

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201606008

· 论著 ·

# MiR-98 靶向 MTDH 调控鼻咽癌恶性进展的实验研究

余 笠<sup>1</sup>, 谭浩蕾<sup>1,2</sup>, 朱刚才<sup>3</sup>, 魏 明<sup>1</sup>, 陈昌瀚<sup>1</sup>, 皮雷鸣<sup>1</sup>, 刘观成<sup>1</sup>, 张叠阔<sup>1</sup>, 黄东海, 张 欣<sup>1</sup>, 刘 勇<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科耳鼻咽喉重大疾病研究湖南省重点实验室, 湖南长沙 410008; 2. 中南大学湘雅医学院湖南省肿瘤医院头颈外科, 湖南长沙 410013; 3. 中南大学湘雅二医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖南长沙 410011)

**摘要:** 目的 探讨 miR-98 对鼻咽癌细胞体外增殖和侵袭能力的影响及其可能机制。方法 利用脂质体介导的 miR-98 mimic(及阴性对照)转染鼻咽癌 CNE-1 和 CNE-2 细胞, CCK-8 检测其体外增殖能力的改变, 划痕愈合及 Transwell 侵袭小室实验检测鼻咽癌细胞的体外迁移及侵袭潜能变化, 生物信息学软件预测 miR-98 可能的靶基因, 并经双荧光素酶及 Western blotting 验证靶基因。结果 MiR-98 过表达能抑制鼻咽癌 CNE-1 和 CNE-2 细胞的体外生长增殖、迁移及侵袭能力; miR-98 对 MTDH 具有直接靶向调控作用。结论 本研究表明 miR-98 能够靶向 MTDH 调控鼻咽癌细胞株的体外生长增殖及侵袭能力。

**关键词:** 鼻咽癌; MiR-98; MTDH; 增殖; 侵袭

中图分类号: R739.63 文献标识码: A 文章编号: 1007-1520(2016)06-0455-07

## MiR-98 regulates the malignant progression of nasopharyngeal carcinoma via targeting MTDH

SHE Li, TAN Hao-lei, ZHU Gang-cai, WEI Ming, CHEN Chang-han, PI Lei-ming,

LIU Guan-cheng, ZHANG Die-kuo, HUANG Dong-hai, ZHANG Xin, LIU Yong

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect and mechanism of miR-98 on the proliferation and invasion in nasopharyngeal carcinoma (NPC) in vitro. **Methods** Liposome-mediated MiR-98 mimic and negative control were applied to transfect CNE-1 and CNE-2 cells. CCK-8 assay was used to examine the proliferation of the cells in vitro. Alterations of migration and invasion were assayed by scratches and transwell chambers. Target genes of miR-98 were predicted by online target gene prediction database. Dual luciferase reporter assay and western blotting were used to validate their binding. **Results** MiR-98 mimic successfully decreased capacities of growth, proliferation, migration and invasion in both CNE-1 and CNE-2 cell lines. Meanwhile, MTDH was a direct target gene of miR-98. **Conclusion** MiR-98 inhibits the growth, proliferation, migration and invasion of NPC cell lines by targeting MTDH.

**Key words:** Nasopharyngeal neoplasma; MiR-98; MTDH; Proliferation; Invasion

鼻咽癌是来源于鼻咽黏膜上皮细胞的鳞状细胞癌。在我国广东、广西等地区鼻咽癌的发病率高。尽管诊治手段不断改善,但患者的治疗疗效以及预后仍然不容乐观<sup>[1]</sup>。因此,了解其发病的分子机制对于鼻咽癌防治具有重要意义。近年来,miRNAs

在肿瘤中的作用及机理备受关注。MiRNAs 通过核酸序列互补性结合到特定的靶基因 mRNA 上,调节靶基因 mRNA 的翻译或降解,从而作为抑癌或者致癌基因参与到一系列生物学行为,包括细胞增殖、凋亡、分化、耐药及转移等<sup>[2-4]</sup>。MiR-98 是 let-7 家族 miRNA 的成员之一<sup>[5]</sup>,最初发现在白血病细胞系中表达下调<sup>[6]</sup>。已有研究表明 miR-98 的表达水平与肿瘤细胞的多种恶性生物学行为相关<sup>[7-10]</sup>。然而,miR-98 在鼻咽癌发生发展中的作用尚不清楚。因此,本研究从体外实验中探讨 miR-98 对鼻咽癌细胞增殖及侵袭能力的影响,并初步探讨其作用

基金项目:国家自然科学基金(81272974,81372906,81472696,81202128);湖南省自然科学基金(2015JJ3137);高等学校博士学科点科研基金课题(20120162120049);中南大学自由探索计划青年教师助推基金(2012QNZT099)。  
作者简介:余 笠,男,在读博士研究生。  
通信作者:刘 勇,Email: braver19840112@hotmail.com

机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验材料

RPMI-1640 细胞培养基, 南美胎牛血清 (HyClone, 美国), 0.25% 胰蛋白酶消化液, 双抗 (青霉素-链霉素) (Gibco, 美国), miR-98 mimic 和 miR-98 negative control (N. C.) (上海吉玛股份有限公司), LipofectAMINI 2000 转染试剂盒 (Invitrogen, 美国), CCK-8 检测试剂盒 (上海碧云天公司), 兔抗人 MTDH 多克隆抗体 (Proteintech Group. INC, 美国), 小鼠抗人  $\beta$ -actin 单克隆抗体 (上海碧云天公司), microRNA 抽提试剂盒 (Qiagen, 德国), 逆转录试剂盒和 All-in-One<sup>TM</sup> miRNA qPCR Detection Kit (广州复能基因有限公司), Transwell 小室 (Costar, Cambridge, 美国)。

### 1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 本研究所采用的 CNE-1 和 CNE-2 细胞株为鼻咽癌细胞株, 来自湘雅医学院细胞中心, 其中 CNE-1 为高分化鳞癌细胞, CNE-2 为低分化鳞癌细胞。在 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 及饱和湿度条件下, 用含 10% 优质胎牛血清和 1% 双抗 (青霉素-链霉素) 的 RPMI-1640 培养基培养, 常规 0.25% 胰蛋白酶消化传代。实验所用细胞均为对数生长期细胞。

1.2.2 细胞转染 根据 LipofectAMINI 2000 转染试剂盒说明书进行。将 miR-98 mimic 和 miR-98 negative control (N. C.) 分别转染鼻咽癌 CNE-1 细胞。转染时采用无血清培养基, 转染 6 h 后更换正常培养基。实验共分 3 组: ①亲本细胞组 (未转染 miR-98 mimic 的 CNE-1 细胞); ②阴性对照组 (转染阴性对照的 CNE-1 细胞); ③实验组 (转染 miR-98 mimic 的 CNE-1 细胞)。同理转染鼻咽癌 CNE-2 细胞, 并进行相同分组。

1.2.3 RNA 提取及荧光定量 PCR 根据 Qiagen microRNA 抽提试剂盒步骤进行, 将转染了 miR-98 mimic 的实验组、阴性对照组和亲本细胞组细胞分别提取 microRNA, 再依据逆转录试剂盒和 All-in-One<sup>TM</sup> miRNA qPCR Detection Kit 说明书分别逆转录及 PCR 检测, 以 U6 为内参, 2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup> 值表示实验组、阴性对照组细胞 miR-98 的表达量与亲本细胞的 miR-98 的比值, 为相对表达量。实验重复 3 次。

1.2.4 CCK-8 实验 取对数生长期细胞进行实验。

将转染 48 h 后的细胞以 0.25% 胰蛋白酶消化, 计数, 配成 20 000/ml 细胞悬液, 取 100  $\mu$ l (密度为 2 000 个/孔) 均匀的种于 96 孔板。按 CCK-8 试剂盒说明书于 24、48、96 h, 分别在每孔内加入 10  $\mu$ l CCK-8, 置于细胞培养箱内孵育 1 h, 酶标仪上 OD450 nm 测定吸光度值。实验重复 3 次。

1.2.5 划痕愈合实验 转染 48 h 后各组细胞以 0.25% 胰酶消化, 再以每毫升相同细胞数接种于 6 孔板中, 培养过夜, 更换培养基, 使细胞呈单层贴壁生长状态并达到 90% 以上融合率时, 以 10  $\mu$ l 移液器头给 6 孔板中细胞划痕, PBS 液轻轻洗去刮下的漂浮细胞。分别于划痕 0、48 h 后细胞拍照, 观察划痕愈合情况, 计算划痕愈合率。每组细胞做 3 个平行孔道, 实验重复 3 次。

1.2.6 Transwell 侵袭小室实验 实验小室预先加入无血清培养基 30 min 让其水化, 以每个小室加入  $2 \times 10^4$  细胞数, 上室以无血清培养基培养, 下室以加入 10% 血清的培养基进行趋化。37℃, 5% CO<sub>2</sub> 及饱和湿度条件下培养 48 h, 取出 Transwell 小室, 用棉签擦尽上室面的胶和细胞, 下室面以 4% 多聚甲醛固定 15 min 后, 结晶紫或伊红染色, 倒置显微镜下观察并拍照。随机取上、下、左、右、中 5 个高倍镜视野计数。实验重复 3 次, 取平均数作为实验结果。

1.2.7 双荧光素酶试验 利用生物信息学软件 (miRBase Targets、TargetScan Release 5.0、PicTar databases) 预测 MTDH 是 miR-98 的一个靶基因。分别将 MTDH 3' 端非翻译区 (3'-UTR) miR-98 的结合位点序列 (WT 序列, 野生型序列) 及突变型序列 (MU 序列, 去除了 miR-98 结合位点的 MTDH 3'-UTR 序列) 插入到 pmirGLO Dual-Luciferase miRNA Target Expression Vector (Promega, USA) 的报告载体中。双荧光素酶检测详细操作步骤参见 Dual-Luciferase<sup>®</sup> Reporter Assay System (Promega, USA): 将鼻咽癌细胞按每孔  $1.5 \times 10^5$ /ml 分别铺于 24 孔板中, LipofectAMINI 2000 分别共转染 0.2  $\mu$ g Luc-MTDH-3' UTR-wt/ Luc-MTDH-3' UTR-mu 质粒和 0.6  $\mu$ g miR-98/ miR-98 NC 质粒; 每组设 3 个复孔, 48 h 后利用多功能酶标仪进行双荧光素酶检测, 按照说明书配制 PLB 细胞裂解液、LAR II 检测液、Stop&Glo 检测液; 每个孔中加入 20  $\mu$ l 细胞裂解液, 然后加入 100  $\mu$ l 的 LAR II 溶液, 混合后放入发光检测仪检测第 1 次发光值; 接着加入 Stop&Glo 检测液, 混合后放入发光检测仪检测第 2 次发光值; 将第 2 次发光值除以

第 1 次发光值,得到双荧光素酶检测值。实验重复 3 次。

**1.2.8 总蛋白提取及 Western blotting 检测** 细胞总蛋白以 RIPA 裂解液进行提取,BCA 法测定蛋白浓度。取 30 ~ 50  $\mu\text{g}$  蛋白以 10% ~ 12% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶 (SDS-PAGE) 电泳。蛋白电泳分离后转膜至聚偏二氟乙烯膜 (PVDF)。5% 脱脂牛奶封闭 1 h,一抗为兔抗人 MTDH 多克隆抗体 (1:800),4 $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜,漂洗后以辣根过氧化物酶标记的二抗孵育 1 h。洗膜后,经化学发光剂显影曝光摄片。以小鼠抗人  $\beta$ -actin 单克隆抗体检测  $\beta$ -actin 含量作为内参。Bio-Rad 显影仪上显影分析。

### 1.3 统计学方法

用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用  $t$  检验 (两组比较) 或多样本方差检验 (ANOVA) 进行分析。检验均采用双侧检验,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 上调 miR-98 在鼻咽癌细胞中的表达

为阐明 miR-98 对鼻咽癌细胞增殖和侵袭的影响,首先采用 LipofectaMINI 2000 将 miR-98 mimic 分别转染 CNE-1 和 CNE-2 细胞。48 h 后,qRT-PCR 验证转染效果,显示 CNE-1 和 CNE-2 细胞中 miR-98 的表达分别上调了 ( $32.4 \pm 2.6$ ) 倍和 ( $23.2 \pm 1.4$ ) 倍,差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),而阴性对照组与亲本细胞组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (图 1A、1B)。表明 miR-98 mimic 成功上调了 CNE-1 和 CNE-2 细胞中 miR-98 的表达水平。

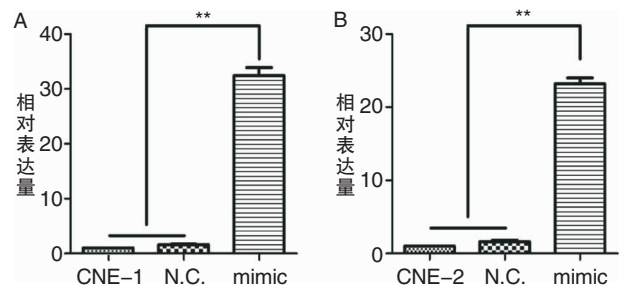


图 1 qPCR 检测 miR-98 在鼻咽癌细胞 CNE-1 (A) 和 CNE-2 (B) 中的调控效率, \*\*  $P < 0.05$

### 2.2 MiR-98 调控鼻咽癌细胞体外增殖能力

为了验证 miR-98 对鼻咽癌细胞体外生长能力

的影响,本研究在成功上调 CNE-1 和 CNE-2 细胞中 miR-98 表达的基础上,采用 CCK-8 法检测 miR-98 上调前后细胞的生长情况。结果显示:3 h 时,实验组 CNE-1 和 CNE-2 细胞生长率与亲本细胞组、阴性对照组细胞之间的生长抑制率比较差异均无明显统计学意义 ( $P > 0.05$ );实验组 CNE-1 细胞在第 96 小时生长率明显下降,具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,图 2A);实验组 CNE-2 细胞从第 48 小时开始生长率明显下降,且随着时间的推移差异越来越明显 ( $P < 0.05$ ,图 2B);而亲本细胞组和阴性对照组各时间点差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ,图 2A、2B)。

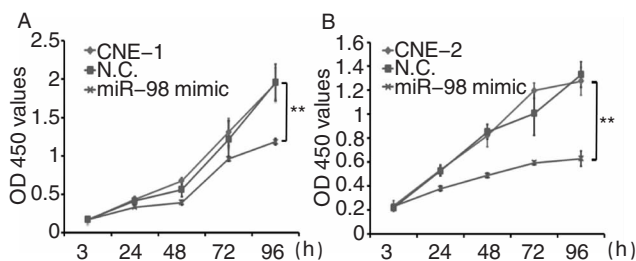


图 2 CCK-8 检测 miR-98 调控鼻咽癌 CNE-1 (A) 和 CNE-2 (B) 细胞的体外生长增殖能力, \*\*  $P < 0.05$

### 2.3 MiR-98 调控鼻咽癌细胞体外迁移能力

首先用划痕实验比较转染 miR-98 mimic 48 h 后各组细胞的愈合能力。结果显示:miR-98 过表达后,CNE-1 细胞划痕愈合能力显著下降,48 h 后正常对照组、阴性对照组和实验组细胞划痕愈合率分别为 ( $60.5 \pm 4.5$ )%, ( $67.0 \pm 3.0$ )% 和 ( $22.5 \pm 2.5$ )%,实验组与阴性对照组和亲本细胞组比较差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,图 3A);同样,上调 CNE-2 细胞 miR-98 表达量后,细胞划痕愈合能力明显减弱,48 h 后正常对照组、阴性对照组和实验组细胞划痕愈合率分别为 ( $48.0 \pm 2.0$ )%, ( $42.5 \pm 3.5$ )% 和 ( $19.5 \pm 4.5$ )%,实验组与阴性对照组和亲本细胞组比较差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,图 3B)。

### 2.4 MiR-98 调控鼻咽癌细胞体外侵袭能力

进一步采用 Transwell 侵袭小室实验比较各组细胞的侵袭能力,结果显示:CNE-1 细胞转染 miR-98 mimic 后,实验组细胞的体外侵袭能力较阴性对照组和亲本细胞组明显减弱,48h 后穿过 Transwell 侵袭小室的每高倍镜视野细胞数为 ( $23.3 \pm 3.5$ ) 个,而亲本细胞组和阴性对照组分别为 ( $41.3 \pm 4.3$ ) 和 ( $39.7 \pm 5.5$ ) 个,采用多样本均数的方差

分析,阴性对照组和亲本细胞组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而实验组较阴性对照组和亲本细胞组穿过的细胞数明显减少,差异具有统计学意义(图4A,  $P < 0.05$ )。同样,CNE-2细胞转染 miR-98 mimic 后,实验组细胞的体外侵袭能力较亲本细胞组和阴性对照组细胞则明显下降,48 h 后穿过 Transwell 侵袭小室的每高倍镜视野细胞数为  $(21.0 \pm 3.5)$  个,而阴性对照组和亲本细胞组分别为  $(36.0 \pm 3.0)$  个和  $(36.5 \pm 6.3)$  个(图4B,  $P < 0.05$ )。

## 2.5 MiR-98 靶向调控 MTDH

靶基因分析是 miRNAs 研究的重要组成部分,有助于了解 miRNAs 的生物学功能以及其作用机

制。为了探讨 miR-98 的潜在靶基因,我们利用 miRNAs 靶基因预测网站 miRBase (<http://www.mirbase.org>) 及 TargetScan Human (<http://www.targetscan.org>) 对 miR-98 的靶基因进行预测,发现 MTDH 是 miR-98 可能的靶基因之一(图5A)。而 MTDH 则是我们课题组一直研究的促癌基因。

因此我们采用 CNE-2 细胞对二者的潜在调控进行了验证。双荧光素酶报告基因检测广泛应用于验证 miRNAs 与基因的靶向关系,将 miRNAs 调控的靶基因 3'-UTR 区构建至载体,与 miRNAs 共转染,检测荧光素酶的表达,以验证该基因是否为 miRNAs 的直接调控靶基因。结果显示:共转染野

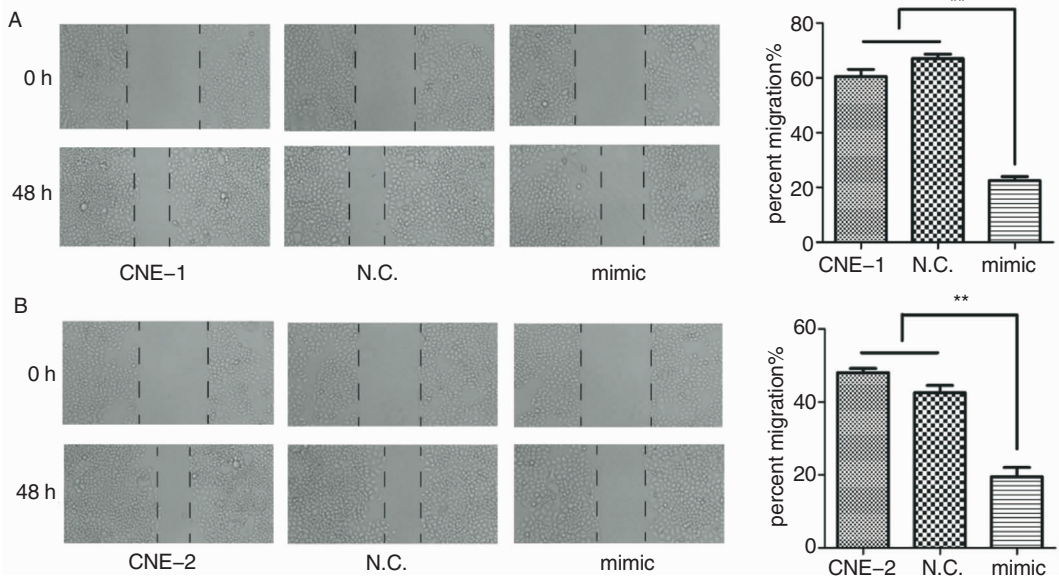


图3 MiR-98 调控鼻咽癌 CNE-1 (A) 和 CNE-2 (B) 细胞体外迁移能力, \*\*  $P < 0.05$

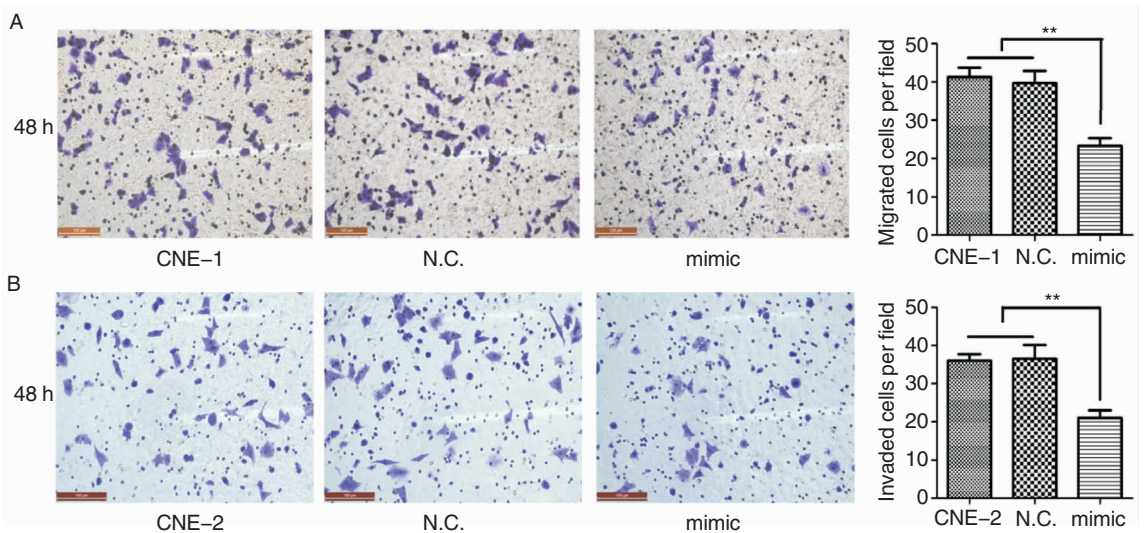


图4 MiR-98 调控鼻咽癌 CNE-1 (A) 和 CNE-2 (B) 细胞体外侵袭能力(结晶紫  $\times 400$ ), \*\*  $P < 0.05$



生型 Luc-MTDH-3' UTR-wt 的 miR-98 mimic 质粒与 miR-98 NC 质粒比较,荧光素酶活性下降 20% ( $1.000 \pm 0.050$  VS  $0.807 \pm 0.032$ ;  $P < 0.01$ ),说明 miR-98 能阻止 MTDH 基因的蛋白翻译过程。而共转染突变型 Luc-MTDH-3' UTR-mu 的 miR-98 mimic 质粒与 miR-98 NC 质粒比较,荧光素酶活性上升了 11% ( $1.000 \pm 0.033$  VS  $1.116 \pm 0.098$ ;  $P > 0.05$ ),说明 MTDH 的 3'-UTR 突变后,不能调控 MTDH 基因的蛋白翻译过程(图 5B)。

通过双荧光素酶报告基因实验,发现 miR-98 与 MTDH mRNA 具有直接靶向关系。进一步 Western blotting 结果显示:转染 miR-98 mimic 的实验组细胞中 MTDH 蛋白的表达水平,较亲本细胞组和阴性对照组细胞均明显下调(图 5C);说明 miR-98 表达水平与 MTDH 蛋白呈负相关。综上可得,miR-98 对 MTDH 具有直接靶向调控作用。

### 3 讨论

MiRNAs 是近年来发现的一类长约 19 ~ 22 核苷酸大小的内源性非编码 RNA,广泛存在于多种生

物体内,通过碱基互补配对原则与靶基因 mRNA 的 3'-UTR 区域部分或完全互补,对基因进行转录后翻译水平的表达调控<sup>[11]</sup>。MiRNAs 可影响包括鼻咽癌在内的人类恶性肿瘤的发生发展<sup>[12]</sup>。

Let-7 家族的大多数成员可通过下调 Ras 和 c-Myc 等癌基因的表达,从而在肿瘤中发挥抑癌作用<sup>[13]</sup>。而 miR-98 是 let-7 家族新晋成员之一,在肿瘤中亦扮演着抑癌基因的角色。首先,在多种实体肿瘤组织中 miR-98 的表达下调,其中包括血液系统肿瘤<sup>[14]</sup>、前列腺癌<sup>[15]</sup>、食管癌<sup>[16]</sup>和口腔癌<sup>[17]</sup>等。其次,通过体内外功能学研究,有学者发现 miR-98 通过靶向调控 IGF1R 的表达抑制口腔癌细胞的生长和转移<sup>[18]</sup>;在非小细胞型肺癌中,miR-98 可靶向调控 PAK1 而抑制细胞的增殖和侵袭能力<sup>[19]</sup>;在胶质瘤和肺腺癌研究中,miR-98 可靶向调控 HMGA2 抑制细胞的增殖<sup>[10,20]</sup>。然而,miR-98 对鼻咽癌细胞生物学行为的影响并不清楚。本研究发现上调鼻咽癌细胞中 miR-98 的表达后,能够抑制鼻咽癌 CNE-1 和 CNE-2 细胞的体外增殖和侵袭能力,同样发挥着抑癌基因的作用,与上述的研究结果一致。

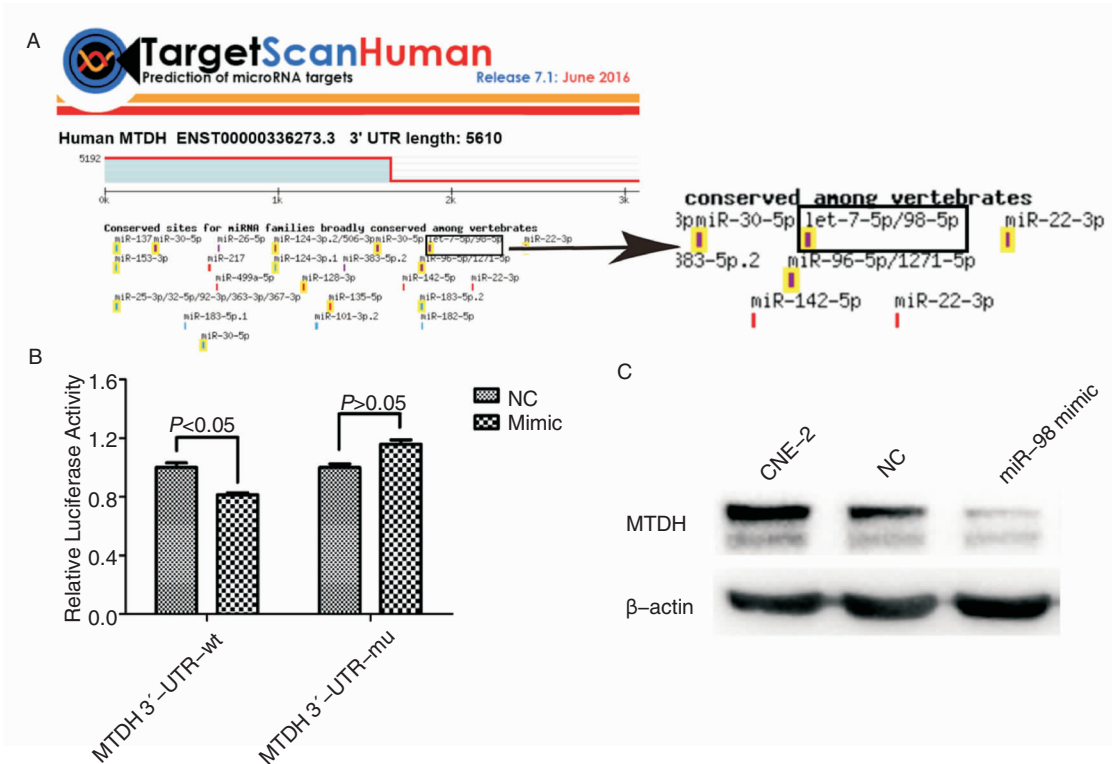


图 5 MiR-98 对 MTDH 具有直接靶向调控作用 A:生物信息学软件 TargetScan Human 对 miR-98 靶基因的预测;B:双荧光素酶报告基因检测;C:Western blotting 证明 miR-98 对 MTDH 具有直接靶向调控作用

MiRNAs 通过靶向不同的癌基因和/ (或) 抑癌基因发挥作用。一个靶基因可能受多个 miRNAs 调控, 同时一个 miRNA 也可以作用于多个不同靶基因, 除上述报道的靶基因外, miR-98 还可与 ITGB3、caspase-3、ALK4 和 MMP11 等靶基因结合发挥功能<sup>[21-23]</sup>。异黏蛋白 (Metadherin, MTDH) 亦被称为 Lyric 或 AEG-1, 是 2002 年新发现的抑癌基因<sup>[24]</sup>。研究表明 MTDH 在乳腺癌、前列腺癌及食道癌等多种恶性肿瘤中表达升高, 能影响肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移等多种恶性生物学行为<sup>[25]</sup>。课题组前期对 MTDH 在头颈鳞癌中的作用进行了系列研究, 发现 MTDH 在头颈鳞癌组织中高表达, 并与患者的预后呈负相关<sup>[26]</sup>。此外, MTDH 能通过上皮-间质转化 (EMT) 调控头颈鳞癌细胞增殖及侵袭转移等恶性生物学行为<sup>[26-28]</sup>。已有报道发现 miR-375、miR-145 和 miR-137 可靶向调控 MTDH<sup>[29-31]</sup>, 但 miR-98 与 MTDH 之间的关系未见报道。因此, 本研究中我们通过生物信息学软件、双荧光素酶和 Western blotting 试验发现, miR-98 只能与野生型 MTDH mRNA 结合, 使荧光素酶活性降低, 最后抑制 MTDH 蛋白的表达, 从而证实 miR-98 可直接靶向调控 MTDH。

至于 miR-98 靶向 MTDH 后所引起的下游信号通路改变, 在本研究中我们未予以报道。已经有研究表明了 MTDH 与 PI3K/Akt, Wnt/ $\beta$ -catenin, MAPKs 和 NF- $\kappa$ B 等多条信号通路具有相关性<sup>[32]</sup>。课题组前期实验也证实 MTDH 能够通过 PI3K/Akt 信号通路调控上皮-间质转化, 进而促进头颈鳞癌的侵袭、转移和血管生成<sup>[28,33]</sup>。然而, miR-98 靶向 MTDH 调控上皮-间质转化, 促进侵袭转移, 以及相关信号通路机制, 则需要我们进一步深入系统的研究。

总而言之, 本研究通过体外实验证实 miR-98 对鼻咽癌的增殖和侵袭能力发挥调控作用, 同时发现其能够直接靶向调控 MTDH。在后续研究中, 我们将进一步从体内实验佐证上述体外实验结果, 并明确 miR-98/MTDH 作用的下游信号调控网络。

#### 参考文献:

- [1] 杨年婷, 刘超, 李果, 等. MiR-324-3p 经上皮-间质转化调控鼻咽癌迁移侵袭的实验分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2016, 22(2): 95-99.
- [2] Wang W, Zhang E, Lin C. MicroRNAs in tumor angiogenesis [J]. Life Sci, 2015, 136(1): 28-35.
- [3] Croce CM, Calin GA. miRNAs, cancer, and stem cell division [J]. Cell, 2005, 122(1): 6-7.
- [4] Yu X, Li Z. The role of microRNAs expression in laryngeal cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(27): 23297-23305.
- [5] Rizos E, Siafakas N, Katsantoni E, et al. Correction: Let-7, Mir-98 and Mir-181 as Biomarkers for Cancer and Schizophrenia [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e135863.
- [6] Yu J, Wang F, Yang GH, et al. Human microRNA clusters: genomic organization and expression profile in leukemia cell lines [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 349(1): 59-68.
- [7] Zhang S, Zhang C, Li Y, et al. miR-98 regulates cisplatin-induced A549 cell death by inhibiting TP53 pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2011, 65(6): 436-442.
- [8] Wendler A, Keller D, Albrecht C, et al. Involvement of let-7/miR-98 microRNAs in the regulation of progesterone receptor membrane component 1 expression in ovarian cancer cells [J]. Oncol Rep, 2011, 25(1): 273-279.
- [9] Li F, Li XJ, Qiao L, et al. miR-98 suppresses melanoma metastasis through a negative feedback loop with its target gene IL-6 [J]. Exp Mol Med, 2014, 46: e116.
- [10] Xiang Q, Tang H, Yu J, et al. MicroRNA-98 sensitizes cisplatin-resistant human lung adenocarcinoma cells by up-regulation of HMGGA2 [J]. Pharmazie, 2013, 68(4): 274-281.
- [11] Lindow M, Gorodkin J. Principles and limitations of computational microRNA gene and target finding [J]. DNA Cell Biol, 2007, 26(5): 339-351.
- [12] 周世平, 张哲, 黄光武. miRNA 与鼻咽癌侵袭转移关系的研究进展 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2013, 19(6): 568-572.
- [13] Rosenfeld N, Aharonov R, Meiri E, et al. MicroRNAs accurately identify cancer tissue origin [J]. Nat Biotechnol, 2008, 26(4): 462-469.
- [14] Yu J, Wang F, Yang GH, et al. Human microRNA clusters: genomic organization and expression profile in leukemia cell lines [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 349(1): 59-68.
- [15] Siragam V, Rutnam ZJ, Yang W, et al. MicroRNA miR-98 inhibits tumor angiogenesis and invasion by targeting activin receptor-like kinase-4 and matrix metalloproteinase-11 [J]. Oncotarget, 2012, 3(11): 1370-1385.
- [16] Huang SD, Yuan Y, Zhuang CW, et al. MicroRNA-98 and microRNA-214 post-transcriptionally regulate enhancer of zeste homolog 2 and inhibit migration and invasion in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. Mol Cancer, 2012, 11(1): 51.
- [17] Sterenczak KA, Eckardt A, Kampmann A, et al. HMGA1 and HMGA2 expression and comparative analyses of HMGA2, Lin28 and let-7 miRNAs in oral squamous cell carcinoma [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 694.
- [18] Du Y, Li Y, Lv H, et al. miR-98 suppresses tumor cell growth and metastasis by targeting IGF1R in oral squamous cell carcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 12252-12259.
- [19] Yang G, Zhang X, Shi J. MiR-98 inhibits cell proliferation and invasion of non-small cell carcinoma lung cancer by targeting

- PAK1 [J]. *Int J Clin Exp Med*,2015,8(11):20135-20145.
- [20] Chen Z, Cheng Q, Ma Z, et al. Overexpression of RKIP inhibits cell invasion in glioma cell lines through upregulation of miR-98 [J]. *Biomed Res Int*,2013,2013:695179.
- [21] Ni R, Huang Y, Wang J. miR-98 targets ITGB3 to inhibit proliferation, migration, and invasion of non-small-cell lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*,2015,8:2689-2697.
- [22] Li H W, Meng Y, Xie Q, et al. miR-98 protects endothelial cells against hypoxia/reoxygenation induced-apoptosis by targeting caspase-3 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2015,467(3):595-601.
- [23] Siragam V, Rutnam ZJ, Yang W, et al. MicroRNA miR-98 inhibits tumor angiogenesis and invasion by targeting activin receptor-like kinase-4 and matrix metalloproteinase-11 [J]. *Oncotarget*,2012,3(11):1370-1385.
- [24] Hu G, Wei Y, Kang Y. The multifaceted role of MTDH/AEG-1 in cancer progression [J]. *Clin Cancer Res*,2009,15(18):5615-5620.
- [25] Blackstone BN, Li R, Ackerman WT, et al. Myoferlin depletion elevates focal adhesion kinase and paxillin phosphorylation and enhances cell-matrix adhesion in breast cancer cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*,2015,308(8):C642-C649.
- [26] Liu Y, Su Z, Li G, et al. Increased expression of metadherin protein predicts worse disease-free and overall survival in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Cancer*,2013,133(3):671-679.
- [27] Zhu GC, Yu CY, She L, et al. Metadherin regulation of vascular endothelial growth factor expression is dependent upon the PI3K/Akt pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Medicine (Baltimore)*,2015,94(6):e502.
- [28] Yu C, Liu Y, Tan H, et al. Metadherin regulates metastasis of squamous cell carcinoma of the head and neck via AKT signalling pathway-mediated epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Lett*,2014,343(2):258-267.
- [29] He XX, Chang Y, Meng FY, et al. MicroRNA-375 targets AEG-1 in hepatocellular carcinoma and suppresses liver cancer cell growth in vitro and in vivo [J]. *Oncogene*,2012,31(28):3357-3369.
- [30] Dong R, Liu X, Zhang Q, et al. miR-145 inhibits tumor growth and metastasis by targeting metadherin in high-grade serous ovarian carcinoma [J]. *Oncotarget*,2014,5(21):10816-10829.
- [31] Guo J, Xia B, Meng F, et al. miR-137 suppresses cell growth in ovarian cancer by targeting AEG-1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2013,441(2):357-363.
- [32] Hu G, Wei Y, Kang Y. The multifaceted role of MTDH/AEG-1 in cancer progression [J]. *Clin Cancer Res*,2009,15(18):5615-5620.
- [33] Zhu GC, Yu CY, She L, et al. Metadherin regulation of vascular endothelial growth factor expression is dependent upon the PI3K/Akt pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Medicine (Baltimore)*,2015,94(6):e502.

(收稿日期:2016-08-24)

## · 消息 ·

## 敬请关注《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》官方微信平台



《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》官方微信已正式上线启动(微信号: ebyhld2016),通过微信平台,可在线浏览杂志官方网站、当期杂志摘要、目录索引、过刊内容、投稿须知等信息,敬请关注!

请扫描二维码,或是搜索“中国耳鼻咽喉颅底外科杂志”即可进入我刊官方微信平台。