

m6A 甲基转移酶 METTL3 介导 miR-127 调控非小细胞肺癌细胞系自噬的机制研究

伍义文, 曹健斌, 黄维佳, 何凌云 (柳州市人民医院心胸外科, 广西柳州 545006)

摘要: 目的 分析 N6 甲基腺苷 (m6A) 甲基转移酶 3 (methyltransferase-like 3, METTL3) 和 miR-127 在非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer cells, NSCLC) 细胞系中的表达及其相关性, 并探究 METTL3 介导 miR-127 调控非小细胞肺癌自噬的作用机制。方法 采用 qRT-PCR 法检测正常肺上皮细胞 BEAS-2B 与非小细胞肺癌细胞 HCC827, A549 和 H460 中 METTL3 和 miR-127 的表达水平; 通过 Linked Domics 数据库筛选出肺癌中与 miR-127 共表达的基因, 并分析 METTL3 和 miR-127 之间的相关性; 选择 H460 细胞传代培养至对数生长期后, 将浓度接近的细胞随机分为三组, 分别转染 METTL3-siR, NC-siR 及 Control, 验证转染后 H460 细胞中 METTL3 和 miR-127 表达; 通过吖啶橙染色, Lyso-Tracker Red 染色观察 METTL3 对细胞自噬的影响; 利用 Western blot 检测 PTEN, AKT, mTOR, ULK1, Beclin-1 等自噬相关蛋白的表达。结果 非小细胞肺癌细胞 HCC827, A549, H460 中 METTL3 相对表达分别为 1.35 ± 0.17 , 1.54 ± 0.11 和 1.78 ± 0.21 , 明显高于正常肺上皮细胞 BEAS-2B 中表达水平 (0.91 ± 0.11), 差异有统计学意义 ($F=34.037$, $P=0.002$)。非小细胞肺癌细胞 HCC827, A549, H460 中 miR-127 相对表达分别为 1.56 ± 0.21 , 1.85 ± 0.19 和 2.11 ± 0.25 , 较正常肺上皮细胞 BEAS-2B 中表达 (1.02 ± 0.20) 亦显著升高, 差异有统计学意义 ($F=28.152$, $P=0.005$)。肺癌中 METTL3 与 miR-127 共同表达呈正相关性 ($r=0.452$, $P<0.001$)。METTL3-siR 组细胞中 METTL3 表达水平 (0.61 ± 0.15) 较 Control 组 (1.71 ± 0.28) 和 NC-siR 组 (1.65 ± 0.19) 显著降低, 差异有统计学意义 ($F=78.357$, $P<0.001$)。METTL3-siR 组细胞中 miR-127 表达水平 (0.48 ± 0.15) 较 Control 组 (2.02 ± 0.33) 和 NC-siR 组 (1.97 ± 0.25) 亦显著下降, 差异有统计学意义 ($F=105.216$, $P<0.001$); 吖啶橙和 Lyso-Tracker Red 染色分别观察到 METTL3-siR 组细胞酸性自噬小泡增多, 自噬溶酶体数量也明显增加。与 Control 组和 NC-siR 组相比, METTL3-siR 组细胞中 PTEN, ULK1, Beclin1 蛋白表达水平显著升高, 差异均有统计学意义 ($F=62.420 \sim 175.615$, 均 $P<0.001$); p-AKT 和 p-mTOR 表达水平显著下降, 差异均有统计学意义 ($F=148.781$, 87.147 , 均 $P<0.001$)。结论 METTL3 和 miR-127 在非小细胞肺癌细胞系中均呈高表达, 且它们之间呈正相关性, 沉默 METTL3 基因可以抑制 miR-127 表达, 促进非小细胞肺癌 H460 细胞发生自噬, 其调控机制可能与 PTEN/AKT/mTOR 通路有关。

关键词: 非小细胞肺癌细胞; 甲基转移酶 3; miR-127; 自噬

中图分类号: R734.2; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 02-012-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.003

Mechanism of M6A Methyltransferase METTL3 Mediates miR-127 to Regulate Autophagy in Non-small Cell Lung Cancer Cell Lines

WU Yi-wen, CAO Jian-bin, HUANG Wei-jia, HE Ling-yun

(Department of Cardiothoracic, Liuzhou People's Hospital, Guangxi Liuzhou 545006, China)

Abstract: Objective To analyze the expression and correlation of m6A methyltransferase METTL3 and miR-127 in NSCLC cell lines, and to explore the mechanism of METTL3 mediated miR-127 regulating autophagy in NSCLC. **Methods** qRT-PCR method to detect the expression levels of METTL3 and miR-127 in normal lung epithelial cells BEAS-2B and non-small cell lung cancer cells HCC827, A549 and H460. The genes co expressed with miR-127 in lung cancer were screened by linked domics database, and the correlation between METTL3 and miR-127 was analyzed. After selecting H460 cells to be subcultured to the logarithmic growth phase, the cells with close concentrations were randomly divided into three groups, and they were transfected with METTL3-siR, NC-siR and Control, respectively, to verified the expression of METTL3 and miR-127 in H460 cells after transfection. The effect of METTL3 on autophagy was observed by cridine orange staining and Lyso-Tracker Red staining. Western blot was used to detect the expression of autophagy-related proteins such as PTEN, AKT, mTOR, ULK1 and Beclin-1. **Results** The relative expression of METTL3 in HCC827, A549 and H460 cells were 1.35 ± 0.17 , 1.54 ± 0.11 and 1.78 ± 0.21 , respectively, which was significantly higher than that in beAS-2B cells (0.91 ± 0.11), the difference was

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委科研项目 (Z20200665)。

作者简介: 伍义文 (1986-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 胸部肿瘤的综合治疗, E-mail:ldiguy53@163.com。

statistically significant($F=34.037$, $P=0.002$). The relative expression of miR-127 in non-small cell lung cancer cells HCC827, A549 and H460 were 1.56 ± 0.21 , 1.85 ± 0.19 and 2.11 ± 0.25 , respectively, which was significantly higher than that in normal lung epithelial cells BEAS-2B (1.02 ± 0.20), the difference was statistically significant ($F=28.152$, $P=0.005$). The co-expression of METTL3 and miR-127 was positively correlated in lung cancer ($r=0.452$, $P<0.001$). The expression level of METTL3 in METTL3-siR group (0.61 ± 0.15) was significantly lower than that in Control group (1.71 ± 0.28) and NC-siR group (1.65 ± 0.19), the difference was statistically significant ($F=78.357$, $P<0.001$). The expression level of miR-127 in METTL3-siR group (0.48 ± 0.15) was significantly lower than that in Control group (2.02 ± 0.33) and NC-siR group (1.97 ± 0.25), the difference was statistically significant ($F=105.216$, $P<0.001$). Acridine orange and Lyso-Tracker Red staining showed that acidic autophagic vesicles and the number of autophagic lysosomes increased significantly in METTL3-siR group, respectively. Compared with the Control group and the NC-siR group, the protein expression levels of PTEN, ULK1 and Beclin1 in METTL3-siR group were significantly increased, the differences were statistically significant ($F=62.420\sim175.615$, all $P<0.001$). The expression levels of P-Akt and P-MTOR were significantly decreased, the differences were statistically significant ($F=148.781$, 87.147 , all $P<0.001$). **Conclusion** METTL3 and miR-127 were highly expressed in non-small cell lung cancer cell lines, and there was a positive correlation between them. Silencing the METTL3 gene can inhibit the expression of miR-127 and promote autophagy in non-small cell lung cancer H460 cells. Its regulatory mechanism may be related to the PTEN/AKT/mTOR pathway.

Keywords: non small cell lung cancer cells; METTL3; miR-127; Autophagy

非小细胞肺癌(non small cell lung cancer cells, NSCLC)是肺癌中最常见的类型,是根据肿瘤主体的生物学特性和对治疗的敏感性来进行区分的,大约占肺癌的80%~85%^[1]。早期肺癌的发病人群大多是男性,但近年来研究发现,女性非小细胞肺癌的发病比例也逐年增加,并逐渐趋于年轻化^[2]。因此,探索非小细胞肺癌靶向分子标志物,阐明其发生发展机制,对于临床治疗非小细胞肺癌具体方案的制定有十分重要的意义。甲基转移酶3(methyltransferase-like 3, METTL3)是哺乳动物N6腺苷甲基转移酶复合体的关键组成部分,在mRNA, tRNA, rRNA, microRNA前体和长非编码RNA等多种基因中对N6甲基腺苷(m6A)进行修饰,可作为m6A甲基化的编码器,通过不同的调控途径参与肿瘤的发生发展^[3-4]。有研究发现METTL3可以通过甲基化CCNE1 mRNA 3'非翻译区(UTR)中的m6A位点来促进直肠癌细胞增殖,下调METTL3和相关细胞周期蛋白cyclin E1的表达来抑制细胞增殖,阻滞细胞周期,是治疗直肠癌的一种有效策略^[5]。miR-127作为具有调控作用的非编码微小RNA,与多种疾病的发生密切相关^[6]。如研究百令胶囊通过下调miR-127抑制巨噬细胞的增殖和吞噬作用,减少炎症细胞因子TNF- α , IL-1和IL-6的释放,从而减轻狼疮性肾炎的进一步发展^[7]。目前,关于METTL3和miR-127在非小细胞肺癌中的表达及调控关系鲜有报道,故本研究着重分析了METTL3和miR-127在非小细胞肺癌细胞系中的表达及它们之间的关系,探讨METTL3介导miR-127对非小细胞肺癌自噬的调控机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象 正常肺上皮细胞BEAS-2B, 非小

细胞肺癌细胞HCC827, A549和H460(均购自中国科学院细胞库)。

1.2 试剂与仪器 RPMI1640培养液、胎牛血清(Gibco公司); PCR引物(上海生工生物工程公司合成); RNA提取盒, RNA逆转录试剂盒(北京全式金生物技术有限公司); 吖啶橙, Lyso-Tracker Red(上海碧云天生物技术有限公司); PTEN, p-AKT, p-mTOR, ULK1, Beclin-1抗体(Cell signaling technology公司); LipofectAMINE 2000细胞转染试剂(美国Invitrogen公司)。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养: BEAS-2B, HCC827, A549和H460细胞均用10ml/dl胎牛血清配置的RPMI1640培养液, 培养于37℃ 5ml/dl CO₂孵育箱中, 用80%的细胞密度进行传代, 待细胞长至取对数生长期后, 进行后续实验。

1.3.2 qRT-PCR检测各细胞系中METTL3和miR-127的表达: 分别取对数生长期的各组细胞, 严格按照试剂盒相关步骤进行总RNA的提取, 提取结束后吸取2 μ l RNA样品用来检测其纯度, A_{260nm}/A_{280nm} 的比值一般在1.6~1.8之间即可; 使用逆转录试剂盒合成第一链cDNA, 反应体系20 μ l, 逆转录反应条件: 37℃ 15 min(逆转录反应), 85℃ 5 s(逆转录酶的失活反应); 用逆转录合成的cDNA作为模板进行RT-PCR扩增, 扩增体系为20 μ l, 其中SYBR Premix ExTaq II(2 \times) 10 μ l, cDNA 2 μ l, 上下游引物各1 μ l, ROX Reference Dye II(50 \times) 0.5 μ l, ddH₂O 5.5 μ l, 实时PCR条件: 94℃ 5 min, 94℃ 30 s, 60℃ 30 s, 72℃ 20 s, 循环35次, 4℃保存备用; 采用荧光定量PCR仪进行实时荧光PCR检测, 分别以 β -actin和U6作为

METTL3 和 miR-127 内参, 根据 RT-PCR 反应结果中的 C_t 值, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 相对定量法分析目的基因相对表达。

1.3.3 METTL3 和 miR-127 相关性研究: 利用 Linked Domic 数据库查找在肺癌中与 miR-127 表达具有相关性的靶基因, 分析其与 METTL3 间的相关性。检索文献筛选出 miR-127 与自噬相关的下游因子, 构建 METTL3 介导 miR-127 调控非小细胞肺癌自噬的通路。

1.3.4 细胞转染: 取对数生长期的 H460 细胞接种于 6 孔板, 待细胞生长至融合时, 随机分为三组, 即转染沉默载体 (METTL3-siR 组)、阴性表达载体 (NC-siR 组) 及空白对照 (Control 组), 按 LipofectAMINE 2000 转染试剂说明书进行瞬时转染, 转染 6 h 后换新鲜的培养液继续培养, 转染 48 h 后采用 qRT-PCR 法验证转染情况。

1.3.5 抑制 METTL3 表达对细胞自噬的影响: 吖啶橙染色: 取对数生长期的 H460 细胞接种于 6 孔板, 培养 48 h 后, 弃去培养液, 加入用 PBS 稀释至 0.01% 的吖啶橙染液, 室温避光染色 5 min, 荧光显微镜下 520 nm 激发光观察酸性自噬小体并拍照。Lyso-Tracker Red 染色: 取对数生长期的 H460 细胞接种于 6 孔板, 培养 48 h 后, 弃去培养液, 加入 50 nmol/L 的 Lyso-Tracker Red 染料, 37℃ 条件下避光染色 1 h, PBS 润洗 2 次后, 加入 Hoechst 33342 染液避光复染 20 min, PBS 清洗后荧光显微镜观察自噬溶酶体数量并拍照。

1.3.6 Western blot 检测自噬相关蛋白的表达: 取对数生长期各组细胞, 加入细胞裂解液充分裂解后, 4℃, 12 000 r/min 离心取上清液, BCA 试剂盒检测样品中蛋白浓度。若蛋白浓度相差过大, 需要将样品的蛋白浓度调至一致。将调整后样品加入 loading buffer, 混匀煮沸 10 min, 恢复至室温后离心, 配置 8% 分离胶, 在分离胶上面距顶端 3 cm 处加入浓缩胶, 加入蛋白样品后, 80 V 浓缩, 120 V 分离, 电泳结束后转 NC 膜 2 h, 脱脂奶粉室温封闭 2 h, PBST 洗膜、加入一抗 4℃ 孵育过夜, PBST 洗膜三次后加入二抗, 室温孵育 2 h, PBST 漂洗 3 次后采用化学发光法进行显色, 凝胶成像仪观察拍照, 并用 Image-J 软件分析各组蛋白相对表达。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 22.0 分析数据, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验; 相关性分析用 Pearson 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常肺上皮细胞和非小细胞肺癌细胞系中

METTL3 和 miR-127 表达情况 qRT-PCR 检测显示, 非小细胞肺癌细胞系 HCC827, A549 和 H460 中 METTL3 相对表达分别为 1.35 ± 0.17 , 1.54 ± 0.11 , 1.78 ± 0.21 , 较正常肺上皮细胞 BEAS-2B 中表达 (0.91 ± 0.11) 显著升高, 差异有统计学意义 ($F = 34.037$, $P = 0.002$)。HCC827, A549, H460 细胞系中 miR-127 相对表达分别为 1.56 ± 0.21 , 1.85 ± 0.19 和 2.11 ± 0.25 , 较正常肺上皮细胞 BEAS-2B 中表达 (1.02 ± 0.20) 亦显著升高, 差异有统计学意义 ($F = 28.152$, $P = 0.005$)。

2.2 METTL3 和 miR-127 相关性研究 见图 1。经 Linked Domics 数据库筛选发现, METTL3 与 miR-127 在肺癌中表达呈正相关性 ($r = 0.452$, $P < 0.001$)。

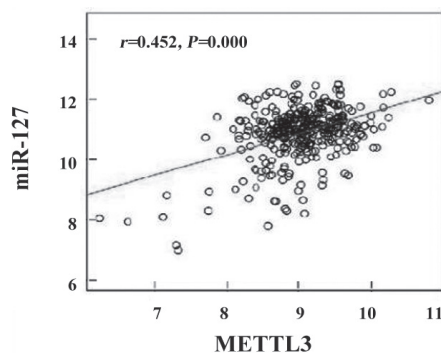


图1 肺癌中 METTL3 和 miR-127 表达相关性

2.3 细胞转染效果验证 转染 METTL3 抑制剂培养 48 h 后, qRT-PCR 验证发现, METTL3-siR 组 METTL3 基因表达水平为 0.61 ± 0.15 , 较 Control 组 (1.71 ± 0.28) 和 NC-siR 组 (1.65 ± 0.19) 显著下降, 差异有统计学意义 ($F = 78.357$, $P < 0.001$)。METTL3-siR 组细胞中 miR-127 表达水平为 0.48 ± 0.15 , 较 Control 组 (2.02 ± 0.33) 和 NC-siR 组 (1.97 ± 0.25) miR-127 表达水平显著下降, 差异有统计学意义 ($F = 105.216$, $P < 0.001$), 说明转染成功, 并且抑制 METTL3 表达可下调 miR-127 表达水平。

2.4 抑制 METTL3 表达对细胞自噬的影响 吖啶橙染色发现, 细胞内绿色荧光减弱, 红色荧光增强, 说明抑制 METTL3 表达, 使得自噬小泡增多, 见图 2A; Lyso-Tracker Red 染色结果发现, METTL3-siR 组出现红色荧光, 说明自噬小体与细胞内溶酶体结合, 形成的自噬溶酶体增多见图 2B。

2.5 METTL3 介导 miR-127 对自噬相关蛋白表达的影响 Western blot 检测表明, 与 Control 组和 NC-siR 组相比, METTL3-siR 组细胞中 PTEN, ULK1, Beclin1 蛋白表达水平显著升高, 差异有统计学意义 ($F = 62.420 \sim 175.615$, 均 $P < 0.001$), p-AKT 和 p-mTOR 蛋白表达水平显著下降, 差异均有统计学意义 ($F = 148.781, 87.147$, 均 $P < 0.001$), 见图 3 和表 1。

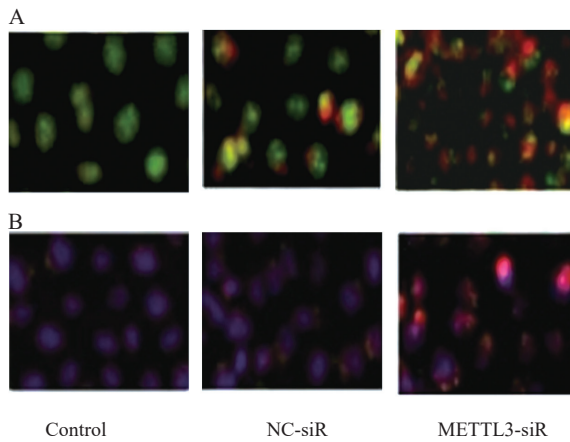


图2 抑制 METTL3 表达对细胞自噬的影响

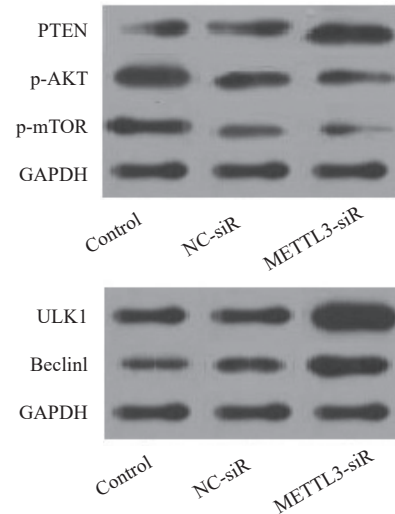


图3 Western blot 检测自噬相关蛋白表达

表1 抑制 METTL3 对 miR-127 下游自噬蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

类别	Control ^①	NC-siR 组 ^②	METTL3-siR 组 ^③	F	P
PTEN	0.59 ± 0.017	0.62 ± 0.021	1.17 ± 0.009	112.165	<0.001
p-AKT	1.20 ± 0.023	1.14 ± 0.017	0.60 ± 0.012	148.781	<0.001
p-mTOR	0.95 ± 0.026	0.91 ± 0.028	0.53 ± 0.019	87.147	<0.001
ULK1	0.63 ± 0.027	0.68 ± 0.031	1.22 ± 0.030	175.615	<0.001
Beclin1	0.44 ± 0.012	0.50 ± 0.015	0.87 ± 0.026	62.420	<0.001

注:各时间点③组与①②组比较,差异均有统计学意义 $P < 0.05$; ①②组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

据统计,非小细胞肺癌的发病率和死亡率位列所有癌症首位,由于其早期症状与普通肺炎相似,不易被重视,诊断时往往已经发展成中晚期,导致错失最佳治疗时间,术后5年生存率较低,严重威胁着患者的预后^[8-9]。METTL3作为RNA甲基转移酶,控制m6A的修饰以影响mRNA的生物合成、衰变和翻译,迄今为止已经有许多研究证实了METTL3调控miRNA参与肿瘤进程^[10]。BI等^[11]探讨了METTL3介导的miR-126-5p在卵巢癌进展中的调控作用,结果发现敲低METTL3抑制了miR-126-5p上调PTEN的作用,阻止了PI3K/Akt/mTOR途径的激活,从而抑制了卵巢癌的发展,这些发现突出了未来卵巢癌治疗的潜在目标以及m6A修饰介导的致癌机制。ZHA等^[12]研究发现METTL3过表达以微处理器蛋白质DGCR8依赖性的方式增加了RPE细胞中miR-25-3p的水平,此外PTEN可能受到miR-25-3p的负调控,而METTL3的过表达通过靶向miR-25-3p/PTEN轴而增加了磷酸化的Akt(p-Akt)水平引起级联反应,共同拯救了高糖处理的RPE细胞中的细胞活力。SUN等^[13]研究了METTL3在胃癌中对非编码RNA的作用机制,结果发现METTL3在胃癌患者中呈高

表达,且预后差、恶性程度高,其机制可能是依赖于m6A/DGCR8的途径促进了miR-17-92的加工,进而通过靶向PTEN激活了AKT/mTOR通路。

miR-127作为miRNA的一员,在肿瘤细胞信号转导,细胞分化、凋亡和自噬等过程中发挥着重要作用^[14]。有研究发现,miR-127在肺癌组织和肺癌细胞中均异常高表达,其过表达可以促进癌细胞迁移、侵袭及上皮间质细胞转化,其调控机制可能是miR-127作用于NF- κ B通路,影响肺癌的发生发展^[15]。ZHANG等^[16]研究了新生儿缺血缺氧损伤中miR-127引起异常自噬的作用机制,通过体外实验发现,miR-127-3p敲除的新生儿损伤皮质中自噬相关蛋白ATG12, P62, Beclin-1和LC3II的表达显著降低,自噬液泡消失;此外miR-127-3p对自噬过程中另一个至关重要的分子CISD1表达具有特定的调节作用,CISD1的过表达有效抑制了损伤脑中的自噬细胞死亡和生理功能障碍,靶向CISD1信号的miR-127-3p可能被认为是预防和治疗新生儿缺血缺氧损伤的新策略。还有学者发现PTEN是miR-127的直接结合位点,miR-127高表达可以负向调控PTEN表达,进而对其下游因子AKT起到活化作用,AKT/mTOR通路作为细胞自噬的经典途径,对癌症的发生发展起到催化作用,因此通过

降低 miR-127 表达来诱导癌细胞自噬和凋亡,可能是一种更特异、更有效治疗癌症的新方法^[17]。

本研究通过体外实验发现, METTL3 和 miR-127 在非小细胞肺癌细胞系中表达水平显著升高,两者在肺癌中呈正性共表达,提示 METTL3 和 miR-127 与非小细胞肺癌发生发展密切相关,扮演促癌基因角色。经转染介导敲低 METTL3 表达,发现 METTL3 和 miR-127 表达水平均显著下降,说明利用脂质体 2000 转染非小细胞肺癌细胞是安全可行的,并且抑制 METTL3 确实可以下调 miR-127,进一步说明两者之间存在一定的介导关系。另有研究通过吖啶橙染色和 Lyso-Tracker Red 染色发现 METTL3-siR 组细胞内自噬小体增多,与溶酶体结合形成的自噬溶酶体也增多,提示抑制 METTL3 表达可以促使细胞发生自噬,诱导凋亡。同时还发现, METTL3-siR 组 PTEN 表达升高,原因可能与 PTEN 作为 miR-127 的直接结合位点有关,抑制 METTL3 导致 miR-127 下调,进而上调 PTEN 表达; AKT 作为 PTEN 的下游因子,激活 PTEN 可以抑制 AKT 磷酸化水平,进而下调 p-mTOR, ULK1 和 Beclin1 是 mTOR 下游的自噬蛋白,表达水平与 p-mTOR 呈负相关,提示通过抑制 METTL3 表达来下调 miR-127,进而激活 PTEN/AKT/mTOR 通路是促进细胞发生自噬的重要途径。

综上所述, METTL3 和 miR-127 在非小细胞肺癌中起到促癌作用,抑制 METTL3 表达可以下调 miR-127,促使癌细胞发生自噬,其调控机制可能与激活 PTEN/AKT/mTOR 信号通路有关。但本研究还存在一定的局限性,首先只做了体外实验, METTL3 和 miR-127 在体内实验的表达水平及调控机制还有待进一步验证;其次 miR-127 是否还通过其他途径来调控非小细胞肺癌的发生发展还需进行深入研究,以期为非小细胞肺癌的治疗提供更可靠的实验依据。

参考文献:

- [1] 喻晶,李运雷,刘晓翌. 非小细胞肺癌患者不同类型样本中表皮生长因子受体基因突变的差异研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(4): 31-33.
YU Jing, LI Yunlei, LIU Xiaoyi. Detection of epidermal growth factor receptor gene mutation in different sample types of 238 patients with non-small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(4): 31-33.
- [2] TAN K S. Misclassification of the actual causes of death and its impact on analysis: A case study in non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands), 2019, 134(7): 16-24.
- [3] DU Yuzhang, HOU Guofang, ZHANG Hailong, et al. Sumoylation of the m6A-RNA methyltransferase METTL3 modulates its function[J]. Nucleic Acids Research, 2018, 46(10): 5195-5208.
- [4] 史维俊, 陆飞, 温贺新, 等. m6A 甲基转移酶 METTL3 在结直肠癌中的研究进展 [J]. 中国现代医生, 2020, 58(34):189-192.
SHI Weijun, LU Fei, WEN Hexin, et al. Research progress of m6A methyltransferase METTL3 in colorectal cancer[J]. China Modern Doctor, 2020, 58(34):189-192.
- [5] ZHU Wei, SI Yan, XU Jun, et al. Methyltransferase like 3 promotes colorectal cancer proliferation by stabilizing CCNE1 mRNA in an m6A-dependent manner[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(6):3521-3533.
- [6] LIU Xia, MENG Zhen, XING Yougang, et al. MiR-127 inhibits ovarian cancer migration and invasion by up-regulating ITGA6 [J]. Minerva Medica, 2021, 112(2): 309-310.
- [7] 舒娇, 谭菲, 黄亮桦, 等. 百令胶囊对狼疮性肾炎患者巨噬细胞功能的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(6):733-738.
SHU Qiao, TAN Fei, HUANG Lianghua, et al. Effect of bailing capsules on macrophage function by regulating miR-127 expression in lupus nephritis patients[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2019, 30(6):733-738.
- [8] 黄刚, 陈霏, 肇玉博, 等. 非小细胞肺癌患者血浆 miRNA-145 和 miRNA-221 表达与临床特征及术后复发的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4):40-44.
HUANG Gang, CHEN Fei, ZHAO Yubo, et al. Study on the correlation between the expression of microRNA145 and microRNA221 in plasma and clinical characteristics and postoperative recurrence in patients with non-small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(4): 40-44.
- [9] ARBOUR K C, RIELY G J. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review[J]. JAMA : the Journal of the American Medical Association, 2019, 322(8): 764-774.
- [10] LIANG Shumei, GUAN Hongwei, LIN Xiaoyan, et al. METTL3 serves an oncogenic role in human ovarian cancer cells partially via the AKT signaling pathway[J]. Oncology Letters, 2020, 19(4): 3197-3204.
- [11] BI Xuehan, LÜ Xiao, LIU Dajiang, et al. METTL3-mediated maturation of miR-126-5p promotes ovarian cancer progression via PTEN-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Cancer Gene Therapy, 2021, 28(3/4): 335-349.
- [12] ZHA Xu, XI Xiaoting, FAN Xinyu, et al. Overexpression of METTL3 attenuates high-glucose induced RPE cell pyroptosis by regulating miR-25-3p/PTEN/Akt signaling cascade through DGCR8[J]. Aging, 2020, 12(9): 8137-8150.
- [13] SUN Yiting, LI Song, YU Wenbin, et al. N6-methyladenosine-dependent pri-miR-17-92 maturation suppresses PTEN/TMEM127 and promotes sensitivity to everolimus in gastric cancer[J]. Cell Death (下转第 32 页)