

刘振方,孟祥彩,武玉,等. microRNA-574-3p 抑制结肠癌细胞增殖的机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(10): 30-35.  
Liu ZF, Meng XC, Wu Y, et al. Mechanism of microRNA-574-3p in inhibiting the proliferation of colon cancer cells [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(10): 30-35.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.10.005

# microRNA-574-3p 抑制结肠癌细胞增殖的机制研究

刘振方<sup>1\*</sup>, 孟祥彩<sup>2</sup>, 武玉<sup>2</sup>, 刘晓飞<sup>1</sup>, 米永鹏<sup>1</sup>

(1. 石家庄市中医院普外科, 石家庄 050051; 2. 秦皇岛市第一医院普外科, 河北 秦皇岛 066000)

**【摘要】** 目的 观察微小 RNA-574-3p (microRNA-574-3p, miR-574-3p) 对结肠癌细胞增殖的影响, 并探讨其潜在的作用机制。方法 采用结肠癌细胞 HCT116 作为实验对象, 细胞转染 miR-574-3p mimic 和阴性对照分别作为 miR-574-3p mimic 组和阴性对照组, 同时以正常 HCT116 细胞作为空白对照组。RT-qPCR 检测细胞 miR-574-3p 表达; CCK-8 法检测细胞增殖活力; 平板克隆实验检测细胞克隆形成能力; 流式细胞术检测细胞周期变化; Western blot 法检测 CyclinA1、CDK2、PCNA、Cdc25A 及 P53 蛋白表达变化。结果 与阴性对照组相比, miR-574-3p mimic 组 miR-574-3p 表达明显上调 ( $P < 0.01$ ), 且在 36~72 h 细胞活力明显降低 ( $P < 0.01$ )。与阴性对照组相比, miR-574-3p mimic 组细胞克隆形成率显著降低 ( $P < 0.01$ ), 同时 S 期细胞比例显著增加 ( $P < 0.01$ )。相较于阴性对照组, miR-574-3p mimic 组 CyclinA1、CDK2、PCNA、Cdc25A 蛋白表达显著下调 ( $P < 0.01$ ), P53 蛋白表达明显上调 ( $P < 0.01$ )。阴性对照组与空白对照组上述各指标均无明显差异。结论 miR-574-3p 可抑制结肠癌 HCT116 细胞增殖, 这可能与下调 CyclinA1、CDK2、PCNA、Cdc25A 及上调 P53 蛋白表达, 最终诱导细胞 S 期阻滞有关。

**【关键词】** 结肠癌; 微小 RNA-574-3p; 细胞周期; 增殖

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 10-0030-06

## Mechanism of microRNA-574-3p in inhibiting the proliferation of colon cancer cells

LIU Zhenfang<sup>1\*</sup>, MENG Xiangcai<sup>2</sup>, WU Yu<sup>2</sup>, LIU Xiaofei<sup>1</sup>, MI Yongpeng<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050051, China.

2. Department of General Surgery, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000)

**【Abstract】 Objective** Observe the effect of microRNA-574-3p (miR-574-3p) on the proliferation of colon cancer cells, and explore its potential mechanism. **Methods** HCT116 colon cancer cells were transfected with miR-574-3p mimics or a negative control and used miR-574-3p mimics and negative control groups, respectively. Normal HCT116 cells were used as the blank control group. RT-qPCR was used to detect expression of miR-574-3p. CCK-8 assays were used to measure cell proliferation. Colony formation assay was used to assess cell clone formation. Flow cytometry was used to detect cell cycle changes. Western blot was used to detect expression of Cyclin A1, CDK2, PCNA, Cdc25A, and p53 proteins. **Results** Compared with the negative control group, expression of miR-574-3p in the miR-574-3p mimics group was upregulated significantly ( $P < 0.01$ ), and cell viability was significantly reduced at 36~72 h ( $P < 0.01$ ). Compared with the negative control group, the colony formation rate was significantly reduced in the miR-574-3p mimics group ( $P < 0.01$ ), while the proportion of S-phase cells was increased significantly ( $P < 0.01$ ). Compared with the negative control group, expression of Cyclin A1, CDK2, PCNA, and Cdc25A was significantly downregulated in the miR-574-3p mimic group ( $P <$

[基金项目] 河北省 2020 年度医学科学研究课题计划 (20201428)。

[作者简介] 刘振方 (1985—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向: 结肠癌生物治疗。E-mail: liuzhenfang0716@163.com

0.01) and expression of p53 protein was upregulated significantly ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference in the above indicators between negative control and blank control groups. **Conclusions** MiR-574-3p inhibits the proliferation of HCT116 colon cancer cells, which may be related to the downregulation of Cyclin A1, CDK2, PCNA, and Cdc25A and the upregulation of p53 protein expression, which ultimately induces cell cycle arrest in S phase.

**【Keywords】** colon cancer; microRNA-574-3p; cell cycle; proliferation

结肠癌是常见的消化道系统恶性肿瘤,严重威胁着患者的身心健康。国际癌症研究机构发布的《全球癌症报告》数据显示,2018年结肠癌发病率全球第三,而死亡率高居第二<sup>[1]</sup>。在我国,结肠癌的发病率呈逐年上升趋势并趋于年轻化<sup>[2]</sup>。因此,如何有效预防和治疗结肠癌是临床需要解决的迫切问题。目前,结肠癌的治疗仍以传统手术、化学治疗和放射治疗为主<sup>[3]</sup>。随着医药产业的发展,新兴的生物治疗也逐渐应用于临床。但仍有部分结肠癌患者治疗效果不佳。

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类高度保守的功能性非编码RNA。miRNA在细胞分化、组织形成及个体发育中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。同时,miRNA也与众多疾病密切相关,如在肿瘤<sup>[5]</sup>、糖尿病<sup>[6]</sup>、阿尔茨海默症等<sup>[7]</sup>。miR-574-3p是miRNA家族中的一员,研究显示,miR-574-3p参与胃癌<sup>[8]</sup>、乳腺癌<sup>[9]</sup>及肝癌<sup>[10]</sup>的恶性进展。最近的研究报道,miR-574-3p可靶向抑制结肠癌SW480和HT29细胞周期蛋白D2表达,从而抑制细胞生长和迁移<sup>[11]</sup>。提示,miR-574-3p可能影响结肠癌细胞周期进程。但miR-574-3p在结肠癌中的作用还不是十分清楚,有待于进一步研究。本研究以结肠癌细胞HCT116为研究对象,通过转染miR-574-3p mimic外源性过表达miR-574-3p水平,观察后者对细胞增殖的影响,并对相关作用机制进行探讨。

## 1 材料和方法

### 1.1 细胞

人结肠癌细胞HCT116,购自中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心。

### 1.2 主要试剂与仪器

RPMI 1640培养基(批号:8120357)、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)(批号:2132094P)和磷酸盐缓冲液(Phosphate Buffer solution, PBS)(批号:AE29561133),购自美国Gibco公司;CCK-8试剂盒(批号:D03062005),购自美国MedChemExpress公司;细胞周期染色分析试剂盒(批号:20-15183),购自美国Abbkine公司;miR-574-3p mimic转染试剂

盒(批号:20191225),购自上海艾博思公司;RNAiso for Small RNA试剂盒(批号:9753A)、PrimeScript™ RT reagent Kit(批号:AK4102)和Mir-X miRNA qRT-PCR TB Green® Kit(批号:638314)购自大连TaKaRa公司;细胞裂解液(批号:20191029)和结晶紫染色液(批号:20191025)购自北京索莱宝公司;CyclinA1抗体(批号:9)、CDK2抗体(批号:8)、PCNA抗体(批号:3)、Cdc25A抗体(批号:12)及P53抗体(批号:8)及GAPDH抗体(批号:21),购自美国Cell Signaling Technology公司;羊抗兔IgG-HRP抗体(批号:abs132004-06),购自上海爱必信公司。

Multiskan Sky全波长酶标仪和QuantStudio 3型实时荧光定量PCR系统,美国Thermo Fisher公司产品;TS100倒置显微镜,日本尼康公司产品;Gel Doc XR+凝胶成像系统、电泳仪、转膜槽及转印夹,美国Bio-Rad产品;Accuri C6 Plus流式细胞仪,美国BD公司产品。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 细胞培养

HCT116细胞以RPMI 1640培养基(含10% FBS和1%青链霉素)置于37℃、5% CO<sub>2</sub>、95%空气的细胞培养箱中培养。

#### 1.3.2 转染miR-574-3p mimic上调细胞miR-574-3p表达

分组:细胞转染miR-574-3p mimic和阴性对照分别作为miR-574-3p mimic组和阴性对照组,同时以正常HCT116细胞作为空白对照组。转染:将对数期细胞以每孔 $3 \times 10^5$ 个接种于6孔板中,培养过夜。分别向含有2 ng miR-574-3p mimic和阴性对照的管中加入1 mL RNase-free水配制成母液。各取两种母液2 μL加入98 μL无血清RPMI 1640培养基中。同时,将2 μL Lipofectamine加入98 μL无血清RPMI 1640培养基中。静置5 min后将上述两种稀释液混合以形成复合物,室温保温20 min。取出细胞,弃去旧培养基,加入1 mL无血清RPMI 1640培养基。将两种复合物分别加入细胞中,将细胞置于培养箱中继续培养24 h。以RT-qPCR检测细胞

miR-574-3p 表达水平。

### 1.3.3 RT-qPCR 检测细胞 miR-574-3p 表达水平

收集 miR-574-3p mimic 组、阴性对照组及空白对照组细胞,采用 RNAiso for Small RNA 试剂盒提取细胞总 RNA,检测总 RNA 浓度并将各组浓度调整一致。各取 1  $\mu$ g RNA 以 PrimeScript™ RT reagent Kit 反转录为 cDNA,将 cDNA 稀释备用。同时,将 miR-574-3p 和内参 U6 的特异性引物稀释备用。利用 Mir-X miRNA qRT-PCR TB Green® Kit 在 QuantStudio 3 型实时荧光定量 PCR 系统中进行扩增,每组设置 3 个重复孔。 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 miR-574-3p 的相对表达水平。

### 1.3.4 CCK-8 法检测细胞增殖活力

取对数期 miR-574-3p mimic 组、阴性对照组及空白对照组细胞以每孔  $9 \times 10^3$  个/孔接种于 96 孔板中,分别培养 12 h、24 h、36 h、48 h、60 h、72 h 进行检测。检测时每孔加入 10  $\mu$ L CCK-8 溶液,培养箱中孵育 4 h。使用酶标仪测定 450 nm 光的吸光度值。

### 1.3.5 平板克隆实验检测细胞克隆形成能力

将对数期 miR-574-3p mimic 组、阴性对照组及空白对照组细胞以每孔 300 个接种于 6 孔板中,细胞置于培养箱中培养 10 d。细胞以 PBS 洗去培养基,每孔加入 5% 多聚甲醛溶液固定 10 min。PBS 洗去多聚甲醛,各加入结晶紫染色液 1 mL,染色 10 min。清水洗去染色液,用相机拍照并进行统计。

### 1.3.6 流式细胞术检测细胞周期

miR-574-3p mimic 组、阴性对照组及空白对照组细胞生长至对数期时以 PBS 洗一遍,1000 r/min 离心 5 min 收集细胞,用预冷的 75% 乙醇对细胞进行固定。细胞以 2000 r/min 离心 5 min,加入 400  $\mu$ L 溴化乙锭 (PI, 50  $\mu$ L/mL) 和 100  $\mu$ L RNase A (100  $\mu$ g/mL),4 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min。以 Accuri C6 Plus 流式细胞仪上机检测并分析细胞周期。

### 1.3.7 蛋白印迹检测各组 CyclinE 蛋白表达变化

miR-574-3p mimic 组、阴性对照组及空白对照组细胞生长至对数期时以 PBS 洗一遍,用总蛋白提取试剂 RIPA 细胞裂解液(含蛋白酶抑制剂)冰上裂解细胞 10 min。蛋白刮刀刮下细胞并收集于 1.5 mL EP 管中,12000 r/min 离心 20 min,吸取上清液至新的 EP 管备用。用 BCA 蛋白定量试剂盒对各上清进行定量。制备 30  $\mu$ g/10  $\mu$ L 的蛋白样品,100 $^{\circ}$ C 变性 5 min。进行 SDS-PAGE 电泳分离蛋白,并将蛋

白转印至 PVDF 膜上,5% 的脱脂牛奶封闭 PVDF 膜 4 h,用 CyclinA1 (1:1000)、CDK2 (1:2000)、PCNA (1:1000)、Cdc25A (1:1000)、P53 (1:2000) 及 GAPDH (1:1000) 抗体于 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。TBST 洗 PVDF 膜 3 次,羊抗兔 IgG-HRP 抗体室温孵育 1 h, PBS 洗 PVDF 膜 3 次,以 ECL 化学发光液对 PVDF 膜进行显色,Gel Doc XR+凝胶成像系统进行显影,读取相应蛋白条带灰度值。

## 1.4 统计学方法

以 SPSS 15.0 软件进行统计学分析,所有数据经正态性检验符合正态分布,以平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。多组间数据比较采用单因素方差分析,事后两两多重比较以 LSD-*t* 检验分析。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

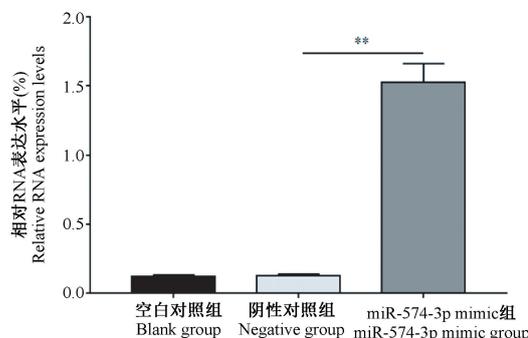
## 2 结果

### 2.1 转染 miR-574-3p mimic 增强 HT-29 细胞 miR-574-3p 表达

RT-qPCR 结果显示,空白对照组、阴性对照组、miR-574-3p mimic 组 miR-574-3p 表达水平分别为 (0.12 $\pm$ 0.01)%、(0.13 $\pm$ 0.01)% 及 (1.53 $\pm$ 0.14)%。空白对照组与阴性对照组比较无明显差异,与阴性对照组相比,miR-574-3p mimic 组 miR-574-3p 表达明显上调( $P < 0.01$ )。见图 1。

### 2.2 转染 miR-574-3p mimic 抑制 HT-29 细胞增殖

CCK-8 结果显示,12~72 h,空白对照组和阴性对照组细胞生长曲线相类似,而 miR-574-3p mimic 组细胞生长较为缓慢。与阴性对照组相比,miR-574-3p mimic 组细胞在 36~72 h 细胞活力均明显降低( $P < 0.01$ )。见图 2。



注:与阴性对照组比较,\*\* $P < 0.01$ 。

图 1 各组细胞 miR-574-3p 表达变化( $n = 6$ )

Note. Compared with the negative group, \*\* $P < 0.01$ .

Figure 1 Changes of miR-574-3p expression in each group

### 2.3 转染 miR-574-3p mimic 抑制 HT-29 细胞克隆形成

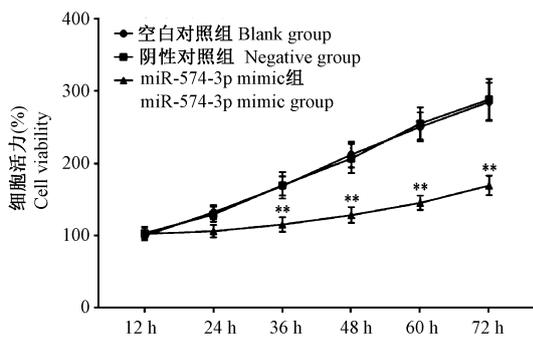
平板克隆实验结果显示,空白对照组、阴性对照组、miR-574-3p mimic 组细胞克隆形成率分别为 100%、(102.60±9.60)% 及 (35.65±3.35)%。空白对照组与阴性对照组比较无明显差异,与阴性对照组相比,miR-574-3p mimic 组细胞克隆形成率显著降低( $P<0.01$ )。见图 3。

### 2.4 转染 miR-574-3p mimic 诱导 S 期 HT-29 细胞比例增加

流式细胞仪检测结果显示,空白对照组、阴性对照组、miR-574-3p mimic 组 S 期细胞比例分别为 (13.86±2.65)%、(15.12±2.88)% 及 (35.36±4.50)%。空白对照组与阴性对照组比较无明显差异,与阴性对照组相比,miR-574-3p mimic 组 S 期细胞比例显著增加( $P<0.01$ )。见图 4。

### 2.5 转染 miR-574-3p mimic 诱导 S 期相关蛋白表达变化

Western blot 结果显示,空白对照组、阴性对照组及 miR-574-3p mimic 组细胞 CyclinA1 蛋白表达为 100%、(96.32±7.80)% 及 (35.36±4.50)% , CDK2 蛋白表达为 100%、(103.90±8.92)% 及 (33.30±3.56)% , PCNA 蛋白表达为 100%、(105.25±9.85)% 及 (18.98±1.60)% , Cdc25A 蛋白表达为 100%、(100.80±8.65)% 及 (35.66±3.28)% , P53 蛋白表达分别为 100%、(97.68±9.28)% 及 (563.50±36.67)%。空白对照组与阴性对照组比较各蛋白表达无明显差异,与阴性对照组相比,miR-574-3p mimic 组 CyclinA1、CDK2、PCNA、Cdc25A 蛋白表达显著下调( $P<0.01$ ),P53 蛋白表达明显上调( $P<0.01$ )。见图 5。

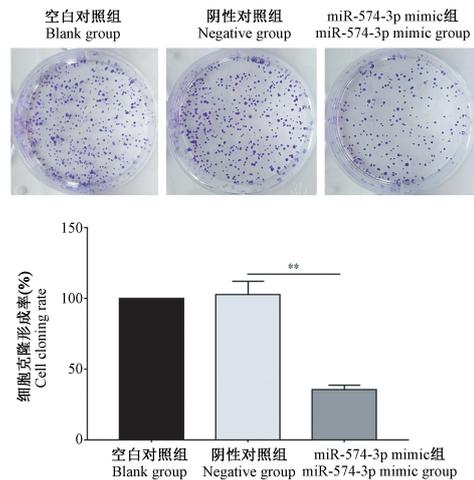


注:与阴性对照组相比,\*\* $P<0.01$ 。

图 2 各组细胞 12~72 h 生长曲线( $n=3$ )

Note. Compared with negative group, \*\* $P<0.01$ .

Figure 2 12~72 h growth curve of cells in each group



注:与阴性对照组比较,\*\* $P<0.01$ 。

图 3 各组细胞克隆形成能力比较( $n=3$ )

Note. Compared with the negative group, \*\* $P<0.01$ .

Figure 3 Comparison of cell clone formation ability in each group

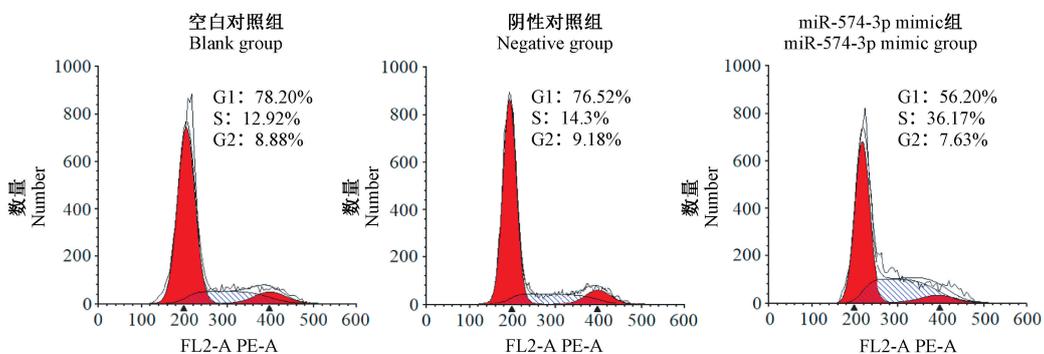
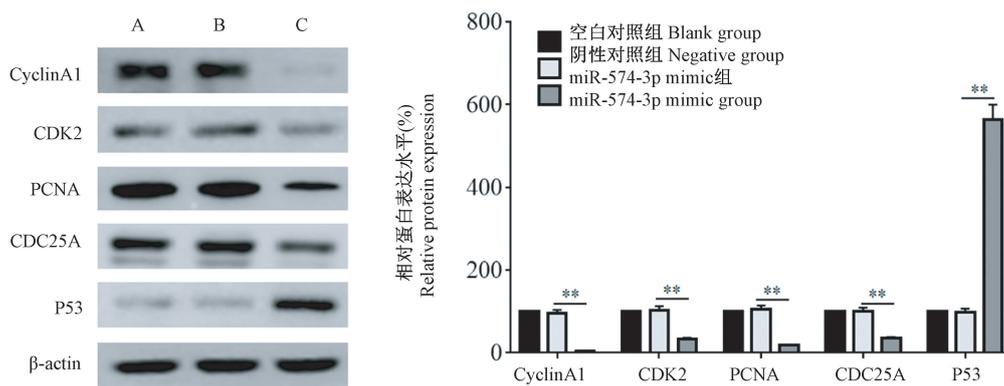


图 4 各组细胞周期变化( $n=3$ )

Figure 4 Cell cycle changes in each group



注:A:空白对照组;B:阴性对照组;C:miR-574-3p mimic 组。与阴性对照组比较,\*\*  $P < 0.01$ 。

图5 各组细胞S期相关蛋白表达变化( $n=3$ )

Note. A, Blank group. B, Negative group. C, miR-574-3p mimic group. Compared with the negative group,

\*\*  $P < 0.01$ .

Figure 5 Changes in the expression of S-phase related proteins in each group

### 3 讨论

miR-574-3p 作为 miRNA 的一种,在包括肿瘤在内的多疾病中发挥一定作用<sup>[12-13]</sup>。miR-574-3p 已被证实涉及胃癌、乳腺癌及肝癌等多种肿瘤细胞的恶性生物学行为<sup>[8-10]</sup>。研究显示,miR-574-3p 可通过靶向 FAM3C 和 MAPK1 抑制食道癌的增殖和侵袭<sup>[13]</sup>。还有研究通过转染 miR-574-3p mimic 或 miR-574-3p inhibitor 调控 miR-574-3p 表达发现,miR-574-3p 能抑制 MMP3 表达从而在卵巢癌中发挥抑癌作用<sup>[14]</sup>。Yang 等<sup>[15]</sup>同样通过转染 miR-574-3p mimic 或 miR-574-3p inhibitor 发现,miR-574-3p 能通过靶向 IL6/JAK/STAT3 途径诱导慢性髓样白血病细胞增殖抑制和凋亡。这些提示,miR-574-3p 在恶性肿瘤中可能发挥抑癌作用。结肠癌相关报道显示,miR-574-3p 通过靶向抑制结肠癌细胞周期蛋白 D2 表达而抑制细胞生长和迁移<sup>[11]</sup>。但 miR-574-3p 在结肠癌中的作用还不是十分清楚,有待于更多研究探讨。本研究通过转染化学合成的 miR-574-3p mimic 成功诱导 HCT116 细胞过表达 miR-574-3p。进一步研究显示,miR-574-3p mimic 能明显诱导 HCT116 细胞活力和克隆形成能力降低。提示,miR-574-3p 可抑制结肠癌细胞 HCT116 增殖,这与研究报道<sup>[11]</sup>结果相类似。但 miR-574-3p 抑制 HCT116 细胞增殖的信号机制还不完全清楚。

细胞周期是细胞基本的生命活动过程,可分为分裂期和分裂间期,分裂间期又分为 G1 期、S 期、G2 期,细胞生命活动的大部分时间是在分裂间期度

过的<sup>[16-17]</sup>。一般来说,周期进程的速度与细胞增殖密切相关。细胞周期的有序进行依赖于周期调控系统的严密调控。当这种调控系统的某个环节受到影响后,细胞可能停留在细胞周期的某一期而不能进入下一周期,这种现象被称为细胞周期阻滞<sup>[16-17]</sup>。本研究显示,HCT116 细胞转染 miR-574-3p mimic 后 S 期细胞比例明显增加。结合增殖实验结果提示,miR-574-3p 可诱导 HCT116 细胞 S 期阻滞。研究显示,人参皂苷 Rg5 通过降低 Cyclin A1、CDK2、PCNA 蛋白表达和升高 P21 蛋白表达,从而诱导胃癌 MKN-45 细胞发生 S 期阻滞<sup>[18]</sup>。另有研究显示,亚砷酸钠可通过上调 SH-SY5Y 细胞 p53 蛋白表达和下调 CDC25A、CyclinA 及 CDK2 蛋白诱导 SH-SY5Y 细胞 S 期阻滞,从而抑制细胞生长<sup>[19]</sup>。提示,CyclinA1、CDK2、PCNA、Cdc25A 及 P53 蛋白参与细胞 S 期调控。为了探讨 miR-574-3p 影响 HCT116 细胞 S 期阻滞的作用机制,本研究对上述蛋白进行了观察。结果显示,HCT116 细胞转染 miR-574-3p mimic 后 CyclinA1、CDK2、PCNA、Cdc25A 蛋白表达显著下调,P53 蛋白表达明显上调。提示,miR-574-3p 可能通过诱导 CyclinA1、CDK2、PCNA、Cdc25A 蛋白表达显著下调,及 P53 蛋白表达上调,而诱导 HCT116 细胞 S 期阻滞。而前文中 miR-574-3p 抑制 HCT116 细胞增殖,可能与阻滞细胞于 S 期而不能进入 G2 期有关。但本研究目前只通过转染 miR-574-3p mimic 对结肠癌中 miR-574-3p 的作用进行了研究,后续本研究还会以 miR-574-3p inhibitor 进行进一步验证。

近年来,核酸类药物逐渐成为生物医药发展的前沿领域,与此同时作为功能性 RNA 的 miRNA 已经逐渐成为研究热点。本研究发现,miR-574-3p 可抑制结肠癌细胞 HCT116 增殖,而该作用可能与下调 CyclinA1、CDK2、PCNA、Cdc25A 蛋白表达,及上调 P53 蛋白表达,最终诱导细胞 S 期阻滞有关。因此,阻遏 miR-574-3p 及其下游信号靶点可能是结肠癌治疗的潜在方法。本研究为临床治疗结肠癌提供了基础理论支持,但在结肠癌中 miR-574-3p 的功能作用还未完全明了,有待于进一步研究。

#### 参考文献:

- [ 1 ] 王宁,刘硕,杨雷,等. 2018 全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 87-97.
- [ 2 ] 王雯邈,袁芑. 晚期大肠癌靶向及免疫治疗进展 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(4): 379-381, 376.
- [ 3 ] Brandi G, De Lorenzo S, Nannini M, et al. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(2): 519-533.
- [ 4 ] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(4): 1202-1207.
- [ 5 ] 徐绍莲,何晓刚,张露,等. microRNA-100 对乳腺细胞和乳腺癌细胞增殖能力的负调控作用 [J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(2): 177-182.
- [ 6 ] 谢志国,李蒙禹,俞海波,等. 自身免疫糖尿病患者外周血单个核细胞 miR-142 和 miR-143 表达的研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 690-696.
- [ 7 ] 刘辰庚,郝婷,杨婷婷,等. 血浆外泌体 microRNA-29c 在阿尔茨海默病早期诊断价值的初步研究 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(5): 761-764.
- [ 8 ] Shen X, Xue Y, Cong H, et al. Dysregulation of serum microRNA-574-3p and its clinical significance in hepatocellular carcinoma [J]. Ann Clin Biochem, 2018, 55(4): 478-484.
- [ 9 ] Ujihira T, Ikeda K, Suzuki T, et al. MicroRNA-574-3p, identified by microRNA library-based functional screening, modulates tamoxifen response in breast cancer [J]. Sci Rep, 2015, 5: 7641.
- [ 10 ] Zhang R, Wang M, Sui P, et al. Upregulation of microRNA-574-3p in a human gastric cancer cell line AGS by TGF- $\beta$ 1 [J]. Gene, 2017, 605: 63-69.
- [ 11 ] Li WC, Wu YQ, Gao B, et al. MiRNA-574-3p inhibits cell progression by directly targeting CCND2 in colorectal cancer [J]. Biosci Rep, 2019, 39(12): 20190976.
- [ 12 ] Gong X, Qiu J, Qiu G, et al. Adrenomedullin regulated by miRNA-574-3p protects premature infants with bronchopulmonary dysplasia [J]. Biosci Rep, 2020, 40(5): 20191879.
- [ 13 ] Jin LL, Zhang SJ, Lu GX, et al. miR-574-3p inhibits proliferation and invasion in esophageal cancer by targeting FAM3C and MAPK1 [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(5): 318-327.
- [ 14 ] Zheng J, Zhou Y, Li XJ, et al. MiR-574-3p exerts as a tumor suppressor in ovarian cancer through inhibiting MMP3 expression [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(16): 6839-6848.
- [ 15 ] Yang H, Zhang J, Li J, et al. Overexpression of miR-574-3p suppresses proliferation and induces apoptosis of chronic myeloid leukemia cells via targeting IL6/JAK/STAT3 pathway [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(5): 4296-4302.
- [ 16 ] Dalton S. Linking the cell cycle to cell fate decisions [J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(10): 592-600.
- [ 17 ] Ragkousi K, Gibson MC. Epithelial integrity and cell division: Concerted cell cycle control [J]. Cell Cycle, 2018, 17(4): 399-400.
- [ 18 ] 赵翔宇,何振宇,宰守峰. 人参皂苷 Rg5 对胃癌细胞周期和侵袭的影响及其机制 [J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(1): 51-55.
- [ 19 ] 柳香香,孙达权,许键炜,等. 亚砷酸钠对 SH-SY5Y 细胞周期的影响及 MPST 过表达的干预 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(5): 634-639.

[收稿日期]2020-12-08