

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.17.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220421.1049.004.html\(2022-04-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220421.1049.004.html(2022-04-21))

## miR-429 靶向 FSTL1 基因对非小细胞肺癌生物学功能的影响\*

郭旭琼,李 硕,赵海燕,洪云川,马 辉  
(天津医科大学总医院呼吸内科,天津 300041)

**[摘要]** **目的** 探讨微 RNA(miR)-429 靶向卵泡抑素样蛋白 1(FSTL1)基因对非小细胞肺癌生物学功能的影响。**方法** 收集 2020 年 1 月至 2021 年 6 月于该院行根治性切除术的 60 例非小细胞肺癌患者肿瘤组织和癌旁组织,实时荧光定量 PCR 检测 miR-429 的表达;按照组织 miR-429 表达水平依据中位数法进行分组,分为 miR-429 高表达和 miR-429 低表达患者,分析其临床特征和预后情况。筛选 H1299 细胞,分为对照组、miR-429 NC 组、miR-429 mimics 组,又将 pcDNA3.1-con 和 pcDNA-FSTL1 分别转染至高表达 miR-429 的 H1299 细胞,分别为 miR-429 mimics+pcDNA3.1 组和 miR-429 mimics+pcDNA-FSTL1 组。Transwell 检测细胞侵袭,细胞划痕实验检测细胞迁移,双荧光素酶报告实验检测 miR-429 和 FSTL1 基因靶向关系。**结果** 非小细胞肺癌组织中 miR-429 相对表达水平明显低于癌旁组织,非小细胞肺癌细胞系 SPCA1、A549、H460、H1299 中 miR-429 相对表达水平明显低于正常肺支气管上皮细胞 BESA-2B( $P < 0.05$ )。miR-429 高表达和低表达患者肿瘤大小、淋巴结转移、TNM 分期比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且 miR-429 高表达患者生存率明显优于低表达患者。miR-429 mimics 组 H1299 细胞侵袭数量、愈合率明显低于对照组和 miR-429 NC 组,miR-429 mimics+pcDNA-FSTL1 组 H1299 细胞侵袭数量和愈合率明显高于 miR-429 mimics 组( $P < 0.05$ )。**结论** miR-429 通过靶向 FSTL1 基因调控非小细胞肺癌的侵袭和迁移。

**[关键词]** 微 RNA-429;卵泡抑素样蛋白 1;非小细胞肺癌;预后;侵袭;迁移

**[中图分类号]** R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)17-2881-06

## Effect of miR-429 targeting FSTL1 gene on prognosis and biological function of non-small cell lung cancer\*

GUO Xuqiong, LI Shuo, ZHAO Haiyan, HONG Yunchuan, MA Hui

(Department of Respiratory, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300041, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of microRNA (miR)-429 targeting follistatin-like protein 1 (FSTL1) gene on the prognosis and biological function of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 60 cases of tumor tissue and para-cancer tissue from patients with NSCLC who underwent radical resection in the hospital from January 2020 to June 2021 were collected. The expression of miR-429 was detected by quantitative real-time PCR. According to the expression of miR-429, the patients were divided into high expression and low expression by median. The clinical characteristics and prognosis of the patients were analyzed. H1299 cells were screened and divided into the control group, the miR-429 NC group and the miR-429 mimics group. PcDNA 3.1-con and pcDNA-FSTL1 were transfected into H1299 cells overexpressing miR-429, which were miR-429 mimics + pcDNA 3.1 group and miR-429 mimics + pcDNA-FSTL1 group, respectively. Transwell assay detected cell invasion, cell scratch assay detected cell migration, and double luciferase reporting assay detected the targeting relationship between miR-429 and FSTL1 gene. **Results** The relative expression of miR-429 in NSCLC tissues was significantly lower than that in adjacent tissues, and the expression of miR-429 in NSCLC cell lines SPCA1, A549, H460 and H1299 were significantly lower than that in normal lung bronchial epithelial cell BESA-2B ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in tumor size, lymph node metastasis and TNM stage between miR-429 high expression and low expression patients ( $P < 0.05$ ), and the survival rate of the patients with miR-429 high expression was significantly better than that of the patients with miR-429 low expression. The invasion number and healing ability of H1299

\* 基金项目:天津市高等学校科技发展基金计划项目(20130121)。 作者简介:郭旭琼(1988—),住院医师,硕士,主要从事肺癌、肺栓塞研究。

cells in the miR-429 mimics group was significantly lower than that in the control group and the miR-429 NC group, while the invasion number and healing ability of H1299 cells in the miR-429 mimics + pcDNA FSTL1 group were significantly higher than those in the miR-429 mimics group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** MiR-429 regulates the invasion and migration of NSCLC by targeting FSTL1 gene.

**[Key words]** miR-429; follistatin-like protein 1; non-small cell lung cancer; prognosis; invasion; migration

肺癌中 80% 以上的患者为非小细胞肺癌, 由于该病的发病比较隐匿, 早期无明显症状, 绝大多数患者诊断时已经处于中晚期<sup>[1]</sup>。虽然术前的新辅助放疗能够大大提高手术的切除率, 但 5 年的生存率仍只有 65%~80%, 尤其是对于临床分期 III a 以上的患者<sup>[2]</sup>, 虽然在一定程度上改善了治疗效果, 但疗效不是很明显, 可能与非小细胞肺癌生物学行为具有高度的侵袭性和转移性相关<sup>[3]</sup>。非小细胞肺癌属于异质性很强的恶性肿瘤, 靶向治疗研究成果改善了非小细胞肺癌的现状, 但患者的生存率提高仍不明显, 所以充分研究非小细胞肺癌的侵袭转移机制, 寻找诊断、治疗和预后的相关分子标记物具有重要的意义。现已发现超千种微 RNA (microRNA, miRNA/miR) 与人类的各种疾病息息相关<sup>[4]</sup>, 其具有相对的稳定性和基因表达调控特性, 是未来生物标志物和潜在治疗的靶点<sup>[5]</sup>。miRNA 的表达水平变化与细胞的凋亡、分化、增殖等生物学过程有关, 推测 miRNA 可能成为肿瘤启动子或抑制剂及肿瘤诊断和预后的分子标志物<sup>[6]</sup>。因此, 本研究将通过分析 miR-429 与卵泡抑素样蛋白 1 (follistatin-like protein 1, FSTL1) 基因的靶向关系, 确定其对非小细胞肺癌预后和生物学功能的影响, 为临床非小细胞肺癌的治疗及预后提供有价值的参考, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2020 年 1 月至 2021 年 6 月本院行根治性切除手术的 60 例非小细胞肺癌患者的肿瘤组织 (病灶处剪取直径 3~4 mm 的组织块) 和癌旁组织 (距离病灶 5 cm 剪取相应的组织块)。收集的标本立即放入 -80 °C 的液态氮中保存。纳入标准: (1) 患者未接受过放疗、化疗; (2) 经病理学诊断确诊为非小细胞肺癌患者; (3) 根据国际癌症联合会 (UICC) 第八版的术后病理分期标准确定入组患者的病理结果。排除标准: (1) 患者有严重的基础性疾病; (2) 合并其他恶性肿瘤的患者。本研究经过医院伦理委员会批准并经过患者知情确认。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 实时荧光定量 PCR 检测 miR-429 的表达

将组织标本在液态氮中研磨, 采用 Trizol 试剂盒提取组织和 H1299 细胞的总 RNA, 按照试剂盒的操作说明进行操作。并采用微量核酸定量光谱仪测定 RNA 的浓度和纯度。使用 invitrogen 逆转录试剂盒

superscript III 进行逆转录操作。然后进行 PCR 扩增, 建立扩增体系 20  $\mu$ L, 于 ABI 7900 qPCR 仪上, 按照反应条件 95 °C 2 min; 94 °C 20 s, 60 °C 退火 20 s, 72 °C 延伸 30 s, 40 个循环, 引物序列为 miR-429 上游 5'-GAT AUG TAU CUT GCA UUG UTU-3', 下游 5'-GAU TAG CAT CUG TUG UCG-3'; GAPDH 作为内参, 引物序列为上游 5'-GAT AAG CAU CUT GUG TCG-3', 下游 5'-AUT CTA ATU CTG CUT CAG U-3', 用相对定量  $2^{-\Delta\Delta CT}$  计算组织和细胞中 miR-429 表达水平, 然后按照组织 miR-429 表达依据中位数法进行分组, 分为 miR-429 高表达和低表达, 分析患者的临床特征和预后情况。

#### 1.2.2 细胞培养

采用 10% 胎牛血清培养基常规培养非小细胞肺癌细胞系 SPCA1、A549、H460、H1299 和正常肺支气管上皮细胞 BESA-2B, 在 5% CO<sub>2</sub>、37 °C 的培养箱中, 使用 0.25% 胰蛋白酶消化细胞, 进行传代培养。

#### 1.2.3 细胞转染和分组

细胞转染参照 Lipofectamine™2000 试剂说明书上的步骤进行, 将 H1299 细胞接种于 6 孔板中, 当 H1299 细胞融合度达到 80% 左右时, 将 miR-NC、miR-429 mimics 采用 Lipofectamine™2000 分别进行转染作为 miR-429 NC 组、miR-429 mimics 组, 设置对照组, 对照组 H1299 细胞不做任何处理。构建 pcDNA-FSTL1 的表达载体, 应用 Lipofectamine™2000 将 pcDNA3.1-con 和 pcDNA-FSTL1 分别转染至高表达 miR-429 的 H1299 细胞中, 作为 miR-429 mimics + pcDNA3.1 组和 miR-429 mimics + pcDNA-FSTL1 组。转染 48 h 后收集细胞, 并进行后续实验。

#### 1.2.4 Transwell 检测细胞侵袭

将 Transwell 上室中的 8  $\mu$ L Matrigel 采用血清培养基进行稀释, 然后放入小室, 37 °C 条件下孵育 60 min, 将 500  $\mu$ L 的含 10% FBS 的完全培养基加入 Transwell 下室, 将各组 H1299 细胞以  $5 \times 10^4$  个/mL 接种于上室, 孵育 24 h, 取出 Transwell 上室, 4% 的多聚甲醛固定 20 min, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 清洗, 风干, 1% 结晶紫染色 30 min 后, 晾干, 将聚碳酸酯膜放于载玻片中, 封片, 置于倒置显微镜下对细胞进行拍照计数。

#### 1.2.5 细胞划痕实验检测细胞迁移

将各组 H1299 细胞以  $2 \times 10^6$  接种于 6 孔板中,

待细胞融合,采用 200  $\mu$ L 枪头在中央区域画一条横线,更换培养基,去除划下的细胞,放入 37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 的细胞培养箱中培养,0、48 h 取样,拍照,计算迁移率,迁移率=(初始划痕的宽度值-相应点的划痕宽度值)/初始划痕宽度值 $\times$ 100%。

### 1.2.6 双荧光素酶报告实验

通过 Targetscan 网站([http://www.targetscan.org/vert\\_71/](http://www.targetscan.org/vert_71/))预测 miR-429 在 FSTL1 mRNA 的 3'-UTR 处的潜在结合位点。从基因组 DNA 中扩增 FSTL1 的 3'-UTR,并在 FSTL1 控制载体的终止密码子下游克隆。该结构为野生型和突变型,使用位点定向诱变试剂盒进行 PCR 扩增,将荧光素酶报告载体与 miR-429 NC 和 miR-429 mimics 共转染到 H1299 细胞中,48 h 后双荧光素酶分析。

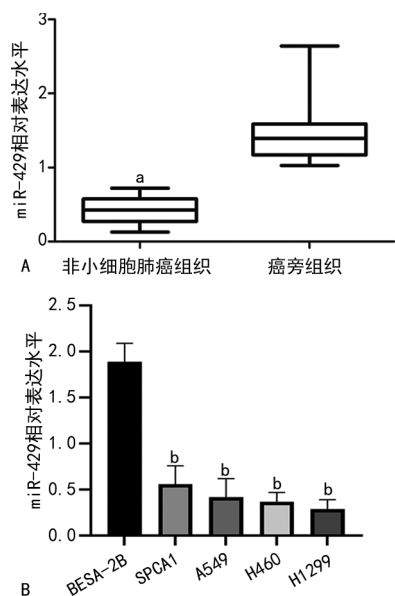
### 1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以频数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 miR-429 在非小细胞肺癌组织和细胞中的表达情况

非小细胞肺癌组织 miR-429 相对表达水平明显低于癌旁组织( $P < 0.05$ )。非小细胞肺癌细胞系 SPC-A1、A549、H460、H1299 中 miR-429 相对表达水平明显低于正常肺支气管上皮细胞 BESA-2B( $P < 0.05$ ),其中 H1299 细胞表达最低,所以后续采用 H1299 细胞继续实验,见图 1。



A: miR-429 在非小细胞肺癌组织和癌旁组织中的表达情况; B: miR-429 在不同非小细胞肺癌细胞系及正常肺支气管上皮细胞中的表达情况; <sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与癌旁组织比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 BESA-2B 比较。

图 1 miR-429 在非小细胞肺癌组织和细胞中的表达情况

### 2.2 miR-429 表达与患者临床特征的相关性分析

miR-429 高表达和低表达患者的肿瘤大小、淋巴结转移、TNM 分期比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 miR-429 表达与患者临床特征的相关性分析 [ $n=30, n(\%)$ ]

项目	<i>n</i>	高表达	低表达	$\chi^2$	<i>P</i>
年龄				0.924	0.336
$\geq 60$ 岁	24	13(43.33)	11(36.67)		
$< 60$ 岁	36	17(56.67)	19(63.33)		
性别				0.297	0.585
男	45	22(73.33)	23(76.67)		
女	15	8(26.67)	7(23.33)		
肿瘤大小				5.529	0.023
$\geq 3$ cm	42	19(63.33)	23(76.67)		
$< 3$ cm	18	11(36.67)	7(23.33)		
淋巴结转移				6.314	0.017
N0	40	17(56.67)	23(76.67)		
N1/N2	20	13(43.33)	7(23.33)		
远处转移				0.273	0.601
M0	17	21(70.00)	22(73.33)		
M1	43	9(30.00)	8(26.67)		
TNM 分期				8.612	0.003
I + II 期	22	14(46.67)	8(26.67)		
III + IV 期	38	16(53.33)	22(73.33)		

### 2.3 miR-429 表达对非小细胞肺癌患者预后的影响

Kaplan-Meier 和 Log-rank 检验结果显示,miR-429 高表达患者中位生存时间为 49 个月,miR-429 低表达患者为 37 个月,miR-429 高表达患者的生存率明显优于低表达患者(Log-rank  $\chi^2 = 6.915, P = 0.019$ ),见图 2。

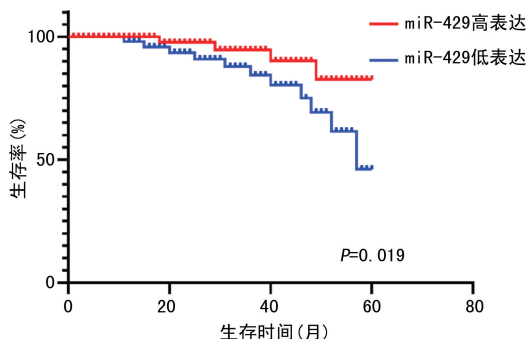


图 2 miR-429 表达与非小细胞肺癌患者总体生存相关性

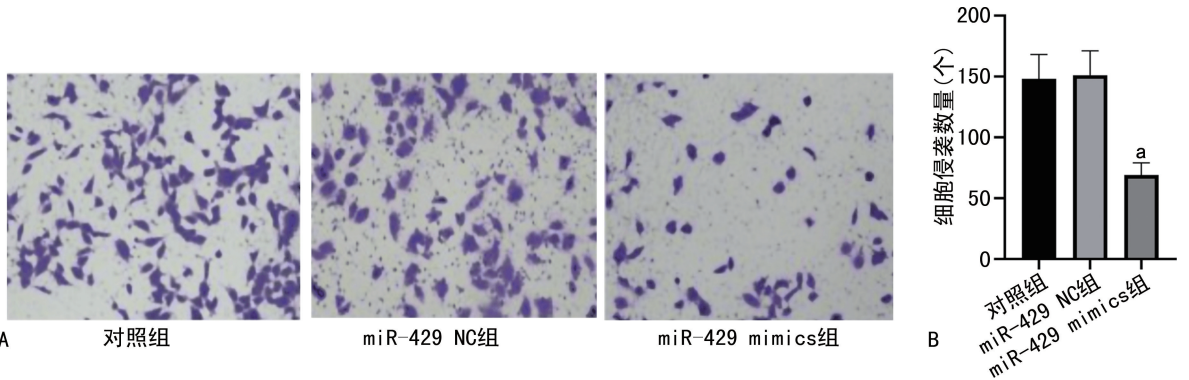
### 2.4 miR-429 对 H1299 细胞侵袭的影响

对照组和 miR-429 NC 组 H1299 细胞侵袭数量比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),miR-429 mimics 组 H1299 细胞侵袭数量明显低于对照组和 miR-429 NC 组( $P < 0.05$ ),见图 3。

### 2.5 miR-429 对 H1299 细胞迁移的影响

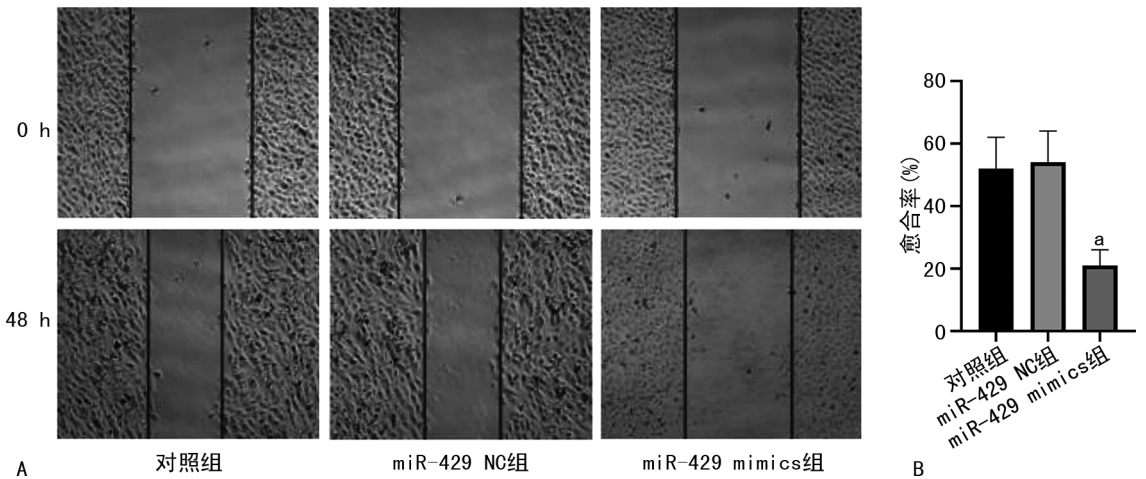
对照组和 miR-429 NC 组 H1299 细胞的愈合能力比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), miR-429

mimics 组 H1299 细胞的愈合能力明显低于对照组和 miR-429 NC 组 ( $P < 0.05$ ), 见图 4。



A: 细胞侵袭检测图(Transwell, 200×); B: 转染后穿膜细胞侵袭数量柱状图; <sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组和 miR-429 NC 组比较。

图3 各组细胞的侵袭能力



A: 细胞迁移检测图(50×); B: 转染后细胞愈合率柱状图; <sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组和 miR-429 NC 组比较。

图4 各组细胞的迁移能力

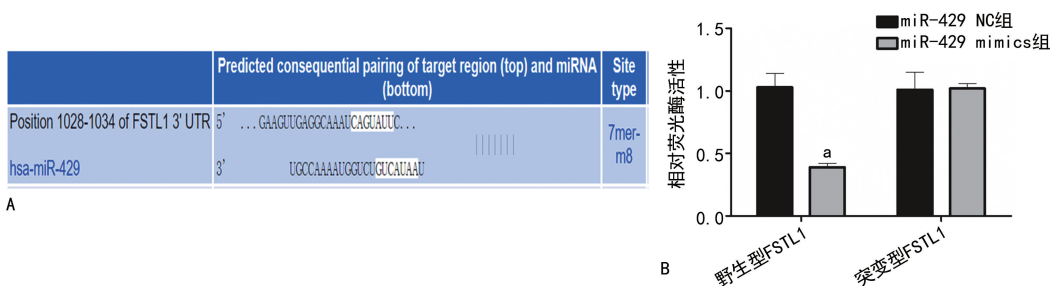
### 2.6 miR-429 靶向 FSTL1 关系

TargetScan 网站发现了 FSTL1 的 3'-UTR 区域具有 miR-429 的靶向结合位点, 荧光素酶报告结果显示, 与 miR-429 NC 组比较, miR-429 mimics 组野生型 FSTL1 报告基因的荧光素酶活性明显降低 ( $P < 0.05$ ), 但突变型的荧光素酶活性并没有发生改变 ( $P > 0.05$ ), 见图 5。

### 2.7 miR-429 靶向 FSTL1 对 H1299 细胞侵袭和迁

移的影响

miR-429 mimics 组 H1299 细胞侵袭数量和愈合率明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ); miR-429 mimics 组和 miR-429 mimics+pcDNA3.1 组 H1299 细胞侵袭数量和愈合率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); miR-429 mimics+pcDNA-FSTL1 组 H1299 细胞侵袭数量和愈合率明显高于 miR-429 mimics 组 ( $P < 0.05$ ), 见图 6。



A: miR-429 靶向 FSTL1 关系; B: 双荧光素酶报告基因试验证实靶向关系; <sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 miR-429 NC 组比较。

图5 双荧光素酶报告基因验证 miR-429 靶向 FSTL1 的生物信息学分析

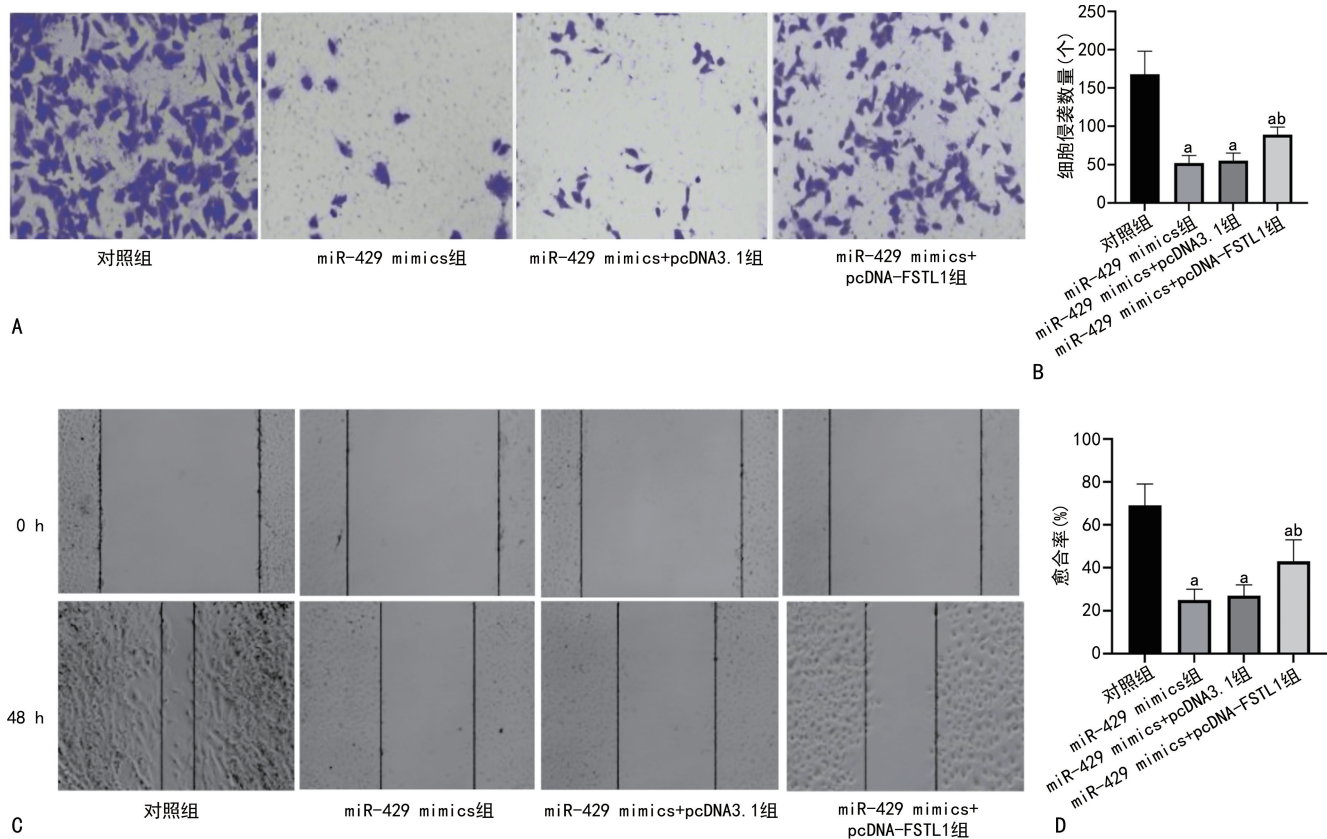


图 6 miR-429 靶向 FSTL1 对各组 H1299 细胞侵袭和迁移的影响

### 3 讨论

肺癌根据病理分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌，其中非小细胞肺癌是癌变所导致死亡的最主要原因<sup>[7]</sup>。非小细胞肺癌的发病原因还尚不明确，多数研究表明环境、吸烟、遗传因素、职业接触及慢性肺部感染是发病的危险因素<sup>[8]</sup>。由于该病临床表现缺乏特异性，一些患者确诊时已为晚期，失去了最佳治疗的时间，虽然手术、放化疗、分子靶向治疗等多项治疗手段已经取得了重大的突破，但非小细胞肺癌的 5 年总生存率也仅为 15% 左右<sup>[9]</sup>。非小细胞肺癌的发生、发展是多种基因参与的复杂的生物学过程，相关研究发现，肿瘤基因、肿瘤生长因子、细胞的侵袭和迁移等在非小细胞肺癌的治疗和预后起着重要的作用<sup>[10]</sup>。

miRNA 对基因翻译有着非常大的影响，人类基因中 50% 以上是由 miRNA 调控的<sup>[11]</sup>。另外每个 miRNA 可以调节大量的靶基因，通过 miRNA 靶基因的调节形成一个相互作用复杂的网络，允许 miRNA 调控细胞的全面活动，包括细胞的增殖、凋亡、细胞周期、侵袭、迁移及血管的形成<sup>[12]</sup>。miRNA 广泛参与人类的各种疾病，包括肿瘤。在不同的肿瘤中，miRNA 已经被证明是早期诊断和预后的潜在标记物。miR-429 属于 miR-200 家族的成员之一，是具有抑癌作用的 miRNA，该家族具有高度保守性及组织特异性等生物学特征<sup>[13]</sup>。最新研究报告，miR-429 在

几种肿瘤中的表达降低，发挥着抑癌作用，可以作为早期检测和预后的分子标记物<sup>[14]</sup>。FSTL1 基因定位于 3q13 染色体，属于一种分泌性糖蛋白，由 308 个氨基酸组成<sup>[15]</sup>。近年来，关于 FSTL1 基因的研究主要集中在自身免疫性疾病、免疫调节、炎症和缺血后血管重构，鉴于 FSTL1 基因在炎症中发挥着特殊的作用<sup>[16]</sup>，所以在肿瘤的发展中引起了研究者的兴趣。相关研究发现，FSTL1 基因在肿瘤发生、发展的过程中发挥着双重调控的作用<sup>[17]</sup>，但确切的机制尚不明确，所以本研究探讨 miR-429 对非小细胞肺癌预后和生物学功能的影响及对 FSTL1 基因的调控机制，结果发现 miR-429 对非小细胞癌的早期诊断和预后起到至关重要的作用。

本研究首先通过实时荧光定量 PCR 检测 miR-429 的表达，结果显示 miR-429 在非小细胞肺癌组织和细胞系中高表达，且 miR-429 表达与肿瘤大小、淋巴结转移、TNM 分期具有一定的关系，且 miR-429 高表达患者的生存率明显优于低表达患者。为了验证 miR-429 在非小细胞肺癌中的作用，采用 Transwell 和细胞划痕实验检测细胞侵袭和迁移，结果显示，高表达 miR-429 可以抑制 H1299 细胞的侵袭和迁移。随后通过 Targetscan 网站预测 miR-429 在 FSTL1 mRNA 的 3'-UTR 处的潜在结合位点，并通过双荧光素酶报告实验证明，miR-429 mimics 组野生型

FSTL1 报告基因的荧光素酶活性明显降低。接着构建 pcDNA-FSTL1 的表达载体,经 pcDNA-FSTL1 转染到高表达 miR-429 的 H1299 细胞中,结果显示,miR-429 mimics + pcDNA-FSTL1 组中 H1299 细胞侵袭数量和愈合率高于 miR-429 mimics 组。提示高表达 miR-429 可以促进 FSTL1 的表达,从而起到抑制细胞侵袭和迁移的作用。相关研究表明,高表达 miR-429 可以诱导非小细胞肺癌 A549 细胞株的增殖、侵袭和转移,并靶向 RASSF8、PTEN 等基因调控肿瘤的发生、发展<sup>[18]</sup>,与本研究类似。

综上所述,本研究初步探讨了 miR-429 在非小细胞肺癌中的作用,验证了 miR-429 靶向 FSTL1 关系,通过靶向 FSTL1 基因调控非小细胞肺癌细胞的侵袭和迁移的作用,为非小细胞肺癌的分子靶向治疗提供有价值的参考。

## 参考文献

- [1] LI Y, SHI R, ZHU G, et al. Construction of a circular RNA-microRNA-messenger RNA regulatory network of hsa\_circ\_0043256 in lung cancer by integrated analysis[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(1): 61-75.
- [2] MARSHALL E A, FILHO F S L, SIN D D, et al. Distinct bronchial microbiome precedes clinical diagnosis of lung cancer[J]. Molr Cancer, 2022, 21(1): 68-73.
- [3] 陈培欣,周彩存. 非小细胞肺癌药物治疗进展与展望[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(1): 33-39.
- [4] CAI X, LIN L, ZHANG Q, et al. Bioinformatics analysis of the circRNA-miRNA-mRNA network for non-small cell lung cancer[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 300060520929167.
- [5] LETT K E, LOGAN M K, MCLAURIN D M, et al. Coilin enhances phosphorylation and stability of DGCR8 and promotes miRNA biogenesis[J]. Mol Biol Cell, 2021, 32(20): 4-12.
- [6] MACDONAGH L, GALLAGHER M F, FFRENCH B, et al. MicroRNA expression profiling and biomarker validation in treatment-naive and drug resistant non-small cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(4): 1773-1791.
- [7] 古卫权,杨劫,肖叶,等. 敲减 miR-9 抑制肺非小细胞癌细胞侵袭和迁移[J]. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(1): 11-16.
- [8] 和瑞莲,张国际,和文杰. 非小细胞肺癌放疗患者发生放射性肺炎的危险因素分析及血清 sCD163 对 RP 的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(1): 32-35.
- [9] 付守鹏,张英杰,李建彬. 非小细胞肺癌立体定向放疗所致放射性肺炎相关因素研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, 30(12): 1330-1334.
- [10] 叶广彬,罗世官,张忠伟,等. 血清 miR-22 检测在非小细胞肺癌预后中的临床价值研究[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(3): 488-492.
- [11] 黄谦,李代强. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌耐药前后患者血清 miRNAs 的表达差异[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(12): 1288-1293.
- [12] 余小玲,荣利,方芳,等. X 射线诱导非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡的适应性反应及相关 miRNA 筛选的研究[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2021, 45(9): 576-584.
- [13] CAVA C, MARTELLI C, LODICO A, et al. Theranostic application of miR-429 in HER2<sup>+</sup> breast cancer[J]. Theranostics, 2020, 10(1): 50-61.
- [14] YANG C, ZHANG X, HONG Y, et al. MiR-429/200a/200b negatively regulate Notch1 signaling pathway to suppress CoCl<sub>2</sub>-induced apoptosis in PC12 cells[J]. Toxicol in Vitro, 2020, 65(11): 104787-104795.
- [15] 沙宇惠,高阳,刘杰,等. 卵泡抑素样蛋白 1 促进肺动脉内皮细胞增生、黏附与血管生成[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(1): 80-86.
- [16] 温培楠,陈笑雷. 卵泡抑素样蛋白 1 在胃间质瘤生长和凋亡中的作用[J]. 上海医学, 2020, 43(6): 360-368.
- [17] LOH J, LI T, ZHOU L, et al. FSTL1 secreted by activated fibroblasts promotes hepatocellular carcinoma metastasis and stemness [J]. Cancer Res, 2021, 81(22): 5692-5705.
- [18] GUO C, GAO C, ZHAO D, et al. A novel ETV6-miR-429-CRKL regulatory circuitry contributes to aggressiveness of hepatocellular carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 70-79.

(收稿日期:2021-10-23 修回日期:2022-03-18)