

# miR-184 在肾癌组织中的表达及其对癌细胞增殖和凋亡的影响

冯 强, 刘 涛

(铜川市人民医院, 陕西 铜川 727000)

**摘要:** [目的] 探讨 microRNA-184(miR-184) 在人肾组织细胞病变以及癌症发生发展中的生理功能。 [方法] 采用反转录-荧光实时定量 PCR(RT-qPCR) 检测肾癌组织细胞、癌旁组织细胞中 miR-184 相对表达; 在体外进行细胞实验, 向 786-0 肾癌细胞系转染 miR-184 mimics, 并运用 MTT 噻唑兰法对转染 miR-184 mimics 成功的肾癌细胞进行体外增殖活力检测, 同时通过流式细胞仪来检测细胞凋亡发生的情况; Western-blot 法检测目的蛋白的相对表达水平。 [结果] 荧光定量 PCR 检测结果表明, miR-184 在肾癌组织中的表达水平显著低于癌旁组织 ( $P < 0.001$ ); 细胞体外转染实验结果表明, 与阴性对照组相比, 转染 miR-184 mimics 的 786-0 肾癌细胞株, 其细胞增殖活力显著下降而凋亡率显著升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); Western-blot 检测结果表明, 在 miR-184 mimics 的 786-0 肾癌细胞株中, EPB41L5 表达水平显著下降, 相比于阴性对照组以及空白对照组差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 [结论] 肾癌患者的癌组织中 miR-184 的表达显著降低, 其可能参与肾癌的发生发展; 体外细胞学实验表明其在肾癌细胞的增殖和凋亡过程中起着重要作用, 可能是通过调控细胞内源 EPB41L5 蛋白的表达来发挥其生理功能。

**关键词:** miR-184; 肾肿瘤; EPB41L5

中图分类号: R737.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2019)10-0890-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.10.B008

## Expression of MiR-184 in Renal Cell Carcinoma and Its Effect on Cell Proliferation and Apoptosis

FENG Qiang, LIU Tao

(Tongchuan People's Hospital, Tongchuan 727000, China)

**Abstract:** [Objective] To explore the expression of microRNA-184(miR-184) in human renal cell carcinoma and its effect on cell proliferation and apoptosis. [Methods] The miR-184 expression in cancer tissue and adjacent renal tissue samples from 49 patients with renal cell carcinoma was detected by RT-qPCR. Mimics of miR-184 were transfected into human renal carcinoma 786-0 cells, and the proliferation of the transfected cells was detected by MTT thiazolam assay, and the cell apoptosis was detected by flow cytometry. The relative expression level of target protein was detected by Western-blot. [Results] The result of quantitative PCR showed that the expression of miRNA-184 in renal cell carcinoma was significantly lower than that in adjacent tissues ( $P < 0.001$ ). Compared with the negative control group, the cell proliferation of 786-0 cells transfected with miR-184 mimics was significantly decreased and the apoptosis rate was significantly increased ( $P < 0.05$ ). Western-blot showed that in miR-184 mimics-transfected 786-0 cells, the expression level of EPB41L5 was lower than that of negative control group and the blank control group ( $P < 0.05$ ). [Conclusion] The expression of miR-184 decreases significantly in renal cell carcinoma, and in vitro study shows that it may inhibit proliferation and enhance apoptosis of renal cell carcinoma cells through regulating the expression of EPB41L5 protein.

**Subject words:** miR-184; renal carcinoma; EPB41L5

微小 RNA(microRNAs, miRNA) 是一种小分子的

非编码 RNA, 由 20~25 个核苷酸组成<sup>[1]</sup>。miRNAs 在 1993 年从真核生物中被发现, 后续的研究表明其能通过碱基互补配对与目的基因 mRNA 的 5' 端或 3' 端相结合, 介导目的基因 mRNA 的降解或者抑制其

通信作者: 刘涛, 主治医师, 硕士; 铜川市人民医院肿瘤内科, 陕西省铜川市王益区健康路 12 号 (727000); E-mail: ltsuccess@126.com

收稿日期: 2018-04-16; 修回日期: 2018-08-02

与转录因子的结合而降低目的基因 mRNA 的翻译过程,miRNAs 通过其基因调控的功能,广泛参与真核生物细胞内多种生物过程,包括细胞信号的传导,细胞增殖与分化、细胞周期的调控等,同时也与多种肿瘤的发生发展过程密切相关<sup>[2-5]</sup>。早期已有研究表明,miR-184 在组织中的异常表达可能和多种类型的肿瘤发生密切相关,如卵巢癌,胶质瘤等<sup>[4-5]</sup>。EPB41L5(erythrocyte membrane protein band 4.1 like 5) 又名 BE37、YMO1, 位于人染色体 2q14.2, EPB41L5 是首次发现的与细胞骨架及细胞运动相关的蛋白,在哺乳动物的胚胎中胚层和内胚层上皮组织中广泛表达<sup>[6]</sup>。EPB41L5 属于 4.1 蛋白家族,其 N 端有一个 FERM 结构域,参与机体许多重要的生物学过程,包括细胞肌动蛋白骨架、细胞黏附分子、EMT、以及细胞极性形成等过程<sup>[7]</sup>。为进一步探讨 miR-184 的表达水平在肾癌发生发展中的作用,我们利用荧光定量 PCR 的方法检测 miR-184 在肾癌患者癌组织和癌旁组织中的表达,分析其与肾癌发生的关系;同时运用体外细胞培养实验,观察 miR-184 在肾癌细胞(786-0)增殖和凋亡过程中的作用,为探讨其在肾癌发生以及发展过程中的分子机制提供实验依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

选取 49 例 2015 年 3 月至 2016 年 9 月期间我院就诊患者组织切片标本,其中包括肾癌组织切片、相应的癌旁组织切片,分为癌组织和癌旁组织,其中癌组织是指取自患者肾癌组织区域的细胞,癌旁组织是指在患者肾癌组织周围约 2cm 处未发生坏死或癌变的组织细胞。所有患者均签署知情同意书,术前 3 个月未接受任何抗癌治疗的药物或其他相关性治疗手段。

### 1.2 细胞株以及试剂

人源的肾癌细胞株(786-0)购自中科院上海细胞库;RPMI-1640 细胞培养基购自 Hyclone 公司(货号 SH30809);DMEM 培养基购自 Hyclone 公司(货号 SH30033);胎牛血清(FBS)购自 Hyclone 公司(货号 SH30084);0.25%的胰酶消化液购自 Hy-

colone 公司(货号 SH30042);10×PBS 购自 Hyclone 公司(货号 SH30256);TaqMan<sup>®</sup> MicroRNA Reverse Transcription kit, 购自 ABI 公司(货号 4366596);TaqMan<sup>®</sup> Universal PCR Master Mix, 购自 ABI 公司(货号 4324018);Lipofectamine<sup>®</sup> 2000 Transfection Reagent, 购自 Invitrogen 公司(货号 11668027);Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒, 购自 BD 公司(货号 556547);噻唑蓝 MTT, 购自 Sigma 公司(货号 M2128);TRIzol 试剂, 购自 Invitrogen(货号 15596-026)。

### 1.3 细胞培养及转染

细胞复苏:首先取出冻存的人源肾癌细胞(786-0),迅速放置于 37℃水浴锅中融化,然后 4℃ 300rpm 离心 3min,弃去上清,加入 1ml 含有 10% FBS 的 RPMI-1640 培养液将细胞重悬,然后置于培养皿中,放入含有 5% CO<sub>2</sub> 的 37℃培养箱进行培养,当生长至合适的细胞密度(70%~80%)时,对其进行传代培养。

细胞转染:其中 miR-184 mimics 以及 mimics control 均在生工生物进行合成(见 Table 1),细胞转染严格按照 Invitrogen 公司的 Lipofectamine<sup>®</sup> 2000 Transfection Reagent 说明书进行操作;其中转染组对细胞进行转染 miR-184 mimics 表达质粒的处理;阴性对照组对细胞转染 mimic control 表达质粒;空白对照组则未转染任何 miRNA 表达质粒。

Table 1 miR-184 mimics and mimics control sequence information

Index	Sequence
miR-184 mimics	
Chain of justice	UGGACGGAGAACUGAUAAGGGU
Antisense chain	ACCCUUAUCAGUUCUCCGUCCA
Mimics control	
Chain of justice	UUCACGGAUCGUAACUGCU
Antisense chain	AGCAGUACGAUCCGUGAA

### 1.4 肾癌细胞系全 RNA 的抽提

对转染 48h 后的肾癌细胞经 0.25%的胰酶进行消化,收集消化后的细胞悬液于 15ml 离心管中;进行 4℃低速(1000 rpm)离心 2min,弃去上清,置于冰上;加入 1ml Trizol 裂解液,重悬并混匀细胞,置于冰上;向 Trizol 裂解液中加入 200μl 氯仿,剧烈震荡细胞悬液,室温放置 5~10min,然后采用 4℃,12 000rpm 离心 15min;取离心之后的上层水相,于 RNase-free 的 1.5ml 离心管中,加入等体积异丙醇,充分震荡混

匀后,于冰上放置 30~40min;取出离心管,然后再 4℃, 12 000rpm 离心 15min, 得到 RNA 沉淀;采用 500 $\mu$ l, 75% 的酒精对 RNA 沉淀进行两次的洗涤,而后风干;加入 50 $\mu$ l RNase-free 的水,室温溶解 RNA;采用 NanoDrop 对总抽提的 RNA 进行浓度的测定,而后置于 -20℃ 备用。

### 1.5 石蜡组织中 RNA 提取

**脱蜡:**采用切片机对石蜡组织进行切片,切片厚度为 4~6 $\mu$ m 厚,把切片放在 1.5ml 管中;每个 1.5ml Eppendorf 管中最多放入 5 张切片,片厚 4~6 $\mu$ m,用 1ml 二甲苯室温脱蜡 5min, 2 次;高速离心 5min, 每次保留沉淀;用 1ml 无水乙醇洗涤 10min, 用 95% 乙醇再洗 1 次,离心 5min, 保留沉淀;将离心管敞口于 37℃ 放置 10min, 以除去乙醇,使组织在空气中干燥;蛋白消化:加入等体积(100~300 $\mu$ l 依据组织切片的量)含  $\beta$ -巯基乙醇(0.28 $\mu$ l/100 $\mu$ l 溶液)的消化液,终浓度为 6mg/ml 蛋白酶 K, 50℃ 孵育 30min; RNA 沉淀:加入等体积的水饱和苯酚:氯仿溶液,混合均匀,置于冰上 15min 12 000g 离心 10min;吸取上层水相于新的 1.5ml 离心管,加入等体积的异丙醇,充分混匀;12 000g, 4℃ 离心 10min, 弃去上清, 1ml 90% 乙醇洗涤沉淀 2 次;室温风干,加入 30 $\mu$ l DEPC 处理水,溶解 RNA, 并置于 -80℃ 保存备用。

### 1.6 RNA 的反转录以及荧光定量 PCR

按照 ABI 公司的 TaqMan<sup>®</sup> MicroRNA Reverse Transcription kit 试剂盒操作说明书,对抽提的 RNA 进行体外反转录实验,得到 cDNA 产物;反应条件为:16℃, 孵育 30min, 42℃ 孵育 30min, 85℃ 加热 5min, 4℃ 保存。以得到的 cDNA 为模版,进行荧光定量 PCR, 采用 TaqMan<sup>®</sup> Universal PCR Master Mix 20 $\mu$ l 反应体系,在罗氏 LightCycler480 仪器上操作,以 U6 作为表达检测的内参,  $\Delta$ CT 表示 miR-184 的相对表达,其中  $\Delta$ CT=|CT miR-184-CTU6|;反应条件为:95℃, 预变性 10min; 95℃ 15s, 60℃ 30s, 70℃ 30s 进行 40 个循环的扩增。

### 1.7 癌细胞增殖活力的 MTT 检测

首先对消化后的肾癌细胞进行血小板计数,然后将转染 miR-184 mimics 以及 mimics control 的细胞接种到 6 孔培养板上,其中每孔接种约 10<sup>5</sup> 个细胞;在含有 5% CO<sub>2</sub> 的 37℃ 培养箱进行一段时间的培养(分别是 0、24、48、72h)之后,加入 100 $\mu$ l 的 MTT, 浓度为 5mg/L, 放入培养箱继续培养 4h;取出

6 孔培养板,吸出每孔中的液体并加入 500 $\mu$ l 的二甲基亚砜进行溶解;混合均匀后,通过酶标仪检测其在 570nm 处的吸光值(OD 值),以其 OD 值的大小,来反映细胞的增殖能力强弱。

### 1.8 癌细胞凋亡率的检测

将转染 miR-184mimics 以及 mimics control 24h 后的肾癌 786-0 细胞取出,更换不含 FBS 的无血清培养液,并将培养皿置于 37℃, 含有低浓度的 CO<sub>2</sub> 环境中(1% 的 CO<sub>2</sub>), 细胞继续培养至 48h;而后通过 100 $\mu$ l 0.25% 的胰酶消化对贴壁的细胞进行消化,收集细胞于 1.5ml 离心管中,并在避光环境中依次加入 5 $\mu$ l Annexin V, 以及 5 $\mu$ l PI, 充分混匀后,在避光环境中室温孵育 20min, 然后对细胞进行流式细胞仪分选检测。

### 1.9 Western-blot 检测

分别取各转染组等量细胞,加入 10 $\times$  的蛋白变性缓冲液, 100℃ 变性 5min, 将变性之后的蛋白液加入 12.5% SDS-PAGE 胶, 90V 恒压电泳 100min, 至溴酚兰跑出变性胶即可终止电泳, 然后进行后续的转膜操作;取 SDS-PAGE 胶置于硝酸纤维素膜上,进行恒流转移,转膜完成后,采用 3% BSA 进行 4℃ 封闭过夜,封闭完成后,先采用 PBS 缓冲液对硝酸纤维素膜进行洗涤,按 1:500 浓度加入 EPB41L5 单克隆抗体,室温孵育 45min, 然后采用 PBS 缓冲液对硝酸纤维素膜进行洗涤;开始二抗的孵育,按照 1:1000 加入 HRP 标记的二抗,室温孵育 30min, 然后用 BS 缓冲液洗涤硝酸纤维素膜,之后向膜上加入 ECL 化学发光剂进行化学发光,采用 Kodak X 进行曝光 3min 左右,对硝酸纤维素膜进行成像。对成像之后的胶片,采用密度扫描仪对各个条带的吸光度值进行定量,以  $\beta$ -actin 作为内参照,使用其灰度值差值,来表示 EPB41L5 的相对表达量。

### 1.10 统计学处理

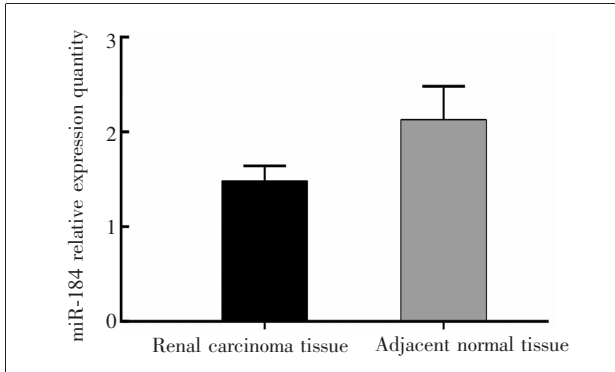
数据采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 肾癌患者癌组织中 miR-184 表达

以癌细胞的 U6 作为内对照,对肾癌患者的癌

组织以及癌旁组织中 miR-184 的相对表达水平进行定量分析,显示相比于癌旁组织,癌组织细胞中 miR-184 表达降低,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。见 Figure 1。



**Figure 1 Comparison of the miR-184 expression between two groups**

## 2.2 转染 miR-184 mimics 后人肾癌细胞增殖活性下降

根据转染人肾癌细胞系 786-0 的情况不同,依次分为转染组、阴性对照组和空白对照组。在转染后的 4 个时间段(0h、24h、48h、72h),每个时间点取 15 份平行设置的细胞样本进行观察,对细胞采用 MTT 法检测其吸光值(OD 值)。结果表明,在转染 miR-184 mimics 24h 后细胞的 OD 值显著低于阴性对照组 ( $P<0.001$ )和空白对照组 ( $P=0.002$ ),而空白对照组与阴性对照组比较差异无统计学意义( $P=0.456$ );在转染 miR-184 mimics 48h 后细胞的 OD 值显著低于阴性对照组 ( $P<0.001$ )和空白对照组 ( $P<0.001$ ),

而空白对照组与阴性对照组比较差异无统计学意义( $P=0.273$ );在转染 miR-184 mimics 72h 后细胞的 OD 值显著低于阴性对照组 ( $P<0.001$ )和空白对照组 ( $P<0.001$ ),而空白对照组与阴性对照组比较差异无统计学意义( $P=0.092$ )。见 Table 2。

## 2.3 转染 miR-184 mimics 后促进肾癌细胞凋亡

对转染 miR-184 mimics 48h 后的细胞进行流式细胞分选发现 (Figure 2),786-0 细胞系的凋亡率明显升高,显著高于阴性对照组和空白对照组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.001$ );而阴性对照组的细胞凋亡率与空白对照组比较差异无统计学意义 ( $P=0.068$ )。见 Table 3。

## 2.4 转染后各组细胞 EPB41L5 蛋白表达变化

Western-blotting 检测结果显示,miR-184 转染组 EPB41L5 蛋白表达水平显著下降,相比于阴性对照组和空白对照组差异均有统计学意义( $P<0.001$ )。见 Table 4, Figure 3。

**Table 2 OD value changes of 786-0 cell lines at various time points (n=15)**

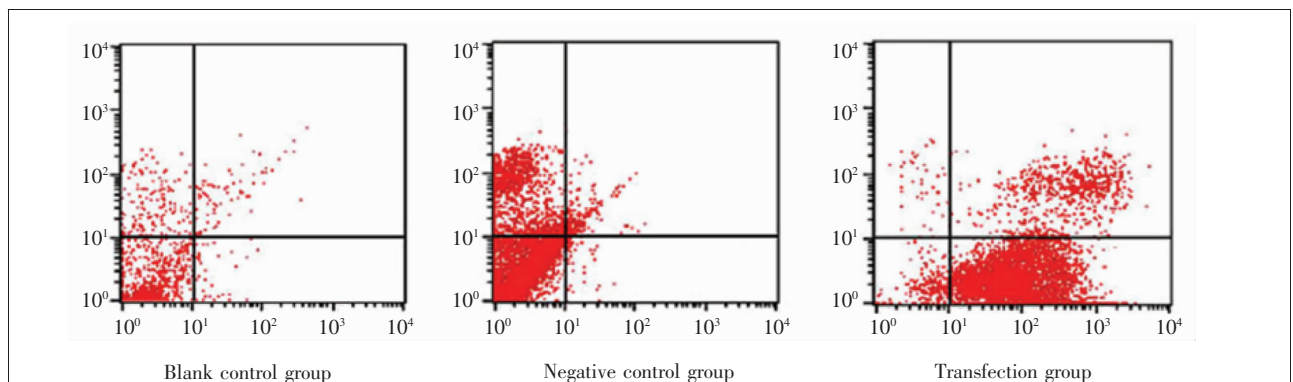
Groups	786-0 OD value			
	0h	24h	48h	72h
Transfection group	0.72±0.13	0.52±0.11	0.43±0.08	0.31±0.04
Negative control group	0.75±0.15	0.68±0.10 <sup>a</sup>	0.63±0.12 <sup>a</sup>	0.55±0.08 <sup>a</sup>
Blank control group	0.73±0.14	0.66±0.12 <sup>a</sup>	0.59±0.10 <sup>a</sup>	0.51±0.07 <sup>a</sup>
F	0.178	9.370	16.36	57.67
P	0.838	0.001	<0.001	<0.001

Note: a: compared with transfection group,  $P<0.05$

**Table 3 Comparison of cell apoptosis rate among 3 groups**

Groups	786-0 cell apoptosis rate(%)	F	P
Transfection group	13.35±2.33	46.36	<0.001
Negative control group	7.57±1.46 <sup>a</sup>		
Blank control group	6.38±1.27 <sup>a</sup>		

Note: a: compared with the transfection group,  $P<0.05$



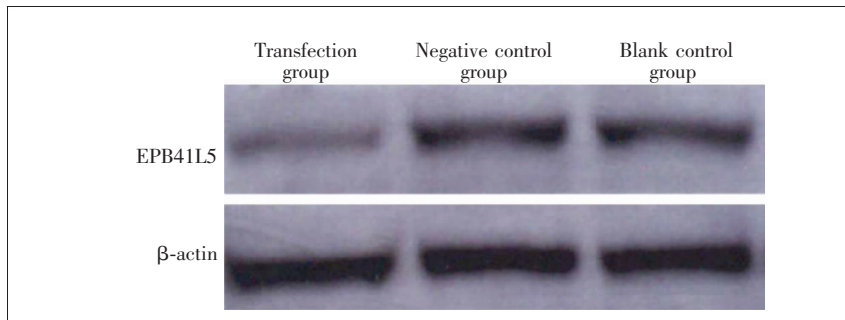
**Figure 2 Flow sorting results of 786-0 cell lines in each group**



**Table 4 Comparison of EPB41L5 protein expression among 3 groups**

Groups	Relative expression of EPB41L5 protein(OD)	F	P
Transfection group	0.32±0.11	46.36	<0.001
Negative control group	0.64±0.20 <sup>a</sup>		
Blank control group	0.58±0.19 <sup>a</sup>		

Note:a;compared with the transfection group,P<0.05



**Figure 3 The expression of EPB41L5 protein in the cells of each group**

### 3 讨论

肾癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤,约占成人恶性肿瘤的2%~3%,发达国家发病率高于发展中国家<sup>[8]</sup>。临床上关于肾癌的发病病因尚不清楚,其病理也较为复杂,因而缺少有效的治疗手段,目前还未有明确的临床指标可对肾癌的诊断以及治疗提供参考<sup>[9]</sup>。

研究发现,miRNAs通过碱基互补配对,与其靶基因结合,调控基因的表达,从而参与细胞的增殖和分化<sup>[10]</sup>;在对癌症细胞的研究中发现,miRNAs在癌症的发生发展中起着十分重要的作用,其通过调控靶基因的表达,参与细胞内信号通路的传导,参与细胞周期的调控,介导细胞的凋亡过程等<sup>[11]</sup>。Gottardo等<sup>[12]</sup>通过分析27例肾组织样本miRNAs表达谱发现,相对于正常肾组织,肾肿瘤组织中有3种miRNAs(miR-28,miR-185,LET-7f-2)的表达明显上调;Liu等<sup>[13]</sup>研究发现在肾癌的发生过程中,miR-142-3p、miR-185、miR-34a、miR-224、miR-21表达量的下降会导致一些肿瘤抑制因子的活性下降,从而导致肿瘤的发生;潘等<sup>[14]</sup>通过分析27例组织样本,检测到miR-195-3p在肾癌组织中表达上调,体外细胞实验发现,上调miR-195-3p表达能促进细胞的增殖;胡等<sup>[15]</sup>的体外细胞研究发现,miR-9可显著提高肾癌细胞的侵袭和增殖能力,表明其表达可能在肾癌的转移过程中起着重要作用;张等<sup>[16]</sup>也检测

到患者肾癌组织中miR-497高表达,同时体外研究实验发现,miR-497的表达能抑制肾癌细胞的增殖过程,可能通过靶向调控cyclin D1来完成。综上所述,在肾癌的发展过程中miRNAs起着重要的作用。

EPB41L5在多种生理活动过程中起着重要作用,研究表明EPB41L5所含的FERM结构域能与含MyTh4(myosin tail homology 4)结构域的myosins蛋白交联,参与调控细胞伪足形成及细胞运动,并能与细胞骨架蛋白Talin1、PTK等结合,调节细胞肌动蛋白骨架<sup>[7]</sup>。Hirano等<sup>[17]</sup>研究发现,EPB41L5过

表达后可通过其FERM结构域的作用使细胞膜表面E-cadherin减少,从而促进上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)过程,与肿瘤的发生密切相关;Gosens等<sup>[18]</sup>报道称,CRB-MPP5-EPB41L5复合物可调控多种细胞黏附因子,对细胞间紧密连接和细胞极性的形成起重要作用,与肿瘤细胞的迁移和侵袭密切相关;在舌鳞状细胞癌中,高表达的EPB41L5的患者预后较差<sup>[19]</sup>。

本研究发现,miR-184与肾癌的发生相关,其在肾癌患者的癌组织中表达水平显著低于癌旁组织;细胞学实验证明,miR-184表达升高使癌细胞的增殖能力明显下降,同时导致癌细胞的凋亡率显著升高,提示其与肾癌的发生发展过程密切相关,表明miR-184可能作为肾癌细胞中的抑癌因子,在癌细胞的凋亡过程中发挥功能。至于其发挥功能的机制,有研究表明,可能是通过miRISC蛋白复合体的形式与靶基因的mRNA相结合,在转录水平抑制其翻译过程,从而达到抑癌的作用<sup>[20]</sup>;冷等<sup>[5]</sup>在肾癌患者中的研究表明,miR-184在肾癌组织中高表达;Daimon等<sup>[21]</sup>对上尿路移行细胞癌的研究发现,EPB41L5在癌细胞中高表达,并且其表达水平与肿瘤的病理分期和侵袭密切相关。我们的实验表明,在肾癌细胞中miR-184可能通过调控EPB41L5基因在蛋白水平的表达,从而参与到肾癌的发生发展过程中。

综上所述,miRNAs通过调控不同的靶基因,参与到肾癌发生发展的过程中,本研究发现miR-184

与肾癌发生、细胞的增殖以及凋亡密切相关,其可能通过靶向调控 EPB41L5 在癌细胞中的表达,实现对癌细胞增殖与凋亡的调控;但是该过程的具体分子机制,还有待进一步探索。

## 参考文献:

- [1] Yin LD, Sun Q, Sun M, et al. Research progress of the interactions between long non-coding RNAs and miRNAs in human cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2014, 19(7): 662-666. [尹凌帝, 孙倩, 孙明, 德伟. 人类癌症中长链非编码 RNA 与 miRNA 相互作用的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(7): 662-666.]
- [2] Zhang YS, Wang SL. Research progress on the relationship between microRNA and renal cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Pathology, 2017, 46 (8): 575-577. [张永胜, 王守立. microRNA 与肾细胞癌关系的研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(8): 575-577.]
- [3] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C.elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.
- [4] Lang BJ, Ma JY, Hu YC, et al. Expression of MicroRNA-184 in glioma and its prognostic value [J]. Cancer Control Study, 2015, 42(5): 483-487. [郎博娟, 马金阳, 胡余昌, 等. 胶质瘤中 MicroRNA-184 的表达及其预后价值[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(5): 483-487.]
- [5] Leng HM, Qian WP, Zhou L, et al. Abnormal expression and significance of MIR-184 in renal carcinoma [J]. Journal of Peking University (Medical Edition) Medical Edition, 2011, 43(4): 509-513. [冷慧敏, 钱卫平, 周亮, 等. 肾癌中 MIR-184 的异常表达及意义 [J]. 北京大学学报(医学版)医学版, 2011, 43(4): 509-513.]
- [6] Hashimoto A, Hashimoto S, Sugino H, et al. ZEB1 induces EPB41L5 in the cancer mesenchymal program that drives ARF6-based invasion, metastasis and drug resistance [J]. Oncogenesis, 2016, 5(9): e259-e264.
- [7] Matsuda M, Rand K, Palardy G, et al. Epb41l5 competes with Delta as a substrate for Mib1 to coordinate specification and differentiation of neurons [J]. Development, 2016, 143(17): 3085-3096.
- [8] Tian YJ, Hong M, Tao Y, et al. Progress in the relationship between lncRNA and kidney cancer[J]. Modern Diagnosis and Treatment, 2016, 31(4): 338-340. [田跃军, 洪梅, 陶燕, 等. LncRNA 与肾癌关系的研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 31(4): 338-340.]
- [9] Fu WJ, Lv BH, Gu KL, et al. Changes in the clinicopathological characteristics and treatment of renal carcinoma[J]. Journal of Applied Medicine, 2016, 32(8): 1372-1373. [付伟金, 吕佰豪, 顾恺龙, 等. 肾癌临床病理特点和手术治疗的变化[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(8): 1372-1373.]
- [10] Zhou JK, Liu MF, Jia RY. The role of argonaute protein in the regulation of miRNA gene [J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2016, 38(12): 1535-1540. [周佳坤, 刘马峰, 贾仁勇. Argonaute 蛋白质在 miRNA 基因调控中的作用[J]. 中国细胞生物学报, 2016, 38(12): 1535-1540.]
- [11] Sun N, Lei L, Wang Y, et al. Preliminary comparison of plasma notch-associated microRNA-34b and -34c levels in drug naive, first episode depressed patients and healthy controls[J]. J Affect Disord, 2016, 194: 109-114.
- [12] Gottardo F, Liu C G, Ferracin M, et al. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers [J]. Urol Oncol, 2007, 25(5): 387-392.
- [13] Liu H, Brannon AR, Reddy AR, et al. Identifying mRNA targets of microRNA dysregulated in cancer; with application to clear cell renal cell carcinoma [J]. BMC Syst Biol, 2010, 4: 51.
- [14] Pan X, Quan J, Jin L, et al. Expression of miR-195-3p in renal carcinoma and its clinical significance [J]. Journal of Modern Urinary Tumors, 2016, 8 (2): 706-709. [潘翔, 全晶, 金露, 等. miR-195-3p 在肾癌中的表达及其临床意义研究[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2016, 8(2): 706-709.]
- [15] Hu J, Jin L, He T, et al. Effect of miR-9 on invasion and proliferation ability of renal cancer cell lines[J]. Journal of Modern Urology, 2017, 22(5): 376-380. [胡佳, 金露, 何韬, 等. miR-9 对肾癌细胞株侵袭和增殖能力的影响[J]. 现代泌尿外科杂志, 2017, 22(5): 376-380.]
- [16] Zhang YX, Wu B. The relationship between miR-497 and the prognosis of renal carcinoma and its effect on the proliferation, apoptosis and invasion of 786-0 cells in renal carcinoma [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2016, 32(11): 1979-1983. [张漪晓, 吴斌. miR-497 与肾癌预后的关系及其对肾癌 786-0 细胞增殖、凋亡和侵袭的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(11): 1979-1983.]
- [17] Hirano M, Aizawa S. Arf6 recruits EPB41L5 for E-cadherin endocytosis during epithelial-mesenchyme transition [J]. Develop Biol, 2010, 344(1): 509.
- [18] Gosens I, Sessa A, den Hollander AI, et al. FERM protein EPB41L5 is a novel member of the mammalian CRB-MPP5 polarity complex [J]. Experimental Cell Research, 2007, 313(19): 3959-3970.
- [19] Otsuka Y, Sato H, Oikawa T, et al. High expression of EPB41L5, an integral component of the Arf6-driven mesenchymal program, correlates with poor prognosis of squamous cell carcinoma of the tongue [J]. Cell Commun Signal, 2016, 14(1): 28-32.
- [20] Zhou L, Liu F, Wang X, et al. The roles of microRNAs in the regulation of tumor metastasis [J]. Cell Biosci, 2015, 5 (1): 32-36.
- [21] Daimon T, Kosaka T, Mikami S, et al. Erythrocyte protein band 4.1-like5 expression in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma correlates with tumor recurrence [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(15): e22131.