

miR-567对非小细胞肺癌细胞恶性生物学行为及吉非替尼耐药的影响*

李静,李海洋,赵振山[△]

(开滦总医院肿瘤科,唐山 063000)

摘要 目的:探究miR-567对非小细胞肺癌(NSCLC)的生物学功能以及吉非替尼耐药性的影响。方法:采用RT-qPCR检测miR-567在人肺上皮细胞系BEAS-2B、NSCLC细胞系(PC9、HCC827、A549、NCI-H1975)以及吉非替尼耐药细胞株PC9/GR中的表达。PC9细胞和PC9/GR细胞分别分为negative control组、miR-567 mimic组、miR-567 inhibitor组和miR-567 mimic+CDK8组,CCK8检测细胞的增殖能力,Transwell法检测细胞迁移和侵袭能力,双荧光素酶报告基因实验检测miR-567与CDK8的靶向关系,western blotting检测细胞中CDK8的表达。结果:miR-567在PC9、HCC827、A549、NCI-H1975中的表达显著低于BEAS-2B,miR-567在PC9/GR细胞中的表达显著低于PC9。相比于negative control组,miR-567 mimic组PC9细胞增殖、迁移和侵袭能力均显著减弱($P<0.05$)。miR-567 inhibitor组PC9细胞增殖、迁移和侵袭能力均显著增强($P<0.05$),miR-567 mimic组PC9/GR细胞增殖率显著低于negative control组($P<0.05$)。miR-567 inhibitor组PC9/GR细胞增殖率显著高于negative control组($P<0.05$)。双荧光素酶报告实验和western blotting检测结果显示CDK8为miR-567的靶基因。相比于miR-567 mimic组,miR-567 mimic+CDK8组PC9细胞的增殖、迁移以及侵袭能力均显著增强($P<0.05$),miR-567 mimic+CDK8组PC9/GR细胞增殖率显著升高($P<0.01$)。结论:miR-567可通过靶向调控CDK8而抑制NSCLC细胞的增殖、迁移和侵袭能力以及吉非替尼耐药。

关键词 miR-567;非小细胞肺癌;CDK8;耐药

中图分类号:R394.6 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2023)03-0420-07

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.03.012

Effect of miR-567 on malignant biological behavior and gefitinib resistance of non-small cell lung cancer cells*

Li Jing, Li Haiyang, Zhao Zhenshan[△]. (Department of Oncology, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China)

Abstract Objective: To explore the effect of miR-567 on the biological function and gefitinib resistance of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to detect the expressions of miR-567 in human lung epithelial cell line BEAS-2B, non-small cell lung cancer cell line PC9, HCC827, A549, NCI-H1975, and gefitinib-resistant cell line PC9/GR. PC9 cells and PC9/GR cells were divided into negative control group, miR-567 mimic group, miR-567 inhibitor group and miR-567 mimic+CDK8 group, respectively. Cell proliferation ability was detected by CCK8 method, the migration and invasion ability of cells were detected by Transwell cell assay, the targeting relationship between miR-567 and CDK8 was detected by double luciferase reporter gene assay, and the expression of CDK8 in cells was detected by western blotting. **Results:** The expression of miR-567 in PC9, HCC827, A549 and NCI-H1975 was significantly lower than that in BEAS-2B, and the expression of miR-567 in PC9/GR cells was significantly lower than that in PC9. Compared with negative control group, proliferation, migration and invasion ability of PC9 cells in miR-567 mimic group significantly decreased ($P<0.05$) and those in miR-567 inhibitor group significantly increased ($P<0.05$). The proliferation rate of PC9/GR cells in miR-567 mimic group was significantly lower than

*基金项目:河北省医学科学研究课题计划(No.20221570)

[△]通信作者,E-mail:zhaovip6@163.com

收稿日期:2022-11-18

that in negative control group ($P<0.05$), and the proliferation rate of PC9/GR cells in miR-567 inhibitor group was significantly higher than that in negative

control group ($P < 0.05$). Double luciferase assay and western blotting analysis showed that CDK8 was the target gene of miR-567. Compared with miR-567 mimic group, proliferation, migration and invasion ability of PC9 cells in miR-567 mimic+CDK8 group significantly increased ($P < 0.05$), and the proliferation rate of PC9/GR cells significantly increased ($P < 0.01$). **Conclusion:** miR-567 can inhibit proliferation, migration, invasion and gefitinib resistance of non-small cell lung cancer cells by targeting CDK8 regulation.

Keywords miR-567; non-small cell lung cancer; CDK8; drug resistance

肺癌是常见的发病于呼吸系统的恶性肿瘤,是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,主要分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),NSCLC 占有肺癌病例的85%^[1-2]。与SCLC相比,NSCLC对化疗或放疗相对不敏感,虽然有关NSCLC治疗的抗癌药物的研究很多,但因耐药、转移、复发等原因导致NSCLC患者预后差,存活率低^[3-4]。因此,迫切需要发现新的生物标志物和检测靶点用于NSCLC患者的诊断和治疗。随着基因芯片和基因测序技术的发展,越来越多的非编码RNA被发现具有调控肿瘤生长、转移、耐药的作用^[5]。其中,miRNAs是长约18~25个核苷酸的非编码RNA分子,通过与靶mRNA的3'非翻译区结合负向调控靶基因表达^[6]。miRNAs在肿瘤细胞生长、增殖和分化等病理过程中发挥了重要作用,目前,已经发现许多miRNA通过靶向癌症相关通路中的关键基因来促进或抑制NSCLC的进展。miR-567由位于染色体3q13.2上的miR-567基因编码^[7]。研究表明,miR-567在胃癌等多种肿瘤组织中的表达下调,主要发挥抑癌作用^[8]。然而,miR-567在NSCLC中的作用未有报道,本研究探讨了miR-567对NSCLC生长、迁移、侵袭以及吉非替尼耐药的影响及机制,旨在寻找NSCLC诊断和治疗的新靶点。

1 材料与方法

1.1 材料 正常人肺上皮细胞系BEAS-2B、NSCLC细胞系(PC9、HCC827、A549、NCI-H1975)、人胚胎肾细胞系HEK-293T均购自中科院上海细胞库。吉非替尼耐药细胞株PC9/GR由本院中心实验室保存。CCK8检测试剂盒购自沈阳万类生物科技有限公司,Trizol试剂盒、miRNA cDNA Synthesis Kit、EvaGreen miRNA qPCR MasterMix Kit、Lipofectamine™2000转染试剂盒购自美国Invitrogen公司,双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自上海汉恒生物

技术有限公司,重组人周期蛋白依赖蛋白激酶8(cyclin-dependent kinase 8, CDK8)抗体、GAPDH抗体、山羊抗兔IgG二抗购自武汉三鹰生物技术有限公司,吉非替尼购自美国Sigma-Aldrich公司。

1.2 细胞培养 BEAS-2B、PC9、HCC827、A549、NCI-H1975、HEK-293T细胞培养于含10%胎牛血清(FBS)的DMEM培养基中,培养至汇合度约90%时进行传代。

1.3 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测 miR-567表达 使用Trizol试剂盒提取细胞总RNA,使用miRNA cDNA Synthesis Kit进行逆转录,反应条件:37 °C 15 min, 85 °C 5 s, 4 °C保存反应产物。EvaGreen miRNA qPCR MasterMix试剂盒进行RT-qPCR反应,反应条件:50 °C UDG激活2 min;95 °C预变性2 min;95 °C变性15 s,60 °C退火1 min,共40次循环。循环结束后95 °C 15 s,60 °C 1 min,95 °C 15 s。U6为内参,2^{-ΔΔCT}法计算miR-567相对表达量,引物序列如下:miR-567上游:CCTGGATC-GGGACCCGT,下游:TTGATTTCGCGAAGCACG-GCCT;U6上游:CTCGCTTCGGCAGCACACA,下游:AACGCTTACGAATTTGCGT。

1.4 细胞分组与转染 PC9细胞和PC9/GR细胞分别分为negative control组(转染miR-567 mimic negative control)、miR-567 mimic组(转染miR-567 mimic)、miR-567 inhibitor组(转染miR-567 inhibitor)和miR-567 mimic+CDK8组(共转染miR-567 mimic和CDK8过表达质粒)。将PC9细胞和PC9/GR细胞接种于6孔板中培养过夜,50 μL Opti-MEM培养基稀释1 μg的miR-567 mimic negative control、miR-567 mimic、miR-567 inhibitor、CDK8过表达质粒,用50 μL不含血清的Opti-MEM培养基稀释1 μg的Lipo2000试剂并室温放置5 min,将上述两种稀释液混匀,室温放置20 min,将6孔板中培养基更换为无血清的DMEM培养基,然后将上述混合液加入对应的孔中,37 °C培养箱中孵育6 h,然后将培养基

换为含 10%FBS 的 DMEM 培养基, 24 h 后收集细胞。

1.5 CCK8 法检测细胞增殖 96 孔板中每孔接种 5 000 个 PC9 或者 PC9/GR 细胞, 每孔体积为 100 μL , 然后置于培养箱中培养, 并在 0 h、24 h、48 h、72 h 取出对应的孔板, 每孔加入 5 μL 的 CCK8, 混匀后孵育 4 h, 用酶标仪检测 450 nm 处的吸光度值(OD 值)。吉非替尼对 PC9 或者转染后的各组 PC9/GR 细胞增殖率影响检测: 各组细胞接种至 96 孔板中, 每孔 5 000 个细胞, 培养 24 h 后, 每孔更换为含吉非替尼 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 、0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 、2 $\mu\text{mol/L}$ 、4 $\mu\text{mol/L}$ 、6 $\mu\text{mol/L}$ 的培养基 100 μL , 继续培养 48 h 后, 各孔加入 5 μL 的 CCK8, 混匀后孵育 4 h, 用酶标仪检测 450 nm 处 OD 值, 细胞增殖率=($\text{OD}_{\text{time}}-\text{OD}_{0\text{h}}$)/ $\text{OD}_{0\text{h}}\times 100\%$ 。使用 GraphPad prism7 软件计算半数抑制浓度(IC_{50})。

1.6 Transwell 小室法检测细胞迁移和侵袭能力

Transwell 小室置于 24 孔板中, 每孔加入 600 μL DMEM 完全培养基, 上层分别接种 5 000 个 negative control 组、miR-567 mimic 组和 miR-567 mimic+CDK8 组 PC9 细胞。于细胞培养箱中培养 24 h 后取出, 用 PBS 清洗后, 使用棉签擦除内部贴壁细胞, 然后用 4% 多聚甲醛室温固定 15 min, 用结晶紫染液室温染色 20 min; 清洗晾干后拍照并计数。

1.7 双荧光素酶报告基因实验 miRDB 数据库预测 miR-567 与 CDK8 结合位点, 构建 CDK8 野生型(WT CDK8 组)、突变型质粒(MUT CDK8 组), 将质粒用 Lipo2000 转染至 HEK-293T 细胞, 然后将 miR-567 mimic 和 mimic NC 转染至上述 HEK-293T 细胞, 双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测各组细胞荧光强度。

1.8 Western blotting 测定 CDK8 蛋白表达水平 使用 RIPA 蛋白裂解液提取细胞总蛋白, 蛋白定量后, 取蛋白 10 μg 进行 SDS-PAGE 凝胶电泳, 蛋白分离后将蛋白转移至 PVDF 膜上, 使用 5% 的 BSA 溶液将 PVDF 膜封闭 2 h, 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下 PVDF 膜与 CDK8 和 GAPDH 一抗(稀释比均为 1:1 000)孵育过夜, 然后与山羊抗兔 IgG 孵育 1.5 h, TBST 洗膜后, 使用 ECL 试剂盒显影, 拍照, 用 Image J 软件对曝光结果进行分析。

1.9 统计学方法 采用 GraphPad prism 7 进行统计分析, 所有数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 多组间

比较采用方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验法。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

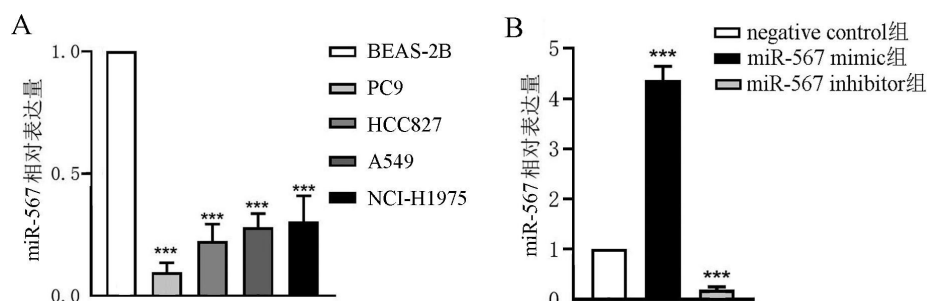
2.1 miR-567 在 NSCLC 细胞系中的表达情况

相比于正常人肺上皮细胞系 BEAS-2B, 人 NSCLC 细胞系 PC9、HCC827、A549、NCI-H1975 中 miR-567 相对表达水平均显著降低($P<0.01$), 其中, PC9 细胞中 miR-567 相对表达水平最低(图 1A); PC9 细胞 miR-567 mimic 组 miR-567 相对表达水平明显高于 negative control 组以及 miR-567 inhibitor 组(图 1B)。

2.2 miR-567 对 NSCLC 细胞的增殖、迁移以及侵袭能力的影响 CCK8 检测结果(图 2A)显示, 相比于 negative control 组, miR-567 mimic 组 PC9 细胞增殖能力在 24 h、48 h 和 72 h 均显著减弱($P<0.05$), miR-567 inhibitor 组 PC9 细胞增殖能力在 24 h、48 h 和 72 h 均显著增强($P<0.01$)。Transwell 检测结果(图 2B)显示, miR-567 mimic 组 PC9 细胞迁移数和侵袭数均显著少于 negative control 组($P<0.001$), miR-567 inhibitor 组 PC9 细胞迁移数和侵袭数均显著多于 negative control 组($P<0.001$), 说明 miR-567 可调控 NSCLC 细胞的生长和转移。

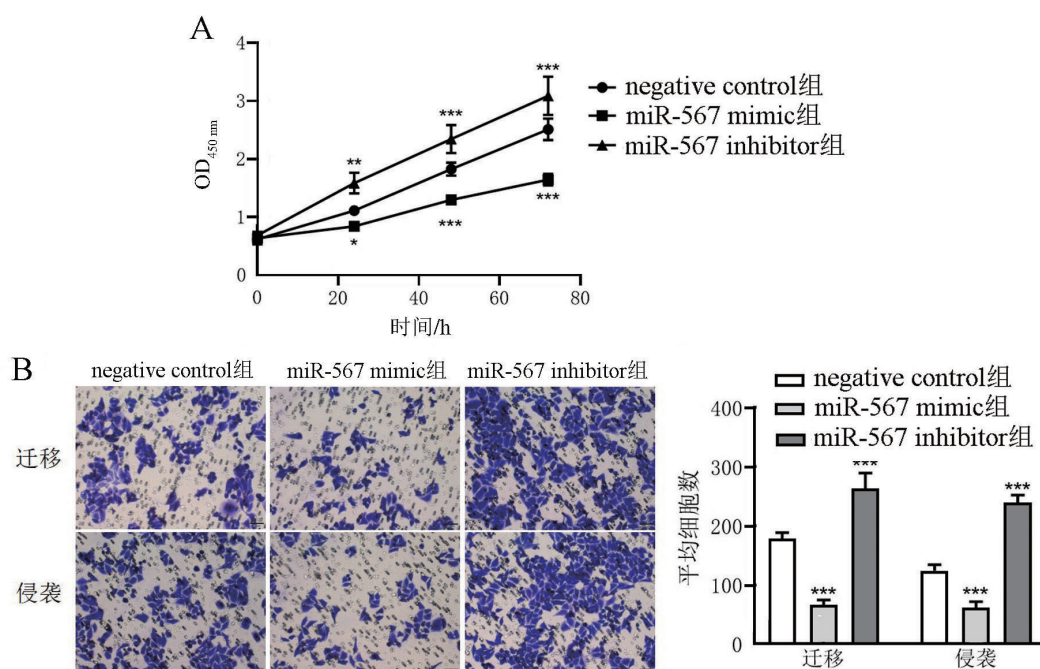
2.3 miR-567 可抑制 NSCLC 细胞的吉非替尼耐药

CCK8 检测结果显示, 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 、2 $\mu\text{mol/L}$ 、4 $\mu\text{mol/L}$ 、6 $\mu\text{mol/L}$ 的吉非替尼作用下, PC9/GR 细胞的增殖率均显著高于 PC9 细胞($P<0.01$)(图 3A), PC9/GR 细胞的 IC_{50} 值[(2.863 \pm 0.03) $\mu\text{mol/L}$]显著高于 PC9 细胞的 IC_{50} 值[(0.065 \pm 0.002) $\mu\text{mol/L}$]($P<0.001$), PC9/GR 细胞 miR-567 的表达水平显著低于 PC9 细胞($P<0.001$)(图 3B), 提示 miR-567 可能具有调控 PC9 细胞吉非替尼耐药的功能。相比于 negative control 组, miR-567 mimic 组 PC9/GR 细胞在 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 、2 $\mu\text{mol/L}$ 、4 $\mu\text{mol/L}$ 、6 $\mu\text{mol/L}$ 的吉非替尼作用下, 细胞增殖率均显著降低($P<0.05$), miR-567 mimic 组 PC9/GR 细胞 IC_{50} 值[(0.105 \pm 0.003) $\mu\text{mol/L}$]显著低于 negative control 组[(2.350 \pm 0.02) $\mu\text{mol/L}$]($P<0.001$), 而 miR-567 inhibitor 组 PC9/GR 细胞在 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 、2 $\mu\text{mol/L}$ 、4 $\mu\text{mol/L}$ 、6 $\mu\text{mol/L}$ 的吉非替尼作用下, 细胞增殖率均显著升高($P<0.01$)(图 3C)。说明抑制 miR-567 可调控 NSCLC 细胞的吉非替尼耐药。



A: 人肺上皮细胞和 NSCLC 细胞 miR-567 表达水平比较; B: 转染 miR-567 mimic、negative control 和 miR-567 inhibitor 后各组 PC9 细胞 miR-567 表达水平比较; 与 BEAS-2B 细胞或者 negative control 组 PC9 细胞比较, *** $P < 0.001$ 。

图 1 各组 NSCLC 细胞 miR-567 表达水平比较



A: 各组细胞增殖能力比较; B: Transwell 法比较各组细胞迁移和侵袭能力($\times 20$); 与 negative control 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

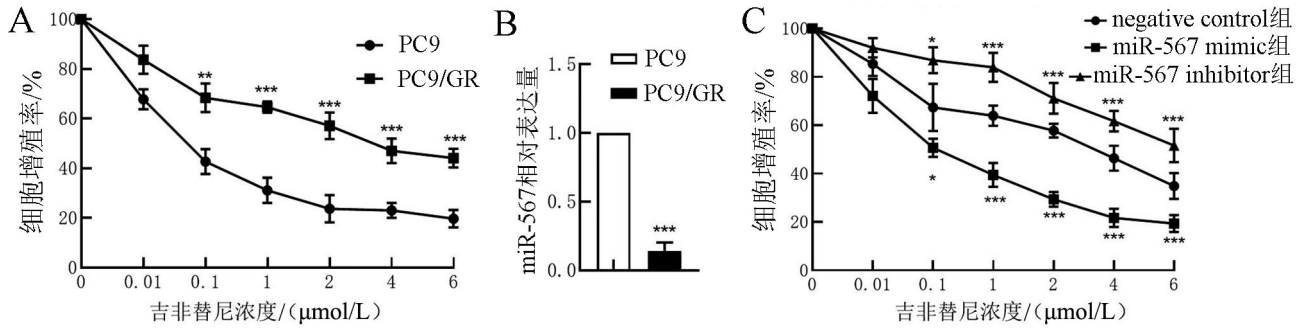
图 2 转染 miR-567 mimic、negative control 和 miR-567 inhibitor 后 PC9 细胞增殖、迁移和侵袭能力比较

2.4 miR-567 靶向调控 CDK8 miR-567 与 CDK8 结合位点如图 4A 所示。双荧光素酶报告基因检测结果(图 4B)显示,共转染 WT CDK8 质粒和 miR-567 mimic 的 HEK-293T 细胞的荧光素酶活性显著低于共转染 WT CDK8 质粒和 mimic NC 组 HEK-293T 细胞的荧光素酶活性($P < 0.001$),而转染 MUT CDK8 的 HEK-293T 细胞在转染 miR-567 mimic 和 mimic NC 后荧光素酶活性无显著变化。相比于 negative control 组,miR-567 mimic 组 PC9 细胞 CDK8 表达显著降低($P < 0.001$)(图 4C),说明 CDK8 为 miR-567 的靶基因。

2.5 miR-567 靶向调控 CDK8 对 NSCLC 的增殖、迁移以及侵袭能力的影响 CCK8 检测结果(图 5A)显示,相比于 miR-567 mimic 组,miR-567 mimic+

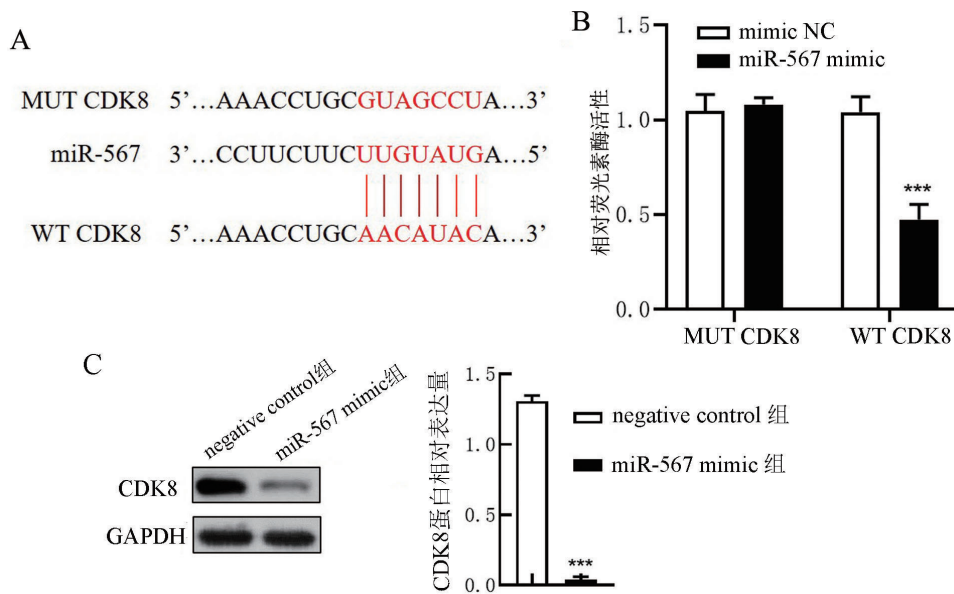
CDK8 组 PC9 细胞增殖能力显著增强($P < 0.01$);细胞迁移和细胞侵袭检测结果(图 5B)显示,miR-567 mimic+CDK8 组 PC9 细胞迁移数和细胞侵袭数均显著多于 miR-567 mimic 组,说明 miR-567 能够通过靶向调控 CDK8 而影响 NSCLC 细胞的生长和转移。

2.6 过表达 CDK8 可促进 PC9/GR 的吉非替尼耐药 相比于 miR-567 mimic 组,miR-567 mimic+CDK8 组 PC9/GR 细胞在 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、1 $\mu\text{mol/L}$ 、2 $\mu\text{mol/L}$ 、4 $\mu\text{mol/L}$ 、6 $\mu\text{mol/L}$ 的吉非替尼作用下,细胞增殖率均显著升高($P < 0.01$)(图 6),miR-567 mimic+CDK8 组 PC9/GR 细胞 IC_{50} 值[(3.350 \pm 0.005) $\mu\text{mol/L}$]显著低于 miR-567 mimic 组[(0.125 \pm 0.002) $\mu\text{mol/L}$]($P < 0.001$),说明抑制 miR-567 可抑制 NSCLC 细胞的吉非替尼耐药。



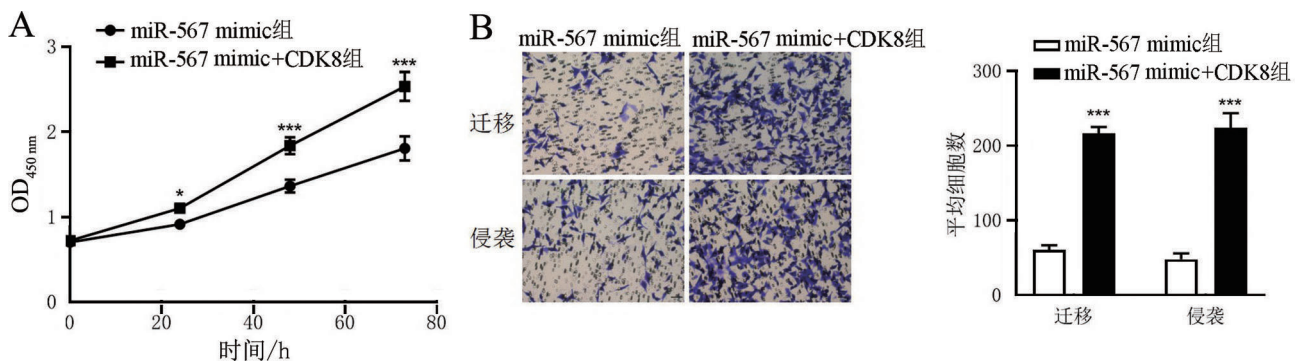
A: PC9细胞和PC9/GR细胞对吉非替尼的耐药性比较; B: PC9细胞和PC9/GR细胞中miR-567表达水平比较; C: negative control组、miR-567 mimic组和miR-567 inhibitor组PC9/GR细胞对吉非替尼的耐药性比较; 与PC9细胞或negative control组细胞比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图3 miR-567对PC9/GR细胞吉非替尼耐药性的影响



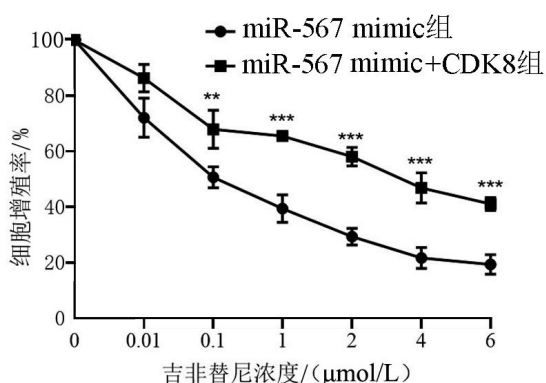
A: 数据库预测miR-567和CDK8的结合位点; B: 双荧光素酶报告基因检测miR-567和CDK8的结合; C: negative control组和miR-567 mimic组PC9细胞中CDK8表达比较; 与mimic NC或negative control组比较, *** $P < 0.001$ 。

图4 miR-567与CDK8靶向关系验证



A: CCK8法比较各组细胞增殖能力; B: Transwell法比较各组细胞迁移和侵袭能力($\times 20$); 与miR-567 mimic组比较, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ 。

图5 miR-567 mimic和miR-567 mimic+CDK8组PC9细胞增殖、迁移和侵袭能力比较



与miR-567 mimic组比较,** $P<0.01$,*** $P<0.001$ 。

图6 miR-567 mimic组和miR-567 mimic+CDK8组PC9/GR细胞对吉非替尼耐药性比较

3 讨论

NSCLC占肺癌的80%~85%,由于NSCLC患者潜伏期长,约75%的患者在确诊时已经处于癌症的中、晚期,往往错过了手术治疗的最佳时期^[9]。NSCLC患者即使接受了手术和放、化疗,也存在较高的肿瘤复发的风险,患者5年生存率较低^[10]。虽然近年来针对NSCLC的治疗已经取得了极大的突破,越来越多的新药物、新靶点不断被发现,但仍需寻找更加有效的靶点用于NSCLC的诊断和治疗。

miRNA在多种肿瘤中存在异常表达、异常加工以及异常突变等情况,可调控肿瘤的发生、发展^[11]。目前,已经有多种miRNA被发现具有调控NSCLC发生、发展的功能,并且具有用于NSCLC诊断和治疗的潜力^[12]。研究发现,miR-7能够通过调控神经肿瘤学腹抗原2(neuro-oncological ventral antigen 2, NOVA2)而抑制NSCLC肿瘤的转移^[13],Yu等^[14]研究发现,miR-597能够通过靶向抑制CDK2的表达而抑制NSCLC的病理进程。本研究通过RT-qPCR检测发现,miR-567在NSCLC细胞系PC9、HCC827、A549、NCI-H1975中的表达显著高于正常人肺上皮细胞系BEAS-2B。Ma等^[8]研究指出,miR-567可抑制胃癌细胞的干性以及化疗耐药。Bertoli等^[15]研究发现,miR-567可抑制乳腺癌的增殖和转移。本研究在NSCLC细胞系PC9细胞中转染miR-567 mimic,发现过表达miR-567后PC9细胞的增殖、迁移以及侵袭能力均显著下降,说明miR-567可抑制NSCLC的生物学功能。

吉非替尼属于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,广泛用于NSCLC的靶向治疗。虽然吉非替尼在NSCLC的治疗中起到了显著的效果,但是研究发现,在用药6~12个月后患者多发生耐药^[16-17]。本研究发现,在转染miR-567 mimic后,PC9细胞对吉非替尼的耐药性显著降低,说明miR-567能够抑制NSCLC的吉非替尼耐药。

miRNA可靶向作用于其靶基因的3' UTR区域,本研究验证了CDK8为miR-567的靶基因。CDK8是CDKs的一个成员,由位于13q12.13染色体上的CDK8基因编码,作为一种致癌基因,CDK8参与调节多种癌症信号通路^[18]。研究发现,CDK8在乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌、前列腺癌、甲状腺乳头状癌和胶质瘤组织中的表达上调。Fukasawa等^[19]研究指出,CDK8调控c-MYC而维持胶质瘤干细胞的干性。Xi等^[20]研究指出,CDK8抑制剂是肿瘤治疗的潜在靶点。本研究发现,miR-567 mimic能够显著抑制PC9细胞中CDK8的表达,此外在PC9细胞转染miR-567 mimic与CDK8过表达质粒后,PC9细胞的增殖、迁移、侵袭能力以及对吉非替尼的耐药性均显著增强,说明miR-567能够通过靶向抑制CDK8而影响NSCLC的生物学功能以及吉非替尼耐药。

综上所述,miR-567能够抑制NSCLC的生长、转移以及吉非替尼耐药,其机制为抑制CDK8的表达,但是miR-567是否能作为临床NSCLC的治疗靶点还需进一步探究。

参考文献:

- [1] JONNA S, SUBRAMANIAM DS. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC): an update[J]. *Discov Med*, 2019, 27(148):167-170.
- [2] IMAKITA T, FUJITA K, KANAI O, et al. Small cell transformation of non-small cell lung cancer under immunotherapy: Case series and literature review[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(22):3062-3067.
- [3] DOHOPOLSKI M, IYENGAR P. Oligometastatic non-small cell lung cancer: a narrative review of stereotactic ablative radiotherapy[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(5):

- 5944-5953.
- [4] MCCALL N, HIGGINS K. Radiotherapy for oligometastatic non-small cell lung cancer: past, present, and future [J]. *Oncology*, 2021, 35(6):313-319.
- [5] XIAO K, LIU S, XIAO Y, et al. Bioinformatics prediction of differential miRNAs in non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2021, 16(7):e0254854-e0254866.
- [6] LIAO J, SHEN J, LENG Q, et al. MicroRNA-based biomarkers for diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3):762-768.
- [7] HAN M, HU J, LU P, et al. Exosome-transmitted miR-567 reverses trastuzumab resistance by inhibiting ATG5 in breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1):43-57.
- [8] MA Y, XUE H, WANG W, et al. The miR-567/RPL15/TGF- β /Smad axis inhibits the stem-like properties and chemo-resistance of gastric cancer cells[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(5):3539-3549.
- [9] HERBST R S, MORGENSZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689):446-454.
- [10] RELI V, TREROTOLA M, GUERRA E, et al. Abandoning the notion of non-small cell lung cancer[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(7):585-594.
- [11] ZHAO Y, XU L, WANG X, et al. A novel prognostic mRNA/miRNA signature for esophageal cancer and its immune landscape in cancer progression[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(4):1088-1109.
- [12] HANAFI A R, JAYUSMAN A M, IMELDA P, et al. Correlation of serum electrolytes with serial miRNA in advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) in Indonesia[J]. *BMC Res Notes*, 2021, 14(1):437-441.
- [13] XIAO H. MiR-7-5p suppresses tumor metastasis of non-small cell lung cancer by targeting NOVA2[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 20(24):60-72.
- [14] YU D J, LI Y H, et al. MicroRNA-597 inhibits NSCLC progression through negatively regulating CDK2 expression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(8):4288-4297.
- [15] BERTOLI G, CAVA C, DICEGLIE C, et al. MicroRNA-567 dysregulation contributes to carcinogenesis of breast cancer, targeting tumor cell proliferation, and migration [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 161(3):605-616.
- [16] DIMOU A, NASARRE C, PETERSON Y K, et al. Neuro-pilin-2b facilitates resistance to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 162(2):463-473.
- [17] CHEN P, HUANG H P, WANG Y, et al. Curcumin overcome primary gefitinib resistance in non-small-cell lung cancer cells through inducing autophagy-related cell death [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):254-270.
- [18] MENZL I, WITALISZ-SIEPRACKA A, SEXL V. CDK8-novel therapeutic opportunities[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(2):92-103.
- [19] FUKASAWA K, KADOTA T, HORIE T, et al. CDK8 maintains stemness and tumorigenicity of glioma stem cells by regulating the c-MYC pathway[J]. *Oncogene*, 2021, 40(15):2803-2815.
- [20] XI M, CHEN T, WU C, et al. CDK8 as a therapeutic target for cancers and recent developments in discovery of CDK8 inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 15(164):77-91.

本文引用格式:

李 静, 李海洋, 赵振山. miR-567 对非小细胞肺癌细胞恶性生物学行为及吉非替尼耐药的影响[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(3): 420-426. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.03.012

LI J, LI H Y, ZHAO Z S. Effect of miR-567 on malignant biological behavior and gefitinib resistance of non-small cell lung cancer cells[J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2023, 40(3):420-426. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.03.012