



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.09

文章编号: 2095-1264(2022)02-0197-07

miR-552 通过 PTEN/AKT 信号通路促进非小细胞肺癌 A549 细胞的恶性生物学行为

李玉珍¹, 方海云¹, 杨 柳², 许丽君³, 张 莉^{1*}

(¹上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院 检验科, 上海, 202150; ²浦东新区人民医院 检验科, 上海, 201200; ³上海市第六人民医院东院 检验科, 上海, 201300)

摘要: **目的** 探讨 miR-552 通过调控 PTEN/AKT 信号通路促进人非小细胞肺癌 A549 细胞的恶性生物学行为及其相关机制。**方法** 通过 qRT-PCR 检测人肺癌组织样本和人非小细胞肺癌 A549 细胞系中 miR-552、PTEN mRNA 的表达情况;通过 Western blotting 检测 PTEN、AKT、p-AKT 蛋白的表达情况;通过 CCK-8 检测 miR-552 表达对 A549 细胞增殖能力的影响;通过 Transwell 小室检测 miR-552 表达对 A549 细胞迁移和侵袭能力的影响;通过流式细胞术检测 miR-552 表达对 A549 细胞凋亡能力的影响。**结果** miR-552 在肺癌组织和 A549 细胞中的表达显著上调。过表达 miR-552 可显著促进 A549 细胞的增殖、迁移和侵袭,并抑制细胞凋亡,而抑制其表达则结果相反。与癌旁组织相比,肺癌组织中 PTEN 表达显著下调。过表达 miR-552 可下调 PTEN 蛋白表达,上调 p-AKT 蛋白表达,对 AKT 蛋白无影响,而抑制其表达则结果相反。**结论** miR-552 可能通过 PTEN/AKT 信号通路促进人非小细胞肺癌 A549 细胞的恶性生物学行为。

关键词: miR-552; PTEN/AKT 信号通路; 非小细胞肺癌; A549 细胞; 生物学活性

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

miR-552 promotes malignant biological behavior of human non-small cell lung cancer A549 cells via the PTEN/AKT signaling pathway

LI Yuzhen¹, FANG Haiyun¹, YANG Liu², XU Lijun³, ZHANG Li^{1*}

(¹ Department of Laboratory, Chongming Branch, the Xinhua Hospital Affiliated to the School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 202150, China; ² Department of Laboratory, Pudong New Area People's Hospital, Shanghai, 201299, China; ³ Department of Laboratory, Shanghai Sixth People's Hospital East, Shanghai, 201300, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of miR-552 expression on the malignant biological behavior of human non-small cell lung cancer A549 cells by PTEN/AKT signaling pathway. **Methods** The expression of miR-552 and PTEN mRNA in human lung cancer tissues and non-small cell lung cancer A549 cells was detected by qRT-PCR. The expressions of relative proteins (PTEN, AKT, p-AKT) were detected by Western blotting. The proliferation of A549 cells was determined by CCK-8 assay, and the migration and invasion were detected by Transwell assay. The apoptosis of A549 cells was analyzed via flow cytometry. **Results** The expression of miR-552 was dramatically up-regulated in tumor tissues and A549 cells. The over-expressed miR-552 significantly promoted the proliferation, migration and invasion of A549 cells, and inhibited the apoptosis of A549 cells, while the inhibited expression of miR-552 showed opposite effects on A549 cells. Compared with the paracancerous normal tissues, the expression of miR-552 was dramatically down-regulated in the lung cancer tissues. In addition, the over-expression of miR-552 decreased the expression of PTEN, and increased the expression of p-AKT protein without affecting AKT protein, whereas the inhibited expression of miR-552 showed the opposite effects.

作者简介:李玉珍,女,主管检验师,研究方向:临床生化和肿瘤免疫检测研究。

*通信作者:张莉,女,主任技师,研究方向:临床免疫检测和实验室管理方面研究。

Conclusion miR-552 may promote the malignant biological behavior of human non-small cell lung cancer A549 cells by regulating the PTEN/AKT signaling pathway.

Keywords: miR-552; PTEN/AKT signaling pathway; Non-small cell lung cancer; A549 cells; Biological activity

前言

肺癌是一种常见恶性肿瘤,发病率和死亡率均较高^[1-2],其中非小细胞肺癌占 80% 左右^[3]。由于非小细胞肺癌发病机制复杂,且缺乏典型的早期症状,患者往往错过最佳治疗机会,最终导致预后效果差^[4]。因此,探索非小细胞肺癌发生发展的分子机制和筛选新的治疗靶点具有重要的临床意义。

microRNA(miRNA)是一种分布广泛的内源性非编码小RNA(约 22 个核苷酸),其特点是可通过结合 mRNA 的 3'UTR 端发挥负调控基因表达的作用^[5-6]。现已证实,miRNA 与肿瘤的发生发展,如细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡等,具有紧密联系^[7-9]。近年来相关研究表明,miR-552 在结肠癌^[10]、肝癌^[11]、骨肉瘤^[12]中均呈高表达。目前,miR-552 在肺癌发生发展中的报道相对较少。本研究通过 miR-552 mimics/inhibitor 促进/抑制 miR-552 表达的实验,探讨 miR-552 的表达对人非小细胞肺癌 A549 细胞恶性生物学行为的影响及其相关调控机制。

1 材料与方法

1.1 细胞与试剂 人正常肺上皮细胞系 BEAS-2B 及人非小细胞肺癌细胞系 A549、GLC-82、NCL-H460 购自北京协和医院细胞库;细胞培养基 RPMI-1640(PM150110)购自上海雅吉生物科技有限公司;细胞培养基 DMEM(51335C)、胎牛血清(F8687)、胰蛋白酶(T4049)均购自 Sigma 公司;BEBM 培养基(CC-3171)购自重庆市华雅干细胞技术有限公司;Lipofectamine 2000 脂质体转染试剂盒(11668019)购自 Invitrogen 公司;Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒(KGA108-1)购自江苏凯基生物技术股份有限公司;逆转录试剂盒(RR037A)、荧光定量 PCR 检测试剂盒(DRR096A)购自宝生物工程(大连)有限公司;miR-552 mimics、miR-552 inhibitor 及其对照由苏州吉玛基因股份有限公司设计并合成。CCK-8 试剂盒(C0037)购自上海碧云天生物技术有限公司;PTEN 抗体(AP686,兔单抗)、p-AKT(AA329,兔多抗)、AKT(AA326,兔多抗)、GAPDH(AG019,小鼠单抗)、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(A0208)、辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠 IgG(A0216)等抗

体购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 临床样本 选取在上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院接受手术治疗的肺癌患者 40 例,获得患者知情同意后,收集肺癌组织样本以及邻近正常组织样本。组织离体后在液氮中快速冷冻,使用前解冻。本研究已获得上海交通大学医学院附属新华医院医学伦理委员会的批准。

1.3 细胞培养与转染 将人非小细胞肺癌细胞系 A549、GLC-82 和人正常肺上皮细胞系 BEAS-2B 在含 10% FBS、双抗的 DMEM-F12 培养基中于 37 °C、5% CO₂ 条件下培养,人非小细胞肺癌细胞系 NCL-H460 在含 10% FBS、双抗的细胞培养基 RPMI-1640 中培养,每 3 天换液一次。待细胞生长至 80% 左右,用 0.25% 胰酶消化,传代,取生长状态良好的细胞进行后续实验。

将生长状态良好的 A549 细胞接种至 6 孔板,每孔约 2×10^5 个细胞。使用 5 μ L 转染效率稳定的 Lipofectamine 2000 脂质体转染试剂分别将 100 pmol 的 miR-552 mimics、miR-552 inhibitor 及其对照转染至 A549 细胞,在 37 °C、5% CO₂、饱和湿度条件下培养 72 h。

1.4 荧光定量 PCR 检测 根据 TRIzol Reagent 使用说明提取肺癌组织、正常肺上皮细胞和非小细胞肺癌细胞中的总 RNA,并按照逆转录试剂盒说明书将 RNA 逆转录为 cDNA。按照说明书配制 qRT-PCR 反应体系,反应条件:95 °C 预变性 30 s,95 °C 5 s、60 °C 20 s,共 40 个循环。以 U6 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-552 的相对表达量。

1.5 细胞增殖检测 转染 miR-552 mimics、miR-552 inhibitor 72 h 后,取对数生长期 A549 细胞铺至 96 孔板中,在 37 °C、5% CO₂、饱和湿度条件下培养,每孔加入 10 μ L CCK-8 试剂,并设置空白对照组。轻轻混匀,37 °C 避光孵育 1 h。使用酶标仪测定 450 nm 波长处的吸光度值,以吸光度值表示细胞增殖水平,比较各组细胞的增殖情况。

1.6 细胞迁移与侵袭能力检测 细胞培养条件同上。收集细胞,用无血清培养基重悬,取 100 μ L 细胞悬液加入 Transwell 上室,下室加入 500 μ L 含 10% 血清的培养基,室温避光孵育 24 h 后取出。1 $\times$ PBS 清洗 2 次,用棉签轻轻擦除上室内未发生迁移的细

胞,4%多聚甲醛固定 15 min,1×PBS 清洗 3 次,0.1%结晶紫染色 10 min,1×PBS 清洗。随机选择 5 个视野,统计下室染色细胞数目。

将 50 μL 预冻存的 Matrigel 胶原液在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下融化成液态,用 400 μL 无血清培养基稀释并轻轻混匀,取 50 μL 稀释液加入 Transwell 上室,室温孵育,待其凝固后,加入 100 μL 无血清培养基浸润凝胶,吸弃多余培养基,后续步骤与迁移实验相同。

1.7 细胞凋亡检测 细胞培养条件同上。使用不含 EDTA 的 0.25% 胰酶消化 A549 细胞,并用无血清培养基进行重悬,1000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min,收集细胞,加入 500 μL 1×Binding Buffer 重悬细胞,再加入 5 μL Annexin V-FITC 和 10 μL PI 轻轻摇晃混匀,室温避光孵育 25 min,使用流式细胞仪检测细胞凋亡。

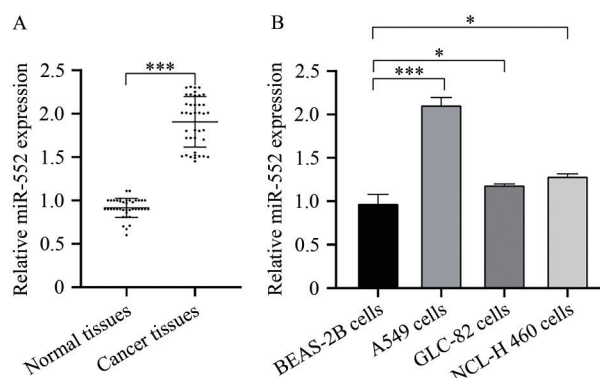
1.8 Western blotting 检测蛋白表达 冰上收集细胞,使用细胞裂解液裂解细胞,提取总蛋白,并采用 BCA 法进行蛋白定量。配制浓缩胶和分离胶,取 20 μg 蛋白上样,采用 100 V 电压进行电泳,然后湿转至 PDVF 膜,5% 脱脂奶粉封闭 1 h,1×PBST 清洗 3 次。加入相应的一抗(1:1000),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,1×PBST 清洗 3 次,加入二抗(1:5000)室温孵育 1 h,1×PBST 清洗后加入 ECL 显影液显影。

1.9 统计学分析 采用 GraphPad Prism 8 进行统计学分析。实验数据用平均值 $\pm$ 标准差表示,多组数据之间的比较采用单因素方差分析(ANOVA),两组数据之间的比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-552 在肺癌组织和细胞中的表达 与癌旁组织相比,肺癌组织中 miR-552 的表达显著上调($P<0.05$)(图 1A)。同时,miR-552 在人非小细胞肺癌细胞系中的表达水平显著高于人正常肺上皮细胞系 BEAS-2B($P<0.05$),且在 A549 细胞中表达水平最高($P<0.05$)(图 1B),因此,本研究选择 A549 细胞进行后续实验。

2.2 miR-552 对 A549 细胞增殖能力的影响 与空白对照组(NC 组)相比,转染 miR-552 mimics 后 A549 细胞中 miR-552 的表达显著上调($P<0.05$),而 NC mimics 组无明显差异($P>0.05$);miR-552 inhibitor 和 NC inhibitor 分别转染 A549 细胞 72 h 后,miR-552 inhibitor 组 miR-552 表达水平显著下降($P<0.05$)(图 2A),提示 miR-552 在 A549 细胞中的转染效率



注: * $P<0.05$ vs. BEAS-2B 细胞; *** $P<0.001$ vs. 癌旁组织或 BEAS-2B 细胞。

Note: * $P<0.05$ vs. BEAS-2B cells; *** $P<0.001$ vs. normal tissues or BEAS-2B cells.

图 1 miR-552 在肺癌组织和细胞系中的差异性表达

Fig. 1 Differential expressions of miR-552 in lung cancer tissues and cell lines

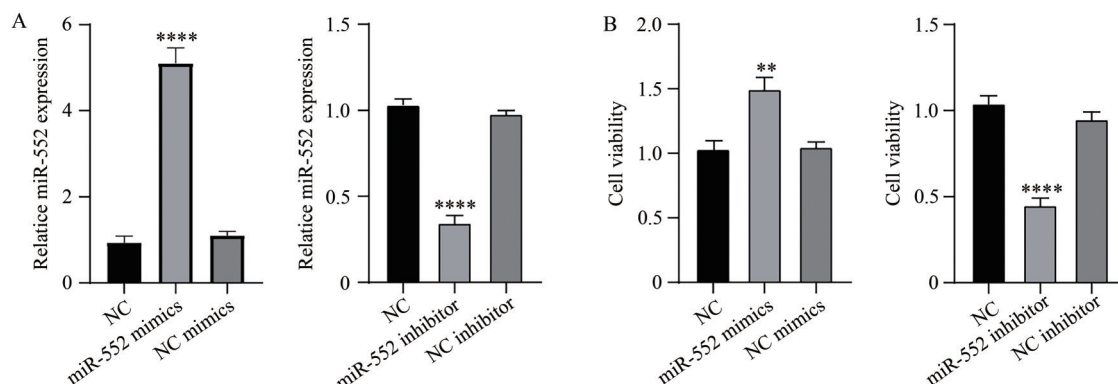
较高。

与 NC 组相比,miR-552 mimics 组细胞增殖能力显著提高($P<0.05$),而 NC-mimics 组无明显差异($P>0.05$);miR-552 inhibitor 和 NC inhibitor 分别转染 A549 细胞 72 h 后,miR-552 inhibitor 组细胞增殖能力显著降低($P<0.05$),而 NC inhibitor 组无明显差异($P>0.05$)(图 2B)。

2.3 miR-552 对 A549 细胞迁移、侵袭的影响 与 NC 组相比,转染 miR-552 mimics 后,miR-552 mimics 组细胞染色数目显著增加($P<0.05$),而 NC mimics 组无明显差异($P>0.05$);miR-552 inhibitor 和 NC inhibitor 分别转染 A549 细胞 72 h 后,miR-552 inhibitor 组细胞染色数目显著减少($P<0.05$),而 NC inhibitor 组无明显差异($P>0.05$)(图 3A),说明下调 miR-552 表达可抑制 A549 细胞的迁移。在相同实验条件下检测 miR-552 对 A549 细胞侵袭能力的影响,亦得到类似的结果,说明过表达 miR-552 可促进 A549 细胞的侵袭(图 3B)。

2.4 miR-552 对 A549 细胞凋亡的影响 与 NC 组相比,转染 miR-552 mimics 的 A549 细胞凋亡率显著降低($P<0.05$),而 NC mimics 组无明显差异($P>0.05$);与 NC 组相比,转染 miR-552 inhibitor 后,miR-552 inhibitor 组细胞凋亡率显著升高($P<0.05$),而 NC inhibitor 组无明显差异($P>0.05$)(图 4),说明下调 miR-552 表达可促进 A549 细胞凋亡。

2.5 miR-552 对 PTEN/AKT 信号通路相关蛋白的影响 与癌旁组织相比,肺癌组织中 PTEN 的表达

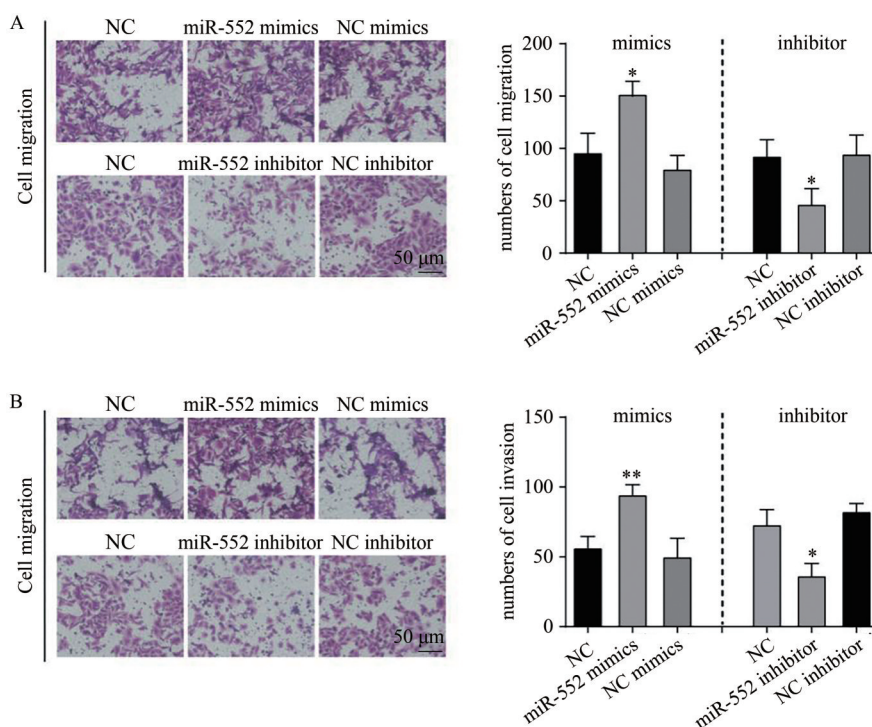


注: (A) qRT-PCR 检测转染效率; (B) CCK-8 检测细胞增殖能力。* $P<0.01$, **** $P<0.0001$ vs. NC 组。

Note: (A) Transfection efficiency was measured by qRT-PCR after mimics/inhibitor treatment; (B) Cell proliferation was measured by CCK-8 assay after mimics/inhibitor treatment. * $P<0.01$, **** $P<0.0001$ vs. NC group.

图 2 miR-552 对 A549 细胞增殖能力的影响

Fig. 2 Effects of miR-552 expression on the proliferation of A549 cells



注: (A) Transwell 检测细胞迁移; (B) Transwell 检测细胞侵袭。* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. NC 组。

Note: (A) Cell migration was measured by Transwell; (B) Cell invasion was measured by Transwell. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. NC group.

图 3 miR-552 的表达对 A549 细胞迁移、侵袭能力的影响

Fig. 3 Effects of miR-552 expression on the migration and invasion ability of A549 cells

水平显著降低($P<0.05$)(图 5A、5B)。转染 miR-552 mimics 后,与 NC 组相比,miR-552 mimics 组 PTEN 蛋白表达水平显著降低($P<0.05$),p-AKT 蛋白表达水平显著升高($P<0.05$),AKT 蛋白表达无明显变化($P>0.05$),而 NC mimics 组相关蛋白表达水平无明显差异($P>0.05$)(图 5C)。转染 miR-552 inhibitor 后,与 NC 组相比,miR-552 inhibitor 组 PTEN 蛋白表

达水平显著升高($P<0.05$),p-AKT 蛋白表达水平显著降低($P<0.05$),而 NC inhibitor 组相关蛋白表达水平无明显差异($P>0.05$)(图 5D)。

3 讨论

肺癌包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌两种类型,其中非小细胞肺癌是最主要的亚型。肺癌的发

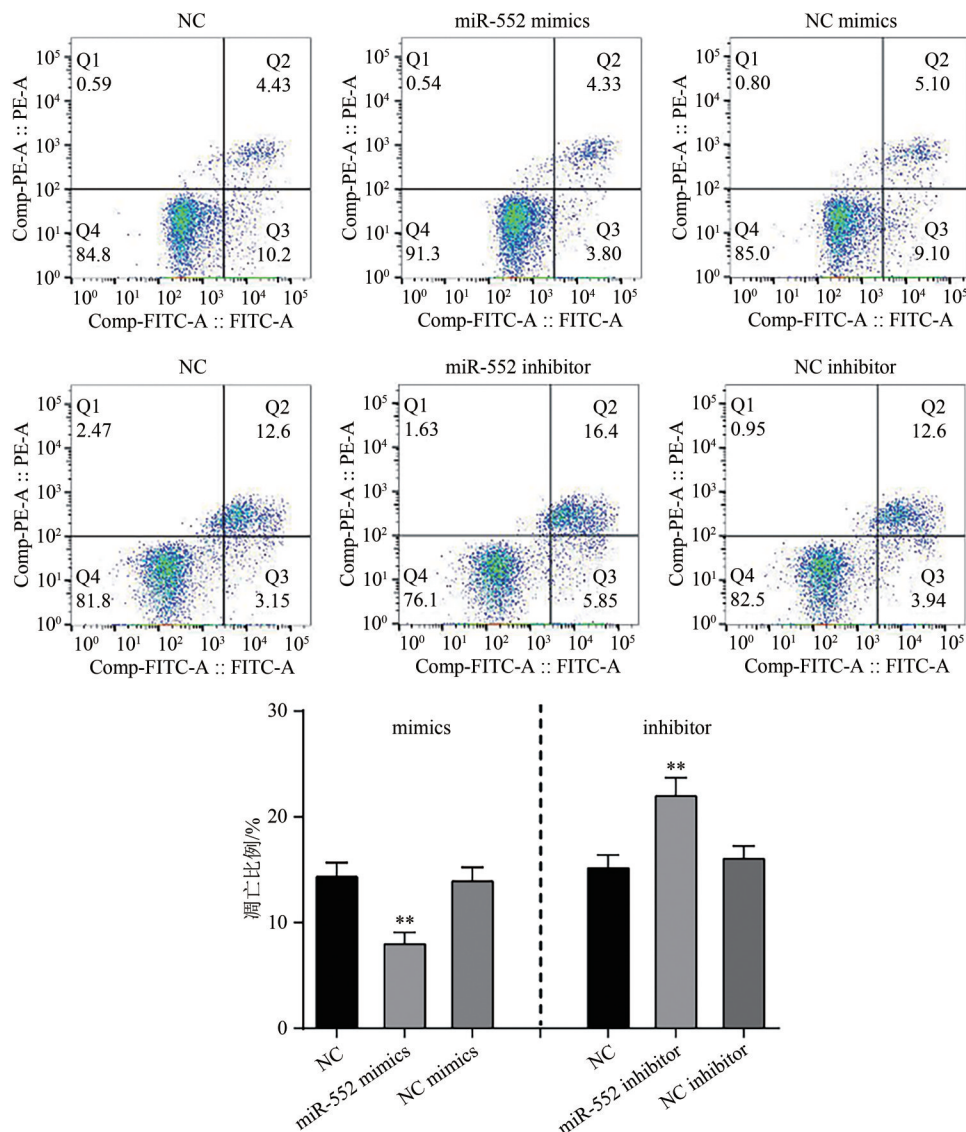


图 4 miR-552 的表达对 A549 细胞凋亡的影响 (** $P<0.01$ vs. NC 组)

Fig. 4 Effects of miR-552 expression on the apoptosis of A549 cells (** $P<0.01$ vs. NC group)

生给患者及其家庭和社会带来严重的负担,因此,深入了解肺癌的发生发展对人类健康事业的发展具有重要意义。

miRNA 存在于真核生物中,是一类进化保守的非编码小分子 RNA,在调控基因表达过程中发挥着重要作用,与所有恶性肿瘤的发生发展均具有密切的联系^[8]。目前研究发现,miR-552 在结肠癌^[10]、肝细胞癌^[11]、骨肉瘤^[12]中表达上调。Wang 等^[13]研究发现,在结直肠癌的发生、转移和耐药过程中,miR-552 抑制剂可下调 miR-552 表达,并通过靶向金属蛋白酶 28(ADAM28)抑制细胞的增殖、迁移和克隆形成能力。Ma 等^[11]研究表明,下调 miR-552 在肝细胞癌中的表达可抑制细胞迁移和侵袭,并通过

RUNX3 促进细胞凋亡。此外,有研究发现 miR-552 在骨肉瘤中表达上调,并通过靶向抑制 WIF1 表达使 Wnt/ β -catenin 信号通路异常激活^[12]。本研究结果显示,与癌旁组织相比,人肺癌组织中 miR-552 表达显著上调,并在人非小细胞肺癌细胞系中得到了类似的结果。

miRNA 在细胞增殖、凋亡、迁移等生物过程中通过扮演抑癌基因或促癌基因的角色而发挥作用^[14]。Qu 等^[15]研究发现,miR-552 可通过抑制 AJAP1 的表达促进肝癌细胞的增殖、迁移和上皮-间质转化。miR-552 还可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路直接靶向 DACH1,从而促进结直肠癌细胞增殖和迁移^[16]。本研究结果显示,过表达 miR-552 可促进

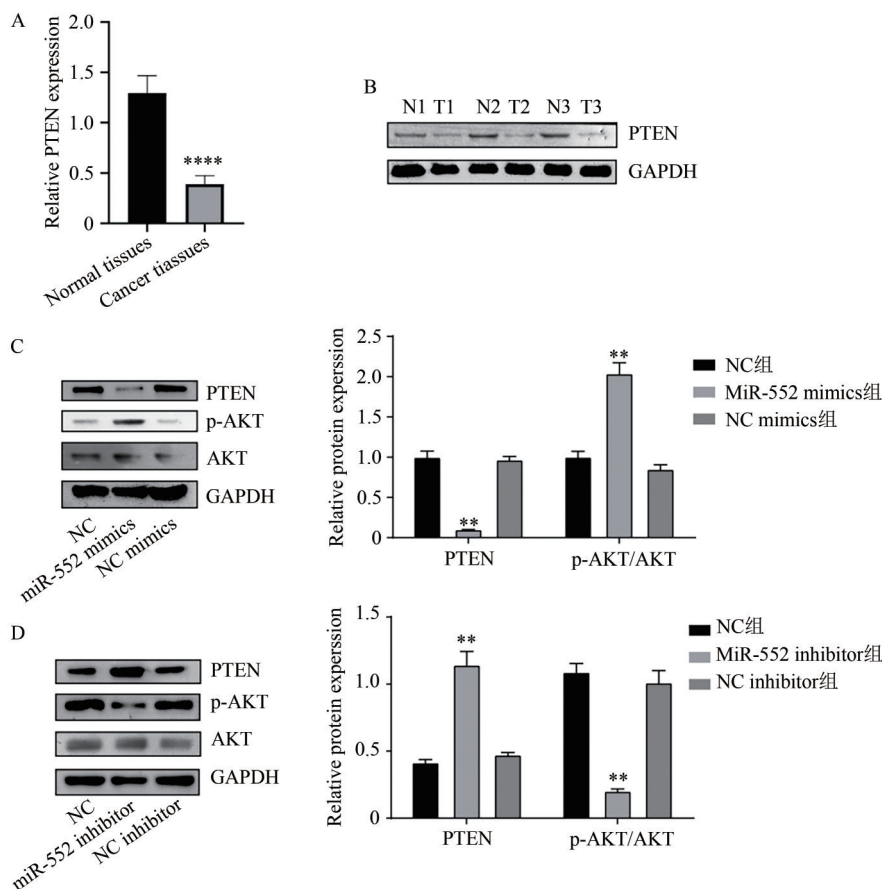


图5 miR-552的表达对PTEN/AKT信号通路蛋白的影响(** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$ vs. NC组)

Fig. 5 Effects of miR-552 expression on the PTEN/AKT signaling pathway proteins (** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$ vs. NC group)

A549细胞的增殖、迁移和侵袭,并抑制其凋亡,而下调其表达则得到相反的结果,提示miR-552的表达可促进人非小细胞肺癌细胞的恶性生物学行为。

miR-552作为一种参与并促进肿瘤发生、发展的miRNA,可靶向第10号染色体同源丢失性磷酸酶张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)并调控其表达。PTEN是近年来发现的抑癌基因,对细胞中多种信号通路均有负向调控作用,与肺癌等多种肿瘤的发生发展具有密切关系^[17-18]。PTEN能够负向调控AKT信号通路,使AKT失去活性,从而抑制肿瘤细胞的增殖和迁移^[19-20]。本研究进一步探讨了miR-552通过PTEN/AKT信号通路促进人非小细胞肺癌细胞恶性生物学行为的具体机制,结果显示,转染miR-552 mimics后,细胞中PTEN蛋白表达显著下调,p-AKT蛋白表达显著上调;而转染miR-552 inhibitor后,细胞PTEN蛋白表达显著上调,p-AKT蛋白表达显著下调,提示miR-552可通过PTEN调控AKT信号通路。

综上所述,miR-552可能通过抑制PTEN蛋白表达激活AKT信号通路,从而促进人非小细胞肺癌的恶性生物学行为,为非小细胞肺癌的发生机制研究提供了新的方向,也为非小细胞肺癌的治疗提供了新的潜在靶点。

参考文献

- [1] 李伟婷,李永文,张洪兵,等.基于TCGA数据库的中央型与周围型肺鳞癌基因表达差异性研究[J].中国肺癌杂志,2019,22(5):280-288. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.05.04.
- [2] STANEK L, SPRINGER D, KONOPASEK B, et al. Molecular pathological predictive diagnostics in a patient with non-small cell lung cancer treated with crizotinib therapy: a case report [J]. Oncol Lett, 2017, 14(6): 7545-7548. DOI: 10.3892/ol.2017.7167.
- [3] LI C, XUE Y, XI Y R, et al. Progress in the application and mechanism of metformin in treating non-small cell lung cancer [J]. Oncol Lett, 2017, 13(5): 2873-2880. DOI: 10.3892/ol.2017.5862.
- [4] DONG Y Z, MENG X M, LI G S. Long non-coding RNA SNHG15 indicates poor prognosis of non-small cell lung cancer and promotes cell proliferation and invasion [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(9): 2671-2679. DOI: 10.26355/eur-

- rev_201805_14963.
- [5] 李芳芳, 赵海革, 罗玉敏. microRNA-494 参与多种神经系统疾病发生发展的分子机制研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(2): 181-183. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjj-bzz.2018.02.027.
 - [6] 阎雯, 齐薛浩. microRNA-181b 及 Toll 样受体 4 在新生大鼠神经元缺氧缺血损伤中的作用机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(21): 21-27. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.21.004.
 - [7] YU J, WU S W, WU W P. A tumor-suppressive microRNA, miRNA-485-5p, inhibits glioma cell proliferation and invasion by down-regulating TPD52L2 [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(7): 3336-3344.
 - [8] ZHANG J J, REN J C, HAO S J, et al. MiRNA-491-5p inhibits cell proliferation, invasion and migration via targeting JMJD2B and serves as a potential biomarker in gastric cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(2): 525-534.
 - [9] LIANG L L, GAO C S, LI Y, et al. miR-125a-3p/FUT5-FUT6 axis mediates colorectal cancer cell proliferation, migration, invasion and pathological angiogenesis via PI3K-Akt pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2968. DOI: 10.1038/cddis.2017.352.
 - [10] WU S S, WU F X, JIANG Z. Identification of hub genes, key miRNAs and potential molecular mechanisms of colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2043-2050. DOI: 10.3892/or.2017.5930.
 - [11] MA Y, MA M, MA L, et al. Downregulation of miR-552 in hepatocellular carcinoma inhibits cell migration and invasion, and promotes cell apoptosis via RUNX3 [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5): 3829-3836. DOI: 10.3892/etm.2019.8061.
 - [12] 洪嵩, 蔡东峰, 张靖, 等. miR-552 靶向调控 Wnt 抑制因子-1 促进 MG-63 骨肉瘤细胞增殖、侵袭、迁移的实验研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(6): 494-499. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2019.06.003.
 - [13] WANG J, LI H, WANG Y, et al. microRNA-552 enhances metastatic capacity of colorectal cancer cells by targeting a disintegrin and metalloprotease 28 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 70194-70210. DOI: 10.18632/oncotarget.12169.
 - [14] AMIRKHAH R, SCHMITZ U, LINNEBACHER M, et al. microRNA-mRNA interactions in colorectal cancer and their role in tumor progression [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015, 54(3): 129-141. DOI: 10.1002/gcc.22231.
 - [15] QU W Q, WEN X Y, SU K L, et al. miR-552 promotes the proliferation, migration and EMT of hepatocellular carcinoma cells by inhibiting AJAP1 expression [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 1541-1552. DOI: 10.1111/jcmm.14062.
 - [16] CAO J, YAN X R, LIU T, et al. microRNA-552 promotes tumor cell proliferation and migration by directly targeting DACH1 via the Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3795-3802. DOI: 10.3892/ol.2017.6600.
 - [17] SHANG H, WANG T, SHANG F, et al. Over-expression of DJ-1 attenuates effects of curcumin on colorectal cancer cell proliferation and apoptosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(7): 3080-3087. DOI: 10.26355/eurrev_201904_17591.
 - [18] YE L, WANG Y M, NIE L, et al. miR-130 exerts tumor suppressive function on the tumorigenesis of human non-small cell lung cancer by targeting PTEN [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(4): 1856-1865.
 - [19] MA L B, HE H D, JIANG K, et al. FAM46C inhibits cell proliferation and cell cycle progression and promotes apoptosis through PTEN/AKT signaling pathway and is associated with chemosensitivity in prostate cancer [J]. *Aging*, 2020, 12(7): 6352-6369. DOI: 10.18632/aging.103030.
 - [20] SONG W, ZHANG J J, XIA Q X, et al. Down-regulated lncRNA TP73-AS1 reduces radioresistance in hepatocellular carcinoma via the PTEN/Akt signaling pathway [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(22): 3177-3188. DOI: 10.1080/15384101.2019.1671089.

收稿日期: 2020-08-27 校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 李玉珍, 方海云, 杨柳, 等. miR-552 通过 PTEN/AKT 信号通路促进非小细胞肺癌 A549 细胞的恶性生物学行为[J]. 肿瘤药, 2022, 12(2): 197-203. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.09.

Cite this article as: LI Yuzhen, FANG Haiyun, YANG Liu, et al. miR-552 promotes malignant biological behavior of human non-small cell lung cancer A549 cells via the PTEN/AKT signaling pathway [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(2): 197-203. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.09.