

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.13.011
文章编号: 1005-8982 (2021) 13-0059-06

肿瘤研究与临床专题·论著

MicroRNA-133表达对人胆管癌细胞QBC939 迁移和侵袭的影响*

荣翔, 刘小方

(青岛大学附属烟台毓璜顶医院 肝胆胰脾外科, 山东 烟台 264000)

摘要: 目的 探讨MicroRNA-133(miR-133)表达对人胆管癌细胞QBC939迁移、侵袭的影响, 探寻其中可能存在的分子机制。**方法** 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测人胆管癌细胞QBC939 miR-133各亚型的表达, 选择适合的亚型进行实验。将人胆管癌细胞QBC939分为3组: 干扰组(转染miR-133a-5p抑制物), 阴性对照组(转染miR-133a-5p模拟物)及空白对照组, qRT-PCR检测3组miR-133a-5p mRNA相对表达量; Transwell实验检测各组人胆管癌细胞迁移和侵袭的能力; Western blotting检测3组人胆管癌细胞中LASP-1蛋白家族成员(LIM、SH3-1蛋白)的相对表达量。**结果** miR-133的3种亚型中, miR-133a-5p mRNA相对表达量最高($P < 0.05$)。干扰组人胆管癌细胞的miR-133a-5p mRNA相对表达量(0.70 ± 0.08)低于阴性对照组及空白对照组($P < 0.05$)。与阴性对照组及空白对照组比较, 干扰组细胞迁移数(72.0 ± 11.0)和侵袭数(20.0 ± 3.0)明显减少($P < 0.05$)。与阴性对照组及空白对照组比较, 干扰组人胆管癌细胞的LIM蛋白相对表达量最高, SH3-1蛋白相对表达量最低($P < 0.05$)。**结论** miR-133a-5p能调控LIM蛋白、SH3-1蛋白的表达。miR-133a-5p低表达能抑制人胆管癌细胞QBC939的迁移和侵袭, 这可能是通过miR-133a-5p对LASP-1蛋白表达的调控实现的。miR-133a-5p有望成为胆管癌靶向治疗的新靶点。

关键词: 胆管癌; MicroRNA-133; LASP-1蛋白; 迁移; 侵袭

中图分类号: R735.8

文献标识码: A

Effect of microRNA-133 on migration and invasion of cholangiocarcinoma cells*

Xiang Rong, Xiao-fang Liu

(Department of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital,
Qingdao University Medical College, Yantai, Shandong, 264000, China)

Abstract: Objective To study the expression of MicroRNA-133 (miR-133) in QBC939 cholangiocarcinoma cells, to analyze the role of miR-133 in the migration and invasion of cholangiocarcinoma cells, and to explore the possible molecular mechanisms. **Methods** RT-PCR (real-time PCR) was used to analyze the expression of each subtype of miR-133 in QBC939 cholangiocarcinoma cells in order to select the appropriate subtype for functional experiments. QBC939 cells were divided into three groups: interference group (transfection with miR-133a-5p inhibitor), negative control group (transfection with miR-133a-5p mimic), and blank control group. RT-PCR was used to measure the expression of miR-133a-5p in each group; Transwell assay was used to analyze the migration and invasion of cholangiocarcinoma cells in each group; Western blotting was used to detect the expression of LASP-1 protein family members (LIM, SH3-1 protein) in each group. **Results** In the three subtypes of miR-133, the

收稿日期: 2021-01-14

* 基金项目: 北京医卫健康公益基金会医学科学研究基金资助项目(No.: B17134)

[通信作者] 刘小方, E-mail: liu634@263.net; Tel: 13583558406

relative expression of miR-133a-5p was highest ($P < 0.05$). The relative expression of miR-133a-5p in the interference group was (0.70 ± 0.08) , which was lower than that in the negative control group and blank control group ($P < 0.05$). Compared with the negative and blank control groups, the number of cell migration (72.0 ± 11.0) and invasion (20.0 ± 3.0) in the interference group was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the negative and blank control groups, the interference group exhibited higher expression level of LIM protein and lower expression level of SH3-1 protein ($P < 0.05$). **Conclusion** MiR-133a-5p can regulate the expression of LASP-1 protein (LIM protein, SH3-1 protein) in QBC939 cholangiocarcinoma cells. The low expression of miR-133a-5p can inhibit the migration and invasion of QBC939 cells, which may be achieved through the regulation of LASP-1 protein by miR-133a-5p. MiR-133a-5p is expected to become a new target for targeted therapy of cholangiocarcinoma.

Keywords: cholangiocarcinoma; microRNA-133; Lasp-1 protein; migration; invasion

胆管癌是近年发病率、病死率增长较快的消化系统恶性肿瘤之一，起病初期症状轻容易被忽视，多数患者在疾病进展至中晚期时才会出现黄疸、尿色深及大便颜色变浅等明显的临床症状，但此时往往已失去手术根治的机会，预后不佳。分子靶向治疗特异性强、副作用少，是近来肿瘤治疗研究的热点，但目前胆管癌的分子靶向治疗技术并不成熟，需要更深入地研究探寻胆管癌发生及进展的分子机制。

作为RNA家族中的一员，microRNA (miRNA) 只含有约22个核苷酸，却广泛参与各项生命活动，其中的microRNA-133 (miR-133)更是被证实在胃癌、肺腺癌中异常表达，并影响肿瘤的发生、发展及恶性程度^[1-2]。笔者通过miRCancer数据库筛选发现，miR-133可能与胆管癌的进展有关，使用miRBase数据库进一步筛选发现，肌动蛋白骨架蛋白(LIM and SH3 protein 1, LASP-1)或许是miR-133的下游靶蛋白，包含LIM及SH3-1 2个成员，其作用非常广泛，包括和肌动蛋白丝结合来调节细胞的骨架结构、控制信号的转导、影响细胞的运动^[3]，以及促进肿瘤细胞的恶性进展等^[4-5]。已有研究证实LASP-1蛋白参与胆管癌细胞迁移及侵袭的调控^[6]，但miR-133是否在胆管癌细胞中异常表达并影响胆管癌细胞的恶性行为，以及miR-133能否调控LASP-1蛋白的表达鲜有报道。

本实验通过抑制人胆管癌细胞QBC939中miR-133的表达，观察胆管癌细胞LASP-1蛋白的表达及胆管癌细胞迁移、侵袭行为的变化，分析miR-133与LASP-1蛋白的关系及miR-133对胆管癌细胞迁移、侵袭的影响，验证miR-133能否调控胆管癌细胞的迁移及侵袭，并探寻其中可能存在的

机制，为以miR-133为靶点的抗胆管癌侵袭和转移治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

人胆管癌细胞QBC939(上海吉凯基因公司)，胎牛血清、高糖DMEM培养液(美国Corning公司)，M-MLV试剂盒(美国Promega公司)，PCR引物(武汉擎科创新生物科技有限公司)，Lipofectamine™ 2000转染试剂盒(美国赛默飞世尔公司)，基质胶Matrigel(美国BD公司)，Trizol试剂盒(上海普飞生物科技有限公司)，miR-133抑制物、miRNA模拟物(广州锐博生物科技有限公司)。

1.2 仪器与设备

转移电泳槽(JY-ZY5, 北京君意东方电泳设备有限公司)，实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)仪(美国ABI公司)，半干转印系统转印槽1703940(美国伯乐公司)，暗室红灯、X射线胶片(美国柯达公司)，化学发光检测系统(美国Pierce生物技术公司)，TS-1水平摇床(海门市其林贝尔仪器制造有限公司)，PVDF膜(美国密理博Millipore公司)，5600F扫描仪(日本佳能公司)，Transwell实验小室(美国Costar公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养 将人胆管癌细胞QBC939接种于DMEM高糖培养基，于37℃、饱和湿度、二氧化碳体积分数5%条件下培养(后续的细胞培养均在该条件下)。收集对数生长期细胞继续实验。

1.3.2 qRT-PCR检测miR-133a-5p、miR-133a-3p、miR-133b mRNA相对表达量 使用Primer 5.0设计引物(见表1)。提取RNA：将1 ml的Trizol Reagent

与 100 mg 培养细胞混合研磨离心, 取上清液、250 μl 三氯甲烷及 80% 的异丙醇混合, 12 000 r/min 离心 10 min, 得到白色沉淀为目标 RNA。75% 乙醇洗涤, 弃液体, 溶解后用超微量分光光度计检测吸光度值, 调整浓度为 200 ng/ μl 。逆转录得 cDNA: 加入 miRNA 逆转录引物, 加入 4 μl 5 \times RT buffer, 2 μl 10 mmol dNTPs, 1 μl RNase inhibitor (40 u/ μl) 和 1 μl M-MLV-RTase (200 u/ μl), 冰浴。PCR 仪 80 $^{\circ}\text{C}$ 灭活逆转录酶, 得到 cDNA。qRT-PCR 扩增: 2 \times qPCR Mix, 基因引物, cDNA 逆转录产物, ddH₂O 组成反应体系, 加入实时定量反应光学孔板 (96 孔板), qRT-PCR 扩增, 反应条件: 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 10 min, 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 15 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 60 s, 循环 40 次。检测 miR-133 3 种亚型 (miR-133a-5p、miR-133a-3p、miR-133b) 的表达, U6 为内参基因。采用 2^{- $\Delta\Delta\text{Ct}$} 法计算 mRNA 相对表达量。样本重复检测 3 次, 选择表达最高的亚型继续实验。

表 1 引物序列

基因	序列	引物长度/bp
miR-133a-5p	正向: 5'-GGCAGCTGGTAAAATGGAA-3'	73
	反向: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGTAT-3'	73
miR-133a-3p	正向: 5'-AGCTTTGGTCCCCTTCAAC-3'	72
	反向: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGTAT-3'	72
miR-133b	正向: 5'-GGTTTGGTCCCCTTCAAC-3'	72
	反向: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGTAT-3'	72
U6	正向: 5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3'	94
	反向: 5'-AACGCTTCACGAATTTGCCT-3'	94

1.3.3 实验分组及转染 DMEM 培养基中的细胞传代培养, 选择细胞融合度达到 80% 的 QBC939 细胞接种于 24 孔细胞培养板, 按 LipofectamineTM 2000 说明书操作, 将 QBC939 细胞转染并分组。①干扰组: 每孔加入 100 nmol 的 miR-133a-5p 抑制物 (anti-miR-133a-5p); ②阴性对照组: 每孔加入 50 nmol 的 miR-133a-5p 模拟物; ③空白对照组: 自然生长。于前文所述的条件下继续培养 24 h。各处理因素的使用剂量均以转染物说明书为依据。

1.3.4 qRT-PCR 检测 3 组细胞 miR-133a-5p mRNA 相对表达量 收集 3 组细胞, qRT-PCR 仪检测 3 组细

胞 miR-133a-5p mRNA 相对表达量, U6 为内参基因。检测结果采用 2^{- $\Delta\Delta\text{Ct}$} 法计算 mRNA 相对表达量, 实验重复 3 次。

1.3.5 Transwell 细胞迁移实验 使用无血清的 DMEM 培养基 (内含 FBS), 加入被胰酶处理过的分组细胞, 制成细胞重悬液。Transwell 小室的上室及下室内分别加入细胞重悬液 200 μl 和 DMEM 高糖培养液 600 μl , 每组设置 3 个复孔。培养 72 h, 小室使用 PBS 缓冲液清洗, 95% 酒精固定, 0.1% 结晶紫染色, 冲水, 晾干。20 倍光镜下, 统计 5 个随机视野内各组的细胞迁移数量。实验重复 3 次。

1.3.6 Transwell 细胞侵袭实验 接种前预处理小室: 取混合稀释胶 (DMEM 培养基与 Matrigel 胶按 9:1 的比例混合), 加入 4 $^{\circ}\text{C}$ 预冷后 Transwell 小室底部膜的上室面。小室的上室及下室内分别加入细胞重悬液 200 μl , DMEM 高糖培养液 (含 30% FBS) 600 μl , 每组设置 3 个复孔。培养 72 h, 小室使用 PBS 缓冲液清洗后去胶, 95% 酒精固定, 0.1% 结晶紫染色, 冲水, 晾干。20 倍光镜下, 统计 5 个随机视野内各组的细胞侵袭数量。实验重复 3 次。

1.3.7 Western blotting 检测 LIM 及 SH3-1 蛋白的相对表达量 细胞冰浴裂解 30 min。LIM 及 SH3-1 蛋白经 SDS-PAGE 电泳移至 PVDF 膜。丽春红染色, PBS 冲洗。一抗 (1:500) 及 HRP 酶标二抗 (1:1 000) 在室温下孵育 1 h。混合发光底物 5 min 后, 将 PVDF 膜覆于保鲜膜下, 暗箱中显影曝光。Image J 软件分析灰度值, GAPDH 为内参。实验重复 3 次。

1.4 统计学方法

数据分析采用 GraphPad Prism 6.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用方差分析, 两两比较用 Tukey 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-133 3 种亚型 mRNA 相对表达量的比较

miR-133a-5p mRNA 相对表达量为 (1.07 \pm 0.06), miR-133a-3p mRNA 相对表达量为 (0.97 \pm 0.11), miR-133b mRNA 相对表达量为 (0.73 \pm 0.07), 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 9.622$, $P = 0.013$); miR-133a-5p mRNA 相对表达量最高, 见图 1。选择 miR-133a-5p 继续实验。

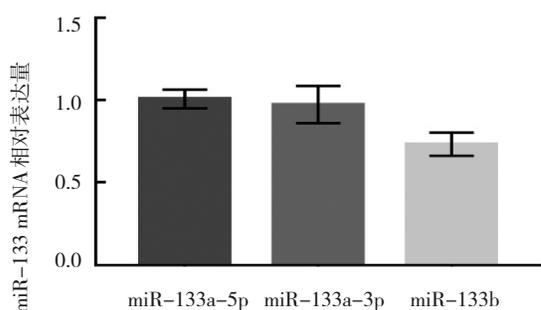


图1 miR-133 3种亚型mRNA相对表达量比较

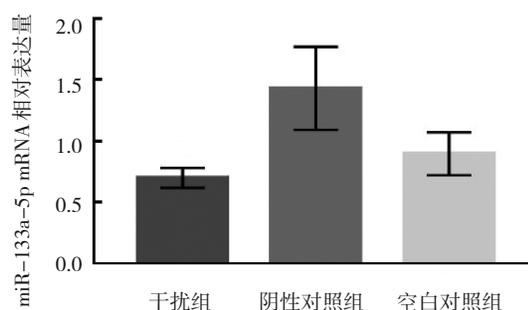


图2 3组miR-133a-5p mRNA相对表达量比较

2.2 3组miR-133a-5p mRNA相对表达量的比较

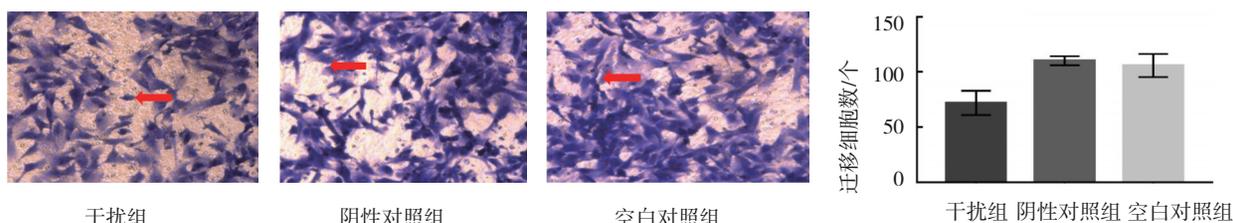
3组miR-133a-5p mRNA相对表达量分别为：干扰组(0.70±0.08)、阴性对照组(1.43±0.34)、空白对照组(0.90±0.17)，经方差分析，差异有统计学意义($F=8.459, P=0.018$)；干扰组miR-133a-5p mRNA相对表达量最低。见图2。

2.3 不同处理因素对人胆管癌细胞QBC939迁移、侵袭的影响

2.3.1 3组细胞迁移数量的比较

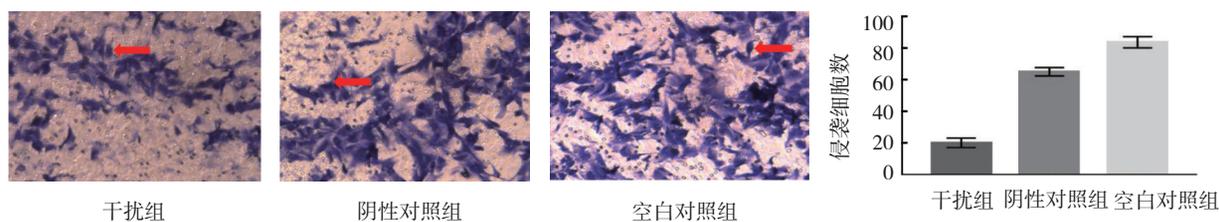
量分别为：干扰组(72.0±11.0)个，阴性对照组(110.3±4.2)个，空白对照组(106.0±10.4)个，经方差分析，差异有统计学意义($F=16.040, P=0.004$)；干扰组人胆管癌细胞QBC939的迁移数量最少。见图3。

2.3.2 3组细胞侵袭数量的比较 3组细胞侵袭数量分别为：干扰组(20.0±3.0)个，阴性对照组(65.0±2.6)个，空白对照组(83.7±3.5)个，经方差分析，差异有统计学意义($F=340.200, P=0.000$)；干扰组人胆管癌细胞QBC939的侵袭数量最少。见图4。



箭头标注的细胞为迁移细胞,分别计数视野内各组迁移细胞的总数。

图3 3组Transwell迁移实验结晶紫染色图(×20)



箭头标注的细胞为侵袭细胞,分别计数视野内各组侵袭细胞的总数。

图4 3组Transwell侵袭实验结晶紫染色图(×20)

2.4 不同处理因素对人胆管癌细胞QBC939 LIM及SH3-1蛋白表达的影响

2.4.1 3组LIM蛋白相对表达量的比较 3组LIM蛋白相对表达量分别为：干扰组(0.85±0.02)，阴性对照组(0.30±0.06)，空白对照组(0.28±0.05)，经方差分析，差异有统计学意义($F=137.000, P=0.000$)；干扰组人胆管癌细胞QBC939

LIM蛋白相对表达量最多。见图5、6。

2.4.2 3组SH3-1蛋白相对表达量的比较 3组SH3-1蛋白相对表达量分别为：干扰组(0.71±0.01)，阴性对照组(0.98±0.03)，空白对照组(0.99±0.01)，经方差分析，差异有统计学意义($F=263.200, P=0.000$)；干扰组人胆管癌细胞QBC939 SH3-1蛋白相对表达量最少。见图5、7。

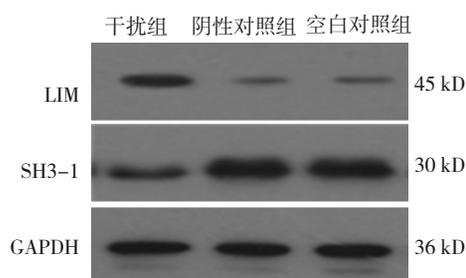


图5 3组胆管癌细胞中LIM、SH3-1蛋白的表达

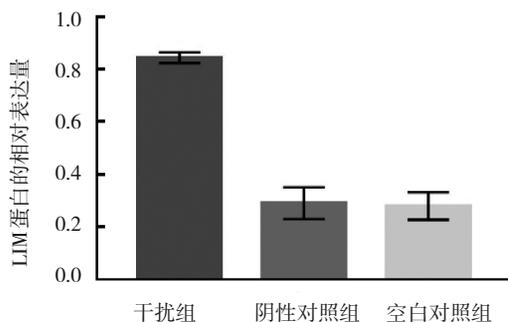


图6 3组LIM蛋白的相对表达量比较

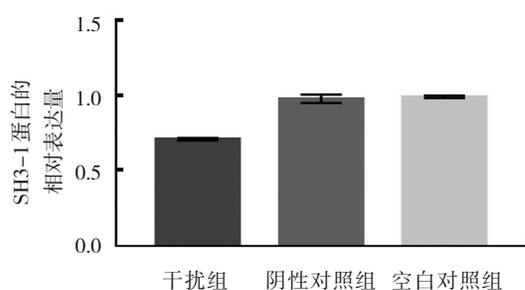


图7 3组SH3-1蛋白的相对表达量比较

3 讨论

伴随着老年人口在社会总人口中的占比提升, 癌症的发病率也越来越高。胆管癌作为一种恶性程度较高的消化系统肿瘤, 其早期诊断和有效治疗方案一直是临床工作中的难题。因此, 需要更深入地了解胆管癌的发病机制, 从根本上改变胆管癌患者的预后。

miRNA 能作用于 mRNA, 通过抑制翻译和促进降解, 降低 DNA 转录后的表达水平^[7]。这一作用存在于多种肿瘤细胞中, 例如在非小细胞肺癌中, miR-7-5p 可以靶向调控下游 p53 基因, 使其对应的 mRNA 翻译更加活跃, 从而抑制非小细胞肺癌的增殖和侵袭^[8]。一些 miRNA 能反映癌症的进展及患者的预后, 如 miR-363、miR-127-3p、miR-224 分别在肝癌、食管鳞癌及胆管癌细胞中表达失衡, 且

失衡的程度与疾病的进展呈正相关, 对患者的生存评估具有一定的指导意义^[9-11]。目前的研究发现, miR-133 在多种癌症进展中发挥抑癌基因的作用, 如 miR-133 可直接靶向负调控 *YES1* 原癌基因的表达, 抑制乳腺癌细胞的增殖和集落形成^[12]。miR-133 在胃癌、肺癌及结直肠癌中也表现出同样的能力, 其表达水平与癌症进展呈负相关^[13-15]。而笔者使用 miRCancer 信息库筛选后, 发现 miR-133 与胆管癌的进展也可能存在关联, 因此选择 miR-133 作为本实验的研究对象。首先通过 qRT-PCR 检测发现, miR-133 的 3 种亚型在人胆管癌细胞 QBC939 中的表达的确存在差异, miR-133a-5p 的表达最高, 故选择 miR-133a-5p 进行后续的干扰实验。通过细胞转染分组培养, qRT-PCR 检测发现干扰组人胆管癌细胞 QBC939 的 miR-133a-5p 表达明显下降, 说明转染 miR-133a-5p 抑制剂有效减少人胆管癌细胞 QBC939 miR-133a-5p 的表达。在 Transwell 实验中, 笔者观察到干扰组胆管癌细胞的迁移、侵袭数量均低于空白对照组及阴性对照组, 提示 miR-133a-5p 的低表达可使人胆管癌细胞的迁移、侵袭能力降低, 推断 miR-133a-5p 在胆管癌细胞中很有可能发挥类似癌基因的作用, 使胆管癌的恶性程度加重。

通过 miRBase 信息库的筛选, 笔者发现 *LASP-1* 可能是 miR-133a-5p 的下游靶蛋白, miR-133a-5p 很有可能调控 *LASP-1* 蛋白的表达。*LASP-1* 基因位于人 7 号染色体长臂 17 区到 21 区^[16], 其表达产物 *LASP-1* 蛋白有 LIM 及 SH3-1 2 个家族成员, 在维持细胞形态及调节细胞运动过程中发挥着重要的作用。*LASP-1* 蛋白可以通过诱导细胞分裂周期的停滞, 影响细胞的增殖、分化能力^[17]。*LASP-1* 蛋白的过表达能显著强化肿瘤细胞的攻击性, 如在结直肠癌细胞中, *LASP-1* 蛋白可通过上调基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达, 在延缓肿瘤细胞凋亡的同时加速肿瘤细胞的增殖与转移^[18]。本研究结果发现, 干扰组人胆管癌细胞的 *LASP-1* 蛋白表达发生变化: 与阴性对照组和空白对照组比较, 干扰组人胆管癌细胞的 SH3-1 蛋白相对表达量降低, LIM 蛋白相对表达量增加, 提示 miR-133a-5p 可调控 *LASP-1* 蛋白的表达, 敲减 miR-133a-5p 能使人胆管癌细胞的 SH3-1 蛋白表达下调、LIM 蛋白表达上调。ZHANG 等^[6]证实 *LASP-1* 蛋白具有调控胆管癌

细胞增殖、迁移及侵袭的能力，其机制与破坏 Bcl-2 蛋白家族平衡^[19]及加速上皮-间质转化(EMT)^[20]有关。而 LASP-1 蛋白家族中的 SH3-1 蛋白有加速细胞运动及侵袭的能力^[21]，当 SH3-1 蛋白表达减少时，细胞的运动及侵袭将会受到抑制，这与本研究结果中干扰组人胆管癌细胞的低 SH3-1 表达及迁移、侵袭减弱一致。因此，笔者推测 miR-133a-5p 对人胆管癌细胞迁移、侵袭的影响可能是通过 miR-133a-5p 对 LASP-1 蛋白表达的调控实现的。但目前尚不明确这一过程的具体信号通路，需要未来实验更深入的研究。

综上所述，miR-133a-5p 可调控人胆管癌细胞 QBC939 LASP-1 蛋白的表达，敲减 miR-133a-5p 能使胆管癌细胞的 SH3-1 蛋白表达下调、LIM 蛋白表达上调；miR-133a-5p 的低表达能抑制人胆管癌细胞 QBC939 的迁移和侵袭，这可能与 miR-133a-5p 调控 LASP-1 蛋白的表达有关。miR-133a-5p 可能通过调控 LASP-1 蛋白的表达进而影响人胆管癌细胞的恶性行为，这为以 miR-133a-5p 为新型分子靶点的抗胆管癌迁移、侵袭治疗提供了广阔的前景，也为胆管癌的早期诊断提供了新的思路。

参 考 文 献：

- [1] ZIASARABI P, SORAYAYI S, HESARI A R, et al. Circulating microRNA-133, microRNA-17 and microRNA-25 in serum and its potential diagnostic value in gastric cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 12376-12381.
- [2] WEI G, XU Y, PENG T, et al. miR-133 involves in lung adenocarcinoma cell metastasis by targeting FLOT2[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(2): 224-230.
- [3] GRUNEWALD T G, BUTT E. The LIM and SH3 domain protein family: Structural proteins or signal transducers or both[J]. *Mol Cancer*, 2008, 7(1): 1-12.
- [4] CHEN W, SONG J, BIAN H, et al. The functions and targets of miR-212 as a potential biomarker of cancer diagnosis and therapy[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(4): 2392-2401.
- [5] BAUTISTA-SÁNCHEZ D, ARRIAGA-CANON C, PEDROZA-TORRES A, et al. The Promising Role of miR-21 as a Cancer Biomarker and Its Importance in RNA-Based Therapeutics[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 409-420.
- [6] ZHANG H C, LI Z Z. Upregulated Lasp-1 correlates with a malignant phenotype and its potential therapeutic role in human cholangiocarcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 8305-8315.
- [7] CORREIA de SOUSA M, GJORGJIEVA M, DOLICKA D, et al. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6249.
- [8] 田丹, 李新, 尚学琴, 等. MicroRNA-7-5p 调控 p53 表达对非小细胞肺癌增殖及侵袭能力的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(22): 12-17.
- [9] 杨健, 杨超, 李剑辉. 肝癌患者血清 microRNA-363 水平在诊断和病情评估中的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(6): 47-51.
- [10] 符佳, 汪砥, 江金琼, 等. 食管鳞状细胞癌患者 microRNA-127-3p 的表达水平及临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(20): 28-33.
- [11] 王小磊, 刘小方. MicroRNA-224 在胆管癌患者中的表达及其临床病理学意义[J]. *亚洲肿瘤科病例研究*, 2018, 7(2): 9-15.
- [12] ZHANG G C, WANG J L, ZHENG R L, et al. MiR-133 targets YES1 and inhibits the growth of triple-negative breast cancer cells[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820927011. doi: 10.1177/1533033820927011.
- [13] 李伟, 潘静, 陈曦. 胃癌组织 miR-181、miR-133a 表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2020, 60(1): 25-29.
- [14] LIU S, CHEN J, ZHANG T, et al. MicroRNA-133 inhibits the growth and metastasis of the human lung cancer cells by targeting epidermal growth factor receptor[J]. *J BUON*, 2019, 24(3): 929-935.
- [15] 刘亚彬, 孔德贤, 李秉慧. 微小 RNA-133b 靶向基质金属蛋白酶-9 抑制结直肠癌细胞增殖[J]. *中华实验外科*, 2019, 36(2): 212-214.
- [16] TOMASETTO C, MOOG-LUTZ C, RÉGNIER C H, et al. Lasp-1 (MLN 50) defines a new LIM protein subfamily characterized by the association of LIM and SH3 domains[J]. *FEBS Lett*, 1995, 373(3): 245-249.
- [17] ZHAO H P, LIU B, LI J. LIM and SH3 protein 1 knockdown suppresses proliferation and metastasis of colorectal carcinoma cells via inhibition of the mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6839-6844.
- [18] 薛松, 张磊, 单长凤, 等. 结直肠癌组织 Lasp-1、MMP-9 表达变化及其与患者临床病理参数的关系[J]. *山东医药*, 2018, 58(8): 76-78.
- [19] DELBRIDGE A R, STRASSER A. The BCL-2 protein family, BH3-mimetics and cancer therapy[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(7): 1071-1080.
- [20] SCHEEL C, EATON EN, LI S H, et al. Paracrine and autocrine signals induce and maintain mesenchymal and stem cell states in the breast[J]. *Cell*, 2011, 145(6): 926-940.
- [21] RACHLIN A S, OTEY C A. Identification of palladin isoforms and characterization of an isoform-specific interaction between Lasp-1 and paladin[J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(6): 995-1004.

(张蕾 编辑)

本文引用格式：荣翔, 刘小方. MicroRNA-133 表达对人胆管癌细胞 QBC939 迁移和侵袭的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(13): 59-64.

Cite this article as: RONG X, LIU X F. Effect of microRNA-133 on the migration and invasion of cholangiocarcinoma cells[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(13): 59-64.