

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.16.009

文章编号: 1005-8982(2016)16-0043-06

论著

MicroRNA-134 通过下调叉头框蛋白 M1/人基质金属蛋白酶 2 表达抑制乳腺癌细胞迁移及侵袭

丁云, 陆肖玮

(江苏省无锡市妇幼保健院 乳腺科, 江苏 无锡 214002)

摘要:目的 探讨 *microRNA-134* (*miR-134*) 在乳腺癌中的表达及其影响乳腺癌迁移、侵袭能力的分子机制。**方法** 选取 2013 年 1 月-2015 年 2 月于本院乳腺病科行手术切除并经病理检查证实的乳腺导管内原位癌组织 30 例、乳腺浸润性导管癌组织 35 例及正常乳腺组织 15 例。通过实时定量聚合酶链式反应法分别检测 *miR-134* 在肿瘤和正常乳腺组织中的表达, 统计分析 *miR-134* 表达与患者临床特征间的相关性; 通过 *miR-134* 模拟物转染人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞, 采用细胞划痕愈合试验评价过表达 *miR-134* 对细胞迁移能力的影响, 采用 Transwell 侵袭小室试验评价过表达 *miR-134* 后 MDA-MB-231 细胞侵袭能力的变化。通过免疫组织化学染色检测 *miR-134* 与下游潜在靶点叉头框蛋白 M1 蛋白表达关系, 实时定量聚合酶链式反应、蛋白免疫印迹检测转染 *miR-134* 模拟物后其下游潜在靶点叉头框蛋白 M1 及下游效应分子人基质金属蛋白酶 2 的表达变化。**结果** *miR-134* 在正常乳腺组织、乳腺导管内原位癌组织及乳腺浸润性导管癌组织中的表达量依次降低 ($P < 0.05$)。乳腺癌组织中低水平的 *miR-134* 与肿瘤淋巴结转移及高 TNM 分期显著相关 ($P < 0.05$); 在体外试验中, 过表达 *miR-134* 能够显著降低 MDA-MB-231 细胞的迁移及侵袭能力 ($P < 0.05$); 免疫组织化学染色结果证实 *miR-134* 与叉头框蛋白 M1 蛋白的表达呈负相关关系 ($P < 0.05$); 实时定量聚合酶链式反应及蛋白免疫印迹结果显示, 过表达 *miR-134* 后可显著抑制乳腺癌细胞中叉头框蛋白 M1 及人基质金属蛋白酶 2 的表达水平 ($P < 0.05$)。**结论** *miR-134* 在乳腺癌组织中表达下调, *miR-134* 可能通过下调叉头框蛋白 M1/人基质金属蛋白酶 2 的表达来抑制乳腺癌细胞的迁移及侵袭。

关键词: *MicroRNA-134*; 乳腺癌; 叉头框蛋白 M1; 人基质金属蛋白酶 2; 迁移; 侵袭

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

MicroRNA-134 inhibits cell migration and invasion by targeting forkhead box protein M1 / human matrix metalloproteinase 2 in breast carcinoma

Yun Ding, Xiao-wei Lu

(Department of Breast Surgery, Wuxi Hospital for Maternal and Child Health Care, Wuxi, Jiangsu 214002, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of *microRNA-134* (*miR-134*) in female breast carcinoma and its role for tumor cell migration and invasion. **Methods** Between January 2013 and February 2015, 30 ductal carcinoma *in situ* (DCIS) tissues, 35 invasive breast ductal carcinoma (IBDC) tissues and 15 normal breast tissues were collected and investigated. The expressions of *miR-134* were detected by qRT-PCR. The relationship between *miR-134* and clinical features was analyzed by student-t test. *miR-134* mimics was transfected into MDA-MB-231 cells. Wound healing assay and transwell assay were used to measure cell migration and invasion, respectively. The correlation between *miR-134* and forkhead box protein M1, a potential target of *miR-134*, was analyzed by IHC staining. The expression changes of M1 and downstream effector molecules of human MMP2 in the potential target of

收稿日期: 2016-01-06

[通信作者] 陆肖玮, E-mail: 13815100097@126.com

the downstream potential target after *microRNA-134* mimics infection were detected by qRT-PCR and western blotting. **Results** The expression of *MiR-134* was significantly gradually decreased from normal breast tissue, in situ breast ductal carcinoma and invasive ductal carcinoma of the breast. The low expression of *MiR-134* in breast cancer was significantly correlated with tumor lymph node metastasis and TNM stage ($P < 0.05$). The migration and invasion of MDA-MB-231 cells capability were significantly reduced by over expression of *MiR-134* in vitro. The expression of *miR-134* and the fork head box *M1* was negative correlation confirmed by IHC ($P < 0.05$). The results of qRT-PCR and western blotting showed over expression of *MiR-134* could suppress breast cancer cells forkhead box protein *M1* and *MMP2* expression level ($P < 0.05$). **Conclusions** *MiR-134* expression is down regulated in breast cancer tissues. *miR-134* may inhibit the migration and invasion of breast cancer cells by down regulating the expression of *M1/MMP2*.

Keywords: *microRNA-134*; breast cancer; fork head box protein *M1*; human matrix metalloproteinase 2; migration; invasion

在我国,乳腺癌是严重危害女性身体健康的公共卫生问题^[1]。乳腺癌病理分型复杂,部分侵袭性较高的病理类型患者治疗难度大,易发生淋巴结及远处器官转移,预后较差^[2]。因此,寻找能够抑制乳腺癌细胞侵袭能力的分子治疗靶点对提高乳腺癌治疗效果,延长乳腺癌患者生存时间具有重要意义。

微小 RNA(*microRNA*,以下简称:miR)是一类长约 19~24 个核苷酸的非编码单链短 RNA^[3]。肿瘤生物学研究成果表明,*miR-134* 能通过抑制包括 *PAK2*^[4]、*KRAS*^[5]及 *WWOX*^[6]在内的多个癌基因的表达而实现抗肿瘤效应。目前,*miR-134* 在乳腺癌中的临床意义及生物学功能尚不清楚。

本研究通过检测 *miR-134* 在不同病理类型的乳腺癌组织中的表达及对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移、侵袭能力的调控作用,研究 *miR-134* 在乳腺癌转移中的临床意义及作用机制,为乳腺癌特别是转移性乳腺癌的分子诊断与靶向治疗提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床标本及主要试剂

选取 2013 年 1 月 -2015 年 2 月于江苏省无锡市妇幼保健院乳腺科行手术切除并经病理检查证实的乳腺导管内原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)组织 30 例、乳腺浸润性导管癌(invasive breast ductal carcinoma, IBDC)组织 35 例及正常乳腺组织 15 例。所有入组患者平均年龄(49.7 ± 3.1)岁。标本切除后行多点取材,分别保存于 4%多聚甲醛溶液及液氮当中。Trizol 试剂及 Lipofectamine™ 2000 购自美国 Invitrogen 公司,实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)试剂盒购自北京天根生物科技

有限公司, *miR-134* qRT-PCR 引物试剂盒、*miR-134* 模拟物及阴性对照模拟物均购自广州锐博生物科技有限公司;叉头框蛋白 *M1*(forkhead box protein *M1*, FOXM1)引物(正向引物 5'-GGGCGCACGGCGGAAGATGAA-3'; 反向引物 5'-CCACTCTTC-CAAGGGAGGGCTC-3'), 人基质金属蛋白酶 2(human matrix metalloproteinase 2, MMP-2)引物(正向引物 5'-TGATCTTGACCAGAATACCATCGA-3'; 反向引物 5'-GGCTTGCGAGGGAAGAAGTT-3')及 β -actin 引物(正向引物 5'-CTCCATCCTGGC-CTCGCTGT-3'; 反向引物 5'-GCTGTACCTTCAC-CGTTCC-3')由上海升工生物科技有限公司合成。基质胶购自美国 BD 公司, Transwell 小室购自美国康宁公司。兔抗人 FOXM1 多克隆抗体(ab83097)、兔抗人 MMP-2 多克隆抗体(ab37150)及鼠抗人 β -actin 单克隆抗体(ab6276)购自美国 Abcam 公司。乳腺癌 MDA-MB-231 由本实验室自存。RIPA 裂解液、二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)蛋白定量试剂盒及增强化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)试剂盒均购自美国密理博公司。

1.2 RNA 提取及 qRT-PCR

采用 Trizol 试剂通过苯酚-氯仿抽提法提取组织及 MDA-MB-231 细胞中总 RNA。按 RT-PCR 试剂盒说明书配制逆转录反应体系,每反应管内加入 500 ng RNA,通过 *miR-134* 特异性 RT-PCR 引物反转录 *miR-134*,采用 Oligo-dT 引物法反转录 FOXM1、MMP-2 及 β -actin mRNA。反转录结束后以 2 μ l cDNA 进行实时定量荧光聚合酶链式反应,按 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 *miR-134* 及 FOXM1、MMP-2 及 β -actin 相对表达量。

1.3 细胞转染

MDA-MB-231 细胞培养于含 10%胎牛血清

(fetal calf serum, FBS) 的 $1 \times$ 改良 Eagle 培养基 (dulbecco's modified eagle medium, DMEM) 培养基中, 稳定传代 2~3 代后通过胰酶消化细胞并接种于六孔板中, 接种密度以贴壁后融合度在 50% 左右为准。按 Lipofectamine™ 2000 及锐博模拟物转染说明书, 按终浓度 100 nmol/孔, 分别向 MDA-MB-231 细胞中转染 *miR-134* 模拟物及空白对照组模拟物。转染 4 h 后更换为含 10% FBS 的完全培养基。

1.4 细胞划痕愈合试验

取转染 24 h 后的 MDA-MB-231 细胞培养于 6 孔板中过夜培养至融合度 90% 以上。吸除原有培养基, 磷酸缓冲盐溶液 (phosphate buffer saline, PBS) 溶液洗涤细胞两遍, 使用 100 μ l 枪头制作细胞划痕后使用 PBS 溶液洗去残余细胞, 使用含 5% 血清的 $1 \times$ DMEM 培养基培养细胞 48 h, 使用倒置显微镜观察细胞划痕愈合情况。

1.5 Transwell 侵袭小室

用 $1 \times$ DMEM 培养基稀释基质胶, 按 100 μ l 每孔包被 Transwell 小室底膜上室面。收集转染 48 h 后的 MDA-MB-231 细胞, 以无血清 DMEM 培养基重悬后调整细胞密度为 1×10^5 /ml, 按 250 μ l 每孔接种于 Transwell 小室上室中, 24 孔板内每孔加入 750 μ l 含 10% 血清的 DMEM 培养基。培养箱内培养 24 h 后弃去上室内培养基, PBS 洗涤 2 遍后采用 4% 多聚甲醛固定, 结晶紫染色, 棉棒擦去上室面残余细胞, 在显微镜下计数下室面细胞数量。

1.6 免疫组织化学染色

将组织标本经脱水、石蜡包埋处理, 自动切片制作 4 μ m 组织切片, 再经二甲苯及梯度酒精脱蜡、水化, 于 pH 6.0 枸橼酸缓冲液进行抗原热修复; 3% 过氧化氢 H_2O_2 水溶液阻断内源性过氧化物酶活性; 10% 山羊血清封闭滴加兔抗人 FOXM1 抗体 (1:100), 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜; 洗去多余一抗后, 加生物素标记的山羊抗兔二抗, 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min; 洗去残余未结合二抗, 滴加辣根过氧化物酶-链酶卵白素复合物进行反应, 二氨基联苯胺显色、苏木素复染, 常规脱水、透明、中性树脂封片。每张切片在高倍镜 ($\times 400$) 下随机选取 10 个视野, 按以下标准单独阅片、评分: 染色强度评分: 0 分: 阴性; 1 分: 弱阳性; 2 分: 中度阳性; 3 分: 强阳性。阳性肿瘤细胞百分比评分: 阳性细胞 $\leq 5\%$ 为 0 分; 6%~25% 为 1 分; 26%~50% 为 2 分; 51%~75% 为 3 分; 75% 为 4 分。每视野评分 = 染色强度评分 \times 阳性肿瘤细胞百分比评分, 切片的最终评分为 10 个视野的平均得分。

1.7 蛋白免疫印迹法 (Western blot)

收集转染 72 h 的 MDA-MB-231 细胞, 使用 RIPA 裂解液裂解细胞, BCA 法测定总蛋白浓度。每样本取 50 μ g 总蛋白进行垂直电泳分离, 采用湿转法进行转膜后以 1:1 000 稀释的 FOXM1、MMP-2 及 β -actin 一抗结合相应目的蛋白, 以 1:5 000 稀释的辣根过氧化物酶标记羊抗兔或羊抗鼠二抗结合一抗, ECL 法发光检测蛋白相对表达量。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较用 t 检验, 多组间比较用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

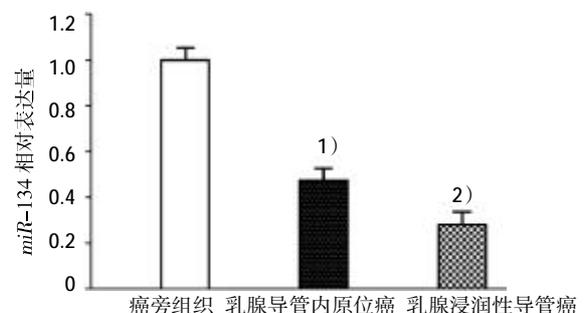
2 结果

2.1 乳腺癌组织中 *miR-134* 的表达变化

通过 qRT-PCR 检测发现, 与正常乳腺组织比较, DCIS 组织中 *miR-134* 的相对表达量为 (0.475 ± 0.031), 而 IBDC 组织中表达则更低仅为 (0.281 ± 0.147)。对两组结果进行统计学分析证实, *miR-134* 在正常乳腺组织、DCIS 组织及 IBDC 组织中的表达水平依次降低 ($F = 3.841, P = 0.037$)。提示 *miR-134* 的表达量与乳腺癌侵袭能力相关。见图 1。

2.2 乳腺癌组织中 *miR-134* 表达与患者临床病理特点间的相关性

笔者将 65 例患者的临床数据和病理诊断资料进行二分类后, 分别计算 *miR-134* 在不同特征分类下的相对表达量。存在肿瘤淋巴结转移及高 TNM 分期 (III+IV 期) 的患者乳腺癌组织中 *miR-134* 的表达量更低。提示 *miR-134* 在调控乳腺癌侵袭过程中可能具有一定作用。见附表。



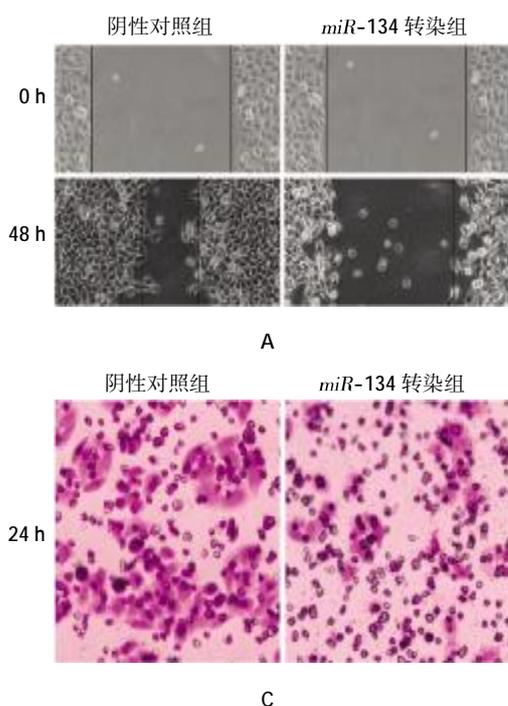
miR-134 的相对表达量在癌旁组织、乳腺导管内原位癌和乳腺浸润性导管癌组织中依次降低, 1) 与癌旁组织比较, $P < 0.01$; 2) 与乳腺导管内原位癌比较, $P < 0.05$

图 1 *miR-134* 在乳腺癌及正常乳腺组织中的表达

附表 *miR-134* 表达与乳腺癌患者临床病理特征的关系
($n=65, \bar{x} \pm s$)

项目	<i>miR-134</i> 相对表达量	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄			
<50 岁	0.391 ± 0.021	1.873	0.552
≥50 岁	0.363 ± 0.022		
绝经与否			
已绝经	0.793 ± 0.131	1.438	0.778
未绝经	0.341 ± 0.212		
肿瘤直径			
<2cm	0.363 ± 0.014	1.562	0.753
≥2cm	0.383 ± 0.027		
肿瘤数量			
1 个	0.379 ± 0.011	1.421	0.787
≥2 个	0.367 ± 0.012		
淋巴结转移			
无	0.237 ± 0.011	2.689	0.014 ¹⁾
有	0.396 ± 0.021		
TNM 分期			
I + II	0.217 ± 0.018	3.240	0.007 ²⁾
III + IV	0.483 ± 0.020		

注:1)与存在淋巴结转移组比较, $P < 0.05$; 2)与 III+IV 期比较, $P < 0.01$



† 与阴性对照组比较, $P < 0.01$

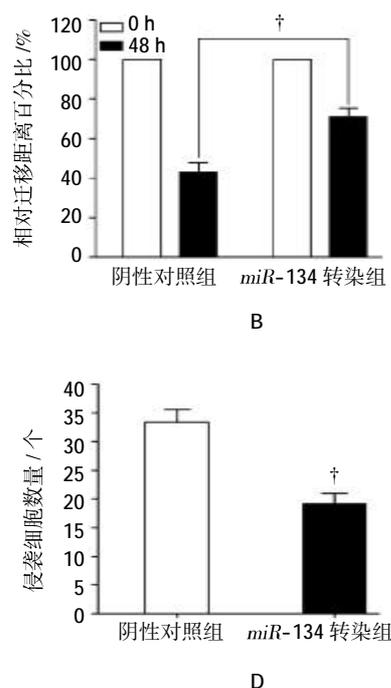
图 2 过表达 *miR-134* 对 MDA-MB-231 细胞迁移及侵袭能力的影响

2.3 *miR-134* 对 MDA-MB-231 细胞迁移及侵袭能力的影响

通过在 MDA-MB-231 细胞中转染 *miR-134* 模拟物过表达 *miR-134* 后,采用划痕愈合试验证明过表达 *miR-134* 能够显著抑制乳腺癌细胞的迁移 (42.93 ± 4.81) vs (70.96 ± 4.33) ($t = 9.203, P = 0.007$)。进一步的 Transwell 侵袭小室检测结果表明过表达 *miR-134* 也能够抑制 MDA-MB-231 细胞的侵袭能力 (19.16 ± 1.78) vs (33.41 ± 2.15) ($t = 8.727, P = 0.009$)。见图 2。

2.4 *miR-134* 靶向下调 MDA-MB-231 细胞中 FOXM1 表达

FOXM1 是近年来新发现的一种肿瘤转录激活因子。通过生物信息学数据库检索发现,FOXM1 是 *miR-134* 的潜在靶点,进一步的体外研究结果表明在 MDA-MB-231 细胞内过表达 *miR-134* 能够显著下调 FOXM1 mRNA (1.000 ± 0.000) vs (0.371 ± 0.018) ($t = 34.487, P < 0.001$) 的表达。除此之外,笔者在乳腺癌组织标本中也证实 *miR-134* 和 FOXM1 蛋白表达呈显著负相关 [DCIS 组: (8.785 ± 1.032) vs (4.371 ± 1.214) ($t = 2.401, P = 0.031$); IBDC 组: (12.026 ± 3.741) vs (6.128 ± 1.306) ($t = 2.583, P = 0.028$)], 提示 *miR-134* 对 FOXM1 的表达具有负向



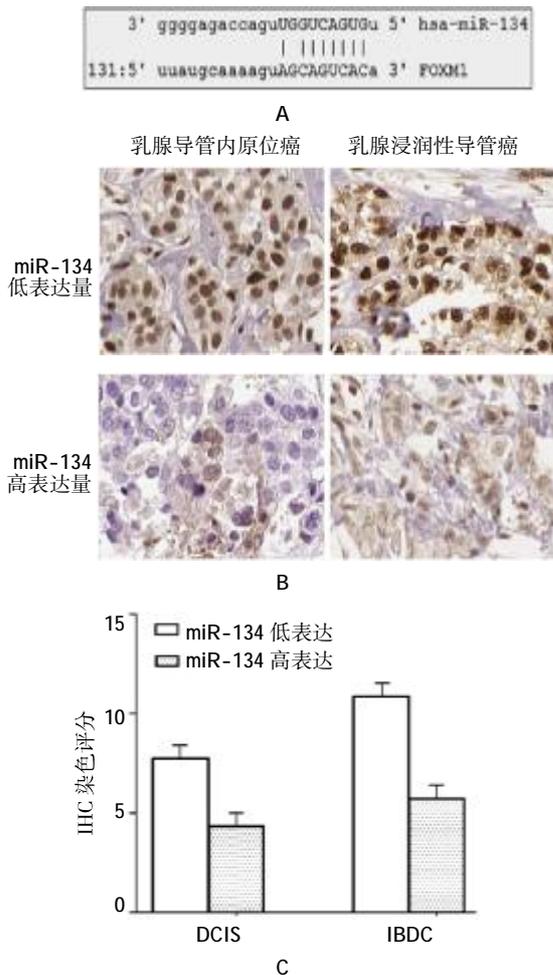
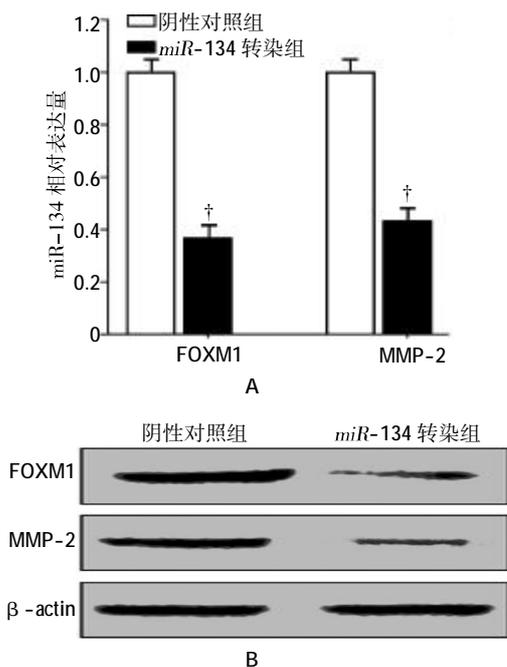


图 3 *miR-134* 与 FOXM1 表达相关性



† 与阴性对照组比较, $P < 0.001$

图 4 过表达 *miR-134* 对 MDA-MB-231 细胞 FOXM1 及 MMP-2 表达的影响

调控作用。MMP-2 是基质金属蛋白酶家族重要成员之一,对多种肿瘤细胞的侵袭、转移具有促进作用,既往研究表明,FOXM1 能够促进 MMP2 的转录以提高细胞中 MMP-2 的表达水平,笔者的研究证实过表达 *miR-134* 可以下调 MMP-2 的表达 (1.000 ± 0.000) vs (0.412 ± 0.033) ($t = 30.024, P < 0.001$)。见图 3、4。

3 讨论

乳腺癌是我国女性发病率最高的恶性肿瘤。乳腺癌病理类型复杂,肿瘤异质性高^[7],乳腺癌的淋巴结及远处器官转移是限制患者治疗效果及预后的主要因素之一。近年来,miRNA 在乳腺癌侵袭转移过程中发挥了重要的调控作用。例如,miR-99 家族能通过抑制 TGF- β /SMAD3 通路的活化来抑制乳腺癌细胞的迁移及侵袭能力^[8]。

miR-134 是近年来新发现的一种具有多种生物学功能的 microRNA。神经生物学研究表明,在脑神经组织缺血再灌注过程中,高水平的 *miR-134* 能够通过下调 Bcl-2 的表达促进神经细胞凋亡^[9]。而在包括肾癌、骨肉瘤在内的多种人类恶性肿瘤中 *miR-134* 都呈现低表达趋势并与肿瘤恶性生物学行为相关,提示 *miR-134* 可能是一种具有抑癌作用的 microRNA^[10-11]。

在本研究中,笔者通过检测证实,乳腺癌中 *miR-134* 表达水平显著降低。更重要的是,与乳腺导管内原位癌组织比较,侵袭性较高的 IBDC 组中的 *miR-134* 表达量更低。同时,笔者通过分析不同临床病理特征分类下 *miR-134* 的表达量发现, *miR-134* 低表达与乳腺癌患者淋巴结转移及高 TNM 分期密切相关。上述结果提示, *miR-134* 对肿瘤侵袭、转移可能具有一定的抑制作用。在体外,笔者通过基因转染过表达 *miR-134* 后采用细胞划痕愈合试验和 Transwell 侵袭小室试验证实过表达 *miR-134* 能够抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力,在微观上阐明了 *miR-134* 对乳腺癌侵袭转移的抑制作用。

FOXM1 是一种重要的转录因子,由于其在多种人类恶性肿瘤中都高表达,因而其具有重要的肿瘤靶向治疗价值^[2]。包括 *miR-204*^[13]、*miR-370*^[14] 及 *miR-877*^[15] 在内多个 microRNA 都能通过下调 FOXM1 的表达抑制肿瘤进展。本课题中,笔者通过生物信息学检索发现,FOXM1 也是 *miR-134* 的下游靶点之一。在体外试验中,笔者在 MDA-MB-231 细胞中的

研究发现,过表达 *miR-134* 能够显著降低 *FOXM1* 的表达水平,提示 *FOXM1* 是 *miR-134* 在乳腺癌细胞中的有效靶点。基质金属蛋白酶是肿瘤细胞发生侵袭转移的直接效应分子,笔者通过文献检索^[6]发现,*FOXM1* 能够结合在 *MMP-2* 的启动子区域并促进其转录激活。笔者通过 qRT-PCR 及 Western blot 检测证实,转染 *miR-134* 在下调 *FOXM1* 的同时也能够降低 *MMP-2* 的表达。因而,笔者初步推断 *miR-134* 抑制乳腺癌细胞侵袭时通过抑制 *FOXM1/MMP-2* 表达实现的。

综上所述,*miR-134* 在乳腺导管癌组织中表达显著降低。*miR-134* 可能通过下 *FOXM1/MMP-2* 的表达来抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭。

参 考 文 献:

- [1] 邱秀娟,成芳,高俊. 中国人群 *FGFR2* 基因多态性与乳腺癌易感相关性研究的 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(3): 227-234.
- [2] 刘荫华,高国璇. 转移性乳腺癌外科手术应用价值及选择[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(7): 718-720.
- [3] 李超,涂康生,郑鑫,等. *MicroRNA-218* 在肝细胞癌中的表达及功能[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(8): 1127-1131.
- [4] SHUANG T, WANG M, SHI C, et al. Down-regulated expression of *miR-134* contributes to paclitaxel resistance in human ovarian cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(20): 3154-3164.
- [5] 鲍美玲,钱健,张少波,等. *MIR-134* 通过靶向调节 *KRAS* 抑制 786-0 肾透明细胞癌细胞上皮间质转化过程[J]. 现代泌尿外科杂志, 2014, 19(6): 393-398.
- [6] CHEN T J, GAO F, FENG S F, et al. *MicroRNA-134* regulates lung cancer cell H69 growth and apoptosis by targeting *WWOX* gene and suppressing the *ERK1/2* signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(3): 748-754.
- [7] 范雅文,张旭辉,张嵘,等. 三阴乳腺癌的异质性及靶向治疗[J]. 生物技术通讯, 2015, 26(3): 442-445.
- [8] TURCATEL G, RUBIN N, E L-HASHASH A, et al. *MIR-99a* and *MIR-99b* modulate TGF- β induced epithelial to mesenchymal plasticity in normal murine mammary gland cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): DOI: 10.1371/journal.pone.0031032.
- [9] HUANG W, LIU X, CAO J, et al. *miR-134* regulates ischemia/reperfusion injury-induced neuronal cell death by regulating *CREB* signaling[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55(4): 821-829.
- [10] LIU Y, ZHANG M, QIAN J, et al. *miR-134* functions as a tumor suppressor in cell proliferation and epithelial-to-mesenchymal Transition by targeting *KRAS* in renal cell carcinoma cells[J]. *DNA Cell Biol*, 2015, 34(6): 429-436.
- [11] BAO Y, PENG L, MA J, et al. Decreased *miR-134* expression and its tumor-suppressive function in human osteosarcoma[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 16771-16781.
- [12] XU X, CHEN W, MIAO R, et al. *miR-34a* induces cellular senescence via modulation of telomerase activity in human hepatocellular carcinoma by targeting *FoxM1/c-Myc* pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 3988-4004.
- [13] SUN Y, YU X, BAI Q. *miR-204* inhibits invasion and epithelial-mesenchymal transition by targeting *FOXM1* in esophageal cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10): 12775-12783.
- [14] DUAN N, HU X, YANG X, et al. *MicroRNA-370* directly targets *FOXM1* to inhibit cell growth and metastasis in osteosarcoma cells[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 10250-10260.
- [15] HUANG X, QIN J, LU S. Up-regulation of *miR-877* induced by paclitaxel inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation though targeting *FOXM1*[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1515-1524.
- [16] CHEN P M, WU T C, SHIEH S H, et al. *MnSOD* promotes tumor invasion via upregulation of *FoxM1-MMP2* axis and related with poor survival and relapse in lung adenocarcinomas[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(3): 261-271.

(张蕾 编辑)