

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.10.003

文章编号: 1005-8982(2017)10-0014-06

MicroRNA-630 对三阴性乳腺癌细胞增殖的影响及其机制研究*

石岩¹, 秦岩², 宋磊³, 梁月勉⁴, 王小磊¹, 韩贵良¹

(河北大学附属医院 1. 肿瘤内科, 2. 中心实验室, 3. 中西医肿瘤科, 4. 病理科, 河北保定 071000)

摘要:目的 研究 MicroRNA-630(miR-630)是否通过下调 Sox4 影响三阴性乳腺癌细胞系(MDA-MB-231)细胞的增殖。**方法** 转染 miR-630mimic 和 miR-NC 至离体培养的 MDA-MB-231 细胞中, Western blot 检测 MDA-MB-231 细胞中 P27、Ki67、Sox4 的表达情况, MTT 法检测细胞增殖情况, 利用荧光素酶实验验证 Sox4 是 miR-630 的靶基因; 再通过转染过表达 Sox4 的质粒至 MDA-MB-231 细胞, 检测 MDA-MB-231 细胞中 P27、Ki67、Sox4 的表达情况, MTT 法观察细胞增殖情况。**结果** 相比于空质粒组, 转染 miR-630-mimic 后, MDA-MB-231 细胞中 Ki67、Sox4 的表达减少($P < 0.05$), P27 表达增加($P < 0.05$), MDA-MB-231 细胞的增殖减少($P < 0.05$); 荧光素酶试验结果显示, miR-630 能够降低 Sox4-3'-UTR 质粒的荧光素活性($P < 0.05$); 相比于 miR-630+ 空质粒组, 转染过表达 Sox4 质粒后, MDA-MB-231 细胞中 Ki67 表达增加($P < 0.05$), P27 表达减少($P < 0.05$), 细胞的增殖增加($P < 0.05$)。**结论** miR-630 可以通过下调 Sox4 从而抑制 MDA-MB-231 的增殖。

关键词: 三阴性乳腺癌; 微小 RNA630; Sox4; 增殖

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

miR-630 inhibits proliferation of triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cells by targeting Sox4*

Yan Shi¹, Yan Qin², Lei Song³, Yue-mian Liang⁴, Xiao-lei Wang¹, Gui-liang Han¹

(1. Department of Medical Oncology, 2. Central Laboratory, 3. Department of Traditional Chinese Medicine and Radiology, 4. Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of miR-630 on migration and invasion of triple-negative breast cancer cell line MDA-MB-231 cells and the mechanism. **Methods** miR-630 was transfected into MDA-MB-231 cells. MTT was employed to test the proliferation ability of MDA-MB-231 cells. Western blot was used to investigate the expressions of P27, P21 and Sox4 in MDA-MB-231 cells. Luciferase assay was used to confirm whether 3'-UTR of sex determining region Y-box 4 (Sox4-3'-UTR) was the target gene of miR-630. **Results** Compared with the control group, the Ki67 and Sox4 expressions and the proliferation activity of MDA-MB-231 cells were decreased, and the P27 expression was increased in the miR-630 group ($P < 0.05$). The Luciferase activity of the Sox4-3'-UTR plasmid was significantly suppressed by miR-630 ($P < 0.05$). Over-expression of Sox4 could reverse the effect of miR-630 on MDA-MB-231 cells. **Conclusions** miR-630 inhibits the proliferation of triple-negative breast cancer cells by targeting Sox4-3'-UTR.

Keywords: triple-negative breast cancer; miR-630; sex determining region Y-box 4; proliferation

收稿日期: 2016-10-11

* 基金项目: 河北大学附属医院青年科研基金(No: 2015Q014)

[通信作者] 秦岩, E-mail: qinyanhbsjz@sina.com; Tel: 15931251985

乳腺癌是威胁女性健康的常见恶性肿瘤,全球每年新诊断病例达 138 万,年死亡人数约 50 万。与其他亚型的乳腺癌比较,三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)分化程度低、组织学分级高,容易出现复发、转移,患者总生存期短,并且因雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)与人表皮生长因子受体 2(HER2)均低表达,导致该亚型患者无法从内分泌治疗及靶向治疗中获益,目前化疗为全身治疗的唯一手段。因而,探索三阴性乳腺癌发生发展的分子机制及寻求一种有效的抗三阴性乳腺癌细胞增殖的防治措施,对改善三阴性乳腺癌患者的预后具有重要的意义。

Sox4 基因(SRY related high-mobile group box4)属于 Sox 基因家族中的 C 亚族,其编码的蛋白质通过 HMG 盒(high-mobility group DNA binding domain)与 DNA 结合,从而调控靶基因的转录活化或抑制,与干细胞的分化密切相关^[1]。Sox4 已被证实参与多种肿瘤的发生发展,具有癌基因和抑癌基因双向调节功能^[2]。最近的研究显示,抑制 Sox4 的表达可以抑制食管癌细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞、宫颈癌细胞等的增殖和侵袭^[3-6]。P27 可以抑制细胞增殖,相反的, Ki67 可以促进细胞增殖,本研究通过检测乳腺癌细胞中 P27 和 Ki67 的表达情况来反映肿瘤细胞的增殖能力^[7]。

miRNA 是一类内源性的非编码 RNA,由 19~25 个左右核苷酸组成,通过与靶 mRNA 的 3'-UTR 碱基互补配对,从而抑制 mRNA 翻译或直接使其降解,导致靶基因的表达在转录后水平受到抑制,最终调控基因表达^[8]。miR-630 已被证实是一种抑癌 miRNAs,可调节多种与肿瘤生长、转移、侵袭有关的抑癌基因或蛋白,从而发挥抑制肿瘤进展的作用^[9-10],然而其对 TNBC 细胞的作用尚未有研究报道。

在本研究拟通过用 miR-630 干预离体培养的 TNBC 细胞,观察其对 TNBC 细胞增殖能力的影响。然后利用 Targetscan,通过搜索“hsa-mir-630”预测其潜在的靶点为 Sox4。考虑到 Sox4 在肿瘤细胞增殖侵袭中的重要作用,预测 miR-630 可能是通过靶向抑制 Sox4 的表达从而抑制 TNBC 细胞的增殖,并最终影响 TNBC 的进展。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

TNBC 细胞株 MDA-MB-231 购于上海拜力生

物公司;DMEM 培养液、胰蛋白酶(Sigma 公司);胎牛血清(Gibco 公司);限制性内切酶 BamH I、Xho I、T4 DNA 连接酶;RNA 提取试剂(Invitrogen 公司);TaKaRa 逆转录试剂盒(大连宝生物公司);SYBR Green 荧光染料试剂盒(Rcohe 公司);无内毒素质粒小、大提取试剂盒;兔或鼠抗人 COL1A₁、COL1A₅、MMP-2、MMP-9、Sox4、β-actin、GAPDH 多克隆抗体(ABCAM 公司);脂质体 2 000(上海英骏公司);DAPI(Rcohe 公司);MTT(Emresco 公司);辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔或者抗鼠二抗、FITC 标记的山羊抗兔 IgG(Jackson 公司);Western bolt 相关试剂(江苏碧云天生物技术研究所以)。

1.2 实验分组

在 miR-630mimic 转染 MDA-MB-231 细胞后,将细胞分为空白对照组、过表达 miR-630 组和空质粒组 3 组;用过表达 Sox4 的质粒转染 MDA-MB-231 细胞后,将细胞分为过表达 miR-630 组、过表达 miR-630+Sox4 组、过表达 miR-630+空质粒组。

1.3 MTT 法测 MDA-MB-231 细胞增殖

MDA-MB-231 细胞按上述分组加入 96 孔板,每组设 3 个复孔,2 个无细胞的空白孔。培养细胞 12、24 和 48 h。培养结束后,每孔加入 MTT 液 20 μl,37℃ 下继续孵育 4~6 h,弃培养液,每孔加入 150 μl DMSO,震荡 10 min,选择 492 nm 波长在酶标仪测定各孔 OD 值并记录。以时间为横轴,吸光值为纵轴绘制各组 MDA-MB-231 细胞生长曲线。

1.4 Western blot 检测蛋白表达量

提取组织或细胞中总蛋白,BCA 法定量蛋白,SDS-PAGE 胶每孔加入 30 μl 的样品,70 V 30 min 进行蛋白浓缩,100 V 2 h 进行蛋白电泳,并用孔径 0.45 μm 的 PVDF 膜 250 mA 90 min 进行转膜。转膜后常温下 TBST 洗膜 3 次、封闭 1 h 后,以 1:1 000 浓度加入兔(鼠)抗人 P21 一抗(或抗 Ki67、Sox4、β-actin、GAPDH 一抗),4℃ 孵育过夜,常温下 TBST 洗膜 3 次,辣根过氧化物酶标记羊抗兔(鼠)二抗孵育后 ECL 化学发光法检测。柯达胶片暗室显影,Quantity one 软件分析。

1.5 转染细胞株

过表达质粒的构建:miR-630mimic 由上海吉玛公司设计合成,miR-630-mimic 序列为,正向引物:5'-AGUAUUCUGUACCAGGGAAGGU-3',反向引物:3'-ACCUUCCCUGGUACAGAAUACU-5'^[11]。Sox4 过表达质粒由上海吉玛公司设计合成,通过 PubMed

查找 Sox4 基因的序列,引物根据 Genebank 中 Sox4 mRNA 序列设计引物。其正向引物:5'-CTTGACATG ATTAGCTGGCATGATT-3';反向引物:5'-CCTGTGC AATATGCCGTGTAGA-3'。Sox4 基因和质粒 DNA 连接后,筛选重组质粒,测序验证。

转染:将 MDA-MB-231 细胞系接种至 6 孔板,生长至 50%~70%密度时,以脂质体 2 000 分别转染 miR-630mimic 或 mimic- 对照;Sox4 过表达质粒或空质粒,各 100 pmol 24 h 后,提取总 RNA/蛋白后,PCR/Western blot 鉴定转染效率,进行后续试验。

1.6 荧光素酶试验

设计合成 Sox4-3'-UTR 的序列及突变序列,以 Sox4 质粒为载体,分别构建能够表达荧光素酶的包含 Sox4-3'-UTR 和 Sox4-3'-UTR 突变序列的质粒,然后将 MDA-MB-231 细胞系按每孔 1×10^5 个接种至 24 孔板,24 h 后以脂质体 2 000 共转染 200 ng 包含 Sox4-3'-UTR 或 Sox4-3'-UTR 突变序列的荧光素酶质粒和 80 ng 海肾荧光质粒以及 60 pmol miR-630-mimic 或对照,48 h 后用荧光检测仪检测荧光强度,海肾荧光作为内参照,每组试验重复 3 次。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组均数间比较采用单因素方差分析;多组均数间比较采用单因素方差分析,在方差分析有意义的基础上,再采用 LSD-*t* 检验法进行两两比较; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-630 对 MDA-MB-231 细胞增殖的影响

miR-630 mimic 转染 MDA-MB-231 细胞后,实

时荧光定量 PCR 检测结果发现 miR-630 组中 miR-630 的表达较空白对照组和空质粒组升高 ($P < 0.05$),见表 1、图 1A。miR-630-mimic 转染 MDA-MB-231 细胞后,相比于空白对照组和空质粒组,miR-630 组中 MDA-MB-231 的增殖减少 ($P < 0.05$),见表 2、图 1B。Western blot 检测发现,相比于空白对照组和空质粒组,miR-630 组 MDA-MB-231 细胞中抑制细胞增殖的 P27 表达增加 ($P < 0.05$),促进细胞增殖的 Ki67 表达减少 ($P < 0.05$),见表 2、图 1C。

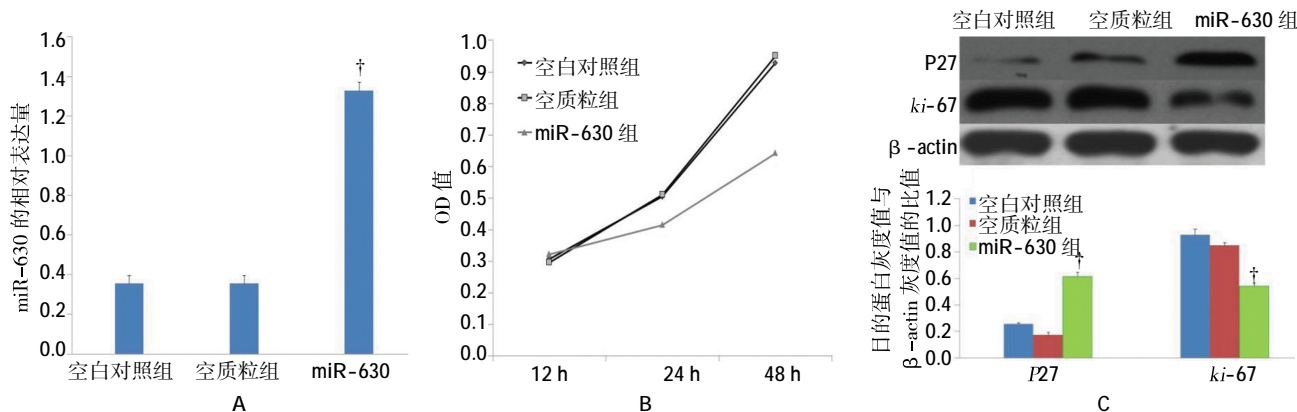
2.2 miR-630 通过识别 3'-UTR 抑制 Sox4 的表达

分别构建包含 Sox4-3'-UTR 和其突变序列的荧光素酶质粒(见图 2A),与 miR-630-mimic 或者空质粒对照共转 MDA-MB-231 细胞,培养 24 h 后,检测各组细胞荧光素酶活性。结果显示,miR-630-mimic+WT-Sox4-3'-UTR 组荧光素酶活性低于 Scramble 对照 +WT-Sox4-3'-UTR 组 ($P < 0.05$),见表 3、图 2B。Western blot 检测结果显示,相比于空白对照组和空质粒组,miR-630 组 MDA-MB-231 细胞中 Sox4 的表达降低 ($P < 0.05$),见表 1、图 2C。

表 1 各组 MDA-MB-231 细胞中 miR-630 和 P27、Ki67、Sox4 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-630	P27	Ki67	Sox4
空白对照组	0.39 \pm 0.07	0.24 \pm 0.03	0.96 \pm 0.05	1.87 \pm 0.23
空质粒组	0.42 \pm 0.06	0.21 \pm 0.03	0.87 \pm 0.07	1.94 \pm 0.17
miR-630 组	1.33 \pm 0.31	0.66 \pm 0.08	0.56 \pm 0.08 [†]	0.75 \pm 0.06
F 值	15.43	14.08	5.09	18.94
P 值	0.001	0.001	0.032	0.001
t 值 miR-630 组 vs 空质粒组	15.87	19.87	3.67	9.87
P 值 miR-630 组 vs 空质粒组	0.001	0.001	0.013	0.001

注:†与空质粒组比较, $P < 0.05$



†与空质粒组比较, $P < 0.05$;A:各组细胞中 miR-630 的相对表达情况;B:干预 12、24、48 h 后各组细胞的增殖情况;C:各组细胞中增殖相关蛋白的表达情况

图 1 MiR-630 抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖

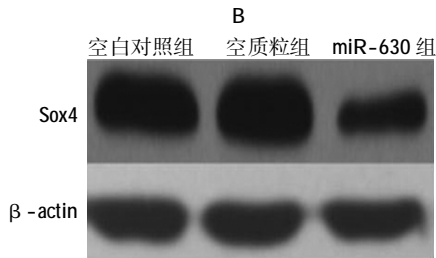
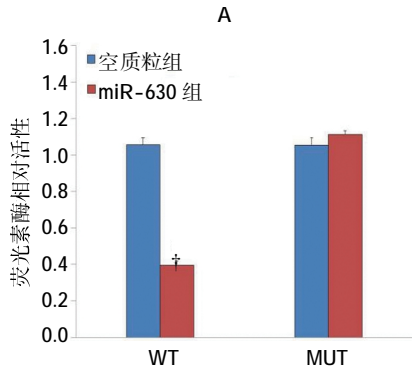
表 2 各组 MDA-MB-231 细胞不同时间点测得的吸光度 ($\bar{x} \pm s$)

组别	12 h	24 h	48 h
空白对照组	0.32 ± 0.03	0.52 ± 0.05	0.93 ± 0.09
空质粒组	0.34 ± 0.04	0.49 ± 0.04	0.96 ± 0.12
miR-630 组	0.30 ± 0.03	0.41 ± 0.04 [†]	0.60 ± 0.05 [†]
F 值	1.73	4.68	15.65
P 值	0.732	0.032	0.001
t 值 miR-630 组 vs 空质粒组		2.78	11.43
P 值 miR-630 组 vs 空质粒组		0.021	0.001

注:† 与空质粒组比较, $P < 0.05$

WT-KLF-4 3'UTR 5' GCAAACUGGCAUCGUCUUAUGU 3'
miR-630 3' ACCUUCUUCCUGGUACAGAAUACU 5'

MUT-KLF-4 3'UTR 5' GCAAACUGGCAUCGGCUUGUGU 3'



A: miR-630 序列与 Sox4 的结合位点; B: 各组荧光素酶活性情况; C: 各组细胞中 Sox4 的表达情况

图 2 miR-MDA-MB-231 通过识别 3'-UTR 抑制 Sox4 的表达

2.3 过表达 Sox4 可以逆转 miR-630 抑制 MDA-MB-231 细胞增殖的作用

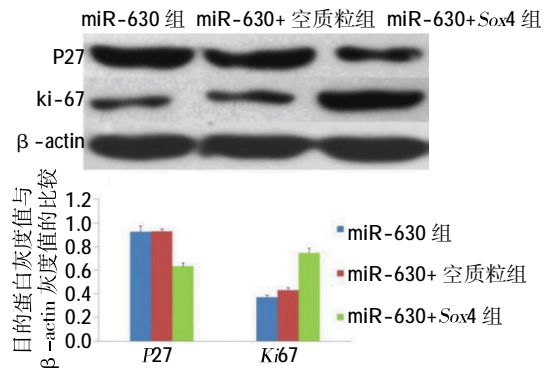
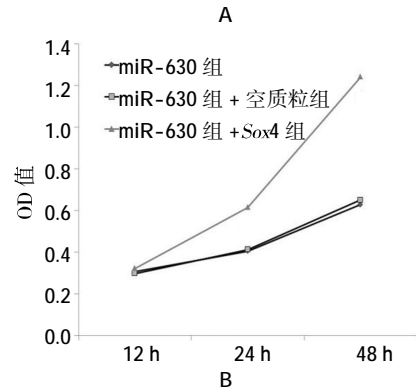
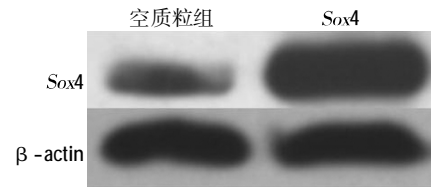
过表达 Sox4 的质粒转染 MDA-MB-231 细胞后, 相比于空质粒组, Sox4 组 MDA-MB-231 细胞中 Sox4 的表达增加 ($P < 0.05$), 见表 4、图 3A; 相比于 miR-630 组和 miR-630+ 空质粒组, miR-630+Sox4 组中 MDA-MB-231 的增殖增加 ($P < 0.05$), 见表 5、图 3B; Western blot 检测发现, 相比于 miR-630 组和 miR-630+ 空质粒组, miR-630+Sox4 组 MDA-MB-231 细胞中 P27 表达减少 ($P < 0.05$), Ki67 表达增加

($P < 0.05$), 见表 6、图 3C。

表 3 各组荧光素酶相对活性 ($\bar{x} \pm s$)

组别	荧光素酶活性
空质粒组	1.03 ± 0.05
miR-630 组	0.43 ± 0.02 [†]
F 值	25.78
P 值	0.001

注:† 与空质粒组比较, $P < 0.05$



† 与 miR-630+ 空质粒组比较, $P < 0.05$; A: 转染 Sox4 过表达质粒后, MDA-MB-231 中 Sox4 表达增强; B: 干预 12、24 和 48 h 后各组细胞的增殖情况; C: 各组细胞中增殖相关蛋白的表达情况

图 3 过表达 Sox4 增加 MDA-MB-231 细胞的增殖

表 4 各组 MDA-MB-231 细胞中 Sox4 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Sox4
空质粒组	0.51 ± 0.05
Sox4 组	1.86 ± 0.28 [†]
F 值	34.13
P 值	0.001

注:† 与空质粒组比较, $P < 0.05$

表 5 各组 MDA-MB-231 细胞不同时间点测得的吸光度 ($\bar{x} \pm s$)

组别	12 h	24 h	36 h
miR-630 组	0.31 ± 0.03	0.42 ± 0.04	0.61 ± 0.03
miR-630+ 空质粒组	0.32 ± 0.04	0.43 ± 0.04	0.61 ± 0.04
miR-630+Sox4 组	0.31 ± 0.03	0.16 ± 0.13 [†]	1.30 ± 0.35 [†]
F 值	2.71	5.18	22.74
P 值	0.432	0.027	0.001
F 值 (miR-630 组 vs 空质粒组)	-	2.91	11.09
P 值 (miR-630 组 vs 空质粒组)	-	0.031	0.001

注:† 与 miR-630+ 空质粒组比较, $P < 0.05$

表 6 各组 MDA-MB-231 细胞中 P27、Ki67 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	P27	Ki67
miR-630 组	0.94 ± 0.13	0.41 ± 0.08
miR-630+ 空质粒组	0.91 ± 0.12	0.46 ± 0.07
miR-630+Sox4 组	0.67 ± 0.07 [†]	0.71 ± 0.09 [†]
F 值	4.04	23.11
P 值	0.041	0.001
t 值 (miR-630 组 vs 空质粒组)	1.08	8.72
P 值 (miR-630 组 vs 空质粒组)	0.039	0.001

注:† 与 miR-630+ 空质粒组比较, $P < 0.05$

3 讨论

快速增殖、侵袭转移是恶性肿瘤的基本生物学特征, 不仅与肿瘤细胞的侵袭性增强、黏附能力下降有关, 还与肿瘤的血管生成、细胞外基质的降解及间质重构等密切相关。因此, 抑制肿瘤细胞增殖对临床治疗肿瘤有重要意义。

miRNAs 是一类进化上高度保守的非编码小分子单链 RNA, 越来越多的证据显示 miRNAs 参与了对肿瘤细胞增殖的调控。miR-630 是一种抑癌 miRNAs, 可调节多种与肿瘤生长、侵袭、转移调节有关的抑癌基因或蛋白, 从而调控多种肿瘤的发生发展^[10,12]。CHU 等^[13]通过检测 236 例未行放射治疗的胃癌患者胃癌组织和癌旁正常胃组织中 miR-630 的表达情况, 发现 miR-630 在胃癌组织中表达降低, 并进一步通过对这些病例的随访发现 miR-630 的表达与胃癌患者的预后相关。最近的研究又发现 miR-630 在结肠癌、肝癌的发展中具有重要作用^[14-15]。另外, SONG 等^[16]的研究发现 miR-630 可以通过靶向抑制 LMO3 从而参与调节肺癌细胞的增殖与恶化; FARHANA 等^[17]发现在胰腺癌细胞中, miR-630 可

以通过下调 IGF-1R, 诱导肿瘤细胞凋亡。与上述肿瘤领域的研究结果相符, 本研究通过用 miR-630-mimic 干预 MDA-MB-231 细胞, 发现 miR-630 可以抑制 Ki67 的表达 (Ki67 具有促进细胞增殖的作用), 增加 P27 的表达 (P27 具有抑制细胞增殖的作用), 同时 MTT 结果显示 miR-630 可以抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖。miR-630 抑制肿瘤细胞的增殖, 发挥其在 TBNC 发生发展中的调控作用。

Sox4 基因属于 SOX C 亚族, 主要表达于胚胎发育过程中的中枢神经系统、心脏和胸腺, 此外, Sox4 还在干细胞中高表达, 对干细胞的稳定具有重要作用。因此, Sox4 基因的突变、缺失或过表达不仅会引起先天性疾病的发生, 而且与肿瘤的发生发展密切相关。过去的研究结果显示, 在多种肿瘤组织中 Sox4 基因表达增加^[2,18]。之后 SHEN 和 WANG 等^[19-20]的研究都发现 Sox 基因的表达与肿瘤患者预后相关, Sox4 可以作为肿瘤治理的一个靶向位点。此外, 还有研究发现 miR-211 可以通过靶向抑制 Sox4 的表达从而抑制胃癌细胞的增殖和迁移^[21]; 与此同时, JIN 等^[22]的研究结果也显示 miR-388 可以通过下调 Sox4 的表达, 抑制乳腺癌细胞的增殖。本研究通过用 miR-630-mimic 干预 MDA-MB-231 细胞, 发现肿瘤细胞中 Sox4 的表达减少。之后通过荧光素酶素试验发现 miR-630 可以与 Sox4 的 3'-UTR 靶向结合, 从而减少 Sox4 的表达。鉴于 Sox4 在肿瘤细胞侵袭中的重要性, 课题组进一步用 Sox4 过表达质粒转染 MDA-MB-231 细胞, 发现 Sox4 过表达质粒的转染可以逆转 miR-630 抑制 MDA-MB-231 侵袭的作用, 最终证实 miR-630 是通过下调 Sox4 的表达, 从而发挥抑制 MDA-MB-231 细胞侵袭的作用。

本实验通过 miR-630mimic 干预 MDA-MB-231 细胞, 发现 miR-630 可以抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖。并进一步通过荧光素酶和转染过表达 Sox4 质粒的方法证明其机制是通过靶向抑制 Sox4 的表达, 为 TBNC 的治疗提供新的思路。

参 考 文 献:

- [1] FORONDA M, MORGADO-PALACIN L, GOMEZ-LOPEZ G, et al. Profiling of Sox4-dependent transcriptome in skin links tumour suppression and adult stem cell activation[J]. Genom Data, 2015, 6(C): 21-24.
- [2] YOON T M, KIM S A, CHO W S, et al. Sox4 expression is associated with treatment failure and chemoradioresistance in oral

- squamous cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 888.
- [3] LI Y, ZU L, WANG Y, et al. miR-132 inhibits lung cancer cell migration and invasion by targeting *Sox4*[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(9): 1563-1569.
- [4] LI S, QIN X, LI Y, et al. MiR-133a suppresses the migration and invasion of esophageal cancer cells by targeting the EMT regulator *Sox4*[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(8): 1390-1403.
- [5] HANIEH H. Aryl hydrocarbon receptor-microRNA-212/132 axis in human breast cancer suppresses metastasis by targeting *Sox4*[J]. Mol Cancer, 2015, 14(1): 1-13.
- [6] SUN R, JIANG B, QI H, et al. *Sox4* contributes to the progression of cervical cancer and the resistance to the chemotherapeutic drug through ABCG2[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(11): e1990.
- [7] NOUREDDINE H, GARY-BOBO G, ALIFANO M, et al. Pulmonary artery smooth muscle cell senescence is a pathogenic mechanism for pulmonary hypertension in chronic lung disease [J]. Circulation Research, 2011, 109(5): 543.
- [8] IWAKAWA H O, TOMARI Y. The Functions of MicroRNAs: mRNA decay and translational repression[J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(11): 651-665.
- [9] CORCORAN C, RANI S, BRESLIN S, et al. miR-630 targets IGF1R to regulate response to HER-targeting drugs and overall cancer cell progression in HER2 over-expressing breast cancer[J]. Mol Cancer, 2014(13): 71.
- [10] CHU D, ZHENG J, LI J, et al. MicroRNA-630 is a prognostic marker for patients with colorectal cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(10): 9787-9792.
- [11] ZHOU C X, WANG C L, YU A L, et al. MiR-630 suppresses breast cancer progression by targeting metadherin[J]. Oncotarget, 2016, 7(2): 1288-1299.
- [12] CAO J X, LU Y, QI J J, et al. MiR-630 inhibits proliferation by targeting CDC7 kinase, but maintains the apoptotic balance by targeting multiple modulators in human lung cancer A549 cells[J]. Cell Death Dis, 2014, 5(9): e1426.
- [13] CHU D, ZHAO Z, LI Y, et al. Increased microRNA-630 expression in gastric cancer is associated with poor overall survival[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90526.
- [14] ZHANG Y, YU J, LIU H, et al. Novel Epigenetic CREB-miR-630 Signaling Axis Regulates Radiosensitivity in Colorectal Cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0133870.
- [15] ZHANG J W, LI Y, ZENG X C, et al. miR-630 overexpression in hepatocellular carcinoma tissues is positively correlated with alpha-fetoprotein[J]. Med Sci Monit, 2015(21): 667-673.
- [16] SONG Y F, HONG J F, LIU D L, et al. MiR-630 targets LMO3 to regulate cell growth and metastasis in lung cancer[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(7): 1271-1279.
- [17] FARHANA L, DAWSON M I, MURSHED F, et al. Upregulation of miR-150* and miR-630 induces apoptosis in pancreatic cancer cells by targeting IGF-1R [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e61015.
- [18] BILIR B, OSUNKOYA A O, WILES W G T, et al. *Sox4* is essential for prostate tumorigenesis initiated by PTEN ablation[J]. Cancer Res, 2015.
- [19] SHEN H, BLIJLEEVENS M, YANG N, et al. *Sox4* expression confers bladder cancer stem cell properties and predicts for poor patient outcome[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(12): 1363-1375.
- [20] WANG B, LI Y, TAN F, et al. Increased expression of *Sox4* is associated with colorectal cancer progression [J]. Tumour Biol, 2016, 37(7): 1-7.
- [21] WANG C Y, HUA L, SUN J, et al. MiR-211 inhibits cell proliferation and invasion of gastric cancer by down-regulating SOX4[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(11): 14013-14020.
- [22] JIN Y, ZHAO M, XIE Q, et al. MicroRNA-338-3p functions as tumor suppressor in breast cancer by targeting *Sox4*[J]. Int J Oncol, 2015, 47(4): 1594-1602.

(张西倩 编辑)