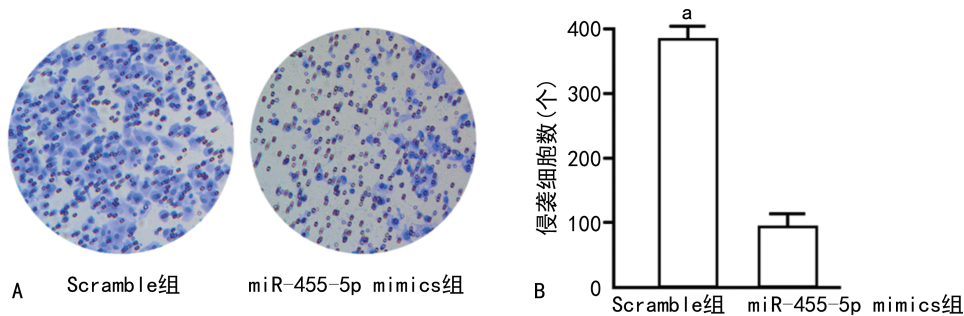
A: miR-455-5p 转染效率测定; B: 细胞增殖曲线; ^a: $P < 0.05$ 。

图 2 转染 miR-455-5p 抑制 Caki-2 细胞增殖



A: 流式细胞术检测; B: 细胞凋亡率; ^a: $P < 0.05$ 。

图 3 转染 miR-455-5p 促进 Caki-2 细胞凋亡



A: Transwell 实验($\times 200$); B: 侵袭细胞数; ^a: $P < 0.05$ 。

图 4 转染 miR-455-5p 抑制 Caki-2 细胞侵袭

2.5 miR-455-5p 靶向调控 RAB18 蛋白表达

miR-455-5p 与 RAB18 3'-UTR 区序列可靶向结合, 见图 5A。在 Caki-2 细胞系中转染 miR-455-5p mimics 序列上调 miR-455-5p 表达, miR-455-5p mimics 组 RAB18 蛋白表达水平明显低于 Scramble 组, 见图 5B。在 RAB18 野生型质粒(RAB18-WT)中

miR-455-5p mimics 组荧光素酶活性明显低于 Scramble 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而在 RAB18 突变型质粒(RAB18-MUT)中 miR-455-5p mimics 组与 Scramble 组荧光素酶活性比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见图 5C。

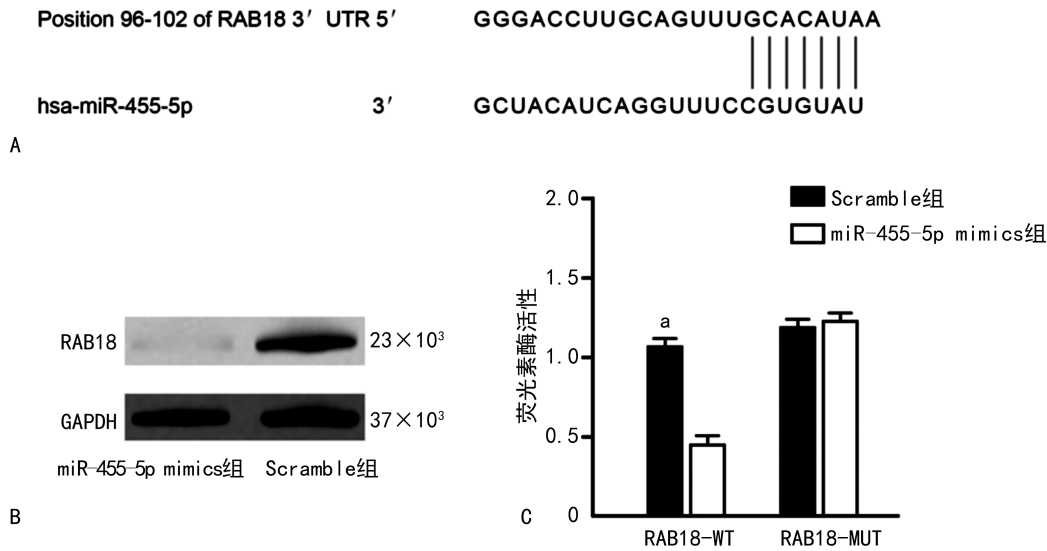


图5 miR-455-5p 靶向调控 RAB18 蛋白表达

3 讨论

miRNA 是肿瘤研究的热点,依据与 miRNA 结合的靶基因功能不同,miRNA 在不同的肿瘤中发挥抑癌或促癌的功能。在 RCC 中已经发现多个 miRNA 发挥着重要的作用,包括 miR-141、miR-34a、miR-155 等^[13]。

miR-455 家族编码基因位于染色体 9q32 上,该区域是个脆性位点,容易发生杂合性缺失,这种情况多见于多种上皮鳞癌,如宫颈癌、肺癌和食管癌^[14]。miR-455 家族包括 miR-455-3p 与 miR-455-5p 成员。miR-455-3p 与多种肿瘤的增殖、凋亡、侵袭及转移相关。在结肠癌细胞系 HCT116 中 miR-455-3p 抑制细胞增殖并诱导凋亡^[8]。在三阴性乳腺癌中 miR-455-3p 通过靶向调控 EI24 表达,促进细胞迁移和侵袭^[9]。相比之下,miR-455-5p 的生物学功能与肿瘤组织类型有关,存在异质性^[10]。miR-455-5p 在胃癌组织和细胞系中下调表达,且 miR-455-5p 可靶向 RAB18 抑制胃癌细胞增殖和迁移,扮演着抑癌基因的角色^[11]。miR-455-5p 在宫颈癌组织中呈低表达,并与患者预后不良相关,miR-455-5p 可靶向调节 S1PR1 表达,进而抑制宫颈癌细胞系增殖和转移,发挥抑癌基因功能^[15]。在食管鳞癌组织中 miR-455-5p 呈低表达,且与淋巴结转移及组织分化程度相关,过表达 miR-455-5p 可抑制食管癌细胞系 Eca109 细胞增殖、迁移及侵袭^[16]。在胆管癌组织中 miR-455-5p 呈低表达,过表达 miR-455-5p 可抑制胆管癌细胞增殖、迁移及侵袭,并诱导凋亡,机制与调控 MAPK、PI3K/AKT 信号通路有关^[17]。在前列腺癌中 miR-455-5p 过表达抑制前列腺癌细胞增殖,并通过靶向 C-C 基序趋化因子受体 5 抑制细胞增殖和肿瘤生长^[18]。与此相反,miR-455-

5p 在恶性黑色素瘤及基底细胞癌中发挥促癌功能。如 SHOSHAN 等^[19]报道 miR-455-5p 在恶性黑色素瘤中高表达,且可下调细胞质多聚体腺苷酸化元件结合蛋白 1 的表达,进而促进细胞增殖和转移。同样,SAND 等^[20]报道 miR-455-5p 在基底细胞癌中高表达,可能起促癌基因的作用。在口腔鳞状细胞癌中转化生长因子-β-SMAD 信号通路上调 miR-455-5p 表达并通过靶向重组人泛素结合酶 E2-B(UBE2B)促进肿瘤细胞增殖^[12]。

本研究在 RCC 组织及细胞系中进行研究发现,miR-455-5p 在 RCC 组织及细胞系中呈低表达,与结肠癌^[8]、三阴乳腺癌^[9]、胃癌^[11]、食管癌^[16]、胆管癌^[17]、前列腺癌^[18]中的结果一致,但与恶性黑色素瘤^[19]、基底细胞癌^[20]、口腔鳞癌^[12]结果相反,提示 miR-455-5p 可能在 RCC 中起抑癌基因的功能。本研究进一步分析了 Caki-2 细胞系转染 miR-455-5p mimics 上调 miR-455-5p 的表达,结果发现 miR-455-5p mimics 组细胞增殖能力低于 Scramble 组,侵袭细胞数少于对照组 Scramble,表明 miR-455-5p 可抑制 RCC 细胞增殖和侵袭,发挥抑癌基因的功能。

RAB18 是 RAB GTPase 家族成员之一,在胞吐和分泌过程中调节囊泡的转运过程^[21]。最近文献报道 RAB 家族蛋白与肿瘤发生联系密切^[22-23]。在头颈部鳞癌中作为促癌因子,RAB18 高表达,并且通过 STAT3 信号通路促进细胞增殖、侵袭及顺铂耐药^[24]。在肝细胞癌中 RAB18 的表达与患者预后不良相关,且 RAB18 可通过促进上皮间质转化促进肝癌细胞增殖和转移^[25]。在胃癌中 RAB18 通过调节线粒体功能和存活蛋白表达,促进胃癌细胞增殖和产生化疗耐药性^[26]。在非小细胞癌中 miR-30b/c 通过靶向沉默

RAB18 表达可抑制细胞增殖,反之,上调 RAB18 促进细胞增殖^[27]。表明 RAB18 在肿瘤发生、发展过程中起促癌基因功能。本研究通过双荧光素酶实验发现,miR-455-5p 的靶基因为 RAB18 分子,且在细胞系中上调 miR-455-5p 表达后细胞增殖和侵袭受抑制,并促进细胞凋亡。其机制可能与 miR-455-5p 靶向下调促癌基因 RAB18 表达有关,即 miR-455-5p 通过靶向下调 RAB18 表达,进而抑制细胞增殖和侵袭,并促进细胞凋亡。

综上所述,本研究主要在肾癌细胞系中探讨了 miR-455-5p 对细胞增殖、侵袭及凋亡的影响,并初步探讨了其可能的机制。miR-455-5p 在 RCC 组织及细胞系中均呈低表达,且上调 miR-455-5p 表达可抑制 RCC 细胞增殖和侵袭,并促进凋亡,机制可能与 miR-455-5p 靶向下调 RAB18 蛋白表达有关。但本研究不可避免存在一定的不足:(1)miR-455-5p 的表达与患者临床病理因素及预后的关系尚未研究;(2)miR-455-5p 与 RCC 术后患者预后的关系也未研究;(3)miR-455-5p 在实验动物体内所扮演的功能也值得进一步研究,也是本研究后续的研究计划。

参考文献

- [1] MCCROSKEY Z, SIM S J, SELZMAN A A, et al. Primary collision tumors of the kidney composed of oncocytoma and papillary renal cell carcinoma: A review [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2017, 29:32-36.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [3] GUPTA K, MILLER J D, LI J Z, et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(3):193-205.
- [4] KIM S H, PARK B, HWANG E C, et al. Retrospective multicenter Long-Term follow-up analysis of prognostic risk factors for Recurrence-free, metastasis-free, cancer-specific, and overall survival after curative nephrectomy in non-metastatic renal cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:859.
- [5] FERRAGUT C A, UDOH K T, STATES J C. Arsenic-induced changes in miRNA expression in cancer and other diseases [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 409:115306.
- [6] MIAO J, REGENSTEIN J M, XU D, et al. The roles of microRNA in human cervical cancer [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 690:108480.
- [7] KANDETTU A, RADHAKRISHNAN R, CHAK RABARTY S, et al. The emerging role of miRNA clusters in breast cancer progression [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(2):188413.
- [8] ZHENG J, LIN Z, ZHANG L, et al. MicroRNA-455-3p inhibits tumor cell proliferation and induces apoptosis in HCT116 human colon cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:4431-4437.
- [9] LI Z, MENG Q, PAN A, et al. MicroRNA-455-3p promotes invasion and migration in triple negative breast cancer by targeting tumor suppressor EI24 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12):19455-19466.
- [10] CHAI J, GUO D, MA W, et al. A feedback loop consisting of RUNX2/LncRNA-PVT1/miR-455 is involved in the progression of colorectal cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(3):538-550.
- [11] LIU J, ZHANG J, LI Y, et al. MiR-455-5p acts as a novel tumor suppressor in gastric cancer by down-regulating RAB18 [J]. *Gene*, 2016, 592(2):308-315.
- [12] CHENG C M, SHIAH S G, HUANG C C, et al. Up-regulation of miR-455-5p by the TGF- β -SMAD signalling axis promotes the proliferation of oral squamous cancer cells by targeting UBE2B [J]. *J Pathol*, 2016, 240(1):38-49.
- [13] JUAN D, ALEXE G, ANTES T, et al. Identification of a microRNA panel for clear-cell kidney cancer [J]. *Urology*, 2010, 75(4):835-841.
- [14] CUI F, LI X, ZHU X, et al. MiR-125b inhibits tumor growth and promotes apoptosis of cervical cancer cells by targeting phosphoinositide 3-kinase catalytic subunit delta [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(5):1310-1318.
- [15] HU D, SUN S, WANG Y. MicroRNA-455-5p exerts inhibitory effect in cervical carcinoma through targeting S1PR1 and blocking mTOR pathway [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 301(5):1307-1315.
- [16] LIU Y, TANG Y, LI P. Inhibitory effect of microRNA-455-5p on biological functions of esophageal squamous cell carcinoma Eca109 cells via Rab31 [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16

- (6):4959-4966.
- [17] DENG X, ZUO M, PEI Z, et al. MicroRNA-455-5p contributes to cholangiocarcinoma growth and mediates galangin's Anti-Tumor effects[J]. J Cancer, 2021, 12(15):4710-4721.
- [18] XING Q, XIE H, ZHU B, et al. MiR-455-5p suppresses the progression of prostate cancer by targeting CCR5[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:6394784.
- [19] SHOSHAN E, MOBLEY A K, BRAEUER R R, et al. Reduced adenosine-to-inosine miR-455-5p editing promotes melanoma growth and metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(3):311-321.
- [20] SAND M, SKRYGAN M, SAND D, et al. Expression of microRNAs in basal cell carcinoma [J]. Br J Dermatol, 2012, 167(4):847-855.
- [21] CHIA W J, TANG B L. Emerging roles for Rab family GTPases in human cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1795(2):110-116.
- [22] DONG Q, FU L, ZHAO Y, et al. Rab11a promotes proliferation and invasion through regulation of YAP in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(17):27800-27811.
- [23] AMORNPHIMOLTHAM P, RECHACHE K, THOMPSON J, et al. Rab25 regulates invasion and metastasis in head and neck cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(6):1375-1388.
- [24] JI X, GUO X, WANG Y, et al. Rab18 regulates proliferation, invasion and cisplatin sensitivity through STAT3 signaling in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(13):4123-4134.
- [25] GONG T, ZHOU B, LIU M, et al. RAB18 promotes proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(2):1009-1019.
- [26] WU B, QI R, LIU X, et al. Rab18 overexpression promotes proliferation and chemoresistance through regulation of mitochondrial function in human gastric cancer[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11:7805-7820.
- [27] ZHONG K, CHEN K, HAN L, et al. microRNA-30b/c inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation by targeting Rab18[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1):703.

(收稿日期:2021-12-18 修回日期:2022-03-08)

(上接第 2722 页)

- adipose tissue derived product-stromal vascular fraction gel [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(3):2249-2256.
- [5] 姚尧. SVF-gel:一种高浓度脂肪来源干细胞基质胶的实验研究及临床应用[D]. 广州:南方医科大学, 2017.
- [6] 邓呈亮. 脂肪来源干细胞基质胶促进慢性创面愈合的基础和临床研究[D]. 广州:南方医科大学, 2018.
- [7] 唐林平, 刘惠铂, 蒋亚楠, 等. 脂肪来源基质血管组分对难愈性创面愈合的影响[J]. 江苏医药, 2015, 41(8):912-914.
- [8] RAPOSIO E, BERTOZZI N, BONOMINI S, et al. Adipose-derived Stem Cells Added to Platelet-rich Plasma for Chronic Skin Ulcer Therapy [J]. Wounds, 2016, 28(4):126-131.
- [9] CHAE D S, HAN S, SON M, et al. Stromal vascular fraction shows robust wound healing through high chemotactic and epithelialization property [J]. Cytotherapy, 2017, 19(4):543-554.
- [10] LI Q, GUO Y P, CHEN F F, et al. Stromal cell-derived factor-1 promotes human adipose tissue-derived stem cell survival and chronic wound healing[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(1):45-50.
- [11] CHOI J S, KIM B S, KIM J D, et al. In vitro cartilage tissue engineering using adipose-derived extracellular matrix scaffolds seeded with adipose-derived stem cells[J]. Tissue Eng Part A, 2012, 18(1/2):80-92.
- [12] FENG J, HU W, FANAI M L, et al. Mechanical process prior to cryopreservation of lipoaspirates maintains extracellular matrix integrity and cell viability; evaluation of the retention and regenerative potential of cryopreserved fat-derived product after fat grafting[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):283.

(收稿日期:2021-12-18 修回日期:2022-04-08)