

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.03.012

· 基础研究 ·

过表达 miR-125b 对子宫内膜癌 HEC-1B 细胞周期、增殖和凋亡的影响及其可能的机制

常军¹, 刘玲芳¹, 郑殊娟¹, 张婵² (1. 四川省妇幼保健院 妇科, 四川 成都, 610045; 2. 重庆市第三人民医院 妇产科, 重庆, 400014)

[摘要] **目的:**探讨 miR-125b 过表达对子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC) HEC-1B 细胞增殖及凋亡的影响及其可能的机制。**方法:**收集 2012 年 11 月至 2013 年 11 月间四川省妇幼保健院收治的 30 例子宫内膜样腺癌患者肿瘤及其癌旁组织标本, Real-time PCR 检测肿瘤组织及培养细胞中 miR-125b 的表达水平。脂质体转染法分别将 miR-125b 模拟片段(mimic)与无关序列(scramble mimic)转染入 HEC-1B 细胞作为 miR-125b 组和对照组,以野生型 HEC-1B 细胞为未处理组。流式细胞术和 CCK-8 法分别检测过表达 miR-125b 对 HEC-1B 细胞周期、凋亡和增殖的影响, Western blotting 检测过表达 miR-125b 对 HEC-1B 细胞中 PIK3CD、p-AKT 以及总 AKT 表达的影响。**结果:**人 EC 组织中 miR-125b 表达量较癌旁组织显著下调($P < 0.05$)。HEC-1B 细胞转染 mimic 片段后,其 miR-125b 的表达上调 820 倍以上。转染 48 h 后,miR-125b 组细胞的增殖能力显著低于对照组和未处理组(0.53 ± 0.06 vs 0.82 ± 0.07 , 0.89 ± 0.08 , $P < 0.01$)、细胞凋亡率显著升高[(21.5 ± 3.2)% vs (14.2 ± 2.3)%、(13.5 ± 2.1)%], 均 $P < 0.01$], 并且 miR-125b 组细胞周期阻滞于 G₁ 期;miR-125b 组 HEC-1B 细胞中 PIK3CD 及其下游 p-AKT 蛋白表达较对照组和未处理组显著降低(均 $P < 0.01$), 而总 AKT 表达无明显变化(均 $P > 0.05$)。**结论:**miR-125b 在 EC 组织中普遍低表达,其在 HEC-1B 细胞中过表达能够明显抑制细胞增殖和周期进程,促进细胞早期凋亡,这可能与 miR-125 过表达抑制细胞内 PI3K/AKT 信号通路有关。

[关键词] 子宫内膜癌;HEC-1B 细胞;miR-125b;细胞增殖;细胞周期;凋亡;PI3K/AKT 信号通路

[中图分类号] R737.33; R730.54; R730.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2014)03-0303-06

The effects and mechanisms of miR-125b overexpression on the proliferation, cycle progression and apoptosis of endometrial carcinoma cell line HEC-1B

Chang Jun¹, Liu Lingfang¹, Zheng Shujuan¹, Zhang Chan² (1. Department of Gynecology, the Sichuan Maternity and Child Health Hospital, Chengdu 610045, Sichuan, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, the Third People's hospital of Chongqing Municipality, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects and underlying mechanisms of miR-125b overexpression on proliferation and apoptosis of endometrial carcinoma (EC) HEC-1B cells *in vitro*. **Methods:** Paired EC tissue and adjacent tissue specimens were collected from 30 patients with EC who were treated in the Department of Gynecology and Obstetrics, Sichuan Women's and Children's Hospital between November 2012 and November 2013. Levels of miR-125b mRNA in these specimens were assessed by real-time PCR. To elucidate the effect and mechanisms of miR-125b overexpression on EC cell death/survival, HEC-1B cells were transfected with an expression vector containing a mimic fragment of miR-125b and a control vector with a sequenced-scrambled fragment, respectively, using lipofectamine were, and cell proliferation, cell cycle progression/apoptosis, and protein levels of PIK3CD, p-AKT and total Akt were assessed by cell counting kit-8 (CCK-8) assays, flow cytometry and Western blotting analysis, respectively, in the transfectants and wild type HEC-1B cells. **Results:** In all 30 paired specimens, miR-125b mRNA abundance was significantly lower in the endometrial cancer tissue than in the adjacent normal tissue ($P < 0.05$). Transfection of HEC-1B cells with the miR-125b vector resulted in

[作者简介] 常军(1971-),女,四川省成都市人,副主任医师,主要从事普通妇科及妇科肿瘤的基础与临床研究。E-mail: changjun505@126.com

[通信作者] 常军(Chang Jun, corresponding author), E-mail: changjun505@126.com

an increase in miR-125b mRNA by more than 820 times. The proliferation index was 0.53 ± 0.06 in HEC-1B cells overexpressing miR-125b, significantly higher ($P < 0.05$) than that in HEC-1B cells overexpressing the sequence-scrambled fragment (0.82 ± 0.07) and wild-type HEC-1B cells (0.89 ± 0.08). The rate of apoptosis with G₁ phase arrest was significantly higher in miR-125b-transfected HEC-1B cells as compared with control vector-transfected and wild-type HEC-1B cells ($[21.5 \pm 3.2]\%$ vs $[14.2 \pm 2.3]\%$ and $[13.5 \pm 2.1]\%$, $P < 0.01$). While no significant difference was observed in total Akt protein content among the three groups of HEC-1B cells ($P > 0.05$), protein contents of PIK3CD and p-AKT were significantly reduced in HEC-1B cells transfected with miR-125b compared with cells transfected with the control vector and untreated HEC-1B cells ($P < 0.01$). **Conclusion:** The expression of miR-125b is significantly decreased in the EC tissue. Overexpression of miR-125b may suppress cell proliferation and cell cycle progression and induce cell apoptosis, possibly through suppressing the PI3K/AKT signaling pathway, in HEC-1B cells *in vitro*.

[**Key words**] endometrial carcinoma; HEC-1B cell; miR-125b; cell proliferation; cell cycle progression; apoptosis; PI3K/AKT signaling pathway

[Chin J Cancer Biother, 2014, 21(3): 303-308]

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是女性生殖系统的三大恶性肿瘤之一。随着饮食结构和生育观念的转变,以及激素替代药物的广泛应用,EC的发病率呈现逐年升高的趋势^[1],严重威胁女性健康,但目前仍缺乏特异的诊断及治疗措施。因此,寻找早期诊断的特异性分子标志物以及靶向基因治疗的新策略成为 EC 基础与临床研究的热点。微小RNA(microRNA, miRNA)可在真核生物体转录后水平调控靶基因表达^[2],从而在细胞的分化、增殖和凋亡,个体发育、机体代谢、病毒感染等多种生物学进程中发挥重要作用^[3-5]。研究^[6]发现,miRNA 可能在 EC 的各项生物学过程均发挥重要作用。miR-125b 是一种具有高度保守性的 miRNA 分子,在多种肿瘤组织中检测到其表达量降低且担当抑癌基因的功能,但是其在 EC 中的表达及相关生物学功能并不十分清楚。本研究通过检测 miR-125b 在 EC 组织中的表达及其对 EC 组织来源的 HEC-1B 细胞的增殖、周期及凋亡的影响,探究 miR-125b 在 EC 发生发展中的潜在功能,为其应用于 EC 生物治疗提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 组织标本

选取四川省妇幼保健院 2012 年 11 月至 2013 年 11 月间经手术病理证实的子宫内膜样腺癌患者癌组织及其相应的癌旁组织标本共 30 例,癌旁组织为距肿瘤边缘 5 cm 处经病理验证的正常组织。组织切下后置于细胞冻存管中,液氮保存。

1.2 细胞株与主要试剂

人 EC HEC-1B 细胞株购自中国科学院上海生命科学研究院,Real-time PCR 试剂盒购自北京全式

金生物技术有限公司,Lipofectamine™ 2000 细胞转染试剂购自美国 Invitrogen 公司,miR-125b 成熟模拟片段(mimic)购自上海吉玛生物技术有限公司,CCK-8 试剂盒购自日本株式会社同仁化学研究所,PE Annexin V Apoptosis Detection Kit I 凋亡试剂盒购自美国 BD 公司,PI 购自美国 Sigma-Aldrich 公司,NasA 购自美国 Boehringer Mannheim 公司,PIK3CD、AKT、p-AKT 以及 GAPDH 的一抗购自 Cell signal technology 公司,HRP 标记的山羊抗鼠、山羊抗兔二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司,PRISM 7000 型定量 PCR 仪购自 Applied Biosystemss 公司,X 线底片购自柯达公司。

1.3 Real-time PCR 检测 miR-125b 在人 EC 肿瘤组织中的表达

使用 TRIzol 试剂盒提取肿瘤组织和癌旁组织的总 RNA,逆转录合成第一链 cDNA,以之为模板进行 Real-time PCR 检测,以 U6 作为内参。miR-125b 逆转录引物为 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGTCUCUU-3',U6 逆转录引物为 5'-AAAATATGGAACGCTTCACGAATTTG-3'; miR-125b 定量 PCR 上游引物为 5'-GCUC-CCUGAGACCCUAAC-3',下游引物为 5' CAGTG-CAGGGTCCGAGGT-3';U6 上游引物为 5'-CTCGCT-TCCGCAGCACATATACT-3',下游引物为 5'-ACGCT-TACGAATTTGCGTGTC-3'。PCR 反应条件为 95 °C 30 s,95 °C 5 s,60 °C 20 s,循环 40 次。PCR 扩增结束后绘制熔解曲线,对目的基因的表达采用 2^{-ΔΔCt} 法行相对定量分析。

1.4 hsa-miR-125b mimic 转染 HEC-1B 细胞

HEC-1B 细胞用含 10% 胎牛血清、100 U/ml 青霉素和 100 μg/ml 链霉素的 DMEM 培养基在 37 °C、

5% CO₂ 的培养箱中培养,细胞呈贴壁生长,取对数生长期的细胞进行转染。将化学合成的 hsa-miR-125b mimic 和 scramble mimic (无关对照序列)按照 Lipofectamine™ 2000 转染试剂说明书分别转染至 HEC-1B 细胞中,实验分 3 组:miR-125b 组(转染 hsa-miR-125b mimic)、对照组(转染 scramble mimic)、未转染组(仅加入脂质体),转染后 6 h 换新鲜完全培养基。TRIzol 试剂盒提取各组转染细胞的总 RNA,Real-time PCR 检测 miR-125b 的表达。

1.5 CCK-8 法检测过表达 miR-125b 对 HEC-1B 细胞增殖的影响

取转染后 24 h 的 HEC-1B 细胞,离心后重悬于新鲜完全培养基,铺于 96 孔板中,每组设 5 个复孔,每孔加入 5×10^3 个细胞(100 μ l/孔),分别在 0、24、36、48 和 72 h 时采用 CCK-8 试剂盒检测细胞活性。检测前 2 h 每孔加入 10 μ l CCK-8 液,37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h,自动酶标平板阅读仪读取 450 nm 波长处光密度(D)值。

1.6 流式细胞术检测过表达 miR-125b 对 HEC-1B 细胞周期的影响

转染换液后 16 h,更换为无血清培养基,将细胞饥饿处理 24 h,加入完全培养基,36 h 后胰酶消化收集细胞,用预冷的 PBS 洗 2 次。细胞重悬于 100 μ l PBS 中,缓慢加入 400 μ l 预冷的无水乙醇,室温固定 1 h 后离心去乙醇。PBS 洗涤细胞 2 次后再次重悬于 100 μ l PBS,分别加入 50 μ g/ml PI 和 100 μ g/ml RNase A,4 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min。流式细胞仪调至 480 nm 波长检测细胞周期,实验重复 3 次。

1.7 流式细胞术检测过表达 miR-125b 对 HEC-1B 细胞凋亡的影响

取转染后 48 h(经 3% 低血清诱导凋亡)的 HEC-1B 细胞,用不含 EDTA 的胰酶消化贴壁细胞,预冷的 PBS 洗涤 2 次,将 5×10^5 个细胞重悬于 100 μ l 结合缓冲液中,加入 5 μ l PE 标记的 Annexin-V 和 5 μ l 7-AAD 染料,轻轻混匀后室温避光反应 15 min。补加 400 μ l 结合缓冲液,1 h 内用流式细胞仪检测细胞凋亡,实验重复 3 次。

1.8 Western blotting 检测过表达 miR-125b 对 HEC-1B 细胞中 PIK3CD、AKT、p-AKT 表达的影响

提取转染 48 h 后的各组细胞中的总蛋白并用 BCA 法测蛋白浓度,取 30 μ g 蛋白行 10% SDS-PAGE,蛋白湿转至 PVDF 膜,5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h,分别加入 PIK3CD、AKT、p-AKT(均按 1:1 000 稀释)和 GAPDH(1:20 000)一抗,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,TBST 缓冲液漂洗 5 次,加入 1:5 000 或 1:10 000

稀释(GAPDH)的 HRP 标记的山羊抗鼠或山羊抗兔 IgG 二抗,室温孵育 1 h,TBST 缓冲液漂洗 5 次,加入 ECL 化学发光剂于暗室内显影。采用 Quantity One 软件进行蛋白条带的灰度值分析,以目的蛋白条带的灰度值与内参照 GAPDH 蛋白条带的 IOD 值的比值表示目的蛋白的相对表达水平。实验重复 3 次。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 15.0 统计学软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组以上数据的比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-125b 在人子宫内膜样腺癌组织中表达降低

Real-time PCR 检测结果显示(图 1A),在 30 例子宫内膜样腺癌组织标本中,有 21 例(70%)患者癌组织中 miR-125b 的表达水平较于癌旁组织明显下降。总体而言,miR-125b 的表达水平在子宫内膜样腺癌组织中显著低于癌旁组织(1.51 ± 0.11 vs 3.98 ± 0.367 , $P < 0.01$) (图 1)。

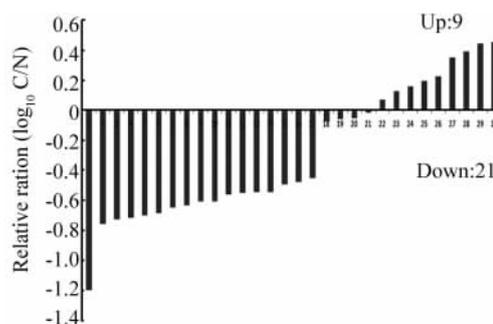


图 1 miR-125b 在 30 例子宫内膜样腺癌及其癌旁组织的表达

Fig. 1 Expression of miR-125b in 30 endometrial carcinoma tissues and adjacent tissues

U6 snRNA was as a control. Error bars present standard deviation obtained from three independent experiments.

2.2 成功构建过表达 miR-125b 的 HEC-1B 细胞

Real-time PCR 检测结果显示,转染 hsa-miR-125b mimic 后 HEC-1B 细胞中 miR-125b 的 mRNA 表达水平显著高于未转染组及对照组(860.52 ± 69.11 vs 1.00 ± 0.09 、 1.05 ± 0.11 ,均 $P < 0.01$),分别增加约 860.52 倍和 820.34 倍。

2.3 过表达 miR-125b 抑制 HEC-1B 细胞的增殖

CCK-8 法检测结果(图 2)显示,转染 24 h 内,

转染 miR-125b 组细胞与对照组和未处理组相比较, 增殖能力无明显差异 ($P > 0.05$); 转染 48 h 后, miR-125b 组细胞的增殖能力显著低于对照组和未处理组 (0.53 ± 0.06 vs 0.82 ± 0.07 、 0.89 ± 0.08 , $P < 0.01$), 对照组和未处理组细胞间的增殖能力始终无显著差异 ($P > 0.05$)。

2.4 过表达 miR-125b 阻滞 HEC-1B 细胞周期于 G₁ 期

流式细胞术检测过表达 miR-125b 后细胞周期分布变化, 结果(图 3)显示, miR-125b 组细胞 G₁ 期比例较未转染组和对照组显著升高 [$(62.66 \pm 4.56)\%$ vs $(50.53 \pm 3.72)\%$ 、 $(51.37 \pm 3.17)\%$, $P < 0.001$], 而 S 期细胞明显减少 ($P < 0.01$), 未转染组和对照组细胞间无明显差异 ($P > 0.05$)。

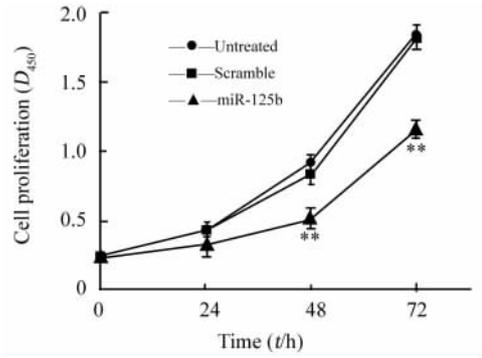


图 2 miR-125b 过表达抑制 HEC-1B 细胞的增殖
Fig. 2 Overexpression of miR-125b suppressed the proliferation of HEC-1B cells
** $P < 0.01$ vs untreated and scramble group

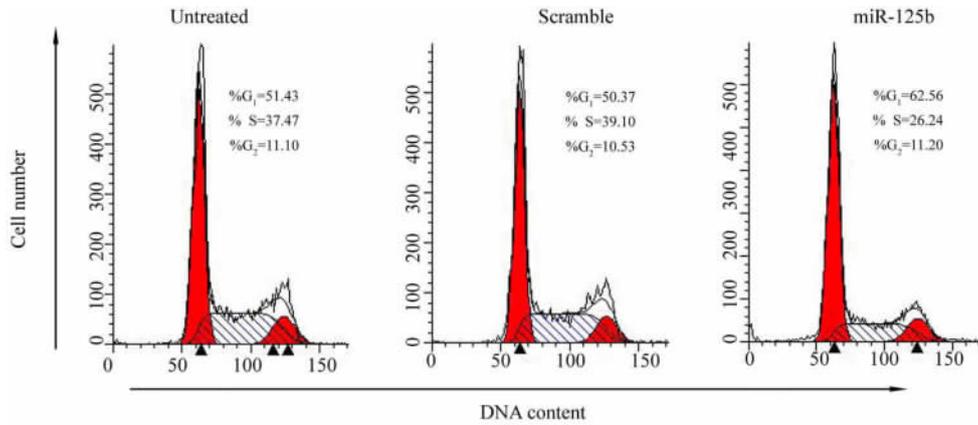


图 3 miR-125b 过表达阻滞 HEC-1B 细胞周期于 G₁ 期
Fig. 3 Overexpression of miR-125b arrested the cell cycle in G₁ phase

2.5 过表达 miR-125b 促进 HEC-1B 细胞的凋亡

流式细胞术分析结果(图 4)显示, miR-125b 组 HEC-1B 细胞的凋亡比率较未处理组与对照组显著

升高 [$(21.5 \pm 3.2)\%$ vs $(14.2 \pm 2.3)\%$ 、 $(13.5 \pm 2.1)\%$, 均 $P < 0.01$]。

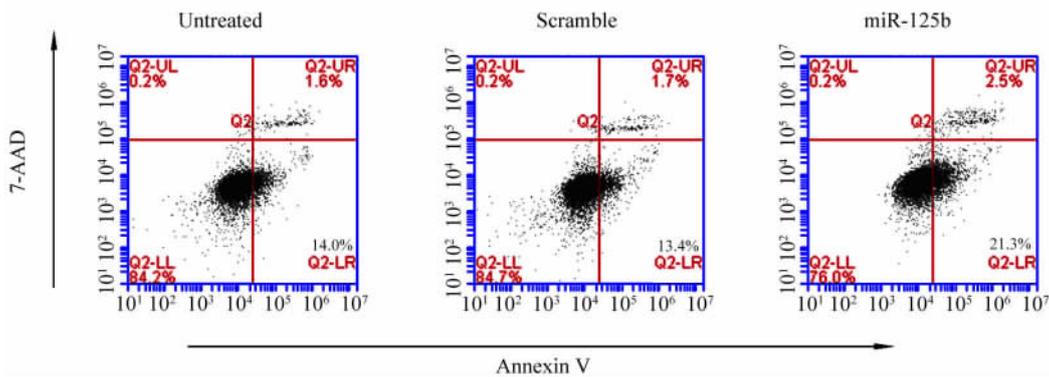


图 4 miR-125b 过表达促进 HEC-1B 细胞凋亡
Fig. 4 Overexpression of miR-125b promoted the apoptosis of HEC-1B cells

2.6 过表达 miR-125b 抑制 PI3K/AKT 信号通路

Western blotting 检测结果(图 5)显示,过表达 miR-125b 后细胞中 PIK3CD (0.32 ± 0.04 vs 1.00 ± 0.17 、 1.07 ± 0.21 , 均 $P < 0.01$)、p-AKT (0.41 ± 0.08 vs 1.00 ± 0.13 、 0.97 ± 0.11 , 均 $P < 0.01$)蛋白

表达较未处理组和对照组显著降低,但总 AKT 蛋白表达无明显变化 (1.03 ± 0.14 vs 1.00 ± 0.16 、 0.95 ± 0.15 , 均 $P > 0.05$),提示过表达 miR-125b 后抑制了 EC 细胞 PI3K/AKT 信号通路的活性。

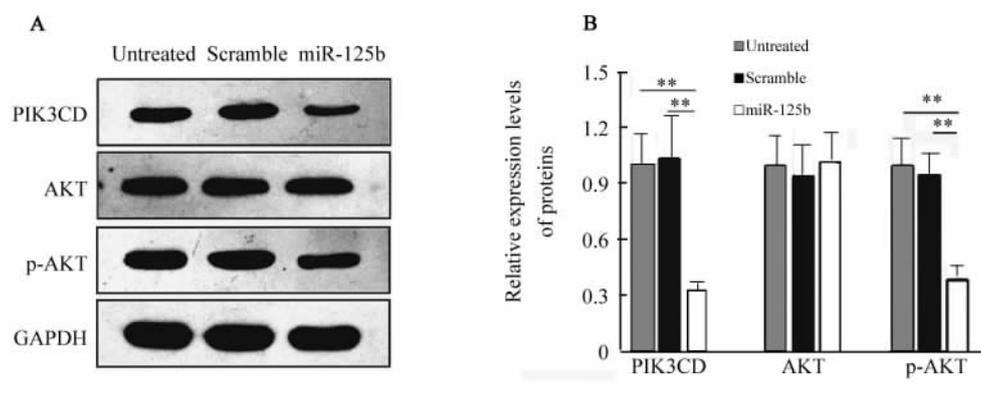


图 5 miR-125b 抑制了 HEC-1B 细胞中 PI3K/AKT 信号通路

Fig. 5 Overexpression of miR-125b suppressed the PI3K/AKT signaling pathway

3 讨论

近年来,研究^[7-9]发现许多 miRNA 分子在肿瘤的发生发展、诊断,以及预后等方面起重要作用,miR-125b 就是其中的重要成员之一。作为 lin-4 的同源基因,miR-125b 序列在各物种间存在高度保守性^[10]。越来越多的研究^[11-13]证实,miR-125b 在多种肿瘤组织中表达量下降,如乳腺癌、肝癌以及宫颈癌等。本研究发现,在 30 例 EC 组织中,超过 50% 发生了 miR-125b 表达下降,其在子宫内膜样腺癌组织中的表达水平显著低于癌旁组织,提示 miR-125b 在 EC 中可能担当了抑癌基因的角色。

通过靶向不同的原癌基因,miR-125b 在多种肿瘤组织中担当抑癌基因的功能。在小鼠间充质干细胞 ST2 向成骨细胞分化的过程中,miR-125b 表达量逐渐增加,并且过表达 miR-125b 能够通过抑制 ST2 细胞增殖,抑制其向成骨细胞的分化^[12];在肝癌细胞内,通过靶向调控凋亡相关蛋白 BCL-2 的表达,miR-125b 能够诱导肝癌 MHCC97H 及 HepG2 细胞发生凋亡^[14]。除此之外,Wu 等^[15]发现,通过靶向与肿瘤转移密切相关的基质金属蛋白酶 13(matrix metalloproteinase 13, MMP13),miR-125b 能够明显抑制膀胱癌细胞的体外侵袭和迁移。为了进一步检测 miR-125b 在 EC 细胞中发挥的生物学功能,本研究构建了过表达 miR-125b 的 EC 细胞 HEC-1B,结果发现,过表达 miR-125b 后 HEC-1B 细胞的体外增殖

能力下降,细胞周期阻滞于 G₁ 期,早期凋亡增加;进一步证实了 miR-125b 在 EC 细胞中担当抑癌基因的角色。但是,II 型 EC 组织中 miR-125b 的表达较 I 型 EC 更高,而且其促进了 II 型 EC 细胞 KLE 和 AN3CA 的增殖^[16],这可能与两型组织及细胞中的雌激素受体(estrogen receptor, ER)表达量的不同相关,具体的机制还需进一步的实验验证。

前期研究^[17]发现,磷酸肌醇 3-激酶 delta 亚型(phosphoinositide 3-kinase catalytic subunit delta, PIK3CD)基因是 miR-125b 的靶基因之一,并且在 miR-125b 介导的抑制宫颈癌细胞增殖以及促凋亡过程中发挥了重要的作用。PIK3CD 是 PI3K 的重要亚基之一,并且在多种肿瘤生物学过程中扮演原癌基因的角色^[18]。活化后的 PI3K 促使磷脂酰肌醇 4,5 二磷酸(phosphatidylinositol(4,5)bisphosphate, PIP₂)磷酸化成为 PIP₃,从而进一步激活下游的蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/AKT)及其下游的信号因子转导。PI3K/AKT 信号通路在多种重要的肿瘤生物学过程中发挥作用^[19],尤其是 EC。据统计^[20],PI3K/AKT 信号通路是 EC 中最常发生异常的信号通路之一。因此推测 miR-125b 可能介导了 EC 细胞中 PI3K/AKT 信号通路的异常。本研究发现,过表达 miR-125b 后细胞中 PIK3CD、p-AKT 表达量明显下降,但是总 AKT 蛋白表达无明显变化。因此 miR-125b 可能是通过抑制 PI3K/AKT 信号通路介导了 EC 细胞的抑制作用,也能进一步

解释 EC 组织中存在的 PI3K/AKT 信号通路的异常激活,但是其具体作用的下游机制及相关的旁路机制还需要更为深入的研究。

综上所述,本研究证明,在人 EC 组织中 miR-125b 表达量明显下降;在 HEC-1B 细胞中 miR-125b 的过表达能够明显抑制细胞的增殖及周期进程,促进细胞的凋亡;这一过程很可能是通过抑制 PI3K/AKT 信号通路介导的。结果提示,miR-125b 可能成为 EC 生物治疗的重要靶点之一。

[参考文献]

[1] Beriwal S, Demanes DJ, Erickson B, et al. American Cancer Society. Endometrial cancer detailed guide [EB/OL]. [2012-07-25]. <http://www.cancer.org/cancer/endometrialcancer/index>.

[2] Nilsen TW. Mechanisms of microRNA-mediated gene regulation in animal cells [J]. Trends Genet, 2007, 23(5): 243-249.

[3] Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease [J]. Dev Cell, 2006, 11(4): 441-450.

[4] Feber A, Xi L, Luketich JD, et al. MicroRNA expression profiles of esophageal cancer [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 135(2): 255-260.

[5] Sassen S, Miska EA, Caldas C. MicroRNA implications for cancer [J]. Virchows Arch, 2008, 452(1): 1-10.

[6] Banno K, Yanokura M, Kisu I, et al. MicroRNAs in endometrial cancer [J]. Int J clin oncol, 2013, 18(2): 186-192.

[7] Hu Z, Chen X, Zhao Y, et al. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum MicroRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10): 1721-1726.

[8] An L, Liu Y, Wu A, et al. MicroRNA-124 inhibits migration and invasion by down-regulating ROCK1 in glioma [J]. PLoS ONE, 2013, 8(7): e69478.

[9] Shen J, Stass SA, Jiang F, et al. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors [J]. Cancer Lett, 2013, 329(2): 125-136.

[10] Olsen PH, Ambros V. The lin-4 regulatory RNA controls developmental timing in caenorhabditis elegans by blocking LIN-14 protein

synthesis after the initiation of translation [J]. Dev Biol, 1999, 216(2): 671-680.

[11] Feliciano A, Castellvi J, Artero-Castro A, et al. MiR-125b acts as a tumor suppressor in breast tumorigenesis via its novel targets ENPEE, CK2- α , CCNJ, and MEGF9 [J]. PLoS ONE, 2013, 8(10): e76247.

[12] Mizuno Y, Yagi K, Tokuzawa Y, et al. MiR-125b inhibits osteoblastic differentiation by down-regulation of cell proliferation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 368(2): 267-272.

[13] Wang YD, Cai N, Wu XL, et al. OCT4 promotes tumorigenesis and inhibits apoptosis of cervical cancer cells by miR-125b/BAK1 pathway [J]. Cell Death Dis, 2013, 8(4): e760.

[14] Zhao A, Zeng Q, Xie X, et al. MicroRNA-125b induces cancer cell apoptosis through suppression of Bcl-2 expression [J]. J Genet Genomics, 2012, 39(1): 29-35.

[15] Wu DY, Ding JJ, Wang LM, et al. MicroRNA-125b inhibits cell migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase 13 in bladder cancer [J]. Oncol Lett, 2013, 5(3): 829-834.

[16] Jiang FZ, Liu T, He YY, et al. miR-125b promotes proliferation and migration of type II endometrial carcinoma cells through targeting TP53INP1 tumor suppressor in vitro and in vivo [J/OL]. BMC Cancer, 2011, 11: 425 [2014-01-05]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/425>.

[17] 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.

[18] Bader AG, Kang S, Zhao L, et al. Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(12): 921-929.

[19] Hotfilder M, Sondermann P, Senss A, et al. PI3K/AKT is involved in mediating survival signals that rescue ewing tumour cells from fibroblast growth factor 2-induced cell death [J]. Br J Cancer, 2005, 92(4): 705-710.

[20] O'hara AJ, Bell DW. The genomics and genetics of endometrial cancer [J]. Adv Genomics Genet, 2012, 2012(2): 33-47.

[收稿日期] 2014 - 01 - 15 [修回日期] 2014 - 04 - 26

[本文编辑] 韩丹

本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 封二

德国美天旆生物技术有限公司 封三

碧迪医疗器械有限公司 封四

上海细胞治疗工程技术研究中心有限公司 前插页