

- 250-261.
- [17] Kwak S, Lee S H, Han E J, *et al.* Serine/threonine kinase 31 promotes PDCD5-mediated apoptosis in p53-dependent human colon cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (3): 2649-2658.
- [18] Sheikh M S, Fornace A J. Role of p53 family members in apoptosis[J]. *J Cell Physiol*, 2000, 182(2): 171-181.
- [19] Fan T J, Han L H, Cong R S, *et al.* Caspase family proteases and apoptosis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2005, 37(11): 719-727.
- [20] Marks N, Berg M J, Guidotti A, *et al.* Activation of caspase-3 and apoptosis in cerebellar granule cells[J]. *J Neurosci Res*, 1998, 52(3): 334-341.
- [21] Wolinski F S, Fisher C D, Sano T, *et al.* The NAE inhibitor pevonedistat (MLN4924) synergizes with TNF- α to activate apoptosis[J]. *Cell Death Discov*, 2015, 1: 15034.
- [22] Shu Z H, Shi X Z, Nie D Q, *et al.* Low-molecular-weight fucoidan inhibits the viability and invasiveness and triggers apoptosis in IL-1 β -treated human rheumatoid arthritis fibroblast synoviocytes[J]. *Inflammation*, 2015, 38(5): 1777-1786.
- [23] Takeda K, Kaisho T, Yoshida N, *et al.* Correction: Stat3 activation is responsible for IL-6-dependent T cell proliferation through preventing apoptosis: generation and characterization of T cell-specific Stat3-deficient mice[J]. *J Immunol*, 2015, 194 (7): 4652-4660.
- [24] Tan S W, Xu M Y, Ke B L, *et al.* IL-6-driven FasL promotes NF- κ Bp65/PUMA-mediated apoptosis in portal hypertensive gastropathy[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 748.

姜黄素通过调控 *miR-141-3p* 表达对肾癌 Caki-1 细胞增殖和凋亡的作用

张黎¹, 李青¹, 姜姍¹, 干银弟¹, 李慧娟¹, 陈新元^{1,3}, 刘森^{2*}

(1. 湖北省第三人民医院病理科, 湖北 武汉 430000; 2. 湖北省第三人民医院检验科, 湖北 武汉 430000; 3. 湖北省第三人民医院阳逻院区病理科, 湖北 武汉 430000)

摘要: **目的** 研究姜黄素通过调控 *miR-141-3p* 表达对肾癌 Caki-1 细胞增殖和凋亡的影响。**方法** 将人肾癌 Caki-1 细胞分为对照组、*miR-141-3p* mimics 组 (转染 *miR-141-3p* mimics)、mimics-NC 组 (转染 mimics 阴性对照序列)、20 μ mol/L 姜黄素组 (20 μ mol/L 姜黄素处理)、20 μ mol/L 姜黄素+*miR-141-3p* mimics 组 (转染 *miR-141-3p* mimics, 并用 20 μ mol/L 姜黄素处理)。RT-qPCR 法检测各组胃癌细胞 *miR-141-3p* mRNA 表达, CCK-8 试剂盒检测细胞增殖率, 流式细胞仪检测细胞凋亡率, Western blot 法检测细胞上皮细胞-间质细胞转化 (EMT) 标志蛋白 E 钙粘蛋白 (E-cadherin)、N 型钙粘蛋白 (N-cadherin) 和间质标志物波形蛋白 (Vimentin) 表达。**结果** 与对照组比较, *miR-141-3p* mimics 组和 20 μ mol/L 姜黄素组细胞增殖率降低 ($P < 0.01$), 细胞凋亡率、*miR-141-3p* mRNA 表达、E-cadherin 蛋白表达升高 ($P < 0.01$), N-cadherin、Vimentin 蛋白表达降低 ($P < 0.01$); 与 20 μ mol/L 姜黄素组比较, 20 μ mol/L 姜黄素+*miR-141-3p* mimics 组细胞增殖率降低 ($P < 0.01$), 细胞凋亡率、*miR-141-3p* mRNA 表达、E-cadherin 蛋白表达升高 ($P < 0.01$), N-cadherin、Vimentin 蛋白表达降低 ($P < 0.01$)。**结论** 姜黄素可上调 *miR-141-3p* mRNA 表达, 并与高表达 *miR-141-3p* 协同作用抑制肾癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 其机制可能与 EMT 标志蛋白表达相关。

关键词: 姜黄素; 肾癌 Caki-1 细胞; *miR-141-3p*; 细胞增殖; 细胞凋亡; 上皮细胞-间质细胞转化 (EMT)

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)12-4023-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.12.048

肾细胞癌是全球常见泌尿系癌症之一, 其发病率和死亡率呈上升趋势^[1-2], 目前主要治疗手段为外科切除手术, 但肾癌细胞的复发及转移仍是彻底治愈的阻力^[3]。研究表明, 不同内源编码小分子 RNA (miRNA) 在多数泌尿系癌症中表达不同^[4], 其中 *miR-141* 为 *miR-200* 家族成员之一, 在肿瘤方向研究广泛, 作为一种生物标志物与不同靶点结合, 参与多个信号通路, 影响癌细胞增殖、凋亡、迁移及

侵袭等^[5-7]。姜黄素是从姜科植物姜黄等的根茎中提取的一种天然多酚类化合物, 具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤活性等作用^[8-9], 可调控基因表达或分子间相互作用, 影响生理及病理条件下的一系列反应^[10], 包括细胞增殖、凋亡, 相关癌症炎症反应和信号通路、癌症血管生成和转移等^[11]。李刚等^[12]研究发现, 姜黄素可调控或协助多种 miRNA 抑制肿瘤细胞增殖, 促进凋亡等。姜黄素与抑制肾癌的发展密

收稿日期: 2021-12-01

基金项目: 武汉市医学科研项目 (WX19D33)

作者简介: 张黎 (1970—), 女, 副主任医师, 研究方向为病理肿瘤。Tel: (027) 83743190, E-mail: Z83743190@163.com

* **通信作者:** 刘森 (1986—), 男, 硕士, 副主任技师, 研究方向为肿瘤与炎症。Tel: (027) 89179982, E-mail: 279825428@qq.com

切相关^[13-14]。因此,本研究探讨姜黄素能否调控 *miR-141-3p* 表达,影响肾癌细胞增殖、凋亡及内上皮细胞-间质细胞转化(EMT)相关蛋白表达等,以期治疗肾癌提供可能的理论基础与实践依据。

1 材料

人肾癌细胞系 Caki-1 (中国科学院上海细胞库)。姜黄素(纯度 96.31%,货号 C1386,美国 Sigma 公司)。McCoy's 5A 培养基、胎牛血清(货号 16600-082、10270-106,美国 Gibco 公司);胰蛋白酶、PBS、Tween-20、RIPA(强)组织细胞快速裂解液和浓度测定试剂盒、CCK-8 试剂盒(货号 T1350、P1010、T8220-100、R0010、CA1210,北京索莱宝科技有限公司);TRIzol 试剂(货号 15596026,美国 Invitrogen 公司);AnnexinV-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(货号 556547,美国 BD 公司);蛋白质 Marker(货号 P12103,美国 Bio-Helix 公司);PVDF 转移膜和化学发光试剂(货号 IPVH00010,美国 Millipore 公司);兔抗 E-cadherin 抗体、兔抗 N-cadherin 抗体、兔抗 Vimentin 抗体、羊抗兔 IgG(武汉贝茵莱生物科技有限公司)。

2 方法

2.1 细胞培养及分组 将 Caki-1 细胞用含 10% FBS 血清的 McCoy's 5A 培养基,于 37℃、5% CO₂ 培养箱内培养,按照 1:2~1:4 进行传代。将细胞分为对照组; *miR-141-3p* mimics 组, *miR-141-3p* mimics 转染细胞; mimics-NC 组, mimics-NC 转染细胞; 20 μmol/L 姜黄素组, 给予 20 μmol/L 姜黄素处理 72 h^[15]; 20 μmol/L 姜黄素+*miR-141-3p* mimics 组, *miR-141-3p* mimics 转染成功的细胞给予 20 μmol/L 姜黄素处理 72 h^[15]。

2.2 细胞转染 转染前 24 h,将 5×10⁵ 个细胞悬浮于 2 mL 完全培养基,接种于 6 孔板中,在细胞融合度达到 90% 时进行转染。将 100 pmol *miRNA*、5 μL Lipofectamine 2000 分别稀释于 250 μL Opti-MEM 中,混匀,将两者混合液室温孵育 20 min,然后将其加入到融合度为 90% 的细胞中,在 37℃、5% CO₂ 条件下转染 4 h,更换新鲜培养基,培养 48 h。

2.3 RT-qPCR 法检测细胞 *miR-141-3p* mRNA 表达 收集 1×10⁶ 个细胞,加入 1 mL TRIzol 试剂置于匀浆机中匀浆 20 s,提取各组细胞总 RNA,将其反转录成 cDNA,以逆转录后 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。反应条件为 95℃ 预变性 3 min; 95℃ 变性 5 s, 56℃ 退火 10 s, 72℃ 延伸 25 s, 共 40 个循环,其中 *U6* 作为内参进行样品间的校正,使用 2^{-ΔΔCT} 法进行统计分析。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	序列(5'→3')
<i>miR-141-3p</i>	正向 GGGTAACACTGTCTGGT
	反向 AACTGCTGTCGTGGAGTCGGC
<i>U6</i>	正向 CTCGCTTCGGCAGCACA
	反向 AACGCTTCACGAATTTGCCT

2.4 CCK8 法检测细胞增殖率 细胞密度调整为 3×10⁴/mL,取 100 μL 接种于 96 孔板中,37℃、5% CO₂ 培养箱中培养

过夜,使细胞贴壁,给予相应药物作用后继续培养,终止前加入 10 μL CCK8,继续培养 4 h,酶联免疫检测仪于 450 nm 处检测各孔的吸光度(A)值,以吸光值度表示细胞增殖率,每组设置 3 个复孔。

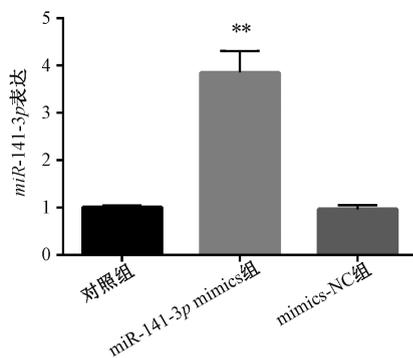
2.5 Western blot 法检测细胞 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin 蛋白表达 收集细胞,加入适量预冷的 1×PBS 洗涤后,每 1×10⁶ 个细胞加入含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的裂解液 200 μL,充分裂解后,取上清进行蛋白定量,SDS-PAGE 电泳后,转移至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉溶液 4℃ 封闭过夜,加一抗 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin (1:1 000) 和 GAPDH 抗体 (1:10 000) 室温孵育 1 h,洗膜,加入 HRP 标记的二抗 (1:10 000) 室温孵育 1 h,洗膜,使用 ECL 化学发光法显色,通过 Tanon GIS 软件读取相关条带灰度值,计算目的蛋白相对表达量。

2.6 流式细胞术检测细胞凋亡率 收集各组细胞,每组取 1×10⁶ 个细胞,加入 1 mL 预冷 PBS 重悬,4℃、400×g 离心 5 min,弃上清,将细胞重悬于 200 μL PBS,加入 10 μL Annexin V-FITC 和 10 μL PI,4℃ 避光孵育 30 min,加入 300 μL PBS,立即通过流式细胞仪检测,使用 Novo Express 软件进行分析。

2.7 统计学分析 通过 SPSS 21.0 软件进行处理,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 转染效果鉴定 与对照组比较, *miR-141-3p* mimics 组细胞 *miR-141-3p* mRNA 表达升高 ($P < 0.01$); mimics-NC 组细胞 *miR-141-3p* mRNA 表达无明显变化 ($P > 0.05$),表明转染成功,见图 1。

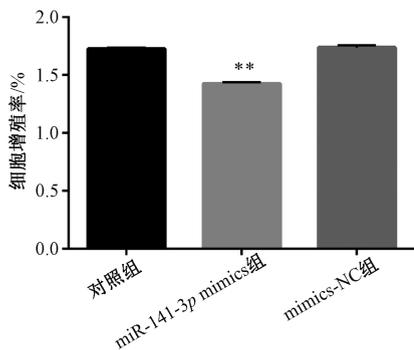


注:与对照组比较,** $P < 0.01$ 。

图 1 各组细胞 *miR-141-3p* mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

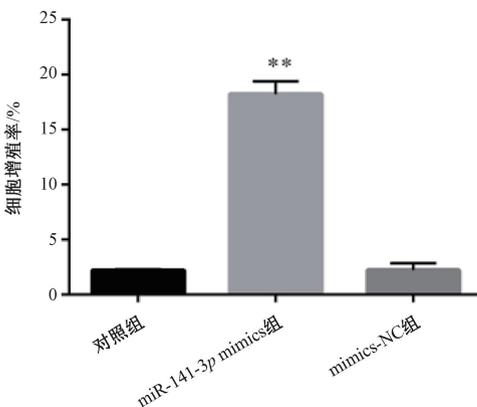
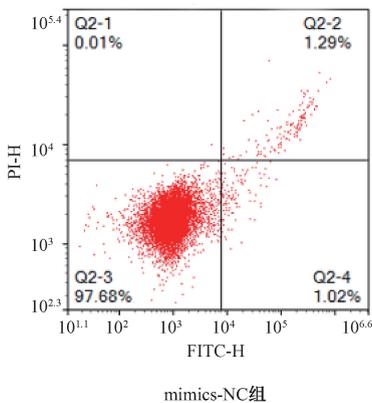
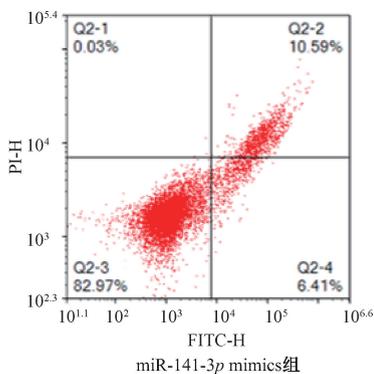
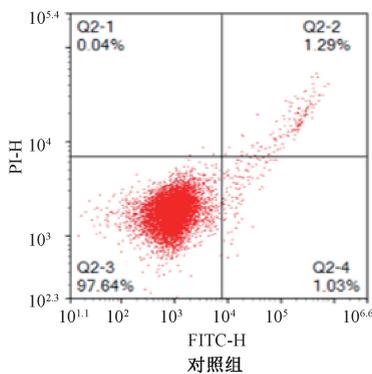
3.2 *miR-141-3p* 过表达对细胞增殖和凋亡的影响 与对照组比较, *miR-141-3p* mimics 组细胞增殖率降低 ($P < 0.01$), 凋亡率升高 ($P < 0.01$); mimics-NC 组细胞增殖率和凋亡率均无明显变化 ($P > 0.05$), 见图 2~3。

3.3 *miR-141-3p* 过表达对细胞 EMT 标志蛋白表达的影响 与对照组比较, *miR-141-3p* mimics 组细胞 E-cadherin 蛋白表达升高 ($P < 0.01$), N-cadherin、Vimentin 蛋白表达均降低 ($P < 0.01$); mimics-NC 组细胞 E-cadherin、N-cadherin



注：与对照组比较，** $P < 0.01$ 。

图2 各组细胞增殖率比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)



注：与对照组比较，** $P < 0.01$ 。

图3 各组细胞凋亡率比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

凋亡率升高 ($P < 0.01$), 见图 6~7。

3.6 姜黄素对 miR-141-3p 过表达细胞 EMT 标志蛋白表达的影响 与对照组比较, 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组和 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+miR-141-3p mimics 组细胞 E-cadherin 蛋白表达升高 ($P < 0.01$), N-cadherin、Vimentin 蛋白表达均降低 ($P < 0.01$); 与 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组比较, 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+miR-141-3p mimics 组细胞 E-cadherin 蛋白表达升高 ($P < 0.01$), N-cadherin、Vimentin 蛋白表达均降低 ($P < 0.01$), 见图 8。

4 讨论

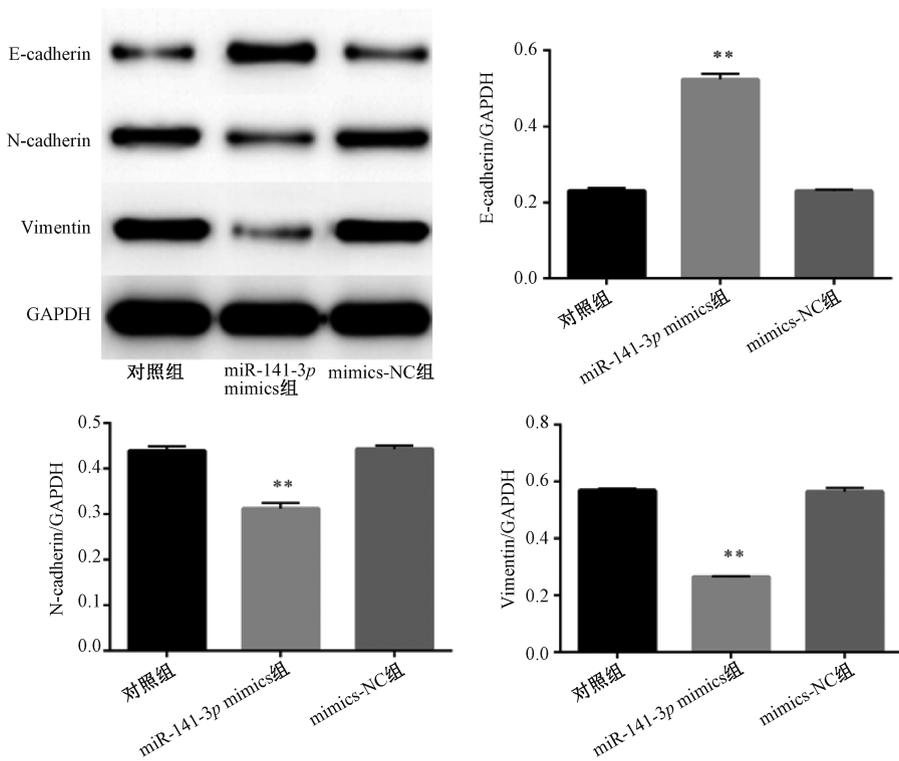
肾透明细胞癌肿瘤组织与瘤旁组织中存在多种 miRNA

和 Vimentin 蛋白表达均无明显变化 ($P > 0.05$), 见图 4。

3.4 姜黄素对细胞 miR-141-3p mRNA 表达的影响 与对照组比较, 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组和 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+miR-141-3p mimics 组细胞 miR-141-3p mRNA 表达均升高 ($P < 0.01$); 与 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组比较, 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+miR-141-3p mimics 组细胞 miR-141-3p mRNA 表达升高 ($P < 0.01$), 见图 5。

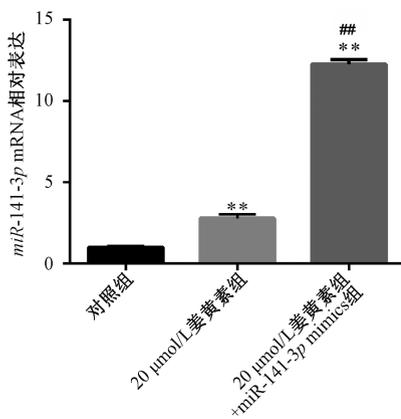
3.5 姜黄素对 miR-141-3p 过表达细胞增殖和凋亡的影响 与对照组比较, 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组和 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+miR-141-3p mimics 组细胞增殖率降低 ($P < 0.01$), 凋亡率升高 ($P < 0.01$); 与 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素组比较, 20 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素+miR-141-3p mimics 组细胞增殖率降低 ($P < 0.01$),

基因差异表达^[6], 并且大部分 miRNA 在肿瘤组织中表达明显降低^[7], Nakada 等^[16]发现在肾透明细胞癌肿瘤组织中 miR-141 的表达显著下调。miR-141-3p 通过与不同靶蛋白结合参与调控多种癌症细胞的生物学特性, Li 等^[17]研究表明, 上调 miR-141-3p 表达能抑制 FOXA2 表达, 促进卵巢癌细胞的生长、侵袭及肿瘤的形成; miR-141-3p 也可参与调控 ATF5 基因影响胶质瘤细胞增殖和凋亡^[18]。另外, ELF3 能够通过下调 miR-141-3p 表达来促进 ZEB1 表达, 提高肝癌的转移和侵袭能力, 诱导肝癌细胞完成上皮间质转化的过程^[19]。本研究结果表明, 上调 miR-141-3p 表达可抑制肾癌细胞增殖, 促进细胞凋亡。EMT 是指上皮细胞形态学上



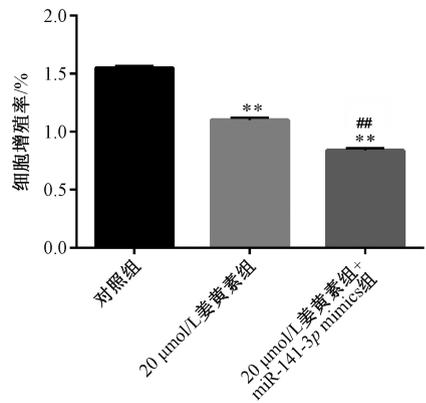
注：与对照组比较，** $P < 0.01$ 。

图4 各组细胞 E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)



注：与对照组比较，** $P < 0.01$ ；与 20 μmol/L 姜黄素组比较，*** $P < 0.01$ 。

图5 姜黄素对细胞 miR-141-3p mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)



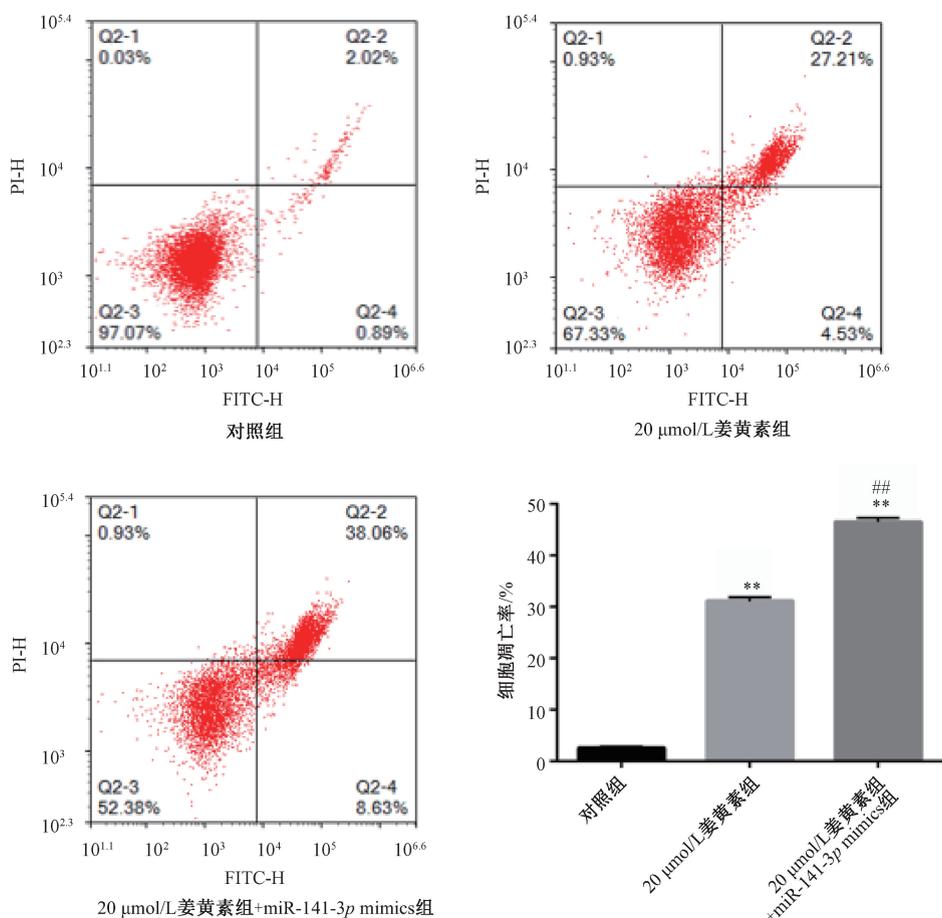
注：与对照组比较，** $P < 0.01$ ；与 20 μmol/L 姜黄素组比较，*** $P < 0.01$ 。

图6 姜黄素对 miR-141-3p 过表达细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

转变成间质细胞，并同时获得移行、侵袭能力，对肿瘤细胞转移和侵袭过程至关重要^[20]。E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 为 EMT 标志蛋白，E-cadherin 表达降低，N-cadherin、Vimentin 表达升高均表示细胞的迁移及侵袭能力增强^[21]。本研究结果显示，miR-141-3p 表达上调时，肾癌细胞内 E-cadherin 蛋白表达上调，N-cadherin、Vimentin 蛋白表达下调，表明 miR-141-3p 通过调控 EMT 标志蛋白表达可能影响肾癌细胞的迁移和侵袭能力。

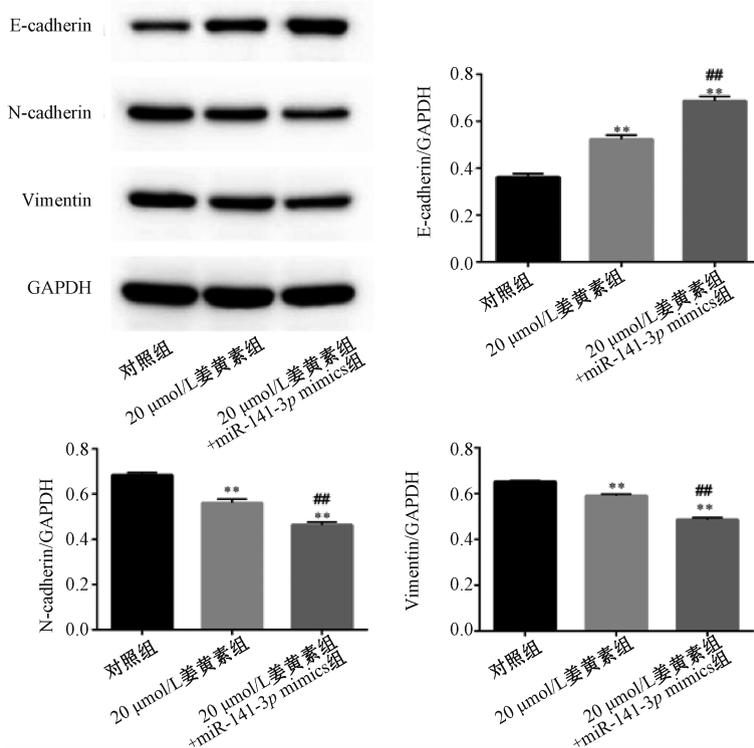
姜黄素能够抑制胃癌、食管癌和乳腺癌等多种肿瘤的

发生和发展^[22-24]。邓晰月等^[25]发现，姜黄素能够抑制人宫颈癌 HeLa 细胞增殖、迁移并改变其 miRNA 表达；袁洪波等^[26]研究表明，姜黄素能上调 miR-133a 表达，并与之协同作用抑制肝癌细胞迁移和侵袭。miR-141 是 miR-200 家族成员，miR-200 家族的表达与肿瘤侵袭转移紧密相关^[27-29]。本研究发现，与对照组比较，20 μmol/L 姜黄素组和 20 μmol/L 姜黄素 + miR-141-3p mimics 组细胞 miR-141-3p mRNA 表达升高，细胞增殖率降低，凋亡率升高，其中 E-cadherin 蛋白表达升高，N-cadherin、Vimentin 蛋白表达均降低。以上结果表明，姜黄素能够上调 miR-141-3p 表达，



注：与对照组比较，** $P < 0.01$ ；与20 μmol/L姜黄素组比较，## $P < 0.01$ 。

图7 姜黄素对miR-141-3p过表达细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)



注：与对照组比较，** $P < 0.01$ ；与20 μmol/L姜黄素组比较，## $P < 0.01$ 。

图8 各组细胞E-cadherin、N-cadherin和Vimentin蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

提高细胞凋亡率,抑制细胞增殖,并与 miR-141-3p 协同作用影响 EMT 相关蛋白表达,提高细胞的迁移和侵袭能力。

综上所述,姜黄素能够与 miR-141-3p 协同作用,抑制肾癌细胞的增殖,促进细胞凋亡,其作用机制可能与上调 E-cadherin 蛋白表达,抑制 N-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达相关。

参考文献:

[1] Scelo G, Larose T L. Epidemiology and risk factors for kidney cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(36): JCO2018791905.

[2] Psutka S P, Master V A. Role of metastasis-directed treatment in kidney cancer[J]. *Cancer*, 2018, 124(18): 3641-3655.

[3] Rowe S P, Gorin M A, Solnes J B, et al. Correlation of ^{99m}Tc-sestamibi uptake in renal masses with mitochondrial content and multi-drug resistance pump expression [J]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1): 80.

[4] Catto J W F, Alcaraz A, Bjartell A S, et al. MicroRNA in prostate, bladder, and kidney cancer: A systematic review[J]. *Eur Urol*, 2011, 59(5): 671-681.

[5] 宁 艳,姜 桐,蔡丽瑛. miR-141 的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(14): 2533-2535.

[6] Jung M, Mollenkopf H J, Grimm C, et al. MicroRNA profiling of clear cell renal cell cancer identifies a robust signature to define renal malignancy[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(9B): 3918-3928.

[7] Müller S, Nowak K. Exploring the miRNA-mRNA regulatory network in clear cell renal cell carcinomas by next-generation sequencing expression profiles [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 948408.

[8] 张 涛,周 洁,陈 敏,等. 姜黄素通过 PPAR- γ 途径促进人肾癌细胞的凋亡[J]. 现代泌尿外科杂志, 2013, 18(1): 13-18.

[9] Zhang W, Bai W, Zhang W. MiR-21 suppresses the anticancer activities of curcumin by targeting PTEN gene in human non-small cell lung cancer A549 cells[J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 16(8): 708-713.

[10] Saini S, Arora S, Majid S, et al. Curcumin modulates microRNA-203-mediated regulation of the Src-Akt axis in bladder cancer[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(10): 1698-1709.

[11] Block K I, Gyllenhaal C, Lowe L, et al. Designing a broad-spectrum integrative approach for cancer prevention and treatment[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35: S276-S304.

[12] 李 刚,种 铁,王子明. 姜黄素对人肾癌 ACHN 细胞放疗增敏作用的实验研究[J]. 现代泌尿外科杂志, 2010, 15(4): 259-262.

[13] 张晓飞,焦 伟. 姜黄素对肾癌 786-O 细胞的抑制作用[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2016, 28(1): 4-5; 23.

[14] Ali BH, Al-Salam S, Al Suleimani Y, et al. Curcumin ameliorates kidney function and oxidative stress in experimental

chronic kidney disease [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(1): 65-73.

[15] Konduri S D, Bangaru M L, Do P, et al. In vitro growth suppression of renal carcinoma cells by curcumin[J]. *J Patient Cent Res Rev*, 2015, 2: 156-164.

[16] Nakada C, Matsuura K, Tsukamoto Y, et al. Genome-wide microRNA expression profiling in renal cell carcinoma: significant down-regulation of miR-141 and miR-200c [J]. *J Pathol*, 2008, 216(4): 418-427.

[17] Li J H, Zhang Z, Du M Z, et al. microRNA-141-3p fosters the growth, invasion, and tumorigenesis of cervical cancer cells by targeting FOXA2 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 657: 23-30.

[18] 王梦园. microRNA-141-3p 调控 ATF5 基因对胶质瘤细胞增殖凋亡的影响[D]. 青岛: 青岛大学, 2018.

[19] 郑龙波. ELF3 通过调控 miR-141-3p 的表达来调控 ZEB1 诱导的肝癌细胞上皮间质转化的过程[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.

[20] 陆福鼎,许可慰,毕良宽,等. IL-8 激活 AKT 通路促进肾癌 EMT 的机制研究[J]. 岭南现代临床外科, 2014, 14(1): 13-16.

[21] 王宏刚,黄晓丹,季国忠. EMT 的信号通路及 microRNA 在肿瘤中的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(34): 3672-3678.

[22] Fu H B, Wang C M, Yang D J, et al. Curcumin regulates proliferation, autophagy, and apoptosis in gastric cancer cells by affecting PI3K and P53 signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(6): 4634-4642.

[23] Zheng B Z, Liu T D, Chen G, et al. The effect of curcumin on cell adhesion of human esophageal cancer cell[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(2): 551-560.

[24] Wang R, Li J B, Zhao Y L, et al. Investigating the therapeutic potential and mechanism of curcumin in breast cancer based on RNA sequencing and bioinformatics analysis[J]. *Breast Cancer*, 2018, 25(2): 206-212.

[25] 邓晰月,洪文旭,吴运妙,等. 姜黄素对 HeLa 细胞增殖、迁移及 miRNA 表达谱的影响[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(26): 4554-4558.

[26] 袁洪波,孟佩盈,戚柳杰. 姜黄素调节 miR-133a 表达对肝癌细胞迁移和侵袭的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(8): 477-484.

[27] Guo L, Chen C, Shi M, et al. Stat3-coordinated Lin-28-let-7-HMGA2 and miR-200-ZEB1 circuits initiate and maintain oncostatin M-driven epithelial-mesenchymal transition [J]. *Oncogene*, 2013, 32(45): 5272-5282.

[28] Feng B, Wang R, Chen L B. Review of miR-200b and cancer chemosensitivity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2012, 66(6): 397-402.

[29] Liu Y Q, Sánchez-Tilló E, Lu X Q, et al. Sequential inductions of the ZEB1 transcription factor caused by mutation of Rb and then Ras proteins are required for tumor initiation and progression[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(16): 11572-11580.