

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.06.002

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221116.1005.002.html\(2022-11-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221116.1005.002.html(2022-11-17))

干扰 HMGB1 表达影响视网膜母细胞瘤细胞恶性生物学行为的实验研究*

焦守峰¹, 柴 勇^{2△}, 黄晶怡², 李嘉悦², 陶斯雨², 潘珍惠², 刘懿萱²

(1. 南昌大学第一附属医院药学部, 南昌 330006; 2. 江西省儿童医院眼科, 南昌 330006)

[摘要] **目的** 探讨高迁移率族蛋白 1(HMGB1)对视网膜母细胞瘤(RB)细胞增殖、凋亡等行为的调控作用及机制。**方法** 检测比较 RB 细胞株 Y79 细胞和正常视网膜上皮细胞株 ARPE-19 细胞 HMGB1 表达情况。通过转染慢病毒 HMGB1-siRNA 干扰 Y79 细胞 HMGB1 表达,分为对照组、siRNA NC 组和 siRNA HMGB1 组,分析对细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响。利用裸鼠成瘤模型研究干扰 HMGB1 表达对 RB 肿瘤生长的影响,并分析 Toll 样受体 4(TLR4)、髓样分化因子 88(MyD88)、核转录因子- κ B(NF- κ B)表达情况,探讨其作用机制。**结果** Y79 细胞中 HMGB1 表达明显高于 ARPE-19 细胞($P < 0.05$),干扰 HMGB1 表达明显抑制 Y79 细胞增殖。siRNA HMGB1 组细胞凋亡率明显高于对照组和 siRNA NC 组($P < 0.05$)。与对照组和 siRNA NC 组比较,siRNA HMGB1 组细胞 G₀/G₁ 期比例明显增高,S 期和 G₂/M 期明显减少($P < 0.05$)。裸鼠成瘤模型显示 siRNA HMGB1 组肿瘤体积和质量均低于对照组($P < 0.05$)。与 ARPE-19 细胞比较,Y79 细胞 TLR-4、MyD88 及 NF- κ B 蛋白和 mRNA 水平均明显增高($P < 0.05$)。与对照组和 siRNA NC 组比较,siRNA HMGB1 组细胞 TLR-4、MyD88 及 NF- κ B 蛋白和 mRNA 水平均明显降低($P < 0.05$)。**结论** 干扰 RB 细胞 HMGB1 表达可通过 TLR-4/MyD88/NF- κ B 信号通路抑制细胞增殖、促进细胞凋亡。

[关键词] 高迁移率族蛋白 1;视网膜母细胞瘤;增殖;凋亡;细胞周期

[中图分类号] R739.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)06-0808-06

Effects of interfering with HMGB1 expression on malignant biological behavior of retinoblastoma cells*

JIAO Shoufeng¹, CHAI Yong^{2△}, HUANG Jingyi², LI Jiayue², TAO Siyu², PAN Zhenhui², LIU Yixuan²

(1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi, Nanchang 330006, China; 2. Department of Ophthalmology, Jiangxi Children's Hospital, Jiangxi, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the regulation effect and mechanism of high mobility group box-1 protein (HMGB1) on the proliferation and apoptosis of Retinoblastoma (RB) cells. **Methods** The expression of HMGB1 in RB cell line Y79 cells and normal retinal epithelial cell line ARPE-19 cells, was detected and compared. The expression of HMGB1 was interfered by transfection of lentivirus HMGB1-siRNA in Y79 cells, divided into the control group, the siRNA NC group and the siRNA HMGB1 group, and the effects on cell proliferation, apoptosis and cell cycle were analyzed. The effect of interfering HMGB1 expression on RB growth was studied in nude mouse tumorigenic model, and the expression of toll-like receptor 4 (TLR4), myeloid differentiation factor 88 (MyD88) and nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) was analyzed to explore the mechanism. **Results** The expression of HMGB1 in Y79 cells was significantly higher than that in ARPE-19 cells ($P < 0.05$). The interference with HMGB1 expression significantly inhibited the proliferation of Y79 cells. The apoptosis rate in siRNA HMGB1 group was significantly higher than that in the control group and

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860483);江西省自然科学基金面上项目(20202BABL206062);江西省卫生健康委员会科技计划项目(202130238);江西省教育厅科学技术研究项目(200219)。 作者简介:焦守峰(1990—),主管药师,硕士,主要从事临床药理研究。 △ 通信作者, E-mail:13979195666@163.com。

siRNA NC group ($P < 0.05$). Compared with the control group and siRNA NC group, the proportion of G_0/G_1 phase cells in siRNA HMGB1 group was significantly increased, while S phase and G_2/M phase cells were significantly decreased ($P < 0.05$). Nude mouse tumor model showed that the tumor volume and weight in siRNA HMGB1 group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with ARPE-19 cells, TLR-4, MyD88, NF- κ B, and mRNA levels in Y79 cells were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the control group and the siRNA NC group, TLR-4, MyD88, NF- κ B, and mRNA levels in the siRNA HMGB1 group were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Interfering with HMGB1 expression can inhibit RB cells can inhibit cell proliferation and promote apoptosis through TLR-4/MyD88/NF- κ B signal pathway.

[Key words] high mobility group box-1 protein; retinoblastoma; proliferation; apoptosis; cell cycle

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是恶性程度较高的眼内恶性肿瘤,能引起视网膜病变并侵犯视神经,直接影响患儿视力及生活质量^[1]。RB 多发于婴幼儿期,且发病隐匿,多数确诊时已错过治疗时机。统计表明,发达国家 RB 患儿 5 年生存率超过 90%,而中国患儿的保眼率和生存率仍相对较低,诊断治疗方案亟待完善^[2]。高度恶性和转移性是 RB 的特点,也是目前临床治疗的难点^[3]。明确调控 RB 恶性增殖的分子调控机制,可为临床靶向治疗提供依据。

高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 作为一类非组蛋白,具有高移动性和促炎作用。HMGB1 能被巨噬细胞、肿瘤坏死因子诱导,参与了多种病理生理过程的调控^[4]。研究发现,肿瘤细胞内 HMGB1 参与的信号通路可影响细胞的增殖、侵袭及凋亡,具有明显的分子靶点意义^[5-6]。关于 HMGB1 表达对 RB 发生、发展的影响及机制尚不明确,因此,本研究拟探讨 HMGB1 对 RB 细胞恶性生物学行为的调控作用及机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验细胞

实验用 RB 细胞株 Y79 细胞和正常视网膜上皮细胞株 ARPE-19 细胞均购自中国科学院细胞库。BALB/C(nu/nu) 雌鼠 (体重 18~21 g, 周龄 4~6 周) 购自上海斯莱克动物实验中心。

1.1.2 主要试剂与仪器

慢病毒 HMGB1-siRNA 由上海吉凯基因化学技术有限公司构建; HMGB1、核转录因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 和甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 一抗及羊抗兔 IgG-辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 购自英国 Abcam 公司; Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 一抗、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88) 一抗购自美国 Sigma 公司; 胎牛血清购自美

国 Gibco 公司; RPMI 1640 培养基购自美国 Hyclone 公司。细胞恒温培养箱购自美国 Thermo 公司; 化学发光成像系统购自美国 Bio-Rad 公司; 图像分析系统购自日本 Olympus 公司; 免疫印迹用电泳和转移系统购自美国 Bio-Rad 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞转染特异性 siRNA

细胞常规培养至对数期,计数并接种至 6 孔板,用无血清培养基培养过夜。预先使用 Opti-MEM I 稀释 siRNA oligo 至浓度为 1 μ mol/L; 用 50 μ L Opti-MEM I 稀释 LipofectamineTM2000 备用,定量混合两种试剂制备 LipofectamineTM2000 复合物。将 LipofectamineTM2000 复合物加入每个细胞孔,常规培养孵育 24 h,检测 siRNA 转染情况。

1.2.2 RNA 提取与逆转录 PCR (reverse transcription RCR, RT-PCR) 反应

离心收集 Y79 细胞加入 1 mL 的 TRIzol 充分裂解,按 0.2 mL/mL 比例加入氯仿剧烈震荡收集上层含 RNA 水相; 使用 RNase free water 溶解提取总 RNA。按逆转录试剂盒操作合成 cDNA; 依据试剂盒说明配置反应体系,反复扩增 40 个循环。

1.2.3 MTT 法检测细胞增殖

常规培养 Y79 细胞并以 1×10^5 个/孔接种至 96 孔板,调整终体积 200 μ L,分为对照组、siRNA NC 组和 siRNA HMGB1 组。每孔加入 20 μ L 体积 5 mg/mL 的 MTT 试剂和 200 μ L 无血清培养基,37 $^{\circ}$ C 孵育 4 h。吸除培养基后加入 150 μ L DMSO 涡旋震荡充分溶解,检测吸光度计算细胞增殖情况。

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡

Y79 细胞经分组后分别加入 1 mL 不含乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 的胰酶消化后离心 5 min 获得细胞沉淀,用磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 轻轻重悬细胞并离心收集细胞沉淀。使用稀释的 $1 \times$ Binding Buffer 制备细胞悬液,并加入染色试剂膜联蛋白 V (Annex-

inV)-异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate isomer, FITC)和碘化丙啶(polyvinylidene fluoride, PI)混匀,避光环境下室温孵育后于1 h内上机检测。

1.2.5 流式细胞术检测细胞周期

Y79 细胞经分组后分别加入 1 mL 不含 EDTA 的胰酶消化后离心 5 min 获得细胞沉淀;使用预冷的 70%乙醇混悬后 4 °C 过夜固定;用 PBS 重悬细胞清洗后加入 PI 染料避光孵育;上机检测细胞周期分布情况。

1.2.6 裸鼠 RB 肿瘤模型的构建

取培养至对数生长期的 Y79 细胞株分组处理,培养至密度为 80%~90%,收集细胞悬液。选择常规饲养的 12 只裸鼠,依据注射细胞悬液类型分为对照组和 siRNA HMGB1 组。分别于裸鼠右侧肩胛区旁注

射等量细胞悬液。定期观察裸鼠瘤体形成时间、体积及体重等;待成瘤后取瘤体,根据体积=长度×宽度²×0.5 估算体积,并绘制瘤体变化曲线换算成瘤率。

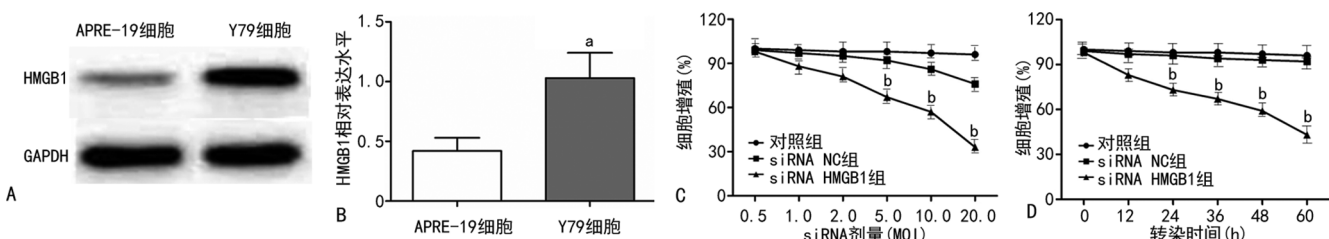
1.3 统计学处理

利用 GraphPad Prism 6.01 软件制作统计图,采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HMGB1 蛋白表达及 Y79 细胞增殖情况

Y79 细胞中 HMGB1 表达水平明显高于 ARPE-19 细胞($P < 0.05$)。Y79 细胞增殖率随慢病毒感染剂量增加而降低,且随转染时间细胞增殖率逐渐降低,见图 1。



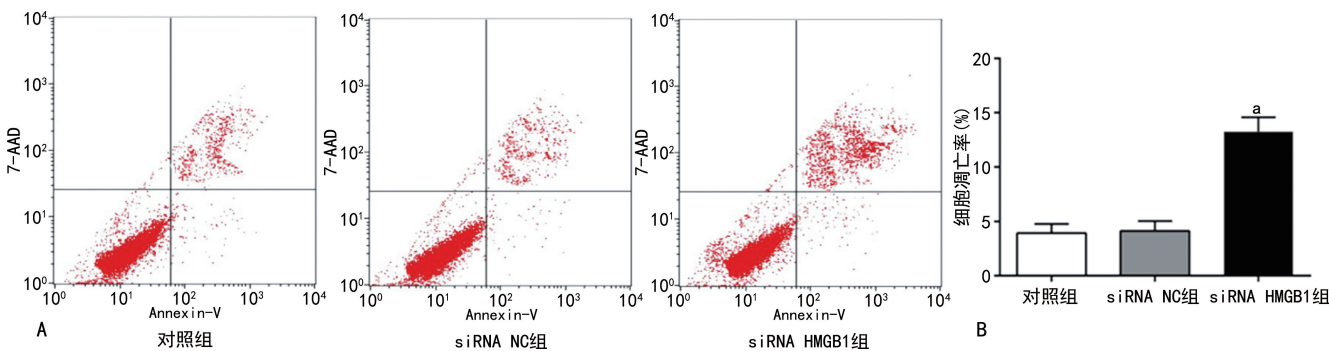
A、B:细胞 HMGB1 表达水平比较;C、D:Y79 细胞转染慢病毒增殖情况;^a: $P < 0.05$,与 ARPE-19 细胞比较;^b: $P < 0.05$,与对照组和 siRNA NC 组比较。

图 1 HMGB1 蛋白表达情况及 Y79 细胞增殖情况

2.2 干扰 HMGB1 表达对 Y79 细胞凋亡的影响

与对照组和 siRNA NC 组比较,siRNA HMGB1

组细胞凋亡率明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。



A:Y79 细胞凋亡检测情况;B:Y79 细胞凋亡率比较;^a: $P < 0.05$,与对照组和 siRNA NC 组比较。

图 2 Y79 细胞凋亡情况

2.3 干扰 HMGB1 表达对 Y79 细胞周期的影响

对照组细胞周期分布为 G_0/G_1 期(62.43%)、S 期(28.35%)、 G_2/M 期(9.22%);siRNA NC 组细胞周期分布为 G_0/G_1 期(65.62%)、S 期(25.71%)、 G_2/M 期(8.67%),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。siRNA HMGB1 组细胞周期分布为 G_0/G_1 期(84.64%)、S 期(10.09%)、 G_2/M 期(5.27%),与对

照组和 siRNA NC 组比较, G_0/G_1 期比例明显增高,S 期和 G_2/M 期则明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3。

2.4 干扰 HMGB1 表达抑制裸鼠 RB 的生长

裸鼠在接种 Y79 细胞分组处理的第 3 天出现 RB。第 7 天起,siRNA HMGB1 组裸鼠肿瘤体积明显小于对照组($P < 0.05$)。siRNA HMGB1 组肿瘤

质量明显轻于对照组,抑瘤率约为 65.29%,见图 4。

2.5 各组细胞蛋白和 mRNA 表达情况

与 ARPE-19 细胞比较,Y79 细胞 TLR-4、MyD88 及 NF-κB 蛋白和 mRNA 水平均明显增高,差异有统

计学意义($P < 0.05$)。与对照组和 siRNA NC 组比较,siRNA HMGB1 组细胞 TLR-4、MyD88 及 NF-κB 蛋白和 mRNA 水平均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 5。

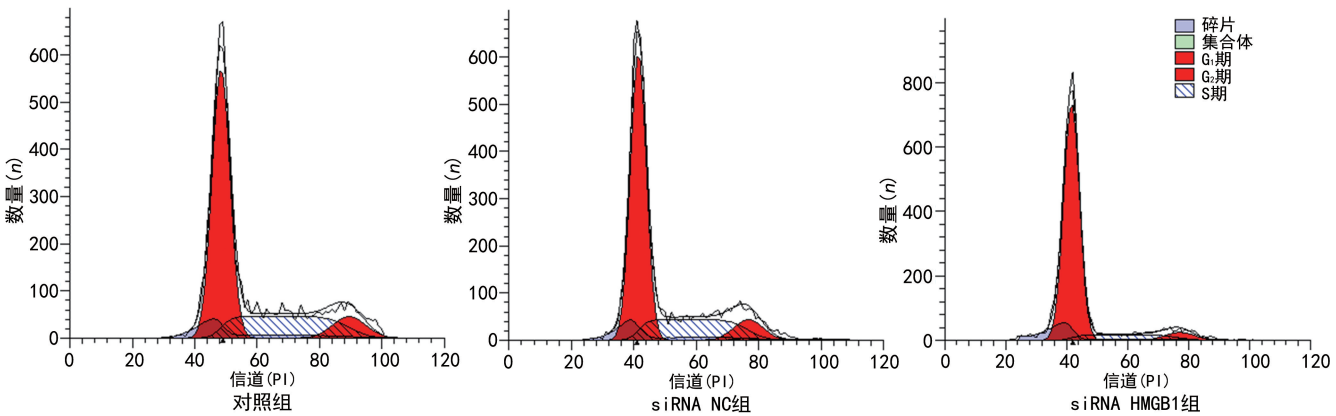
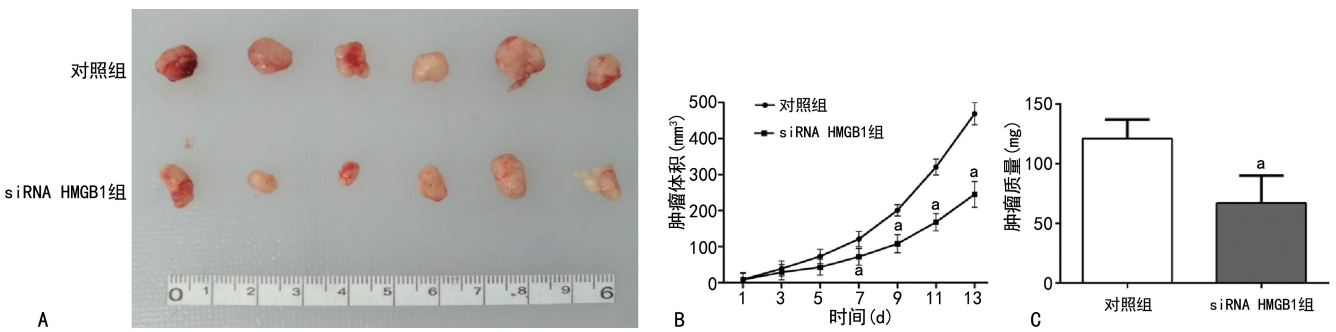
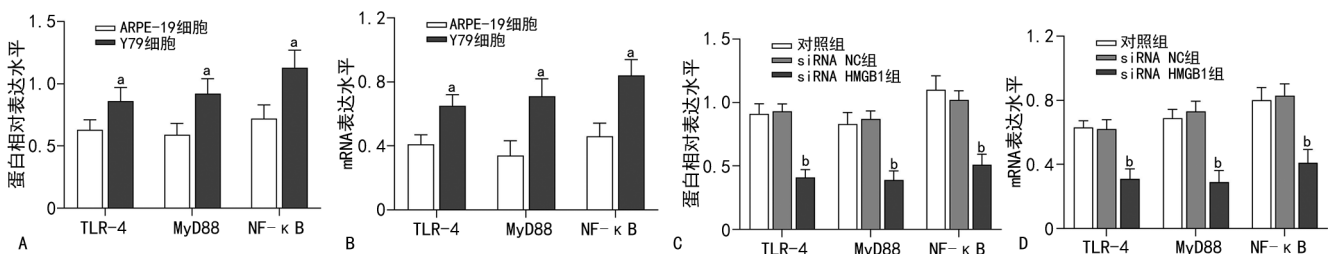


图 3 Y79 细胞周期分布情况



A: 裸鼠 RB 成瘤模型瘤体组织; B: 肿瘤组织体积变化情况; C: 肿瘤组织质量比较; ^a: $P < 0.05$, 与对照组比较。

图 4 裸鼠 RB 生长情况



A, C: TLR4、MyD88 及 NF-κB 蛋白表达情况; B, D: TLR4、MyD88 及 NF-κB mRNA 表达情况; ^a: $P < 0.05$, 与 ARPE-19 细胞比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组和 siRNA HMGB1 组比较。

图 5 蛋白和 mRNA 表达情况

3 讨论

RB 是起病于原始神经外胚层的视网膜神经系统肿瘤,恶性程度高,临床症状多,可侵犯视神经并直接损伤视网膜功能。此外,RB 具有常染色体显性遗传特征,给患儿家庭生活造成极大影响^[7]。由于对 RB 早期症状认识不足,且尚无特异性指标,RB 发现时多已至进展期。目前治疗方案以手术摘除和放疗、化学减容疗法为主,国内保眼率和生存率仍低于发达国家^[8],明确影响 RB 恶性生物学行为的分子机制对

于找到有效的分子治疗靶点有着重要指导作用。

HMGB1 是一种具有明显促炎效应的细胞因子,具有调节基因表达、参与 DNA 修复及调控激素受体活性等功能^[9]。HMGB1 可作为多种疾病诊断标志,且在多种肿瘤发展中的功能研究已成为研究热点。根据对肿瘤特性的研究,HMGB1 几乎参与了肿瘤细胞增殖、侵袭及耐药等全过程,并与肿瘤临床分期及预后有一定相关性^[10-11]。目前关于 HMGB1 对 RB 生物学行为影响研究不多,本研究分析显示 HMGB1

在 Y79 细胞中过表达,这与 HMGB1 在结直肠癌、膀胱癌等肿瘤细胞中的表达一致^[12-13]。表明 HMGB1 的表达可能会影响 RB 的发展,且有一定促肿瘤作用,因此,推测其可能是 RB 恶性生物学行为的一个调控靶点。

目前,关于 HMGB1 对肿瘤细胞增殖、侵袭等多种生物学行为的影响已有研究证实^[14]。为探讨 HMGB1 对 RB 细胞生物学行为的作用,本研究利用羧基荧光素标记的 siRNA 干扰 HMGB1 表达,通过转染量效和时效分析确定了转染条件,明确了干扰 HMGB1 表达可抑制 Y79 细胞增殖。细胞周期实验结果显示干扰 HMGB1 表达可引起 G₀/G₁ 期细胞增加,S 期和 G₂/M 期减少,提示干扰 HMGB1 表达可阻滞细胞 DNA 合成而抑制 RB 增殖。肿瘤细胞凋亡异常与恶性增殖直接相关,已有研究显示沉默黑色素瘤、结直肠癌细胞 HMGB1 表达可促进细胞凋亡发挥抗肿瘤作用^[15-16]。本研究显示,干扰 HMGB1 能明显促进 Y79 细胞凋亡,这与 HMGB1 影响多种肿瘤恶性行为的作用一致,其靶向调控作用值得进一步研究。

关于 HMGB1 影响肿瘤发展的机制尚未明确,多认为通过调控癌基因的转录发挥促肿瘤作用^[17]。前期研究发现 NF- κ B 调控的细胞凋亡参与了 HMGB1 对 RB 化疗药物敏感性的影响^[18],本研究继续探讨 HMGB1 与 NF- κ B 的调控关系。在 NF- κ B 参与的信号机制中,TLR4/MyD88/NF- κ B 作为炎症信号通路参与了多种肿瘤发生、发展、调控^[19]。而 HMGB1 是 TLR4 的内源性配体,可能通过激活 MyD88 促进 NF- κ B 核易位调控基因转录^[20]。本研究结果则证实,TLR4、MyD88、NF- κ B 蛋白表达和 mRNA 水平在 Y79 细胞中均高于 ARPE-19 细胞,且干扰 HMGB1 表达会抑制 Y79 细胞中 TLR4、MyD88、NF- κ B 蛋白和 mRNA 水平,表明 HMGB1 作为调控因子可介导 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的活性,而明确的调控方式及靶点有待进一步探讨。

综上所述, HMGB1 在 RB 中高表达,干扰 HMGB1 表达可抑制 RB 细胞增殖、凋亡等生物学行为,影响肿瘤的发展,其作用可能与 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的抑制有关,明确的机制及靶向意义值得进一步研究。

参考文献

[1] SCHEFLER A C, KIM R S. Recent advancements in the management of retinoblastoma and uveal melanoma[J]. *Fac Rev*, 2021, 10: 51-56.

- [2] SU H, QIAO Y, XI Z, et al. The impact of high-mobility group box mutation of T-cell factor 4 on its genomic binding pattern in non-small cell lung cancer [J]. *Transl Oncol*, 2020, 13 (1): 79-85.
- [3] TING Y, LIANG, XIU Y, et al. Combined intra-arterial chemotherapy and intravitreal melphalan for the treatment of advanced unilateral retinoblastoma[J]. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13 (2): 63-68.
- [4] 苏才丽, 柳玮华, 郑晓丹, 等. HMGB1 激活肿瘤相关巨噬细胞表面 RAGE 促进淋巴管生成[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2019, 39(12): 2635-2645.
- [5] CHOI H, KIM J, JANG S, et al. Synergistic tumoricidal effects of alpha-lipoic acid and radiotherapy on human breast cancer cells via HMGB1[J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53 (3): 685-694.
- [6] 马秋莲, 王鸣, 石卉, 等. 外源性 HMGB1/mtDNA 促进放疗残存胰腺癌细胞侵袭与迁移的作用及其机制[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28 (17): 1300-1307.
- [7] ASCHERO R, FRANCIS J H, GANIEWICH D, et al. Recurrent somatic chromosomal abnormalities in relapsed extraocular retinoblastoma[J]. *Cancers*, 2021, 13(4): 673-687.
- [8] CHOI W J, DONG H J, KANG H J, et al. Development of new solitary retinoblastoma tumors during and after chemotherapy[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2021, 35(1): 73-79.
- [9] BAILLY C, VERGOTEN G. Interaction of fumigaclavine c with high mobility group box 1 protein (HMGB1) and its DNA complex: a computational approach [J]. *Comput Biol Chem*, 2020, 89: 107409-107416.
- [10] HARUNA M, HIRATA M, IWAHORI K, et al. Docetaxel upregulates HMGB1 levels in non-small cell lung cancer [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(3): 399-403.
- [11] 苏献豪, 王会鹏, 陈文杰, 等. 基于 Oncomine 及 TCGA 数据集分析结肠肿瘤中 HMGB1 基因的表达及预后价值[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2020, 9(6): 552-557.
- [12] HUANG W, LIN C, CHEN C, et al. Metformin

increases the cytotoxicity of oxaliplatin in human DLD-1 colorectal cancer cells through down-regulating HMGB1 expression[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8):6943-6952.

- [13] YIN H, YANG X, Gu W, et al. HMGB1-mediated autophagy attenuates gemcitabine induced apoptosis in bladder cancer cells involving JNK and ERK activation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42):71642-71656.
- [14] LV D J. The effect of HMGB1 and RAGE on the clinicopathological and prognostic features of prostate cancer[J]. *J Transl Genet Genom*, 2021, 5(4):414-422.
- [15] HIRAMOTO K, YAMATEY, GOTO K, et al. Glycyrrhizin ameliorates melanoma cell extravasation into mouse lungs by regulating signal transduction through HMGB1 and its receptors [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2021, 69(1):52-60.
- [16] YUAN C, YANG L. Long non-coding RNA PITPNA-AS1 accelerates the progression of colorectal cancer through miR-129-5p/HMGB1 axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:12497-12507.
- [17] WANG L L, FENG Y Q, CHENG Y H. Effect

on proliferation and apoptosis of retinoblastoma cell by RNA inhibiting high mobility group protein box-1 expression[J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(1):30-34.

- [18] CHAI Y, XIAO J H, ZHANG S H, et al. High-mobility group protein B1 silencing promotes susceptibility of retinoblastoma cells to chemotherapeutic drugs through downregulating nuclear factor-kappa B[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(3):1651-1658.
- [19] LI C, YANG S, MA H, et al. Influence of icariin on inflammation, apoptosis, invasion, and tumor immunity in cervical cancer by reducing the TLR4/MyD88/NF- κ B and Wnt/ β -catenin pathways[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):206-219.
- [20] NIU F, PAN S. MicroRNA-488 inhibits neural inflammation and apoptosis in spinal cord injury through restraint on the HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Neuro Report*, 2021, 32(12):1017-1026.

(收稿日期:2022-05-18 修回日期:2022-09-28)

(上接第 807 页)

MicroRNA-204-3p attenuates high glucose-induced MPC5 podocytes apoptosis by targeting bradykinin B2 receptor[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, 127(6):387-395.

- [13] XI X, TENG M, ZHANG L, et al. MicroRNA-204-3p represses colon cancer cells proliferation, migration, and invasion by targeting HMGA2[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2):1330-1338.
- [14] SUN Q X, WANG R R, LIU N, et al. Dysregulation of miR-204-3p driven by the viability and motility of retinoblastoma via Wnt/ β -catenin

pathway in vitro and in vivo[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3):1549-1558.

- [15] YUAN D, QIAN H, GUO T, et al. LncRNA-ATB promotes the tumorigenesis of ovarian cancer via targeting miR-204-3p[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:573-583.
- [16] HAN Z, ZHANG Y, SUN Y, et al. ER β -mediated alteration of circATP2B1 and miR-204-3p signaling promotes invasion of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(10):2550-2563.

(收稿日期:2022-05-08 修回日期:2022-11-09)