

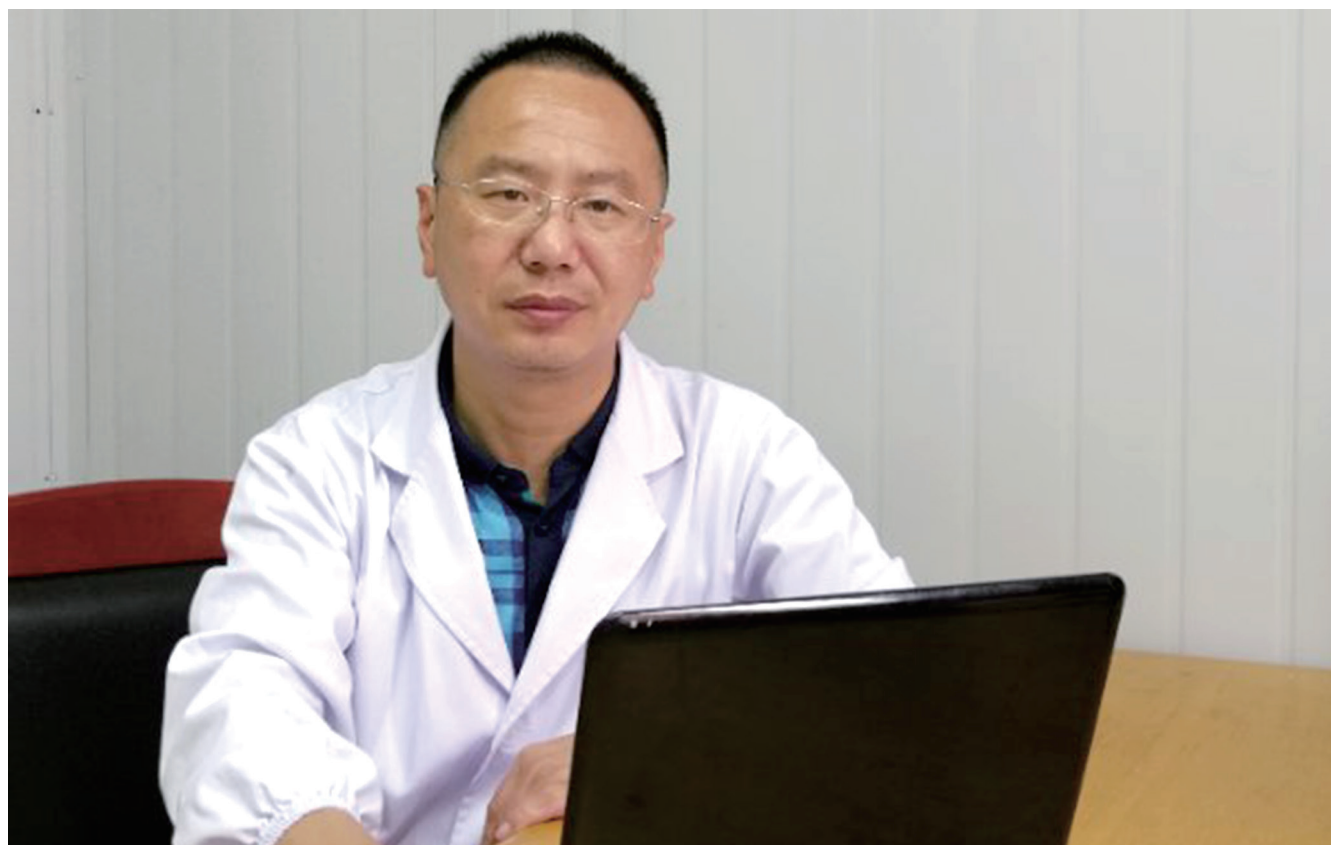
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2020 年 9 月 8 日      第 28 卷      第 17 期      (Volume 28 Number 17)**



**17/2020**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

- 819 氧化苦参碱在防治胰腺纤维化的研究前景及临床应用价值  
夏时海

### 基础研究

- 827 miR-145-3p在肝癌中的表达及其对肝癌细胞生长的调控作用  
叶小荣, 潘德标, 王理富

### 临床研究

- 834 益生菌在普通型新型冠状病毒肺炎合并腹泻患者中使用的重要性分析  
柯娥, 张海
- 839 改良型水辅助结肠镜下结直肠息肉黏膜切除术的临床应用研究  
施宏, 陈建华, 陈素玉, 黄贺, 陈敏敏, 黄剑云, 邵键伟

### 文献综述

- 847 高剂量三联疗法作为幽门螺杆菌感染根除方案的研究进展  
冯心怡, 张云, 邓彬
- 852 浅析半夏泻心汤古今应用  
沈沉
- 857 免疫检查点抑制剂耐药机制分析  
刘小军, 关泉林

### 临床实践

- 865 circ\_0001785与miR-330-5p在结直肠癌中的表达及其生物学意义  
赵卫华, 马睿, 温学红, 刘娜, 胡建功, 王新峰, 马亮

## 消 息

- 826 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
- 846 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 856 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

沈美龙, 医学博士, 主任医师, 泰州市中医院脾胃2科肝病科. 现为江苏省肝病免疫学委员, 泰州市肝病学会委员. 《世界华人消化病杂志》编委. 本人积极学习本专业前沿进展, 掌握肝病临床疑难杂症的治疗和处理, 在国内外期刊杂志上发表论文20余篇, 参与编辑书籍3本, 主持并完成省级以上课题2项. 研究方向是肝病基础与临床.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-09-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/  
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

# Contents

Volume 28 Number 17 September 8, 2020

## EDITORIAL

- 819 Prospect and clinical value of oxymatrine in prevention and treatment of pancreatic fibrosis

*Xia SH*

## BASIC RESEARCH

- 827 Expression of miR-145-3p in hepatocellular cancer and its regulatory effect on growth of hepatocellular cancer cells

*Ye XR, Pan DB, Wang LF*

## CLINICAL RESEARCH

- 834 Clinical effects of probiotics in ordinary-type COVID-19 patients with diarrhea

*Ke E, Zhang H*

- 839 Feasibility and safety of modified underwater endoscopic mucosal resection for colorectal polyps

*Shi H, Chen JH, Chen SY, Huang H, Chen MM, Huang JY, Shao JW*

## REVIEW

- 847 Progress in research of high-dose dual therapy as an eradication protocol for *Helicobacter pylori* infection

*Feng XY, Zhang Y, Deng B*

- 852 Applications of Banxiaxiexin decoction in ancient and modern times

*Shen C*

- 857 Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors

*Liu XJ, Guan QL*

## CLINICAL PRACTICE

- 865 Biological significance of expression of circ\_0001785 and miR-330-5p in colorectal cancer

*Zhao WH, Ma R, Wen XH, Liu N, Hu JG, Wang XF, Ma L*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 28 Number 17 September 8, 2020

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Mei-Long Shen, Medical Doctor, Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Taizhou Traditional Chinese Medical Hospital, No. 6 Yimiao Road, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** September 8, 2020

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



# circ\_0001785与miR-330-5p在结直肠癌中的表达及其生物学意义

赵卫华, 马睿, 温学红, 刘娜, 胡建功, 王新峰, 马亮

赵卫华, 温学红, 刘娜, 天津市中医药大学第二附属医院检验科 天津市 300250

马睿, 天津医科大学总医院精准医学实验室 天津市 300052

胡建功, 王新峰, 天津市中医药大学第二附属医院病理科 天津市 300250

马亮, 中日友好医院检验科 北京市 100029

赵卫华, 主管技师, 执业医师, 研究方向为中医内科学, 肠道菌群, 临床检验诊断学。

**作者贡献分布:** 此课题由赵卫华、马睿、温学红、刘娜、胡建功、王新峰及马亮设计; 研究过程由赵卫华、温学红及刘娜操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由马睿提供; 数据分析由马睿与马亮完成; 本论文写作由赵卫华完成。

**通讯作者:** 马亮, 博士, 副研究员, 100029, 北京市朝阳区樱花东街2号, 中日友好医院检验科。wumeijiu19700718@163.com

收稿日期: 2020-06-28

修回日期: 2020-08-05

接受日期: 2020-08-14

在线出版日期: 2020-09-08

## Biological significance of expression of circ\_0001785 and miR-330-5p in colorectal cancer

Wei-Hua Zhao, Rui Ma, Xue-Hong Wen, Na Liu, Jian-Gong Hu, Xin-Feng Wang, Liang Ma

Wei-Hua Zhao, Xue-Hong Wen, Na Liu, Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

Rui Ma, Precision Medicine Laboratory, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Jian-Gong Hu, Xin-Feng Wang, Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

Liang Ma, Clinical Laboratory, China-Japan Friendship Hospital,

Beijing 100029, China

**Corresponding author:** Liang Ma, PhD, Associate Researcher, Laboratory, China-japan Friendship Hospital, No. 2 East Sakura Street, Chaoyang District, Beijing 100029, China. wumeijiu19700718@163.com

Received: 2020-06-28

Revised: 2020-08-05

Accepted: 2020-08-14

Published online: 2020-09-08

## Abstract BACKGROUND

The pathogenesis of colorectal cancer (CRC) has not been elucidated. Circular RNAs (circRNAs) are abnormally expressed in CRC and other tumors and can regulate the biological processes of cell proliferation, migration, and invasion. However, the specific mechanisms of action have not been fully elucidated. Therefore, exploration of new circRNA molecules and their possible mechanisms of action is of great significance to further reveal the pathogenesis of CRC.

## AIM

To investigate the biological significance of expression of circ\_0001785 and miR-330-5p in CRC.

## METHODS

The expression levels of circ\_0001785 and miR-330-5p in CRC tissues and adjacent tissues were detected by qRT-PCR. Pearson method was used to detect the correlation between circ\_0001785 and miR-330-5p expression in CRC. According to the average values of circ\_0001785 and miR-330-5p expression, patients were divided into 41 cases with high circ\_0001785 expression, 39 with low circ\_0001785 expression, 45 with high miR-330-5p expression, and 35 with low miR-330-5p expression. The correlation of the expression levels of circ\_0001785 and miR-330-5p with

the clinicopathological parameters of patients with CRC was observed. Human CRC cells SW480 were cultured *in vitro*, and si-NC, si-circ\_0001785, si-circ\_0001785 and anti-miR-NC, and si-circ\_0001785 and anti-miR-330-5p were transfected into SW480 cells, respectively. The expression of circ\_0001785 and miR-330-5p in transfected cells was detected by qRT-PCR. CCK-8 method was used to detect cell proliferation. Transwell assay was used to detect cell migration and invasion. The dual luciferase reporter assay was used to detect the targeting relationship between circ\_0001785 and miR-330-5p. Western blot was used to detect the protein expression of MMP-2 and MMP-9.

## RESULTS

The expression level of circ\_0001785 in CRC tissues and cell lines was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the expression level of miR-330-5p was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). circ\_0001785 expression was negatively correlated with miR-330-5p expression ( $r = -0.985$ ,  $P < 0.0001$ ). The expression levels of circ\_0001785 and miR-330-5p were closely related to the degree of differentiation, lymph node metastasis, and TNM stage ( $P < 0.05$ ). Compared with the si-NC group, the cell viability and the protein levels of MMP-2 and MMP-9 in the si-circ\_0001785 group were significantly reduced ( $P < 0.05$ ), and the number of migrating and invading cells was significantly reduced ( $P < 0.05$ ). The dual luciferase reporter assay confirmed that circ\_0001785 could target and bind to miR-330-5p. Down-regulation of miR-330-5p expression reduced the effect of interference with circ\_0001785 expression on the proliferation, migration, and invasion of SW480 cells.

## CONCLUSION

The expression of circ\_0001785 is up-regulated in CRC, while the expression of miR-330-5p is down-regulated. Interfering with the expression of circ\_0001785 inhibits the proliferation, migration, and invasion of CRC cells by up-regulating the expression of miR-330-5p.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** circ\_0001785; miR-330-5p; Colorectal cancer; Proliferation; Migration; Invasion

**Citation:** Zhao WH, Ma R, Wen XH, Liu N, Hu JG, Wang XF, Ma L. Biological significance of expression of circ\_0001785 and miR-330-5p in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(17): 865-872  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/865.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i17.865>

## 摘要

### 背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病机制尚未clar RNA, circRNA)在CRC等肿瘤中表达异常并可调控细

胞增殖、迁移及侵袭等生物学过程, 但关于其具体作用机制尚未完全阐明, 因而探寻新型circRNA分子并探究其可能作用机制对进一步揭示CRC发病机制具有重要意义。

## 目的

探讨circ\_0001785与miR-330-5p在CRC中的表达及其生物学意义。

## 方法

采用qRT-PCR法检测CRC组织、癌旁组织中circ\_0001785、miR-330-5p的表达量; 采用Pearson法检测CRC中circ\_0001785与miR-330-5p的相关性; 根据circ\_0001785、miR-330-5p表达量的平均值将患者分为circ\_0001785高表达组41例、circ\_0001785低表达组39例与miR-330-5p高表达组45例、miR-330-5p低表达组35例, 观察circ\_0001785、miR-330-5p表达量与CRC患者临床病理参数的相关性; 体外培养人CRC细胞SW480, 分别将si-NC、si-circ\_0001785、si-circ\_0001785与anti-miR-NC、si-circ\_0001785与anti-miR-330-5p转染至SW480细胞; 采用qRT-PCR法检测细胞中circ\_0001785、miR-330-5p的表达量; 采用CCK-8法检测细胞增殖; Transwell小室实验检测细胞迁移及侵袭; 双荧光素酶报告实验检测circ\_0001785与miR-330-5p的靶向关系; Western blot法检测MMP-2、MMP-9蛋白表达量。

## 结果

circ\_0001785在CRC组织及细胞系中表达水平显著升高( $P < 0.05$ ), miR-330-5p的表达水平显著降低( $P < 0.05$ ); circ\_0001785与miR-330-5p呈负相关( $r = -0.985$ ,  $P < 0.0001$ ); circ\_0001785、miR-330-5p表达量与分化程度、淋巴结转移及肿瘤分期密切相关( $P < 0.05$ ); 与si-NC组比较, si-circ\_0001785组细胞活力及MMP-2、MMP-9蛋白水平显著降低( $P < 0.05$ ), 迁移及侵袭细胞数显著减少( $P < 0.05$ ); 双荧光素酶报告实验证实circ\_0001785可靶向结合miR-330-5p; 下调miR-330-5p表达可降低干扰circ\_0001785表达对CRC细胞SW480增殖、迁移及侵袭的作用。

## 结论

circ\_0001785在CRC中表达上调, 而miR-330-5p表达下调, 干扰circ\_0001785表达可通过上调miR-330-5p的表达从而抑制CRC细胞增殖、迁移及侵袭。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** circ\_0001785; miR-330-5p; 结直肠癌; 增殖; 迁移; 侵袭

**核心提要:** circ\_0001785在结直肠癌(colorectal cancer,

CRC)中呈高表达, 干扰circ\_0001785表达可通过靶向调控miR-330-5p而调控CRC细胞增殖、迁移及侵袭。

**文献来源:** 赵卫华, 马睿, 温学红, 刘娜, 胡建功, 王新峰, 马亮. circ\_0001785与miR-330-5p在结直肠癌中的表达及其生物学意义. 世界华人消化杂志 2020; 28(17): 865-872

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/865.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i17.865>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其具有高病发率与死亡率, 由于肿瘤具有极强的转移能力导致患者预后不良, 随着CRC诊断及治疗技术的不断改善, 治疗效果提高但患者术后复发率仍未改善, 肿瘤相关基因可用于CRC靶向药物治疗, 因而寻找CRC治疗靶点成为研究重点<sup>[1-3]</sup>. 环状RNA(circular RNA, circRNA)在CRC发生及发展过程中发挥重要调控作用, 并可能作为CRC靶向治疗的潜在靶点<sup>[4]</sup>. circ\_0001785在乳腺癌中表达水平升高, 沉默circ\_0001785表达可抑制细胞增殖、迁移及侵袭<sup>[5]</sup>. 生物信息学分析显示miR-330-5p可能是circ\_0001785的靶基因, miR-330-5p在CRC中的表达水平明显降低, 并可能参与CRC发生及发展过程<sup>[6]</sup>. 但circ\_0001785是否可通过调控miR-330-5p的表达从而发挥作用尚未可知. 因此, 本研究主要探讨circ\_0001785在CRC中的表达及其对细胞增殖、迁移及侵袭的影响, 探究其对miR-330-5p的靶向调控作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 一般资料:** 选取2016-05/2019-05本院收治的80例CRC患者为研究对象, 所有患者均经病理证实为CRC, 术前均未进行放疗或化疗, 其中男50例, 女30例, 年龄45-70岁, 平均年龄66.52岁±6.98岁, 收集患者临床病理资料, 主要包括肿瘤(tumor node metastasis, TNM)分期、分化程度、淋巴结转移等, 所有患者均于术中切除CRC组织及癌旁组织(距离肿瘤边缘5 cm处), 放入液氮中, 置于-80℃超低温冰箱保存. 根据circ\_0001785、miR-330-5p表达量的平均值将患者分为circ\_0001785高表达组41例、circ\_0001785低表达组39例与miR-330-5p高表达组45例、miR-330-5p低表达组35例, 观察circ\_0001785、miR-330-5p表达量与CRC患者临床病理参数的相关性。

**1.1.2 主要试剂:** 正常结肠上皮细胞NCM460、人CRC细胞SW480购自美国ATCC细胞库; DMEM培养基购自美国Gibco公司; 胎牛血清购自美国Thermo Fisher公司; Lipofectamine2000、Trizol试剂购自美国Invitrogen

公司; 反转录与荧光定量检测试剂盒购自日本TaKaRa公司; si-NC、si-circ\_0001785、miR-NC、miR-330-5p mimics、anti-miR-NC、anti-miR-330-5p购自上海吉玛制药技术有限公司; pcDNA3.1购自上海联迈生物工程有限公司; Transwell小室购自美国Corning公司; Matrigel基质胶购自美国BD公司; CCK-8检测试剂盒购自上海泽叶生物有限公司; 兔抗人MMP-2、MMP-9抗体购自美国CST公司; HRP标记的山羊抗兔二抗购自美国Abcam公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验分组:** NCM460细胞与SW480细胞常规培养, 待细胞生长融合度达到80%时进行传代培养. 取对数生长期SW480细胞接种于96孔板( $1 \times 10^4$ 个/孔), 参照Lipofectamine2000试剂盒分别将si-NC、si-circ\_0001785、si-circ\_0001785与anti-miR-NC、si-circ\_0001785与anti-miR-330-5p转染至SW480细胞, 分别记作si-NC组、si-circ\_0001785组、si-circ\_0001785+anti-miR-NC组、si-circ\_0001785+anti-miR-330-5p组。

**1.2.2 qRT-PCR检测circ\_0001785、miR-330-5p的表达水平:** 采用Trizol法提取CRC组织、癌旁组织、NCM460细胞、SW480细胞及转染后各组SW480细胞中总RNA, 应用Nanodrop2000c超微量分光光度计检测RNA浓度. 反转录合成cDNA. circ\_0001785正向引物5'-CAGTTTTTGATTGCCCTCC-3', 反向引物5'-GTGTCGTGGGTCTAGTAACC-3'; miR-330-5p正向引物5'-AGAATCGCTTGAAC CCAGGA-3', 反向引物5'-AACAGGGAGAAGTGAGAGGC-3'; U6正向引物5'-GCTTCGG CAGCACATATACT-3', 反向引物5'-GTGCAGGGTCCGAGGTATTC-3'; GAPDH正向引物5'-AACGGATTTGGTCGTATTG-3', 反向引物5'-GGAAGATGGTGA TGGGATT-3', 引物由上海生工生物工程股份有限公司设计合成. PCR扩增反应体系: SYBR Green Master Mix 10  $\mu$ L, 正反向引物0.8  $\mu$ L, cDNA 2  $\mu$ L, ddH<sub>2</sub>O补足体系至20  $\mu$ L; 反应条件: 95℃ 2 min, 95℃ 30 s, 60℃ 30 s, 72℃ 30 s, 共40次循环. circ\_0001785以GAPDH为内参, miR-330-5p以U6为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算circ\_0001785、miR-330-5p相对表达量。

**1.2.3 CCK-8法检测细胞增殖:** 取各组SW480细胞接种于96孔板( $5 \times 10^3$ 个/孔), 置于培养箱培养24 h, 每孔分别加入10  $\mu$ L CCK-8溶液, 继续培养2 h, 应用酶标仪检测各孔在波长450 nm处的OD值。

**1.2.4 Transwell实验检测细胞迁移与侵袭:** 细胞迁移实验: 将SW480细胞接种于Transwell小室的上室( $3 \times 10^4$ 个/孔), Transwell小室的下室中加入600  $\mu$ L含有10%胎牛血清的培养液, 置于培养箱继续培养24 h, 取出小室, PBS



洗涤, 分别采用多聚甲醛固定与0.1%结晶紫染液染色, 置于显微镜下观察迁移细胞数。细胞侵袭实验: Matrigel基质胶稀释液接种于Transwell小室的上室(40  $\mu$ L/孔), 置于培养箱孵育5 h, 后续实验步骤同细胞迁移实验, 置于显微镜下观察侵袭细胞数。

1.2.5 双荧光素酶报告基因检测circ\_0001785与miR-330-5p的靶向关系: circinteractome预测显示circ\_0001785与miR-330-5p存在结合位点, 分别构建野生型载体WT-circ\_0001785与突变型载体MUT-circ\_0001785, 将WT-circ\_0001785、MUT-circ\_0001785与miR-NC、miR-330-5p mimics共转染至SW480细胞, 转染24 h后收集细胞, 检测细胞相对荧光素酶活性。

1.2.6 Western blot检测MMP-2、MMP-9蛋白表达: 收集各组SW480细胞, 加入500  $\mu$ L RIPA裂解液提取细胞蛋白, BCA法测定蛋白浓度, 蛋白变性, SDS-PAGE分离蛋白, 转移至PVDF膜, 5%脱脂奶粉封闭2 h, 分别加入一抗稀释液(1:1000), 4 $^{\circ}$ C孵育过夜, TBST洗涤, 分别加入二抗稀释液(1:2000), 室温孵育1 h, TBST洗涤, 曝光, 显影, 应用ImageJ软件分析各条带灰度值。

**统计学处理** 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据, 计量资料以mean $\pm$ SD表示且均符合正态分布, 两组间比较采用独立样本 $t$ 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料用 $n$  (%)表示, 采用 $\chi^2$ 检验; 采用Pearson法检测CRC中circ\_0001785与miR-330-5p的相关性, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CRC中circ\_0001785与miR-330-5p的表达量及其相关性分析 与癌旁组织比较, CRC组织中circ\_0001785的表达水平显著升高( $P<0.05$ ), miR-330-5p的表达水平显著降低( $P<0.05$ ), 见表1。采用Pearson法检测CRC中circ\_0001785与miR-330-5p的相关性, 结果显示circ\_0001785与miR-330-5p呈负相关( $r = -0.985, P<0.0001$ ), 见图1。

2.2 circ\_0001785、miR-330-5p表达量与CRC患者临床病理参数的相关性分析 根据circ\_0001785、miR-330-5p表达量的平均值将患者分为circ\_0001785高表达组41例、circ\_0001785低表达组39例与miR-330-5p高表达组45例、miR-330-5p低表达组35例, 比较分析circ\_0001785、miR-330-5p表达量与CRC患者临床病理参数的相关性, 结果显示circ\_0001785、miR-330-5p表达量与分化程度、淋巴结转移及TNM分期密切相关( $P<0.05$ ), 见表2。

2.3 CRC细胞与正常结肠上皮细胞中circ\_0001785、miR-330-5p的表达量比较 与NCM460比较, SW480细胞中circ\_0001785的表达水平显著升高( $P<0.05$ ), miR-330-5p的表达水平显著降低( $P<0.05$ ), 见表3。

2.4 干扰circ\_0001785表达对CRC细胞SW480增殖、迁移及侵袭的影响 与si-NC组比较, si-circ\_0001785组细胞活力显著降低( $P<0.05$ ), 迁移及侵袭细胞数显著减少( $P<0.05$ ), MMP-2、MMP-9蛋白水平显著降低( $P<0.05$ ), 见图2、表4。

2.5 circ\_0001785靶向调控miR-330-5p circinteractome预测显示circ\_0001785与miR-330-5p存在结合位点, 见图3。双荧光素酶报告实验结果显示, miR-330-5p过表达可降低野生型载体WT-circ\_0001785荧光素酶活性( $P<0.05$ ), 而对突变型载体MUT-circ\_0001785荧光素酶活性无明显影响( $P>0.05$ ), 见表5。与si-NC组比较, si-circ\_0001785组miR-330-5p的表达水平显著升高( $P<0.05$ ); 与pcDNA组比较, pcDNA-circ\_0001785组miR-330-5p的表达水平显著降低( $P<0.05$ ), 见表6。

2.6 下调miR-330-5p表达可降低干扰circ\_0001785表达对CRC细胞SW480增殖、迁移及侵袭的作用 与si-circ\_0001785+anti-miR-NC组比较, si-circ\_0001785+anti-miR-330-5p组细胞活力显著升高( $P<0.05$ ), 迁移及侵袭细胞数显著增多( $P<0.05$ ), MMP-2、MMP-9蛋白水平显著升高( $P<0.05$ ), 见图4、表7。

## 3 讨论

CRC发病率逐年升高, 患者生存率未明显改善, 其发病机制较为复杂, 研究表明circRNA可充当miRNA的海绵分子从而参与CRC发生及发展过程<sup>[7-9]</sup>。circRNA还可能作为CRC诊断及治疗的潜在靶点<sup>[10,11]</sup>。但circRNA在CRC发生及转移过程中的作用机制尚未完全阐明。

circ\_0001785在骨肉瘤中表达水平升高, 并可充当miR-1200的海绵分子从而促进骨肉瘤发生及发展<sup>[12]</sup>。circ\_0001785在乳腺癌中表达水平升高, 并可能作为诊断乳腺癌的生物标志物<sup>[13]</sup>。本研究结果显示CRC组织中circ\_0001785的表达水平升高, 根据circ\_0001785表达量的平均值将患者分为高表达组与低表达组, 观察其与患者临床病理参数的相关性, 结果显示随着circ\_0001785的表达水平升高, 患者分化程度降低、淋巴结转移及TNM分期升高, 提示circ\_0001785在CRC发生及发展过程中可能发挥癌基因作用。同时本研究通过体外细胞实验证实干扰circ\_0001785表达可降低细胞活力, 减少迁移及侵袭细胞数, 提示干扰circ\_0001785表达可减弱CRC细胞增殖、迁移及侵袭能力。研究表明MMP-2、MMP-9表达水平升高可通过降解细胞外基质沉积从而促进细胞迁移及侵袭<sup>[14]</sup>。本研究结果显示干扰circ\_0001785表达可降低CRC细胞中MMP-2、MMP-9的表达水平, 进一步证实干扰circ\_0001785表达可抑制CRC细胞增殖、迁移及侵袭。

表 1 结直肠癌中circ\_0001785与miR-330-5p的表达量(mean ± SD,  $n = 80$ )

组别	circ_0001785	miR-330-5p
癌旁组织	1.00 ± 0.22	0.99 ± 0.20
结直肠癌组织	2.07 ± 0.42 <sup>a</sup>	0.58 ± 0.16 <sup>a</sup>
$t$	20.185	14.318
$P$ 值	0.000	0.000

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与癌旁组织比较.表 2 circ\_0001785、miR-330-5p表达量与结直肠癌患者临床病理参数的相关性分析( $n$ )

临床病理参数	$n$	circ_0001785		$\chi^2, P$ 值	miR-330-5p		$\chi^2, P$ 值
		高表达组( $n = 41$ )	低表达组( $n = 39$ )		高表达组( $n = 45$ )	低表达组( $n = 35$ )	
年龄				0.093, 0.761			0.684, 0.408
<55岁	28	15	13		14	14	
≥55岁	52	26	26		31	21	
分化程度				35.361, 0.000			38.553, 0.000
高中分化	47	11	36		40	7	
低分化	33	30	3		5	28	
淋巴结转移				37.115, 0.000			61.068, 0.000
无	44	9	35		42	2	
有	36	32	4		3	33	
TNM分期				31.894, 0.000			45.025, 0.000
I – II期	51	14	37		43	8	
III – IV期	29	27	2		2	27	

TNM分期: 肿瘤分期.

表 3 结直肠癌细胞与正常结肠上皮细胞中circ\_0001785、miR-330-5p的表达量比较(mean ± SD,  $n = 9$ )

组别	circ_0001785	miR-330-5p
NCM460	1.02 ± 0.02	1.01 ± 0.04
SW480	2.53 ± 0.20 <sup>a</sup>	0.53 ± 0.15 <sup>a</sup>
$t$	22.538	9.276
$P$ 值	0.000	0.000

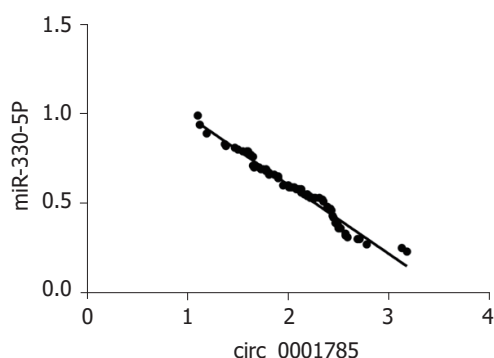
<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与NCM460比较.

图 1 circ\_0001785与miR-330-5p的相关性分析.

本研究Pearson法分析显示circ\_0001785与miR-330-5p呈负相关. 研究表明敲除circ-FARSA可通过调节miR-330-5p/LASP1分子轴而抑制CRC细胞的生长<sup>[15]</sup>. circPTN海绵可调控miR-145-5p/miR-330-5p表达从而促进神经胶质瘤细胞增殖<sup>[16]</sup>. miR-330-5p靶向SPRY2参与肝癌的进展进程<sup>[17]</sup>. 沉默LncRNA LEF1-AS1通过充当miR-330-5p的海绵分子从而抑制前列腺癌的发生及发展<sup>[18]</sup>. miR-330-5p通过靶向ITGA5抑制胶质母细胞瘤细胞增殖及侵袭<sup>[19]</sup>. 本研究结果显示CRC组织中miR-330-5p的表达水平降低, 与上述研究结果相似, 进一步分

表 4 干扰circ\_0001785表达对结直肠癌细胞SW480增殖、迁移及侵袭的影响(mean ± SD,  $n = 9$ )

组别	circ_0001785	OD值	迁移细胞数	侵袭细胞数	MMP-2	MMP-9
si-NC	0.99 ± 0.01	0.69 ± 0.04	98.67 ± 3.24	108.56 ± 8.83	0.86 ± 0.08	0.88 ± 0.06
si-circ_0001785	0.28 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.40 ± 0.04 <sup>a</sup>	63.22 ± 5.85 <sup>a</sup>	76.78 ± 6.74 <sup>a</sup>	0.50 ± 0.08 <sup>a</sup>	0.57 ± 0.11 <sup>a</sup>
<i>t</i>	41.773	15.380	15.903	8.583	9.546	7.422
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与si-NC组比较.

表 5 双荧光素酶报告实验(mean ± SD,  $n = 9$ )

组别	WT-circ_0001785	MUT-circ_0001785
miR-NC	1.02 ± 0.03	1.02 ± 0.01
miR-330-5p	0.63 ± 0.06 <sup>a</sup>	1.02 ± 0.02
<i>t</i>	17.441	0.000
<i>P</i> 值	0.000	1.000

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与miR-NC组比较.

表 6 circ\_0001785靶向调控miR-330-5p的表达(mean ± SD,  $n = 9$ )

组别	miR-330-5p
si-NC	1.00 ± 0.01
si-circ_0001785	2.67 ± 0.28 <sup>a</sup>
pcDNA	0.99 ± 0.01
pcDNA-circ_0001785	0.24 ± 0.07 <sup>c</sup>
<i>F</i>	454.721
<i>P</i> 值	0.000

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与si-NC组比较; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与pcDNA组比较.

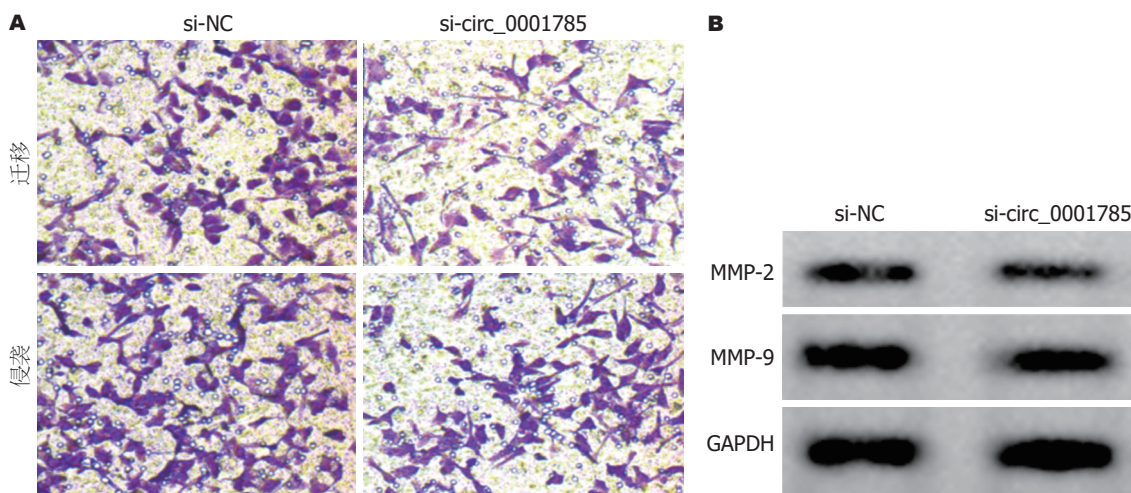


图 2 干扰circ\_0001785表达对结直肠癌细胞SW480迁移及侵袭的影响. A: 迁移及侵袭图; B: Western blot法检测MMP-2、MMP-9蛋白表达.

表 7 下调miR-330-5p表达可降低干扰circ\_0001785表达对结直肠癌细胞SW480增殖、迁移及侵袭的作用(mean  $\pm$  SD,  $n = 9$ )

组别	miR-330-5p	OD值	迁移细胞数	侵袭细胞数	MMP-2	MMP-9
si-circ_0001785+anti-miR-NC	1.00 $\pm$ 0.01	0.40 $\pm$ 0.06	63.33 $\pm$ 5.57	76.22 $\pm$ 7.84	0.50 $\pm$ 0.12	0.57 $\pm$ 0.04
si-circ_0001785+anti-miR-330-5p	0.27 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	0.63 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	82.22 $\pm$ 7.64 <sup>a</sup>	103.56 $\pm$ 4.48 <sup>a</sup>	0.78 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	0.73 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>
<i>t</i>	24.185	7.484	5.994	9.083	6.261	7.496
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

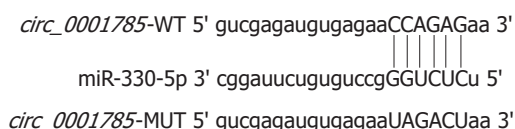
<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与si-circ\_0001785+anti-miR-NC组比较。

图 3 circ\_0001785的序列中含有与miR-330-5p互补的核苷酸序列。

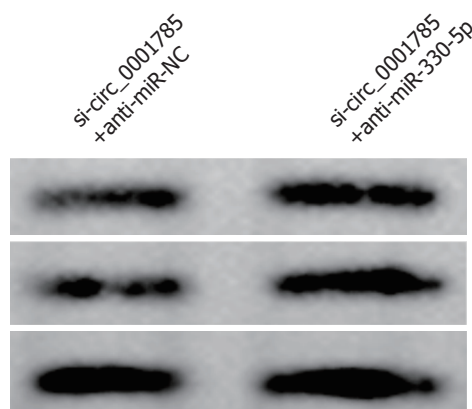


图 4 Western blot法检测MMP-2、MMP-9蛋白表达量。

析显示miR-330-5p表达量与分化程度、淋巴结转移及TNM分期密切相关,提示miR-330-5p在CRC发生及发展过程中发挥重要调控作用。本研究通过双荧光素酶实验与qRT-PCR实验证实circ\_0001785可靶向结合miR-330-5p,并可负向调控miR-330-5p的表达。同时本研究将anti-miR-330-5p与si-circ\_0001785共转染至CRC细胞,结果显示细胞活力升高,迁移及侵袭细胞数增多, MMP-2、MMP-9的表达水平升高,提示下调miR-330-5p表达可降低干扰circ\_0001785表达对CRC细胞SW480增殖、迁移及侵袭的作用。

#### 4 结论

综上所述,干扰circ\_0001785表达可通过上调miR-330-5p的表达从而抑制CRC细胞增殖、迁移及侵袭,并可能作用CRC治疗的潜在靶点。但关于其具体作用机制仍需进一步探讨,下一步将进行体内动物实验及检测相关信号通路以期进一步证实circ\_0001785与miR-330-5p在CRC发生及发展过程中的作用机制。

#### 文章亮点

##### 实验背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率逐年上升,由于其临床症状不明显导致大部分患者确诊时已处于中晚期,随着医疗技术的发展,分子靶向治疗成为肿瘤的主要治疗手段,目前CRC发病机制尚未阐明,环状RNA(circular RNA, circRNA)在CRC等肿瘤中表达异常,并可能作为CRC诊断及治疗的潜在靶标。

##### 实验动机

circRNA在肿瘤发生及发展过程中可能发挥癌基因作用,但其在CRC中的研究相对较少,因而积极探寻新型circRNA并分析其可能作用机制,为阐释CRC发病机制及其治疗提供潜在靶标。

##### 实验目标

干扰circ\_0001785表达可通过上调miR-330-5p的表达从而抑制CRC细胞增殖、迁移及侵袭。

##### 实验方法

采用qRT-PCR法检测CRC组织及细胞系中circ\_0001785与miR-330-5p的表达量;采用Pearson法分析CRC组织中circ\_0001785与miR-330-5p表达量的相关性;观察circ\_0001785、miR-330-5p表达量与患者临床病例参数的相关性;体外细胞实验验证circ\_0001785、miR-330-5p对细胞增殖、迁移及侵袭的影响,探究二者之间的靶向关系。

##### 实验结果

circ\_0001785在CRC组织及细胞系中呈高表达,而miR-330-5p呈低表达,二者呈负相关,其表达量与分化程度、淋巴结转移及肿瘤分期密切相关;体外细胞实验结果显示干扰circ\_0001785表达可抑制细胞增殖、迁移及侵袭;circ\_0001785可靶向结合miR-330-5p;circ\_0001785可通过靶向调控miR-330-5p而发挥作用。



## 实验结论

干扰circ\_0001785表达可负向调控miR-330-5p表达进而减弱CRC细胞增殖、迁移及侵袭能力。

## 展望前景

关于miR-330-5p如何调控下游靶基因表达及其可能作用机制仍需进一步探究。

## 5 参考文献

- 陈晓燕, 罗金健. CXCL8在结直肠癌组织中的表达及其临床意义. 新乡医学院学报 2018; 35: 505-508 [DOI: 10.7683/xyxyxb.2018.06.014]
- 王金艳, 张志勇, 张学明, 甄晓月, 李雪梅, 冯俊伟, 吴晨鹏, 胡月明. 结直肠癌中miR-301b的表达及其临床意义. 临床与实验病理学杂志 2019; 35: 318-320 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2019.03.016]
- 蔡锐文, 梁伟成, 黄翼华, 梁华艳, 黄开劲, 邓波. MicroRNA-29a在结直肠癌组织中的表达及意义. 中国现代医学杂志 2019; 29: 43-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.07.009]
- Geng Y, Zheng X, Hu W, Wang Q, Xu Y, He W, Wu C, Zhu D, Wu C, Jiang J. Hsa\_circ\_0009361 acts as the sponge of miR-582 to suppress colorectal cancer progression by regulating APC2 expression. *Clin Sci (Lond)* 2019; 133: 1197-1213 [PMID: 31109967 DOI: 10.1042/CS20190286]
- 张艳娜, 孙江涛, 刘孝民, 宋开放, 王亚格, 肖中岳. 沉默环状RNA hsa\_circ\_0001785表达对乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响. 现代肿瘤医学 2019; 27: 26-31 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.02.005]
- Yoo HI, Kim BK, Yoon SK. MicroRNA-330-5p negatively regulates ITGA5 expression in human colorectal cancer. *Oncol Rep* 2016; 36: 3023-3029 [PMID: 27633518 DOI: 10.3892/or.2016.5092]
- Zhang XL, Xu LL, Wang F. Hsa\_circ\_0020397 regulates colorectal cancer cell viability, apoptosis and invasion by promoting the expression of the miR-138 targets TERT and PD-L1. *Cell Biol Int* 2017; 41: 1056-1064 [PMID: 28707774 DOI: 10.1002/cbin.10826]
- Shen T, Cheng X, Liu X, Xia C, Zhang H, Pan D, Zhang X, Li Y. Circ\_0026344 restrains metastasis of human colorectal cancer cells via miR-183. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47: 4038-4045 [PMID: 31608699 DOI: 10.1080/21691401.2019.1669620]
- Chen Z, Ren R, Wan D, Wang Y, Xue X, Jiang M, Shen J, Han Y, Liu F, Shi J, Kuang Y, Li W, Zhi Q. Hsa\_circ\_101555 functions as a competing endogenous RNA of miR-597-5p to promote colorectal cancer progression. *Oncogene* 2019; 38: 6017-6034 [PMID: 31300733 DOI: 10.1038/s41388-019-0857-8]
- Yang G, Zhang T, Ye J, Yang J, Chen C, Cai S, Ma J. Circ-

- ITGA7 sponges miR-3187-3p to upregulate ASXL1, suppressing colorectal cancer proliferation. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 6499-6509 [PMID: 31372051 DOI: 10.2147/CMAR.S203137]
- Zhong D, Li P, Gong PY. Hsa\_circ\_0005075 promotes the proliferation and invasion of colorectal cancer cells. *Int J Biol Markers* 2019; 34: 284-291 [PMID: 31476947 DOI: 10.1177/1724600819872765]
- Li S, Pei Y, Wang W, Liu F, Zheng K, Zhang X. Circular RNA 0001785 regulates the pathogenesis of osteosarcoma as a ceRNA by sponging miR-1200 to upregulate HOXB2. *Cell Cycle* 2019; 18: 1281-1291 [PMID: 31116090 DOI: 10.1080/15384101.2019.1618127]
- Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, Widén E, Forsblom C, Sarelin L, Gullström M, Isomaa B, Lehtovirta M, Hyrkkö A, Kanninen T, Orho M, Manley S, Turner RC, Brettin T, Kirby A, Thomas J, Duyk G, Lander E, Taskinen MR, Groop L. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest* 1997; 99: 582-591 [PMID: 9045858 DOI: 10.1016/j.jcca.2017.10.011]
- Inoue M, Uchida Y, Edagawa M, Hirata M, Mitamura J, Miyamoto D, Taketani K, Sekine S, Kawauchi J, Kitajima S. The stress response gene ATF3 is a direct target of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and inhibits the invasion and migration of HCT116 human colorectal cancer cells. *PLoS One* 2018; 13: e0194160 [PMID: 29966001 DOI: 10.1371/journal.pone.0194160]
- Lu C, Fu L, Qian X, Dou L, Cang S. Knockdown of circular RNA circ-FARSA restricts colorectal cancer cell growth through regulation of miR-330-5p/LASP1 axis. *Arch Biochem Biophys* 2020; 689: 108434 [PMID: 32473899 DOI: 10.1016/j.ab.2020.108434]
- Chen J, Chen T, Zhu Y, Li Y, Zhang Y, Wang Y, Li X, Xie X, Wang J, Huang M, Sun X, Ke Y. circPTN sponges miR-145-5p/miR-330-5p to promote proliferation and stemness in glioma. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 398 [PMID: 31511040 DOI: 10.1186/s13046-019-1376-8]
- Xiao S, Yang M, Yang H, Chang R, Fang F, Yang L. miR-330-5p targets SPRY2 to promote hepatocellular carcinoma progression via MAPK/ERK signaling. *Oncogenesis* 2018; 7: 90 [PMID: 30464168 DOI: 10.1038/s41389-018-0097-8]
- Liu DC, Song LL, Liang Q, Hao L, Zhang ZG, Han CH. Long noncoding RNA LEF1-AS1 silencing suppresses the initiation and development of prostate cancer by acting as a molecular sponge of miR-330-5p via LEF1 repression. *J Cell Physiol* 2019; 234: 12727-12744 [PMID: 30613973 DOI: 10.1002/jcp.27893]
- Feng L, Ma J, Ji H, Liu Y, Hu W. miR-330-5p suppresses glioblastoma cell proliferation and invasiveness through targeting ITGA5. *Biosci Rep* 2017; 37: BSR20170019 [PMID: 28336765 DOI: 10.1042/BSR20170019]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

