

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.21.001

文章编号: 1005-8982 (2022) 21-0001-07

子宫和子宫颈肿瘤专题·论著

## MicroRNA-137通过Wnt信号通路对宫颈癌细胞增殖、凋亡及裸鼠移植瘤的作用研究\*

高森, 刘莉, 关阿娜, 王俊霞

(内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院 妇产科, 内蒙古 包头 014030)

**摘要:** **目的** 探究microRNA-137(miR-137)通过Wnt信号通路对人宫颈癌细胞HeLa的增殖与凋亡, 以及对裸鼠移植瘤的作用。**方法** 将人宫颈癌细胞HeLa分别转染miR-137-mimic质粒(miR-137组)和空载质粒(NC组), 另设空白组只加入等量转染试剂不做其他处理。待细胞稳定转染后, 采用CCK-8法检测细胞活性。采用流式细胞仪检测细胞凋亡。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测Wnt、基质金属蛋白酶-7(MMP-7)、分泌型蛋白Dickkopf-1(DKK1)、miR-137 mRNA相对表达量; 采用Western blotting检测Wnt、MMP-7、DKK1蛋白的相对表达量。将稳定转染的细胞接种于裸鼠背部, 观察裸鼠移植瘤的生长情况, 绘制生长曲线并计算抑瘤率。**结果** 空白组、NC组、miR-137组12 h、24 h、48 h的OD值比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的OD值有差异 ( $P < 0.05$ ); ②3组的OD值有差异 ( $P < 0.05$ ), miR-137组OD值较空白组和NC组低, 相对细胞活性较低; ③3组OD值的变化趋势有差异 ( $P < 0.05$ )。miR-137组细胞凋亡率高于空白组和NC组 ( $P < 0.05$ )。miR-137组细胞Wnt和MMP-7 mRNA相对表达量较空白组和NC组降低 ( $P < 0.05$ ); miR-137组细胞DKK1和miR-137 mRNA相对表达量较空白组和NC组升高 ( $P < 0.05$ )。miR-137组细胞Wnt、MMP-7蛋白相对表达量较空白组和NC组降低 ( $P < 0.05$ ); miR-137组细胞DKK1蛋白相对表达量较空白组和NC组升高 ( $P < 0.05$ )。NC组裸鼠移植瘤的抑瘤率与miR-137组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), miR-137组裸鼠移植瘤的抑瘤率增加。空白组、NC组、miR-137组裸鼠不同时间点的肿瘤体积比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的肿瘤体积有差异 ( $P < 0.05$ ); ②3组的肿瘤体积有差异 ( $P < 0.05$ ), miR-137组与空白组和NC组相比, 肿瘤生长缓慢, 相对抑瘤效果较好; ③3组肿瘤体积的变化趋势有差异 ( $P < 0.05$ )。**结论** 在宫颈癌细胞中过表达miR-137可以促进癌细胞凋亡, 抑制癌细胞增殖, 该作用可能与Wnt及其上下游MMP-7/DKK1信号通路有关。

**关键词:** 宫颈癌; microRNA-137; 细胞增殖; 细胞凋亡; Wnt

**中图分类号:** R737.33

**文献标识码:** A

## Inhibitory effect of microRNA-137 on proliferation and apoptosis of cervical cancer cells and transplanted tumor in nude mice through Wnt signaling pathway\*

Miao Gao, Li Liu, Ana Guan, Jun-xia Wang

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014030, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of microRNA-137 (miR-137) on the proliferation and apoptosis of human cervical cancer cell HeLa through Wnt signaling pathway and its effect on transplanted tumor in nude mice. **Methods** Human cervical cancer cell HeLa was transfected with miR-137-mic plasmid (miR-137

收稿日期: 2022-02-07

\* 基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(No: 2020LH08008)

group) and empty plasmid respectively (NC group), another blank group was added with the same amount of transfection reagent without other treatment. After stable transfection, the cell activity was detected by CCK-8 method. Mining apoptosis was detected by flow cytometry. The relative expression of Wnt, matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), secretory protein Dickkopf-1 (DKK1), and miR-137 mRNA were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR); Western blotting was used to detect the relative expression of Wnt, MMP-7, and DKK1. Stably transfected cells were inoculated into the back of nude mice. The growth of transplanted tumor in nude mice was observed, the growth curve was drawn, and the tumor inhibition rate was calculated. **Results** The OD values of Blank group, NC group, miR-137 group in 12 h, 24 h, 48 h were compared and the ANOVA of repeated measurement design was used. Results: (1) The OD values at different time points were different ( $P < 0.05$ ). (2) The OD value of miR-137 group was lower than that of blank group and NC group ( $P < 0.05$ ). (3) There are differences in OD values among the three groups ( $P < 0.05$ ), the apoptosis rate of miR-137 group was higher than that of blank group and NC group ( $P < 0.05$ ). The relative expressions of Wnt and MMP-7 mRNA in miR-137 group were lower than those in blank group and NC group ( $P < 0.05$ ). The relative expression of DKK1 and miR-137 mRNA in miR-137 group was higher than that in blank group and NC group ( $P < 0.05$ ). The relative expression of Wnt and MMP-7 protein in miR-137 group was lower than that in blank group and NC group ( $P < 0.05$ ). The relative expression of DKK1 protein in miR-137 group was higher than that in blank group and NC group ( $P < 0.05$ ). The tumor inhibition rate of NC group was significantly lower than that of miR-137 group ( $P < 0.05$ ). The tumor volumes of nude mice in blank group, NC group, and miR-137 group were compared at different time points, and the repeated measurement design was used for ANOVA. Results: (1) The tumor volumes at different time points were different ( $P < 0.05$ ). (2) The tumor volume of the three groups was different ( $P < 0.05$ ). Compared with the blank group and the NC group, the tumor volume of the miR-137 group grew slowly, and the relative anti-tumor effect was better. (3) The trend of tumor volume change was different among the three groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Overexpression of miR-137 in human cervical cancer cells can promote cancer cell apoptosis and inhibit cancer cell proliferation, which may be related to Wnt and MMP-7/DKK1 signaling pathway.

**Keywords:** cervical cancer; microRNA-137; cell proliferation; apoptosis; Wnt

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一，近年来发病率与病死率日趋增加<sup>[1]</sup>。临床研究显示，宫颈癌患者一般预后不良、生存期短，这与其复杂的发病机制有关<sup>[2]</sup>。因此探究与宫颈癌的发生、发展有关的分子生物学标志物对延长患者生存期、降低病死率具有重要意义。MicroRNA 是机体内十分重要的非编码 RNA 分子，在肿瘤的发展过程中具有重要作用<sup>[3]</sup>。本课题组之前的研究<sup>[4]</sup>发现，microRNA-137 (miR-137) 可以靶向调控 Wnt5a，抑制宫颈癌细胞的生长，并发现该作用与抑制 Wnt 信号通路的活化有关。分泌型蛋白 Dickkopf-1 (DKK1) 是 Wnt 通路的抑制剂，基质金属蛋白酶-7 (matrix metalloproteinase 7, MMP-7) 是 Wnt 通路下游的重要靶基因，两者与多种肿瘤的发展密切相关<sup>[5-6]</sup>。但目前关于 miR-137 与 MMP-7/DKK1 之间关系的研究较少。因此，本研究通过人宫颈癌细胞 HeLa 中过表达 miR-137，以探究其对宫颈癌细胞增殖与凋亡的作用，以及其对 Wnt 上下游通路的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞、动物、试剂及仪器

人宫颈癌细胞 HeLa 购于上海研一生物科技有限公司。雌性健康 BALB/c 裸鼠 30 只，6~8 周龄，体重 ( $20 \pm 2$ ) g，购于内蒙古医科大学实验动物中心 [实验动物生产许可证号：SCXK(蒙)2020-0001，实验动物使用许可证号：SYXK(蒙)2020-0003]。Cell Counting 试剂盒 8 (WST-8/CCK-8) 购自英国 Abcam 公司，Annexin V/FITC 凋亡试剂盒购自北京利维宁生物科技有限公司，兔抗小鼠 Wnt、MMP-7、DKK1、一抗、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗均购自英国 Abcam 公司，MiRNeasy Mini (r) Kit 试剂盒购自德国 Qiagen 公司，FastKing RT 与 Super Real PreMix Plus 试剂盒购自北京天根生化试剂有限公司。CyFlow Cube6 流式细胞仪购自广州吉源生物科技有限公司，二氧化碳培养箱购自广州市康恒仪器有限公司，DR-200BC 酶标仪购自济南来宝医疗器械有限公司，BSF-58 荧光显微镜购自上海巴拓仪器有限公司，Light Cycler 480 qRT-PCR 仪购自

瑞士罗氏公司, Invitrogen iBright 成像系统购自美国赛默飞世尔科技有限公司。

## 1.2 细胞培养与分组转染

将人宫颈癌细胞 HeLa 按照常规方法复苏, 以  $1 \times 10^5$  个接种在 6 孔板中, 在  $37^\circ\text{C}$ , 5% 二氧化碳培养箱中培养 24 h, 随机分为 3 组, 每组设置 5 个复孔。以 miR-137-mimic 质粒转染细胞为 miR-137 组, 空载质粒转染细胞为 NC 组, 只加入等量转染试剂不做其他处理为空白组, 严格按照转染试剂盒说明书操作。3 组转染后继续培养 48 h, 并在荧光显微镜下观察转染情况。

## 1.3 CCK-8 法检测细胞活性

用胰酶消化稳定转染并处于对数生长期的 3 组细胞, 以  $2 \times 10^3$  个的密度接种于 96 孔板继续孵育, 分别于 12 h、24 h、48 h 加入  $10 \mu\text{L}$  CCK-8 试剂, 继续在  $37^\circ\text{C}$  下孵育 2 h。采用 DR-200BC 酶标仪在 450 nm 波长处检测光密度(OD)值。

## 1.4 流式细胞仪检测细胞凋亡

用胰酶消化稳定转染且处于对数生长期的 3 组细胞, 短暂离心后用 PBS 吹打沉淀呈细胞悬液, 每组取  $300 \mu\text{L}$ , 加入  $5 \mu\text{L}$  Annexin V/FITC 和 PI, 混合均匀后, 室温下放置 15 min, 用流式细胞仪检测各组细胞的凋亡。

## 1.5 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测细胞 Wnt、MMP-7、DKK1、miR-137 mRNA 相对表达量

使用 MiRNeasy Mini (r) Kit 试剂盒提取稳定转染细胞的 mRNA, 用 FastKing RT 试剂盒逆转录成 cDNA。使用 Super Real PreMix Plus 试剂盒扩增进行 qRT-PCR。反应条件:  $95^\circ\text{C}$  预变性 15 min (1 个循环); PCR 扩增反应条件:  $95^\circ\text{C}$  10 s,  $60^\circ\text{C}$  20 s,  $72^\circ\text{C}$  20 s, 共 40 个循环。引物序列见表 1。β-actin 为 Wnt、MMP-7、DKK1 的内参基因, U6 为 miR-137 的内参基因, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算目的基因相对表达量。

## 1.6 Western blotting 检测 Wnt、MMP-7、DKK1 蛋白相对表达量

取稳定转染并处于对数生长期的细胞, 加入 RIPA 裂解液提取总蛋白, BCA 法分析并测定蛋白质浓度。各提取好的样品进行 SDS-PAGE 凝胶电泳, 将蛋白质转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜上, 然后在 5% 脱脂牛奶中封闭 1 h。使用 1:500 稀释的

表 1 引物序列

基因	引物序列	引物长度/bp
Wnt	正向: 5'-GCTTACATAGACATGA-3'	432
	反向: 5'-TAAGACATAGACAATA-3'	
MMP-7	正向: 5'-ACAATAGACATAGACATAA-3'	1094
	反向: 5'-TGTACCATAGACATAAGAC-3'	
DKK1	正向: 5'-TTGGACATAGACCATAGA-3'	795
	反向: 5'-TAGACATAAGCATAGACA-3'	
miR-137	正向: 5'-TTAGACATAGAACATAGC-3'	200
	反向: 5'-ACACCTGACCAGCATAGC-3'	
β-actin	正向: 5'-TAGGATCCATAGACAT-3'	827
	反向: 5'-TTGACATAGACCCATG-3'	
U6	正向: 5'-TGAGACCATAAGCATGACAT-3'	178
	反向: 5'-GGCACAGGTAGACCAGATAG-3'	

一抗与 PVDF 膜在  $4^\circ\text{C}$  下孵育过夜, 然后在室温下用 1:2000 稀释的辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗孵育 2 h。使用 Pierce ECL 试剂进行免疫印迹发光显示, 然后使用 Image J 分析软件进行定量。以 β-actin 作为内参蛋白计算 Wnt、MMP-7、DKK1 蛋白的相对表达量。

## 1.7 裸鼠移植瘤

30 只 BALB/c 裸鼠随机分为 3 组, 每组 10 只。取 3 组稳定转染且处于对数生长期的细胞  $0.3 \text{ mL}$  ( $1 \times 10^8$  个/mL) 皮下接种于裸鼠背部。接种空白组细胞的裸鼠为空白组, 接种 NC 组细胞的裸鼠为 NC 组, 接种 miR-137 组细胞的裸鼠为 miR-137 组。接种的第 3 天开始测量肿瘤体积(每 3 天测量 1 次), 接种的第 30 天测量肿瘤体积后处死各组裸鼠(观察期间共有 4 只裸鼠死亡, 剔除后其余数据纳入分析统计)。根据第 30 天的肿瘤体积计算抑瘤率: 肿瘤体积  $(V) = \text{长} \times \text{宽}^2/2$ ; 抑瘤率  $= (1 - V_{\text{实验}}/V_{\text{空白}}) \times 100\%$ 。

## 1.8 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.00 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 比较做单因素方差分析或重复测量设计的方差分析或 *t* 检验, 进一步两两比较用 LSD-*t* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 细胞慢病毒转染结果

miR-137 组转染 48 h 后转染率达 80% 以上，转染成功。见图 1。

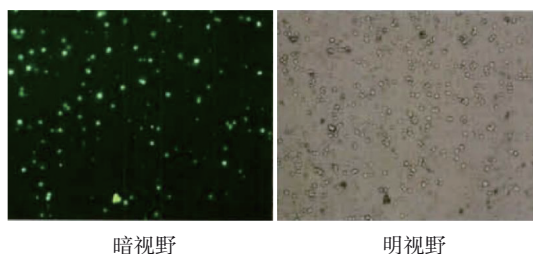


图 1 miR-137 组细胞转染荧光图 (× 200)

### 2.2 3 组细胞活性比较

空白组、NC 组、miR-137 组 12 h、24 h、48 h 的 OD 值比较，采用重复测量设计的方差分析，结果：①不同时间点的 OD 值有差异 ( $F=10.741$ ,  $P=0.000$ )；②3 组的 OD 值有差异 ( $F=13.218$ ,  $P=0.000$ )，miR-137 组 OD 值较空白组和 NC 组低，相对细胞活性较低；③3 组 OD 值的变化趋势有差异 ( $F=11.651$ ,  $P=0.000$ )。见表 2 与图 2。

### 2.3 3 组细胞凋亡率比较

空白组、NC 组、miR-137 组细胞凋亡率分别为  $(5.88 \pm 1.07)\%$ 、 $(6.01 \pm 1.21)\%$ 、 $(21.18 \pm 4.27)\%$ ，3 组比较，经方差分析，差异有统计学意义 ( $F=55.685$ ,  $P=0.000$ )；进一步两两比较，miR-137 组细胞凋亡率高于空白组和 NC 组 ( $P<0.05$ )。

### 2.4 3 组细胞 Wnt、MMP-7、DKK1、miR-137 mRNA 相对表达量比较

空白组、NC 组、miR-137 组细胞 Wnt、MMP-7、DKK1、miR-137 mRNA 相对表达量比较，经方差分

表 2 3 组细胞各时间点的 OD 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	12 h	24 h	48 h
空白组	0.441 ± 0.080	0.754 ± 0.122	1.241 ± 0.221
NC 组	0.453 ± 0.088	0.737 ± 0.110	1.230 ± 0.224
miR-137 组	0.212 ± 0.041 <sup>①②</sup>	0.431 ± 0.082 <sup>①②</sup>	0.685 ± 0.142 <sup>①②</sup>

注：①与空白组比较， $P<0.05$ ；②与 NC 组比较， $P<0.05$ 。

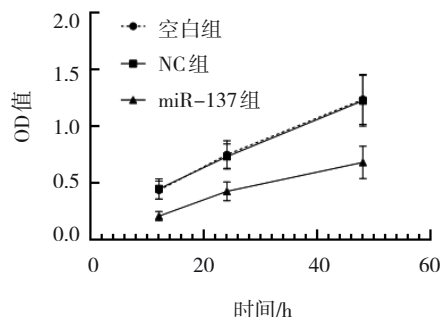


图 2 3 组不同时间点 OD 值的变化趋势

析，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。进一步两两比较，miR-137 组细胞 Wnt 和 MMP-7 mRNA 相对表达量较空白组和 NC 组降低 ( $P<0.05$ )；miR-137 组细胞 DKK1 和 miR-137 mRNA 相对表达量较空白组和 NC 组升高 ( $P<0.05$ )。见图 3 和表 3。

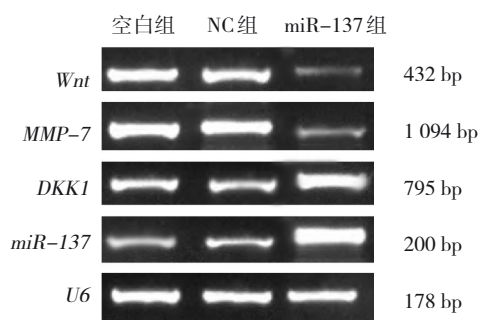


图 3 3 组细胞 Wnt、MMP-7、DKK1 mRNA 表达

表 3 3 组细胞 Wnt、MMP-7、DKK1 mRNA 相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Wnt mRNA	MMP-7 mRNA	DKK1 mRNA	miR-137 mRNA
空白组	1.01 ± 0.21	1.17 ± 0.24	0.87 ± 0.17	0.51 ± 0.12
NC 组	1.03 ± 0.20	1.15 ± 0.20	0.85 ± 0.16	0.50 ± 0.12
miR-137 组	0.28 ± 0.07 <sup>①②</sup>	0.32 ± 0.08 <sup>①②</sup>	1.23 ± 0.19 <sup>①②</sup>	1.42 ± 0.31 <sup>①②</sup>
F 值	30.781	33.938	7.572	33.519
P 值	0.000	0.00	0.007	0.000

注：①与空白组比较， $P<0.05$ ；②与 NC 组比较， $P<0.05$ 。

### 2.5 3 组细胞 Wnt、MMP-7、DKK1 蛋白相对表达量比较

空白组、NC 组、miR-137 组细胞 Wnt、MMP-7、DKK1 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。进一步两两比较, miR-137 组细胞 Wnt、MMP-7 蛋白相对表达量较空白组和 NC 组降低 ( $P < 0.05$ ); miR-137 组细胞 DKK1 蛋白相对表达量较空白组和 NC 组增加 ( $P < 0.05$ )。见图 4 和表 4。

### 2.6 3 组裸鼠移植瘤的抑瘤率及肿瘤体积比较

空白组、NC 组、miR-137 组裸鼠移植瘤的抑瘤率分别为  $(0.00 \pm 0.00)\%$ 、 $(1.00 \pm 0.11)\%$ 、 $(49.15 \pm 5.24)\%$ 。空白组与 NC 组比较, 差异有统计学意义 ( $t = 20.328, P = 0.000$ ); 空白组与 miR-137 组比较, 差异有统计学意义 ( $t = 20.974, P = 0.000$ ); NC 组与 miR-137 组比较, 差异有统计学意义 ( $t = 20.543, P = 0.000$ ), miR-137 组的抑瘤率上升。

空白组、NC 组、miR-137 组裸鼠不同时间点的肿瘤体积比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的肿瘤体积有差异 ( $F = 15.271, P = 0.000$ ); ②3 组的肿瘤体积有差异 ( $F = 28.421, P = 0.000$ ), miR-137 组与空白组和 NC 组比

较, 肿瘤生长缓慢, 相对抑瘤效果较好; ③3 组的肿瘤体积变化趋势有差异 ( $F = 13.418, P = 0.000$ )。见表 5 和图 5。

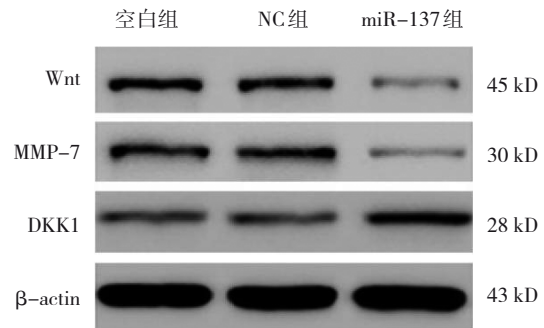


图 4 3 组细胞 Wnt、MMP-7、DKK1 蛋白表达

表 4 3 组细胞 Wnt、MMP-7、DKK1 蛋白相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Wnt 蛋白	MMP-7 蛋白	DKK1 蛋白
空白组	0.38 ± 0.10	0.40 ± 0.11	0.23 ± 0.05
NC 组	0.36 ± 0.10	0.39 ± 0.10	0.24 ± 0.05
miR-137 组	0.09 ± 0.01 <sup>①②</sup>	0.10 ± 0.01 <sup>①②</sup>	0.49 ± 0.12 <sup>①②</sup>
F 值	19.577	19.617	16.778
P 值	0.000	0.00	0.000

注: ①与空白组比较,  $P < 0.05$ ; ②与 NC 组比较,  $P < 0.05$ 。

表 5 3 组裸鼠移植瘤不同时间点的肿瘤体积比较 ( $\text{mm}^3, \bar{x} \pm s$ )

组别	n	3 d	6 d	9 d	12 d	15 d
空白组	8	65.01 ± 2.17	87.14 ± 5.11	112.57 ± 7.14	147.81 ± 5.21	251.34 ± 12.11
NC 组	9	60.81 ± 6.23	90.17 ± 6.30	107.22 ± 11.57	135.17 ± 12.08	27.017 ± 11.71
miR-137 组	9	31.21 ± 2.81	45.19 ± 5.07	72.39 ± 5.09	88.47 ± 10.28	122.85 ± 11.08

组别	18 d	21 d	24 d	27 d	30 d
空白组	387.41 ± 22.08	517.32 ± 31.28	677.81 ± 40.14	836.21 ± 41.91	1 017.58 ± 88.37
NC 组	398.54 ± 20.17	506.31 ± 28.77	651.38 ± 41.18	851.92 ± 46.27	1 010.99 ± 80.17
miR-137 组	178.71 ± 15.61	225.37 ± 12.35	356.51 ± 20.49	407.82 ± 25.11	510.29 ± 31.46

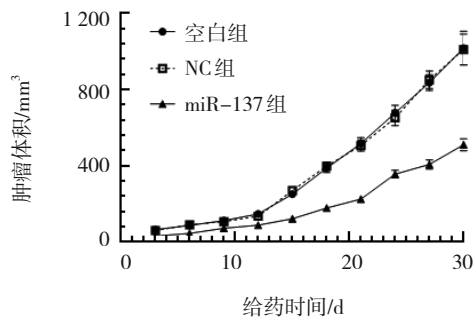


图 5 3 组裸鼠移植瘤肿瘤体积不同时间点变化趋势

## 3 讨论

宫颈癌高发于 30 ~ 55 岁女性, 其病因复杂多样, 一般由病毒感染、性生活不洁等因素导致。患者早期出现阴道接触性出血, 晚期则出现不规则出血, 并伴有恶臭味白带分泌。与其他癌症一样, 宫颈癌主要以化疗、放疗和手术治疗为主, 但由于早期症状易被患者忽视, 治疗效果有限<sup>[7-8]</sup>。随着分子生物学的发展, 针对宫颈癌细胞中特定

靶点展开靶向治疗受到越来越多的关注<sup>[9]</sup>。表皮生长因子受体的靶向治疗已经取得了良好的进展,因此继续寻找宫颈癌发展不同环节的靶点对其治疗非常重要。MIAO 等<sup>[10]</sup>研究发现 miR-137 能抑制宫颈癌细胞的迁移与侵袭,但 miR-137 对宫颈癌细胞增殖与凋亡的调控机制尚不明确。

本研究结果显示,与空白组和 NC 组相比,miR-137 组细胞在 12 h、24 h、48 h 的 OD 值降低,细胞凋亡率上升,说明过表达 miR-137 可以抑制宫颈癌细胞的活性,降低细胞增殖率,促进细胞凋亡。miR-137 位于 microRNA 1 号染色体短臂的 2 区 2 带位置,在多种癌症<sup>[11-12]</sup>中抑制癌细胞的增殖与侵袭,促使细胞发生程序性死亡。彭荫伟等<sup>[13]</sup>研究结果显示,miR-137 在宫颈癌细胞中表达低,过表达可靶向调控表皮生长因子受体(EGFR)抑制细胞增殖并促进细胞凋亡。马琛等<sup>[14]</sup>发现,miR-137 能靶向调控人 Twist 相关蛋白 1(TWIST1),抑制乳腺癌细胞的侵袭与迁移,并且可以诱导乳腺癌细胞凋亡。此外,还有研究<sup>[15]</sup>显示 miR-137 过表达可以抑制乳腺癌细胞的增殖。结合本研究裸鼠移植瘤的肿瘤体积不同时间点的变化趋势与抑瘤率的结果,说明 miR-137 具有抑制宫颈癌细胞增殖、促进细胞凋亡的作用。

本研究中,miR-137 组细胞的 Wnt、MMP-7 mRNA 和蛋白相对表达量较空白组和 NC 组降低,DKK1 mRNA 和蛋白相对表达量升高,说明 miR-137 可以调控 MMP-7/DKK1 信号通路。DKK 是哺乳动物中高度保守的一类基因家族,其中 DKK1 可以与 LRP5/6 受体结合,抑制 LRP5/6 与 Wnt 形成复合物,阻断 Wnt 信号通路的活化<sup>[16]</sup>。Wnt 的经典信号通路在多种肿瘤中均过度活化,抑制 Wnt 信号通路可以抑制宫颈癌细胞的生长<sup>[17]</sup>。既往研究显示<sup>[18]</sup>,上调宫颈癌细胞中 DKK1 的表达可以抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路活化。MMP-7 是 Wnt 经典通路下游重要的靶基因,参与细胞外基质的降解,与多种癌症的发展相关。冯倩等<sup>[19]</sup>研究显示,上调 Wnt 通路可以促进 MMP-7 蛋白的表达,促进宫颈癌细胞的增殖。此外,WANG 等<sup>[20]</sup>的研究发现,在肝癌细胞中过表达 miR-137 可以降低 MMP-7 蛋白的表达,延缓细胞增殖。结合以上研究与本研究结果推测,miR-137 可能通过调控 Wnt 上下游的 MMP-7/DKK1

信号通路,抑制宫颈癌细胞增殖。

综上所述,在人宫颈癌细胞中过表达 miR-137 可以促进癌细胞凋亡,抑制癌细胞增殖,该作用可能通过调控 Wnt 及其上下游 MMP-7/DKK1 信号通路有关。本研究为宫颈癌的治疗提供了可能的靶点,但 miR-137 调控 MMP-7/DKK1 信号通路的机制尚不明确,还需进一步研究证实。

#### 参 考 文 献 :

- [1] COHEN PA, JHINGRAN A, OAKNIN A, et al. Cervical cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10167): 169-182.
- [2] BUSKWOFIE A, DAVID-WEST G, CLARE C A. A review of cervical cancer: incidence and disparities[J]. J Natl Med Assoc, 2020, 112(2): 229-232.
- [3] HILL M, TRAN N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer[J]. Dis Model Mech, 2021, 14(4): dmm047662.
- [4] 高森,刘莉,关阿娜,等. miR-137 靶向调控 Wnt5a 表达对宫颈癌细胞生长的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(24): 5648-5652.
- [5] NIU J, LI X M, WANG X, et al. DKK1 inhibits breast cancer cell migration and invasion through suppression of  $\beta$ -catenin/MMP7 signaling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 168.
- [6] GOBIN E, BAGWELL K, WAGNER J, et al. A pan-cancer perspective of matrix metalloproteases (MMP) gene expression profile and their diagnostic/prognostic potential[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 581.
- [7] FENG C H, MELL L K, SHARABI A B, et al. Immunotherapy with radiotherapy and chemoradiotherapy for cervical cancer[J]. Semin Radiat Oncol, 2020, 30(4): 273-280.
- [8] GADDUCCI A, COSIO S. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: review of the literature and perspectives of clinical research[J]. Anticancer Res, 2020, 40(9): 4819-4828.
- [9] ADIGA D, ESWARAN S, PANDEY D, et al. Molecular landscape of recurrent cervical cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157: 103178.
- [10] MIAO H, WANG N, SHI L X, et al. Overexpression of microRNA-137 inhibits cervical cancer cell invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition by suppressing the TGF- $\beta$ /smad pathway via binding to GREM1[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 147.
- [11] KASHANI E, HADIZADEH M, CHALESHI V, et al. The differential DNA hypermethylation patterns of microRNA-137 and microRNA-342 locus in early colorectal lesions and tumours[J]. Biomolecules, 2019, 9(10): 519.
- [12] 曹冉华,呼群,张国建. 结直肠癌组织中 miR-137、Notch1、

- DLL4 表达变化及意义[J]. 山东医药, 2020, 60(1): 9-12.
- [13] 彭荫伟. miR-137 通过靶向 EGFR 调控宫颈癌细胞增殖和凋亡的作用机制研究[J]. 甘肃科学学报, 2018, 30(3): 65-69.
- [14] 马琛, 彭力, 陈静, 等. miR-137 通过 TWIST1 调控乳腺癌 MDA-MB-231 细胞侵袭、迁移及凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(10): 1844-1850.
- [15] LEE S J, JEONG J H, KANG S H, et al. MicroRNA-137 inhibits cancer progression by targeting Del-1 in triple-negative breast cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6162.
- [16] BLEY I A, ZWICK A, HANS M C, et al. DKK1 inhibits canonical Wnt signaling in human papillomavirus-positive penile cancer cells[J]. *Transl Oncol*, 2022, 15(1): 101267.
- [17] 黄佳, 潘玫, 汪利群, 等. 丙泊酚抑制 wnt/ $\beta$ -catenin 通路对宫颈癌 HELA 细胞生长和运动能力的调节作用[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(23): 2861-2865.
- [18] LUAN Y N, XIE B, WEI W B. REST-repressed lncRNA NPPA-AS1 regulates cervical cancer progression by modulating miR-302e/DKK1/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(1): 16-28.
- [19] 冯倩, 刘宪, 张妮, 等. HK2 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路上调 Cyclin D1、MMP7 和 Slug 表达促进宫颈癌细胞增殖和迁移[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(9): 649-654.
- [20] WANG J C, WANG Z, YUAN J X, et al. Upregulation of miR-137 expression suppresses tumor growth and progression via interacting with DNMT3a through inhibiting the PTEN/Akt signaling in HCC[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 165-176.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 高森, 刘莉, 关阿娜, 等. MicroRNA-137 通过 Wnt 信号通路对宫颈癌细胞增殖、凋亡及裸鼠移植瘤的作用研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(21): 1-7.

**Cite this article as:** GAO M, LIU L, GUAN A N, et al. Inhibitory effect of microRNA-137 on proliferation and apoptosis of cervical cancer cells and transplanted tumor in nude mice through Wnt signaling pathway[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(21): 1-7.