

# RNA 干扰 *HMGA1* 基因表达对神经胶质瘤细胞增殖凋亡的影响及机制

蒋娟莉<sup>1</sup>, 喻良<sup>2</sup>, 刘爱东<sup>1</sup>, 张建<sup>3</sup>

1. 成都医学院第一附属医院, 四川 成都 610500; 2. 四川省人民医院; 3. 成都市青白江区弥牟镇卫生院

**摘要:** **目的** 探讨 RNA 干扰 *HMGA1* 基因表达对神经胶质瘤细胞增殖凋亡的影响及机制。 **方法** RT-PCR 及 Western blot 检测神经胶质瘤组织中 *HMGA1* 的 mRNA 及蛋白表达; siRNA-NC、*HMGA1*-siRNA1、*HMGA1*-siRNA2 转染人神经胶质瘤 U251 细胞, 未转染任何 siRNA 作为空白对照组, 48 h 后检测各组细胞中 *HMGA1* 的蛋白表达; CCK8 实验检测细胞增殖; 流式细胞仪检测细胞凋亡; Western blot 检测 Ki67、PCNA、cleaved caspase-3、 $\beta$ -catenin、cyclin D1 蛋白表达。 **结果** 神经胶质瘤组织中 *HMGA1* 基因的 mRNA 及蛋白表达均显著高于瘤旁组织 ( $P < 0.01$ ); RNA 干扰 *HMGA1* 基因能显著抑制其表达, *HMGA1*-siRNA2 组的抑制效果更明显, 选择作为后续研究; 与对照组及 siRNA-NC 组比较, *HMGA1*-siRNA 组细胞存活率及 Ki67、PCNA、 $\beta$ -catenin、cyclin D1 蛋白表达显著降低, 细胞凋亡率及 cleaved caspase-3 蛋白表达显著升高 ( $P < 0.01$ )。 **结论** *HMGA1* 基因在神经胶质瘤组织中高表达, 抑制其表达可通过下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制人神经胶质瘤 U251 细胞的增殖及促进凋亡。

**作者简介:** 蒋娟莉 (1978-), 女, 陕西杨凌人, 学士, 主治医师, 研究方向: 神经科脑血管病、癫痫。

接种风疹疫苗后, 前 5 年抗体阳性率一直维持在较高水平, 第 5 年 >95%, 第 10 年仍可维持 90% 以上<sup>[14]</sup>。本次调查显示, 接种风疹疫苗后 0~2 年的抗体 GMC 高于接种疫苗后 5~11 年的抗体 GMC。随着接种年限的延长, 风疹抗体水平虽然呈下降趋势, 但抗体阳性率仍为 100%, 说明疫苗的保护效果持久。风疹疫苗纳入计划免疫的时间较短, 抗体的最终持续时间, 成人是否需要加强免疫, 尚需要进一步研究。

近年来, 西城区适龄儿童风疹疫苗接种率较高, 风疹抗体阳性率维持在较高水平, 已建立较好的免疫屏障, 预期不会发生大的流行和暴发疫情。25~34 岁年龄组人群风疹抗体阳性率较低, 这部分人群正处于育龄期, 需引起关注。CRS 的发生率取决于当地风疹流行情况、疫苗接种率、育龄期妇女的易感性以及暴露风险<sup>[15]</sup>。研究表明, 如果儿童风疹疫苗接种率不高, 将会减少病毒循环, 从而导致成年妇女易感性增加, CRS 病例数反而会上升<sup>[16]</sup>。为预防 CRS 的发生, 北京市在保持风疹疫苗高水平接种率的基础上, 应做好疫情监测, 当有风疹暴发迹象时, 适时开展对育龄妇女的疫苗接种工作, 从而提高对风疹病毒的免疫力, 减少感染风险。

## 参考文献

- [1] 陈剑惠, 张宏, 蔡秀琴. 福州市 2007 年健康人群风疹抗体监测结果分析[J]. 职业与健康, 2009, 25(20): 2201-2203.
- [2] 舒先定, 赵虹, 平建明, 等. 宁波市鄞州区健康人群麻疹和风疹血清抗体水平分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(22): 3306-

3309.

- [3] 王涛. 北京市昌平区健康人群风疹和流行性腮腺炎抗体水平监测分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(1): 45-47.
- [4] 彭慧慧, 李思遥. 2012 年北京市密云县健康人群风疹抗体水平监测[J]. 首都公共卫生, 2015, 9(5): 233-235.
- [5] 陆红梅, 沈金花, 陈文花, 等. 上海市松江区健康人群麻疹、风疹、流行性腮腺炎抗体水平的监测[J]. 中国生物制品学杂志, 2016, 29(1): 51-56.
- [6] 胡莹, 陆培善, 邓秀英, 等. 江苏省 2012 年健康人群麻疹-风疹-腮腺炎 IgG 抗体水平监测分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(12): 2650-2654.
- [7] 石晓娟, 周莉薇, 张颖. 宁夏 2012 年风疹抗体水平监测结果分析[J]. 现代预防医学, 2014, 41(14): 2656-2657.
- [8] 顾苏仪, 刘颖, 卢爱桃, 等. 2013 年内蒙古自治区健康人群风疹抗体水平调查[J]. 职业与健康, 2016, 32(2): 248-250.
- [9] 王现玲, 丁亚兴. 天津市麻疹风疹及流行性腮腺炎抗体水平分析[J]. 中国预防医学杂志, 2010, 11(5): 491-494.
- [10] 王常银, 许青, 宋立志, 等. 山东省健康人群风疹抗体水平分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2013, 19(4): 341-344.
- [11] 杨平, 钱晓华, 汤素珍, 等. 上海市虹口区育龄期妇女风疹抗体水平监测[J]. 中国预防医学杂志, 2009, 10(9): 852-854.
- [12] 许青, 徐爱强, 宋立志, 等. 山东省实施儿童风疹疫苗免疫后风疹发病年龄变化趋势的分析[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(11): 861-863.
- [13] 范晨璐, 姜立坤, 胡雨楠, 等. 哈尔滨市 2011-2015 年风疹流行特征分析[J]. 实用预防医学, 2017, 24(1): 68-70.
- [14] 王燕, 王华庆, 徐维祯, 等. 风疹减毒活疫苗免疫学效果和保护效果的系统评价[J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 17(5): 420-425.
- [15] 刘东磊. 先天性风疹综合征的研究进展[J]. 中国疫苗和免疫, 2012, 18(1): 76-80.
- [16] Vynnycky E, Gay NJ, Cutts FT. The predicted impact of private sector MMR vaccination on the burden of congenital rubella syndrome[J]. Vaccine, 2003, 21(22): 2708-2719.

收稿日期: 2017-03-11

关键词: *HMGA1* 基因; 神经胶质瘤细胞; 增殖; 凋亡; Wnt 信号通路

中图分类号: R730.264 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2018)04-0458-05 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.04.020

## Effect of RNA interference of *HMGA1* gene expression on the proliferation and apoptosis of glioma cells and its mechanism

JIANG Juan-li\*, YU Liang, LIU Ai-dong, ZHANG Jian

\* The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China

**Abstract:** **Objective** To explore the effect of RNA interference of high mobility group A1 (*HMGA1*) gene expression on the proliferation and apoptosis of glioma cells and its mechanism. **Methods** The mRNA and protein expression of *HMGA1* in glioma tissue was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay and Western blot. siRNA-NC, *HMGA1*-siRNA1 and *HMGA1*-siRNA2 were transfected into human glioma U251 cells, and the cells without any siRNA transfection served as the blank control group. After transfection for 48 hours, *HMGA1* protein expression was detected. Cell proliferation was determined by CCK8 assay, cell apoptosis by flow cytometry, and Ki67, PCNA, cleaved caspase-3,  $\beta$ -catenin and cyclin D1 protein expression by Western blot. **Results** The mRNA and protein expression of *HMGA1* gene in glioma tissue was significantly higher than that in the tumor-adjacent tissue (both  $P < 0.01$ ). RNA interference could significantly inhibit the expression of *HMGA1* gene, and the inhibitory effect in *HMGA1*-siRNA2 group was more obvious, which was selected as the follow-up research object. As compared with the control group and siRNA-NC group, the cell survival rate and Ki67, PCNA,  $\beta$ -catenin and cyclin D1 protein expression in *HMGA1*-siRNA group were significantly decreased, while the cell apoptosis rate and cleaved caspase-3 protein expression were significantly increased (both  $P < 0.01$ ). **Conclusions** *HMGA1* gene is highly expressed in glioma tissue, and inhibiting its expression can block the proliferation of human glioma U251 cell and promote its apoptosis by down regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway.

**Key words:** *HMGA1* gene; glioma cell; proliferation; apoptosis; Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway

神经胶质瘤起源于神经胶质细胞,是常见的中枢神经系统恶性肿瘤。研究引起该病的发病原因及机制对于治疗具有重要意义。高迁移率组蛋白 A1 (high mobility group A1, *HMGA1*) 是位于细胞核内的小分子非组蛋白,参与细胞分化及转移、胚胎及肿瘤形成、基因转录调控等多种重要的生物学过程<sup>[1]</sup>。研究显示,在宫颈癌<sup>[2]</sup>、甲状腺癌<sup>[3]</sup>等多种肿瘤中出现 *HMGA1* 基因的过度表达,其过度表达是诱发肿瘤的重要因素。目前在神经胶质瘤中 *HMGA1* 基因及具体的作用机制研究的尚不清楚。RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 能使序列特性基因转录后发生沉默,是研究基因功能有效的方法<sup>[4]</sup>。本研究通过 RNAi 沉默 *HMGA1* 基因表达,检测对神经胶质瘤细胞增殖及凋亡的影响及机制,以期对神经胶质瘤的治疗提供理论基础。

### 1 材料与方法

1.1 材料 随机选取成都医学院第一附属医院 2015 年 2 月-2016 年 6 月神经外科临床确诊后手术切除的神经胶质瘤组织及距肿瘤 1 cm 处的瘤旁组织蜡块 44 例,其中男性 23 例,女性 21 例,年龄为 18~71 岁,平均年龄为 (49.02±11.93) 岁,所有患者术前均未应用任何抗肿瘤药物治疗,且术后经病理诊断均为神经胶

质瘤。所用样品的采集均经过患者和家属及医院伦理学的通过。人神经胶质 U251 细胞株购自中国医学科学院细胞库。

1.2 主要试剂和仪器 胰酶、胎牛血清、RPMI1640 培养基、青链霉素均购自美国 Gibco 公司,小干扰 RNA (siRNA) 由上海生工生物工程有限公司合成;BCA 试剂盒、CCK8 试剂盒、Annexin V-FITC 凋亡试剂盒均购自碧云天生物技术研究; *HMGA1*、Ki67、PCNA、cleaved caspase-3、 $\beta$ -catenin、cyclin D1 单克隆抗体及辣根过氧化物标记的二抗均购自美国 abcam 公司; CO<sub>2</sub> 细胞培养箱购自美国西盟公司;倒置显微镜购自日本 OLYMPUS;荧光定量试剂盒及反转录试剂盒购自日本 Takara;酶标仪、电泳凝胶图像分析系统、聚丙烯酰胺凝胶电泳仪均购自 Bio-Rad 公司。

1.3 *HMGA1* 基因在神经胶质瘤组织的 mRNA 表达 根据 RNA 试剂盒说明提取神经胶质瘤组织及相应的瘤旁组织中的总 RNA,根据逆转录试剂盒说明将 RNA 反转录为 cDNA。根据 NCBI 数据库中公布的人 mRNA 序列利用 Oligo 6.0 软件设计目的基因 *HMGA1* 及内参基因 GAPDH 的 RT-PCR 定量引物。引物送由上海生工生物工程有限公司合成。*HMGA1* 引物序列:上游引物:5'-CGGGCCGACCAAAGGAAG-3',下游

引物:5'-CGGTGGGAGCGGAGCAAAGC-3'。GAPDH 引物序列:上游引物:5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3',下游引物:5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3'。PCR 反应条件:A:预变性 95 ℃ 10 min;B:变性 95 ℃ 10 s;退火 66 ℃ 15 s,延伸 72 ℃ 20 s,共 40 个循环;C:72 ℃ 15 min。每个样品设置 6 个重复,取均值采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法对数据进行相对定量分析。

#### 1.4 HMGA1 基因在神经胶质瘤组织的蛋白表达

根据组织蛋白提取试剂盒说明提取神经胶质瘤组织及相应的瘤旁组织中的总蛋白,二喹啉甲酸(bicinchoninic acid,BCA)试剂盒对蛋白进行定量。按照 1:1 比例混匀蛋白样品与上样缓冲液,置于 100 ℃ 的孵育器中变性 5 min 后进行聚丙烯酰胺凝胶电泳检测,分离胶浓度为 10%,浓缩胶的浓度为 4%,浓缩胶使用 120 V 电压,分离胶使用 160 V 电压。电泳结束后转印蛋白至 PVDF 膜上,50 g/L 的脱脂奶粉室温封闭 1 h,加入一抗(HMGA1 和 GAPDH,1:1 000 稀释),4 ℃ 孵育过夜,TBST 洗膜后加入二抗(辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠 IgG,1:1 000 稀释),37 ℃ 孵育 1 h。TBST 清洗后 ECL 发光剂显影,自动凝胶成像系统采集图像。以 GAPDH 作为内参,分析 HMGA1 的蛋白表达水平。

1.5 细胞培养及转染 U251 细胞在含有 10% 胎牛血清及双抗的 RPMI1640 培养基置于 37 ℃,5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。每隔 3~5 d 换液一次,细胞长满瓶底 90% 时进行传代。转染分为 3 组,即 siRNA-NC(非特异性 siRNA 干预)、HMGA1-siRNA1、HMGA1-siRNA2 (HMGA1-siRNA 干预)转染到细胞内,未转染任何 siRNA 作为空白对照组。每组设置 6 个重复孔。调整生长至对数期的细胞浓度为  $1 \times 10^5$  个/ml,每孔加入 2 ml 接种至 6 孔细胞培养板中,细胞生长密度达到 90% 以上时参考 Invitrogen 公司的 Lipofectamine™ 2000 转染说明进行转染。转染过程中使用无血清培养基,6 h 后更换为正常的细胞培养基培养。各组细胞转染

48 h 后,根据 1.4 方法检测各组细胞中 HMGA1 的蛋白表达。

1.6 CCK8 法检测细胞增殖 收集转染 48 h 的细胞,每孔细胞中加入 10 μl 的 CCK-8 试剂,置于 37 ℃ 条件下孵育 4 h,酶标仪在 490 nm 波长处测定并记录各组的吸光度 A。计算细胞增殖率。细胞增殖率 = (转染组细胞 A/对照组细胞 A) × 100%。

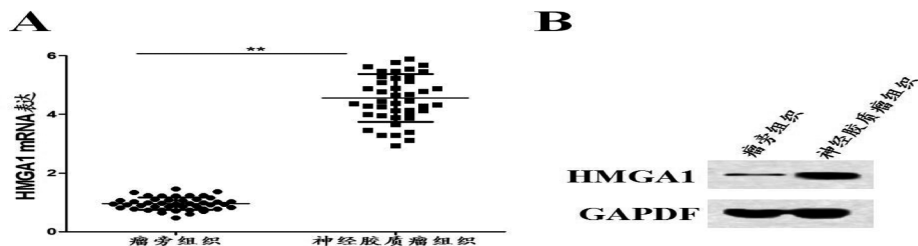
1.7 流式细胞术检测细胞凋亡 采用 Annexin V/PI 双染法。收集转染 48 h 的细胞,调整细胞浓度为  $(1 \sim 5) \times 10^5$  个/ml,预冷的 PBS 洗涤细胞 3 次,离心收集细胞沉淀后再加入 500 μl 的结合缓冲液重悬细胞,细胞悬液中加入 Annexin-V 和 PI 各 5 μl,室温下避光反应 15 min,再加 400 μl 结合缓冲液,在 1 h 内上流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.8 Western blot 检测 Ki67、PCNA、cleaved caspase-3、β-catenin、cyclin D1 蛋白表达 收集转染 48 h 的各组细胞,细胞蛋白提取试剂盒提取细胞中的蛋白,根据 1.4 方法检测各组细胞中 Ki67、PCNA、cleaved caspase-3、β-catenin、cyclin D1 的蛋白表达。

1.9 统计学方法 所有实验数据采用 SPSS 21.0 软件进行分析,结果用均值 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,癌旁组织与癌组织间的表达差异采用配对 *t* 检验,其他组间差异采用独立样本 *t* 检验计算, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 神经胶质瘤组织中 HMGA1 基因表达 通过 RT-PCR 及 Western blot 的方法检测神经胶质瘤组织中 HMGA1 基因表达,结果显示,神经胶质瘤组织中 HMGA1 基因的 mRNA ( $4.24 \pm 0.55$ ) 及蛋白表达 ( $0.883 \pm 0.062$ ) 均显著高于瘤旁组织 [mRNA 表达: ( $0.93 \pm 0.14$ ),蛋白表达: ( $0.065 \pm 0.013$ )],差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见图 1。



注:A:神经胶质瘤组织中 HMGA1 基因的 mRNA 表达;B:神经胶质瘤组织中 HMGA1 基因的蛋白表达。

图 1 神经胶质瘤组织中 HMGA1 基因表达 ( $n=44$ )

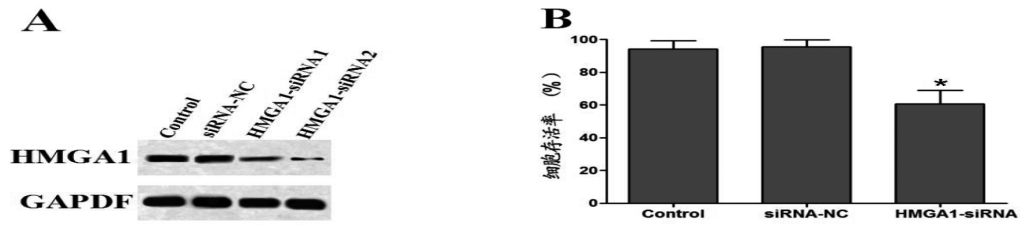
2.2 转染后细胞中 HMGA1 的表达及对细胞增殖的影响 各组 siRNA 转染 48 h 后,Western blot 检测 HMGA1 的蛋白表达,结果显示,siRNA-NC 组 HMGA1

的蛋白表达 ( $0.477 \pm 0.036$ ) 与对照组 ( $0.480 \pm 0.040$ ) 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),HMGA1-siRNA1 ( $0.114 \pm 0.015$ )、HMGA1-siRNA2 ( $0.045 \pm 0.011$ ) 组 HMGA1



的蛋白表达均显著低于对照组( $0.480\pm0.040$ ), 差异有统计学意义( $P<0.01$ ), HMGA1-siRNA2 组的抑制效果更明显, 选择作为后续研究。CCK8 实验检测细胞增殖结果显示, 与对照组 [ $93.82\pm5.53$  %] 及 siR-

NA-NC [ ( $94.63\pm4.75$  %) ] 组比较, HMGA1-siRNA 组 [ ( $63.12\pm7.65$  %) ] 细胞存活率显著降低, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见图 2。

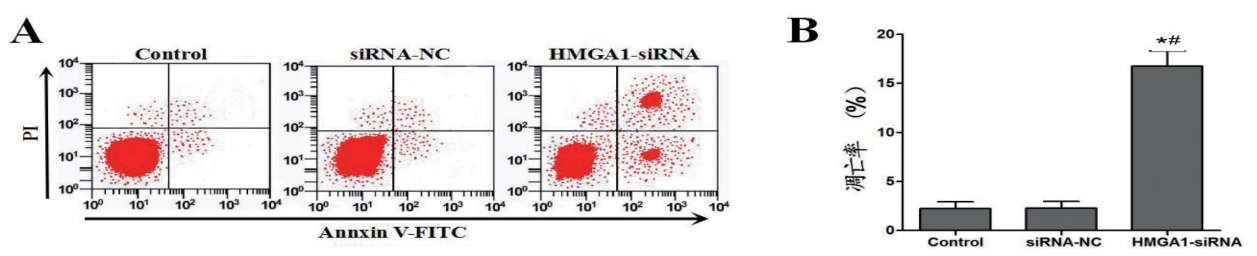


注:A:转染效果检测结果;B:细胞存活率;与对照组比较,\* $P<0.01$ 。

图2 HMGA1在转染后细胞中的表达及对细胞增殖的影响( $n=6$ )

2.3 抑制 HMGA1 的表达促进 U251 细胞凋亡 流式细胞仪检测各组 siRNA 转染 48 h 后的细胞凋亡情况, 结果显示, 与对照组 [ ( $2.31\pm0.69$  %) ] 及 siRNA-

NC 组 [ ( $2.34\pm0.62$  %) ] 比较, HMGA1-siRNA 组 [ ( $16.65\pm1.45$  %) ] 细胞凋亡率升高, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见图 3。



注:A:流式细胞仪检测结果;B:细胞凋亡率;与 Control 组比较,\* $P<0.01$ ;与 siRNA-NC 组比较,# $P<0.01$ 。

图3 抑制 HMGA1 的表达对 U251 细胞凋亡的影响( $n=6$ )

2.4 抑制 HMGA1 的表达对 Ki67、PCNA、cleaved caspase-3、 $\beta$ -catenin、cyclin D1 蛋白表达的影响

Western blot 检测各组 siRNA 转染 48 h 后 Ki67、PCNA、cleaved caspase-3、 $\beta$ -catenin、cyclin D1 蛋白表达情况见图 4、表 1。结果显示, siRNA-NC 组 Ki67、PCNA、cleaved caspase-3、 $\beta$ -catenin、cyclin D1 蛋白表达与 Control 组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), HMGA1-siRNA 组 Ki67、PCNA、 $\beta$ -catenin、cyclin D1 蛋白表达显著低于 Control 组及 siRNA-NC 组, cleaved caspase-3 蛋白表达显著高于 Control 组及 siRNA-NC 组, 差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。

表1 抑制 HMGA1 的表达对 Ki67、PCNA、cleaved caspase-3、 $\beta$ -catenin、cyclin D1 蛋白表达的影响( $\bar{x}\pm s$ )

组别	蛋白相对表达量		
	Control	siRNA-NC	HMGA1-siRNA
Ki67	0.265±0.032	0.260±0.030	0.115±0.014*#
PCNA	0.132±0.018	0.135±0.020	0.045±0.012*#
cleaved caspase-3	0.026±0.011	0.022±0.010	0.141±0.021*#
$\beta$ -catenin	0.536±0.053	0.539±0.051	0.183±0.024*#
cyclin D1	0.283±0.024	0.286±0.025	0.082±0.014*#

注:与 Control 组比较,\* $P<0.01$ ;与 siRNA-NC 组比较,# $P<0.01$ 。

### 3 讨论

近些年,研究基因的转录调控已成为热点,已发现较多的原癌及抑癌基因的产物可作为转录调控因子,且发现与转录有关的疾病的癌变几率很高,其表达水平与肿瘤的恶性程度密切相关。HMGA1 就是一个与肿瘤发生相关的转录调控分子,位于人类染色体的 6q21 位点,可通过多种途径影响细胞的正常生长及分化、细胞基因转录调控、细胞周期、DNA 复制和修复等过程<sup>[5]</sup>, 正常情况 HMGA1 的表达水平很低,而在肺癌<sup>[6]</sup>、乳腺癌<sup>[7]</sup>、前列腺癌<sup>[8]</sup>等多种恶性肿瘤中有过表达,但在大多数肿瘤中过表达的机制尚不清楚。有

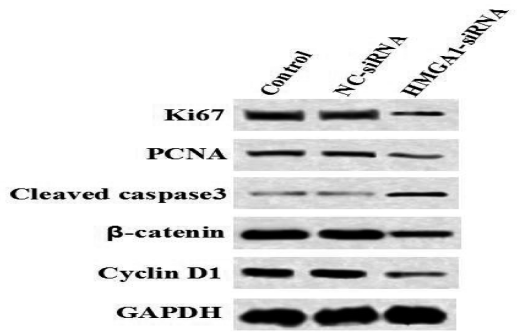


图4 抑制 HMGA1 的表达对 Ki67、PCNA、cleaved caspase-3、 $\beta$ -catenin、cyclin D1 蛋白表达的影响

研究显示, RNA 干扰沉默肺癌细胞中 HMGA1 的表达可抑制肿瘤的增殖及促进凋亡<sup>[9]</sup>, 甲状腺癌中沉默 HMGA1 的表达可减缓肿瘤的增殖<sup>[10]</sup>。本研究中检测到 HMGA1 在神经胶质瘤中高表达, 这说明 HMGA1 影响了神经胶质瘤的发生及发展。通过沉默 HMGA1 的表达, 研究其对神经胶质瘤增殖凋亡的影响, 结果发现沉默 HMGA1 的表达可显著抑制肿瘤的增殖及促进凋亡。

细胞的增殖及凋亡平衡是维持机体正常生长发育所必须, 其中 Ki67、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 及 caspase-3 与细胞的增殖及凋亡密切相关。Ki67 基因是一种与细胞的增殖相关的基因, 其编码的蛋白是处于增殖期的肿瘤细胞所必须的 DNA 结合蛋白, 在肿瘤增殖各时期均有表达, 目前已作为检测肿瘤的标志物<sup>[11]</sup>。PCNA 只存在于正常细胞及肿瘤细胞内, 在多种肿瘤细胞中高表达, 是细胞异常增殖的关键蛋白<sup>[12]</sup>。caspase-3 是凋亡过程中的关键蛋白, 属于 caspase 家族, 位于 caspase 家族级联反应的下游, 是细胞接受凋亡信号的共同通路, 也被称为“凋亡的执行者”, 其激活可诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[13-14]</sup>。本研究检测 Ki67、PCNA、cleaved caspase-3 蛋白表达, 结果显示, 沉默 HMGA1 的表达可显著下调 Ki67、PCNA 蛋白表达, 上调 cleaved caspase-3 蛋白表达。

Wnt 信号通路与细胞粘附、基因表达、细胞极性等相关, 包括经典及非经典的 Wnt 信号通路, Wnt/ $\beta$ -catenin 是一条经典的 Wnt 信号通路, 由跨膜受体胞质蛋白、下游靶基因、Wnt 蛋白、核内转录因子等组成, 参与细胞转运、凋亡及生物发育等生命活动过程, 其异常活化影响肿瘤的发生及发展<sup>[15]</sup>。研究显示, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活可诱导胃癌、肺癌等肿瘤的发生, 而抑制该通路可降低肿瘤细胞的生长<sup>[16-17]</sup>。本研究沉默 HMGA1 的表达, 检测  $\beta$ -catenin 及下游靶蛋白 cyclin D1 的表达, 结果显示,  $\beta$ -catenin 及 cyclin D1 的蛋白表达均显著下调。

综上所述, 利用 RNA 干扰技术沉默 HMGA1 的表达, 可显著抑制神经胶质瘤细胞增殖及诱导细胞凋亡。该研究对神经胶质瘤的诊断及治疗具有一定的启示意义, 还有待进一步的深入研究。

#### 参考文献

[1] Hillion J, Roy S, Heydarian M, et al. The high mobility group A1 (HMGA1) gene is highly overexpressed in human uterine serous carcinomas and carcinosarcomas and drives Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) in a subset of tumors[J]. Gynecol Oncol, 2016, 141(3):

580-587.

- [2] Akhter MZ, Luthra K, Rajeswari MR. Molecular aspects on adriamycin interaction with HMGA1 regulatory region and its inhibitory effect on HMGA1 expression in human cervical cancer[J]. J Biomol Struct Dyn, 2016, 34(4): 877-891.
- [3] Zhong J, Liu C, Chen Y, et al. The association between S100A13 and HMGA1 in the modulation of thyroid cancer proliferation and invasion[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 80.
- [4] Khalil MI, Foda BM, Suresh S, et al. Technical advances in trigger-induced RNA interference gene silencing in the parasite *Entamoeba histolytica*[J]. Int J Parasitol, 2016, 46(3): 205-212.
- [5] Maurizio E, Winiewski JR, Ciani Y, et al. Translating proteomic into functional data: an high mobility group A1 (HMGA1) proteomic signature has prognostic value in breast cancer[J]. Mol Cell Proteomics, 2016, 15(1): 109-123.
- [6] Sekimoto N, Suzuki A, Suzuki Y, et al. Expression of miR26a exhibits a negative correlation with HMGA1 and regulates cancer progression by targeting HMGA1 in lung adenocarcinoma cells[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(2): 534-542.
- [7] Zhou W, Zhong C, Luo X, et al. miR-625 suppresses cell proliferation and migration by targeting HMGA1 in breast cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 470(4): 838-844.
- [8] Zhang X, Tao T, Liu C, et al. Downregulation of miR-195 promotes prostate cancer progression by targeting HMGA1[J]. Oncol Rep, 2016, 36(1): 376-382.
- [9] Sekimoto N, Suzuki A, Suzuki Y, et al. Expression of miR26a exhibits a negative correlation with HMGA1 and regulates cancer progression by targeting HMGA1 in lung adenocarcinoma cells[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(2): 534-542.
- [10] Zhong J, Liu C, Zhang QH, et al. TGF- $\beta$ 1 induces HMGA1 expression; the role of HMGA1 in thyroid cancer proliferation and invasion[J]. Int J Oncol, 2017, 50(5): 1567-1578.
- [11] Abubakar M, Howat WJ, Daley F, et al. High-throughput automated scoring of Ki67 in breast cancer tissue microarrays from the Breast Cancer Association Consortium[J]. J Pathol Clin Res, 2016, 2(3): 138-153.
- [12] Choe KN, Moldovan GL. Forging ahead through darkness: PCNA, still the principal conductor at the replication fork[J]. Mol Cell, 2017, 65(3): 380-392.
- [13] Liu C, Vojnovic D, Kochevar IE, et al. UV-A irradiation activates Nrf2-regulated antioxidant defense and induces p53/caspase3-Dependent apoptosis in corneal endothelial cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(4): 2319-2327.
- [14] 王灯亮, 余良宏, 林章雅, 等. 辛伐他汀体外对人 U251 脑胶质瘤细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(12): 2837-2840.
- [15] Ye S, Zhang D, Cheng F, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin and LIF-Stat3 signaling pathways converge on Sp5 to promote mouse embryonic stem cell self-renewal[J]. J Cell Sci, 2016, 129(2): 269-276.
- [16] Li J, Yang S, Su N, et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR leads to chemoresistance by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in human ovarian cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(2): 2057-2065.
- [17] Shi J, Jiang X, Yu Z, et al. ZNRF3 contributes to the growth of lung carcinoma via inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and is regulated by miR-93[J]. Tumour Biol, 2016, 37(3): 3051-3057.

收稿日期: 2017-03-03