

微小RNA-125b对肺癌细胞95D生物学功能的影响

申娴, 张艳秋, 王希恺, 隋静, 李成云, 姚文卓, 尹立红, 浦跃朴, 梁戈玉

摘要: [目的] 探讨微小RNA(miR)-125b对肺癌细胞95D生物学功能的影响。[方法] 以95D细胞为实验对象, 分别转染miR-125b模拟物和模拟物阴性对照, 未经特殊处理为空白组。应用MTT法、流式细胞仪和Transwell小室法分别检测miR-125b表达改变对95D细胞增殖、凋亡、周期及侵袭的影响。[结果] 95D细胞转染48h后, 转染组miR-125b的水平提高, 表达量为阴性对照组的22.32倍。与阴性对照组相比, miR-125b模拟物转染组细胞凋亡率明显降低[(13.77±0.52)%, (9.90±1.33)%, $P<0.05$], 细胞增殖、周期、侵袭无显著改变($P>0.05$)。[结论] miR-125b基因过表达能够抑制肺癌95D细胞凋亡。

关键词: 微小RNA-125b; 95D细胞; 细胞增殖; 细胞凋亡; 细胞周期; 细胞侵袭

Effect on Biological Function of Lung Cancer 95D Cells by MicroRNA-125b SHEN Xian, ZHANG Yan-qiu, WANG Xi-kai, SUI Jing, LI Cheng-yun, YAO Wen-zhuo, YIN Li-hong, PU Yue-pu, LIANG Ge-yu (Key Laboratory of Environmental Medicine Engineering, Ministry of Education/School of Public Health, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China). Address correspondence to LIANG Ge-yu, E-mail: lianggeyu@163.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To investigate the effect of microRNA (miR)-125b on biological function of lung cancer 95D cells. [Methods] The study transfected miR-125b mimics into 95D cells (mimics transfection group). A mimics negative control group and a blank group were also established. MTT assay, flow cytometry, and Transwell assay were used to examine the effects of up-regulated miR-125b on the proliferation, apoptosis, cycle, and invasive ability of 95D cells. [Results] After 48 h of transfection, the level of miR-125b was increased significantly in the mimics transfection group, which was 22.32 times of the negative control group. The apoptosis rate of 95D cells in the miR-125b mimics transfection group [(9.90±1.33)%] was significantly lower than that in the negative control group [(13.77±0.52)%] ($P<0.05$), but no significant changes were found in cell proliferation, cycle, and invasive ability ($P>0.05$). [Conclusion] Over-expression of miR-125b could inhibit the apoptosis of lung cancer 95D cells.

Key Words: microRNA-125b; 95D cell; cell proliferation; cell apoptosis; cell cycle; cell invasion

根据2015年WHO公布的全球肿瘤流行病统计数可知, 肺癌已成为世界范围内发病率及死亡率最高的恶性肿瘤之一, 2012年肺癌的新发病例和死亡病例据估计已分别达到182万和160万^[1]。在我国, 肺癌发病率也在相当长的一段时间里表现为上升趋势。由于缺乏有效的指导临床早期诊断和治疗的生物标志, 很多肺癌患者在就诊时已经出现肿瘤的转移或者伴

有严重的并发症, 所以肺癌患者的疗效一直不理想。因此, 寻找早期诊断的特异性分子标志及靶向治疗肺癌成为新的研究方向。

微小RNA(microRNAs, miRNAs)是一类长度约为22个核苷酸的高度保守的非编码RNA, 广泛存在于人类和动植物中。Lee等^[2]于1993年在线虫中首次发现lin-4, Reinhart等^[3]于2000年在线虫中发现了let-7, 目前已被发现的人类成熟miRNAs共有28645种(<http://www.mirbase.org/>)。随着对miRNAs研究的深入, 许多研究表明miRNAs与多种肿瘤关系密切, miRNAs对正常组织和其相关癌症的生物学功能有重要的影响^[4]。Wen等^[5]通过meta分析揭示了微小RNA(miR)-20a-5p、miR-320a、miR-324-3p、miR-375与肝癌相关, 可作为临床上肝癌筛查的生物标志。Suh等^[6]研究发现过表达miR-196a通过作用于靶基因ANXA1促进头颈鳞癌细胞增殖、迁移、侵袭, 且增加细胞抗辐射性, 在头

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2016.15539

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号: 81172618, 81472939); 普通高校研究生科研创新计划项目(编号: CXZZ13_0134); 江苏省六大人才高峰项目(编号: 2013-WSW-053); 江苏省333工程项目(编号: BRA2013229)

[作者简介] 申娴(1991—), 女, 硕士生; 研究方向: 环境与健康; E-mail: 18651825172@163.com

[通信作者] 梁戈玉, E-mail: lianggeyu@163.com

[作者单位] 东南大学公共卫生学院, 环境医学工程教育部重点实验室, 江苏 南京 210009

颈鳞癌细胞中起到癌基因作用。肺癌相关 miRNAs 也 不断被发现, miR-221^[7]、miR-224^[8]、let-7^[9]等均参与 肺癌的调控。上述相关研究揭示了 miRNAs 在肿瘤发 生、发展、诊断及预后等方面扮演的重要角色。

miR-125b 是 miR-125 家族中的一员,成熟的 miR-125b 来源于两个前体 pre-miR-125b-1 和 pre-miR-125b-2, 分别位于染色体 11q24.1 和 21q21.1, 它在不同生物学过 程中起着重要的作用。miR-125b 在人类口腔癌、胶质 瘤等细胞中存在差异表达^[10-12], 然而其与肺癌的关 系却未阐明。前期的研究发现, 与人支气管上皮细胞 16HBE 相比, miR-125b 在人高转移肺癌细胞 95D 中表 达发生明显改变, 下调 95D 细胞中的 miR-125b 表达, 可对细胞凋亡、周期和侵袭产生一定影响^[13]。为了更 加全面地了解 miR-125b 在调控 95D 细胞生物学功能 中的作用, 本研究通过对 95D 细胞转染 miR-125b 模拟 物, 进一步观察 miR-125b 表达上调对肺癌细胞增殖、 周期、凋亡及侵袭的影响。

1 材料与方法

1.1 实验细胞

人高转移肺癌细胞株 95D, 购自中国科学院典型 培养物保藏委员会细胞库。

1.2 主要试剂与仪器

1640 培养液(Gibco, 美国), 0.25% 胰蛋白酶 (Amresco, 美国), PBS 缓冲液、优级胎牛血清(四季 青, 中国), MTT(Amresco, 美国), TRIzol(Invitrogen, 美国), miRVana[™] 试剂盒(Ambion, 美国): OPTI 无血清培养基(Invitrogen, 美国), 无 EDTA- Na_2 的 0.25% 胰蛋白酶(Amresco, 美国), Matrigel 胶(BD, 美国), TaqMan MicroRNA Reverse Transcription 试剂盒、 TaqMan MicroRNA Assays 试剂盒(Applied Biosystems, 美国), Annexin V-FITC 凋亡检测试剂盒、溴化丙啶(PI) 细胞周期检测试剂盒(南京凯基, 中国), 二甲基亚 砷(Sigma, 美国), HE 染色试剂盒(南京建成, 中国), CKX41 型倒置显微镜、BX41 型荧光显微镜(Olympus, 日本), 7300 型实时荧光定量 PCR 仪(ABI, 美国), TY4124 型流式细胞仪(BD, 美国), MRX 型全自动酶 标仪(Dynex Technologies, 美国), BB5060UV 型 CO_2 培 养箱(Heal Force Development, 中国香港), TDZ6B-WS 型低速自动平衡离心机(上海卢湘仪, 中国)。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 95D 肺癌细胞采用常规传代培养, 用

1640 培养基(含 10% 的胎牛血清、100 U/mL 青霉素、 100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素)于 37℃、5% CO_2 培养箱中进行培 养。每日用倒置显微镜观察细胞生长情况, 取生长状 态良好的对数生长期细胞进行实验。

1.3.2 miR-125b 的转染 根据 miRVana[™]miRNA 操作 步骤, 首先将转染剂以 1:30 加入到 OPTI 无血清培养 基中, 轻轻混匀后室温放置 10 min。接着将 miR-125b 模拟物及模拟物阴性对照分别加入到 OPTI 无血清 培养基中, 颠倒混匀, 室温孵育 10 min, 以形成复合 体。将配置好的复合体均匀铺于 6 孔板底, 轻轻晃动, 加入计数好的细胞悬液。轻轻混匀后将培养板至于 37℃、5% CO_2 培养箱中进行培养。每次实验分 3 组: 空白组(与复合体等体积的 OPTI 培养基)、miR-125b 模拟物阴性对照组、miR-125b 模拟物转染组。

1.3.3 转染效果验证 用 TRIzol 试剂从转染后的 95D 细胞中提取总 RNA, 应用 TaqMan MicroRNA Reverse Transcription 试剂盒对 miR-125b 进行逆转录, 逆转录 体系为 15 μL , 反应条件为: 16℃ 30 min, 42℃ 30 min, 85℃ 5 min, 4℃ 保存。7300 型实时荧光定量 PCR 仪 进行反应扩增, 扩增条件按 TaqMan MicroRNA Assays 试剂盒进行。反应体系为 20 μL , 反应条件: 50℃ 2 min, 95℃ 10 min; 95℃ 15 s, 60℃ 1 min, 40 个循 环; U6 作为内参。实验重复 3 次, 分析 miR-125b 相对 表达水平。本研究采用比较域值法进行数据分析。即 $\Delta\Delta C_t = (C_t \text{实验组目的基因} - C_t \text{实验组管家基因}) - (C_t \text{对照组目的基因} - C_t \text{对照组管家基因})$, $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 可反映实验组与对照组目的基 因表达的差异(倍数)。

1.3.4 细胞增殖测定 用 MTT 法测定 95D 细胞的细胞 增殖。取对数生长期的细胞, 按每孔 4×10^3 个细胞接 种于已经铺好 miR-125b 转染复合体(方法见“1.3.2”) 的 96 孔板中, 每组 3 个平行, 在 37℃、5% CO_2 培养 48 h 后终止培养, 弃去每孔中的培养液, 加入含 10% MTT(质量浓度为 5 mg/mL) 的 1640 培养液(不含胎牛 血清), 继续培养 4 h 后, 弃去 MTT 溶液, 每孔加入二 甲基亚砷 150 μL , 于 37℃ 振荡至紫色的甲臞结晶完全 溶解后, 用酶标仪测定各孔在 570 nm 波长处的光密度 (D) 值。

1.3.5 细胞凋亡检测 采用 Annexin V-FITC 双染的方 法。取对数生长期的细胞, 按每孔 3×10^5 个接种于已 经铺好 miR-125b 转染复合体(方法见“1.3.2”) 的 6 孔 培养板中, 每组 3 个平行, 48 h 后收集细胞。用 0.25% 胰蛋白酶消化, 制成单个细胞悬液, 调整待测细胞的

密度为 $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 个/ μL 。取 $1 \mu\text{L}$ 细胞 1000 r/min $140 \times g$ 4°C 离心 10 min , 弃上清液。加入 $1 \mu\text{L}$ 冷的 PBS, 轻轻震荡使细胞悬浮, 1000 r/min $140 \times g$ 4°C 离心 10 min , 弃上清液, 再用 $1 \mu\text{L}$ PBS 洗一次(上述过程简称为“方法”)。加 $500 \mu\text{L}$ binding buffer 重悬细胞, 加入 Annexin V 避光染色 20 min , 再加入 PI 染色 10 min 以上, 1 h 内送流式细胞仪进行细胞凋亡检测。阳性对照组为按 0.3% 体积比例加入培养体系的双氧水, 于收集细胞前 2 h 加入。

1.3.6 细胞周期检测 按“方法”处理细胞后, 用体积分数 70% 预冷的乙醇固定过夜, 洗去乙醇, 再用 $1 \mu\text{L}$ 冷 PBS 洗 2 次, 加入 $100 \mu\text{L}$ DNA 酶重悬细胞, 于 37°C 水浴 30 min , 加入 $400 \mu\text{L}$ PI, 混匀后, 送流式细胞仪进行细胞周期的检测。

1.3.7 细胞侵袭力检测 采用 Transwell 小室法检测细胞侵袭力。用 50 mg/L Matrigel 胶按 $1:8$ 用 PBS 稀释, 包被 Transwell 小室底部膜的上室面, $100 \mu\text{L/孔}$, 4°C 风干, 吸出培养板中残余液体后加入 $50 \mu\text{L}$ 1640 培养液(不含血清), 水化基底膜, 37°C , 30 min 后待用。取对数生长期的细胞, 按每孔密度为 5×10^4 个细胞接种于已经铺好 miR-125b 转染复合体(方法见“1.3.2”)的 24 孔培养板中, 每组 3 个平行, 48 h 后收集细胞, 用 0.25% 胰蛋白酶消化, 制成单个细胞悬液, 调整细胞密度至 1×10^5 个/ μL , $100 \mu\text{L/孔}$ 将转染后的 95D 细胞接种于 Transwell 小室水化后的基底膜上, 下室中加入 10% 胎牛血清培养基 $500 \mu\text{L}$, 于 37°C , $5\% \text{ CO}_2$ 中培养 24 h 后, 用 PBS 洗去膜上残留的培养基, 4% 多聚甲醛固定过夜。洗去多聚甲醛, 用 HE 染色法对细胞进行细胞核和细胞浆染色, 洗去染色液, 滤纸吸水后自然晾干, 在 300 倍镜下观察, 选择小室中央区域, 随机挑选 5 个视野拍照并计数, 求平均值。

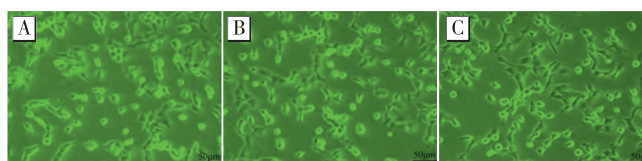
1.4 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 SPSS 13.0 软件对数据进行单因素方差分析和 Dunnett's 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 细胞形态

倒置显微镜下观察, 可见阴性对照组细胞贴壁生长, 折光性好, 轮廓清晰, 细胞大小形态基本一致。转染组和阴性对照组比较, 细胞数目、形态均无明显变化(图 1)。



[注] A: 空白组; B: 模拟物阴性对照组; C: 模拟物转染组。

[Note] A: Blank group; B: Mimics negative control group; C: Mimics transfection group.

图 1 转染 miR-125b 模拟物后 95D 细胞后的形态学观察

Figure 1 The morphology of 95D cells transfected with miR-125b mimics

2.2 miR-125b 表达水平

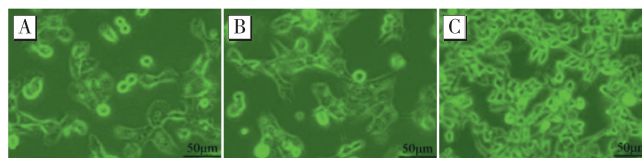
结果显示, miR-125b 模拟物转染组细胞 miR-125b 的表达水平显著提高, 表达量为阴性对照组的 22.32 倍。

2.3 细胞增殖

miR-125b 模拟物转染组、模拟物阴性对照组、空白组的 D 值分别为 0.528 ± 0.013 , 0.523 ± 0.005 , 0.534 ± 0.018 , 各组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 细胞凋亡

2.4.1 形态学观察 光镜下观察 95D 细胞, 可见空白组和模拟物阴性对照组细胞形态正常, 贴壁生长, 呈多边形, 有的正在分裂期呈现圆形, 核质分布正常, 胞膜完整。而阳性对照组细胞体积缩小变圆, 细胞间的连接消失, 核质浓缩, 胞膜完整并有发泡现象, 有少量细胞呈半漂浮脱落状态(图 2)。



[注] A: 空白组; B: 模拟物阴性对照组; C: 阳性对照组。

[Note] A: Blank group; B: Mimics negative control group; C: Positive control group.

图 2 95D 细胞凋亡阳性对照组的形态学观察

Figure 2 The morphology of 95D cell apoptosis in positive control group

2.4.2 细胞凋亡率 miR-125b 模拟物转染组凋亡率为 $(9.90 \pm 1.33)\%$, 模拟物阴性对照组为 $(13.77 \pm 0.52)\%$, 阳性对照组为 $(31.42 \pm 1.59)\%$, 空白组为 $(13.93 \pm 0.70)\%$ 。结果显示, 模拟物阴性对照组与空白组相比, 细胞凋亡率无明显差异 ($P > 0.05$); 模拟物转染组与模拟物阴性对照组相比, 细胞凋亡率明显降低 ($P < 0.05$); 阳性对照组与模拟物阴性对照组比较, 凋亡率明显升高 ($P < 0.05$)。

2.5 细胞周期

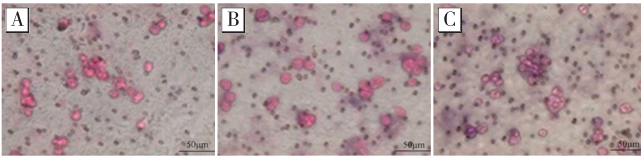
结果显示,与阴性对照组相比,miR-125b模拟物转染组细胞在G1、S、G2期的分布没有明显改变($P>0.05$),见表1。

表1 上调miR-125b后95D细胞周期的变化($\bar{x}\pm s, \%$)
Table 1 The effect of up-regulated miR-125b on the cycle of 95D cells

组别 (Group)	细胞周期 (Cell cycle)		
	G1	S	G2
空白 (Blank)	28.46 ± 0.25	43.28 ± 0.71	28.19 ± 0.40
模拟物阴性对照 Mimics negative control	28.09 ± 0.35	42.87 ± 0.28	29.03 ± 0.62
模拟物转染 Mimics transfection	28.78 ± 0.98	42.74 ± 0.15	28.47 ± 1.10

2.6 细胞侵袭力

miR-125b模拟物转染组过膜细胞数为 28 ± 2 ,模拟物阴性对照组过膜细胞数为 24 ± 4 ,空白组过膜细胞数为 22 ± 2 。结果显示,阴性对照组与空白组相比,过膜细胞数没有明显改变($P>0.05$);模拟物转染组与模拟物阴性对照组相比,过膜细胞数也无明显差异($P>0.05$)。见图3。



[注]A: 空白组; B: 模拟物阴性对照组; C: 模拟物转染组。
[Note]A: Blank group; B: Mimics negative control group; C: Mimics transfection group.

图3 miR-125b对95D细胞侵袭力的影响(HE)

Figure 3 The effect of up-regulated miR-125b on the invasive ability of 95D cells

3 讨论

目前的研究显示,miR-125b与肿瘤的发生发展具有一定关系。例如Xia等^[14]发现过表达的miR-125b能促进神经胶质瘤细胞增殖,并且通过抑制促凋亡蛋白Bmf的表达来抑制细胞凋亡,起到促癌的作用。Zhou等^[15]发现,miR-125b在白血病化疗失败病人细胞中表达是上调的,高表达miR-125b通过抑制白血病细胞凋亡,促进白血病细胞对抗癌药物柔红霉素耐受;表明miR-125b可作为预测白血病病人化疗疗效的潜在生物标志,是一种新型的预后标志。这些研究证据表明,miR-125b在多种肿瘤中过表达,并发挥着促进肿瘤发展的作用。

然而也有许多研究表明,miR-125b在乳腺癌、卵巢癌和肝癌中起着抑癌基因的作用。Xie等^[16]研究发现乳腺癌细胞中miR-125b下调,高表达miR-125b降低了*BCL-1*表达,对阿霉素药物抵抗和治疗乳腺癌有重要意义,提示其可作为乳腺癌的抑癌基因。Luo等^[17]发现卵巢癌细胞中miR-125b低表达,且miR-125b通过抑制原癌基因*BCL-3*起到肿瘤抑制基因的作用。Li等^[18]在对肝癌的研究中发现miR-125b起到抑癌基因的作用,研究显示miR-125b在肝癌组织和细胞中明显下调,过表达miR-125b可抑制肝癌细胞迁移与侵袭,表明miR-125b参与了肝癌发生。

有关miR-125b与肺癌关系的研究,Cui等^[19]的研究显示晚期非小细胞肺癌患者血清miR-125b水平高于健康者,且IV期最高,其在低分化细胞中表达水平比良好分化和中等分化高,并发现miR-125b与化疗疗效、晚期肺癌患者的生存期有关,表明了miR-125b是非小细胞肺癌诊断和预后潜在的生物标志。Yagishita等^[20]发现miR-125b可与*HER2* mRNA3'端的非编码区碱基配对,通过下调小细胞肺癌中的miR-125b可导致*HER2*上调,从而造成小细胞肺癌预后不良。Li等^[21]研究提示miR-125b通过作用于靶基因*TP53INP1*促进非小细胞肺癌转移,促进肺癌的发展。Wang等^[22]研究表明下调miR-125b引起原癌基因*KLC2*表达增加,引起老年非小细胞肺癌患者不良预后,提示miR-125b可能起到抑癌基因的作用。

以上研究表明,miR-125b与肿瘤的关系尚无定论:既可能在肿瘤中上调并发挥癌基因作用,也有可能在肿瘤中下调并发挥抑癌基因作用。这可能与miR-125b具有一定的组织特异性,尤其与组织微环境有关^[23]。miR-125b在肺癌发生发展中的作用至今仍不明确。我们前期的研究发现,miR-125b在人高转移肺癌细胞95D中表达明显升高,下调95D细胞中的miR-125b,凋亡明显增多,侵袭性明显减弱,细胞周期表现为G1期阻滞,但细胞增殖的改变并不明显^[13]。因此,本研究进一步通过上调miR-125b来全面了解miR-125b对肺癌细胞95D生物学功能的影响。结果显示,过表达miR-125b可明显抑制95D细胞的凋亡,而对增殖、周期、侵袭无显著影响。miR-125b对凋亡的调控与前期研究结果相符合。综合分析,提示miR-125b在细胞凋亡的调控中发挥着重要作用,且可能起着类癌基因的作用。肿瘤细胞通过各种方法来限制和避过凋亡,这是癌细胞发展的关键因素,miR-125b可能通过抑制调

亡对肺癌的发展起到一定的促进作用,但其生物学机制尚需要进一步探讨。我们对miR-125b进行京都基因与基因组百科全书通路(KEGG pathway)分析发现,miR-125b可能通过对转化生长因子 β (TGF- β)、Wnt信号通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号传导通路的调控,影响肺癌的发生发展。如在TGF- β 信号传导通路中,ACVR1C基因参与了TGF- β 受体的激活,并且将信号传至SMAD2等基因,进而激活了一系列转录促进和抑制因子,对凋亡等产生影响。由此可推测,miR-125b可能通过对这些通路中靶基因的调控产生促进肺癌进展的作用,但具体调控机制还需进一步进行实验验证。miR-125b对周期和侵袭的调控作用与前期研究结果并不完全一致,这可能与miRNA对细胞的调控并不是单一的模式,而是网络的调控模式有关。由于存在其他调控分子的同时作用,且miR-125b在95D细胞中本身表达量较正常细胞高,因此单一miR-125b上调对细胞周期和侵袭的影响不是十分明显。

综上所述,本次研究通过转染miR-125b模拟物,观察miR-125b上调对肺癌细胞增殖、周期、凋亡、侵袭等生物学功能的影响,结果显示:过表达miR-125b可明显抑制95D细胞的凋亡,对增殖、周期、侵袭无显著影响。结合前期研究综合分析,提示miR-125b可能在肺癌95D细胞中起着类癌基因的作用,且主要在细胞凋亡的调控中发挥着重要作用,可能通过抑制凋亡影响肺癌的发生发展。

• 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.
- [2] Lee R C, Feinbaum R L, 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.
- [3] Reinhart B J, Slack F J, Basson M, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in Caenorhabditis elegans[J]. Nature, 2000, 403(6772): 901-906.
- [4] Zhang L, Ge Y, Fuchs E. miR-125b can enhance skin tumor initiation and promote malignant progression by repressing differentiation and prolonging cell survival[J]. Genes Dev, 2014, 28(22): 2532-2546.
- [5] Wen Y, Han J, Chen J, et al. Plasma miRNAs as early biomarkers for detecting hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2015, 137(7): 1679-1690.
- [6] Suh Y, Raulf N, Gaeken J, et al. MicroRNA-196a promotes an oncogenic effect in head and neck cancer cells by suppressing annexin A1 and enhancing radioresistance[J]. Int J Cancer, 2015, 137(5): 1021-1034.
- [7] Xu Y, Zhong C, Ding S, et al. MicroRNA-221 promotes human non-small cell lung cancer cell H460 growth[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(2): 2024-2030.
- [8] Cui R, Meng W, Sun H L, et al. MicroRNA-224 promotes tumor progression in nonsmall cell lung cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(31): E4288-E4297.
- [9] Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival[J]. Cancer Res, 2004, 64(11): 3753-3756.
- [10] Vriens M R, Weng J, Suh I, et al. MicroRNA expression profiling is a potential diagnostic tool for thyroid cancer[J]. Cancer, 2012, 118(13): 3426-3432.
- [11] Jia H Y, Wang Y X, Yan W T, et al. MicroRNA-125b functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma cells[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(7): 8762-8774.
- [12] Henson B J, Bhattacharjee S, O'Dee D M, et al. Decreased expression of miR-125b and miR-100 in oral cancer cells contributes to malignancy[J]. Genes Chromosome Canc, 2009, 48(7): 569-582.
- [13] Wang X, Zhang Y, Fu Y, et al. MicroRNA-125b may function as an oncogene in lung cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(5): 3880-3887.
- [14] Xia H F, He T Z, Liu C M, et al. MiR-125b expression affects the proliferation and apoptosis of human glioma cells by targeting Bmf[J]. Cell Physiol Biochem, 2009, 23(4/5/6): 347-358.
- [15] Zhou L, Bai H, Wang C, et al. microRNA-125b promotes leukemia cell resistance to daunorubicin by inhibiting apoptosis[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(5): 1909-1916.
- [16] Xie X, Hu Y, Xu L, et al. The role of miR-125b-mitochondria-caspase-3 pathway in doxorubicin resistance and therapy in human breast cancer[J]. Tumour Biol, 2015, 36(9): 7185-7194.
- [17] Luo S, Wang J, Ma Y, et al. PPAR γ inhibits ovarian cancer

- cells proliferation through upregulation of miR-125b[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 462(2): 85-90.
- [18] Li J, Fang L, Yu W, et al. MicroRNA-125b suppresses the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by targeting transcriptional coactivator with PDZ-binding motif[J]. Oncol Lett, 2015, 9(4): 1971-1975.
- [19] Cui E, Li H, Hua F, et al. Serum microRNA 125b as a diagnostic or prognostic biomarker for advanced NSCLC patients receiving cisplatin-based chemotherapy[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(2): 309-313.
- [20] Yagishita S, Fujita Y, Kitazono S, et al. Chemotherapy-regulated microRNA-125-HER2 pathway as a novel therapeutic target for trastuzumab-mediated cellular cytotoxicity in small cell lung cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(6): 1414-1423.
- [21] Li Q, Han Y, Wang C, et al. MicroRNA-125b promotes tumor metastasis through targeting tumor protein 53-induced nuclear protein 1 in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Cell Int, 2015, 15: 84.
- [22] Wang M, Zhu X, Sha Z, et al. High expression of kinesin light chain-2, a novel target of miR-125b, is associated with poor clinical outcome of elderly non-small-cell lung cancer patients[J]. Br J Cancer, 2015, 112(5): 874-882.
- [23] Ribeiro J, Sousa H. MicroRNAs as biomarkers of cervical cancer development: a literature review on miR-125b and miR-34a[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(3): 1525-1531.
- (收稿日期: 2015-09-14)
- (英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 洪琪)

【告知栏】

深痛悼念乔赐彬研究员

本刊第一届编委会副总编辑、第二届编委会委员、第三届编委会顾问委员,原山东省劳动卫生职业病防治研究所副所长、研究员乔赐彬同志,因病医治无效,于2016年5月12日在山东省中医院去世,享年87岁。

乔赐彬,男。1930年2月出生,山东济宁人,1948年10月参加工作,1951年1月加入中国共产党。1959年10月—1963年4月在前苏联医学科学院学习,获副博士学位。1963年8月到山东省劳研所工作,1995年1月离职休养。

乔赐彬同志曾担任中华预防医学会理事、中华预防医学会劳动卫生职业病委员会委员、中国毒理学会免疫毒理分会主任委员、IRPTC(国际毒品登记中心)中国组成员、山东预防医学会理事、山东预防医学会劳动卫生职业病分会副主委、山东省环境科学学会副秘书长、原《劳动医学》《化工劳动保护》副主编。乔赐彬同志长期从事科研和管理工作,工作深入,坚持原则,关心和爱护同志,受到干部、群众的信任和拥护,在科研工作中成就卓著,是一位优秀的科研、管理工作。

深痛悼念乔赐彬研究员!