·论著·

miR-23a/SATB2 信号通路对结直肠癌 SW480 细胞凋亡和转移的影响

高永涛　白　浪　樊　华　刘　涛　姬　乐　雷　星　邓世波　袁江涛

【摘要】 目的　探讨 miR-23a/SATB2 信号通路对结直肠癌 SW480 细胞凋亡和转移的影响。方法　在结直肠癌 SW480 细胞中转染 miR-23a 抑制剂(inhibitor),采用定量 RT-PCR(qRT-PCR)法检测 miR-23a mRNA 相对表达量,CCK-8 法检测细胞增殖,平板克隆法检测细胞克隆能力,流式细胞术测定细胞凋亡,Transwell 小室检测细胞侵袭和迁移,蛋白质印迹法(Western blotting)检测基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、剪切的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(C-Caspase-3)蛋白表达水平。靶基因预测软件预测 SATB2 可能成为 miR-23a 的靶基因,荧光素酶报告系统鉴定靶向关系。在细胞中共转染 SATB2 小干扰 RNA(siRNA)和 miR-23a inhibitor,采用上述方法检测细胞增殖、克隆、凋亡、侵袭、迁移和 MMP-2、C-Caspase-3 蛋白表达水平的变化。结果　转染 miR-23a inhibitor 可明显降低结直肠癌 SW480 细胞中 miR-23a mRNA 的相对表达量,抑制细胞增殖、克隆、侵袭、迁移和 MMP-2 蛋白表达,促进细胞凋亡和 C-Caspase-3 蛋白表达。SATB2 受到 miR-23a 的靶向负调控作用。SATB2 siRNA 可逆转下调 miR-23a 表达对结直肠癌 SW480 细胞增殖、克隆、侵袭、迁移的抑制作用和凋亡诱导作用。结论　miR-23a/SATB2 信号通路具有调控结直肠癌 SW480 细胞凋亡和转移的潜能。

【关键词】 miR-23a;SATB2;结直肠癌;凋亡
DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2021.04.013

Effect of miR-23a/SATB2 signaling pathway on apoptosis and metastasis of colorectal cancer SW480 cells

GAO Yongtao, BAI Lang, FAN Hua, LIU Tao, JI Le, LEI Xing, DENG Shibo, YUAN Jiangtao. Department of Gastrointestinal Surgery, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, *China*

【Abstract】 Objective　This paper intends to explore the effect of miR-23a/SATB2 signaling pathway on apoptosis and metastasis of colorectal cancer SW480 cells. **Methods**　The miR-23a inhibitor was transfected into colorectal cancer SW480 cells, the expression of miR-23a mRNA was detected by qRT-PCR, the cell proliferation was detected by CCK-8, the cell cloning ability was detected by plate cloning, the cell apoptosis was measured by flow cytometry, the cell invasion and migration were detected by transwell chamber, and the expressions of MMP-2 and C-Caspase-3 were detected by western blotting. Target gene prediction software predicts that SATB2 may be a target gene of miR-23a. The targeting relationship was identified by the luciferase reporting system. The co-transfection of SATB2 siRNA and miR-23a inhibitor in cells, cell proliferation, cloning, apoptosis, invasion, migration and expression of MMP-2 and C-caspase-3 were detected by using the above methods. **Results**　The transfection of miR-23a inhibitor is found to be able to significantly reduce the expression of miR-23a mRNA in colorectal cancer SW480 cells, inhibiting cell proliferation, cloning, invasion, migration and

基金项目:延安市科学技术研究发展计划项目(2013-kw06)
作者单位:716000　延安大学附属医院胃肠外科
通信作者:袁江涛,Email: xd850101@126.com

expression of MMP-2 protein, and promoting apoptosis and C-Caspase-3 protein expression. SATB2 is negatively regulated by the targeting of miR-23a. SATB2 siRNA can reverse the inhibitory effect of down-regulation of miR-23a on proliferation, cloning, invasion, migration and apoptosis induction of colorectal cancer SW480 cells. **Conclusions** The miR-23a/SATB2 signaling pathway has the potential to regulate apoptosis and metastasis of colorectal cancer SW480 cells.

【Key words】 MiR-23a; SATB2; Colorectal cancer; Apoptosis

结直肠癌(CRC)的进展和转移与肿瘤细胞的恶性生长、转移及凋亡减少有关,并且这些肿瘤细胞的生物学特性与基因调控有关,通过研究基因调控肿瘤细胞功能探讨肿瘤发生机制,对于分子靶向治疗肿瘤具有重要意义[1]。miRNA 在疾病发生中发挥着重要作用,目前已知 miRNA 在心血管系统疾病、缺氧损伤中扮演着关键角色,miRNA 还可作为疾病治疗的靶点[2]。miR-23a 参与了细胞发育过程中的不同阶段,如细胞增殖、变异、凋亡等,对于骨骼肌和神经的发育起着重要作用[3-4]。近年来的研究表明,miR-23a 与人类肿瘤关系密切,在许多肿瘤(胶质瘤、口腔鳞癌、胰腺癌)中发挥着促癌作用,靶向下调 miR-23a 的表达可抑制肿瘤的进展和转移[5-7]。既往研究显示,miR-23a 在 CRC 组织中表达上调,并且具有促进 CRC 细胞增殖的作用[8]。目前对于 miR-23a 在 CRC 细胞凋亡及转移中的作用和调控机制尚不清楚,本研究以 CRC SW480 细胞作为实验对象,探讨在体外下调 miR-23a 表达对 CRC 细胞恶性表型的作用,为寻找有效的 CRC 分子治疗靶点提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

CRC SW480 细胞购自微蒙生物科技(上海)有限公司;兔多抗[剪切的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(C-Caspase-3)抗体]、特殊富含 AT 序列结合蛋白 2(SATB2)抗体购自美国 Abcam 公司;miR-23a 抑制剂(inhibitor)、inhibitor 对照(control)由吉满生物科技(上海)有限公司合成;Lipofectamine 2000 转染试剂购自美国 Invitrogen 公司;基质金属蛋白酶-2(MMP-2)抗体购自美国 Santa Cruz 公司;荧光素酶报告载体由江苏凯基生物技术股份有限公司合成;miR-23a 模拟物(mimics)和 mimics control 由苏州吉玛基因股份有限公司合成;CCK-8 增殖检测试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司;SATB2 小干扰 RNA(siRNA)、siRNA control 由上海美轩生物科技有限公司合成。

1.2 细胞转染

当 SW480 细胞汇合度约为 40% 时,采用 Lipofectamine 2000 试剂进行细胞转染,操作步骤按照转染试剂说明书进行。将转染 miR-23a inhibitor、inhibitor control 后的 SW480 细胞记为 Anti-miR-23a、Anti-NC,将没有转染的细胞记为对照(Control)。

1.3 定量 RT-PCR 法检测 miR-23a 表达

取培养 48 h 后的 Control、Anti-NC、Anti-miR-23a 细胞,添加 TRIzol 试剂,提取细胞中的总 RNA。使用反转录试剂盒合成 cDNA,cDNA 保存在 -20 ℃冰箱。定量 RT-PCR(qRT-PCR)反应体系如下:12.5 μL SYBR Green Realtime PCR Master Mix、1 μL 上游引物、1 μL 下游引物、2.5 μL cDNA,添加 RNAse free 水至 25 μL。qRT-PCR 反应程序为:95 ℃ 10 s,60 ℃ 20 s,72 ℃ 10 s,40 个循环。内参为 U6,按照 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法计算 miR-23a mRNA 的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

引物名称	序列
miR-23a	正向:5′-CCAGATCAGGCATCCTATTTG-3′ 反向:5′-TATCATTGTCGAATTCCAGTGT-3′
U6	正向:5′-GCTTCGCCAATTTGGGGTTG-3′ 反向:5′-GTTGGTTCTGACGCGGTATCA-3′

1.4 CCK-8 法检测细胞增殖

将转染后的 Control、Anti-NC、Anti-miR-23a 细胞接种到 96 孔板中,每个孔内加 100 μL 细胞悬浮液,置于 37 ℃培养箱中培养 48 h 后,取出培养板,添加 10 μL CCK-8 溶液,置于避光条件下孵育 4 h。在酶标仪上测定 OD 值,波长为 450 nm。

1.5 平板克隆法检测细胞克隆能力

将转染后的 Control、Anti-NC、Anti-miR-23a 细胞接种到 6 孔板中,每个孔内添加 1 000 个细胞,添加 2 mL 的细胞培养液,培养 13 d 后,在显微镜下可观察到细胞团形成。用 PBS 洗涤细胞团,添加 0.1%结晶紫工作液将细胞染色,在显微镜下观察超过 50 个细胞的克隆形成数目。

1.6 流式细胞术测定细胞凋亡

取培养 48 h 后的 Control、Anti-NC、Anti-miR-

23a 细胞，用 PBS 洗涤后，每组收集约 1×10^6 个细胞，用 PBS 溶液悬浮洗涤后，添加 250 μL 结合缓冲液重悬细胞，过 400 目网筛，添加 5 μL Annexin V-FITC溶液染色后，混合均匀，在避光条件下孵育 20 min。添加 PI 染色液 10 μL，混合均匀，在避光条件下孵育 5 min。置于流式细胞仪上检测细胞凋亡的变化。

1.7　Transwell 小室检测细胞侵袭和迁移

按 1∶10 稀释基质胶，吸取 60 μL 添加至 Transwell 小室的上室中，2 h 后观察基质胶已变成凝胶状。取 Control、Anti-NC、Anti-miR-23a 细胞，用不含血清的培养液将细胞悬浮并添加 300 μL 到小室的上室中，细胞密度为 5×10^5/L。在下室中添加 500 μL 含有血清的细胞培养液，置于 37 ℃中孵育培养 48 h。取出小室，用甲醇固定，结晶紫染色以后，在显微镜下观察穿膜细胞数量即为细胞侵袭数量。细胞迁移步骤同上，省去基质胶湿化步骤。

1.8　蛋白质印迹法检测 MMP-2、C-Caspase-3 蛋白的表达水平

取培养 48 h 以后的 Control、Anti-NC、Anti-miR-23a 细胞，分别添加细胞裂解溶液，混合均匀，置于冰上反应 30 min，以 12 000 r/min 离心 10 min，吸取蛋白溶液，加入到 Loading Buffer 中混合，煮沸反应 5 min。配置 10%分离胶和 6%浓缩胶，每个孔内添加 40 μg 蛋白，打开电源，将电压调整为 80 V，当样品马上进入分离胶时，将电压调整为 100 V，电泳约 1.5 h 后，进行转膜。转膜在冰上进行，200 mA 电流，将蛋白从凝胶上转移到 NC 膜。NC 膜置于 5%牛血清白蛋白中，室温孵育 90 min，然后置于一抗孵育液中，室温孵育 2 h，最后置于二抗孵育液中，室温孵育 1.5 h。二抗按 1∶4 000 稀释，MMP-2、C-Caspase-3 抗体分别按 1∶1 000 和 1∶600稀释。滴加 ECL 发光试剂，以 GAPDH 为参照，分析蛋白表达变化。

1.9　miR-23a 靶基因预测和鉴定

利用生物信息学软件 targetscan 在线预测 miR-23a 的靶基因，发现 SATB2 的 3′端非编码区（3′UTR）与 miR-23a 有互补结合位点，构建含有 SATB2 的 3′UTR 的野生型荧光素酶报告载体（WT）和突变型荧光素酶报告载体（MUT），将 WT 和 MUT 分别与 miR-23a mimics 和 mimics control 共转染至 SW480 细胞中，48 h 后用荧光素酶活性检测试剂盒检测荧光素酶活性变化。

1.10　SATB2 siRNA 对下调 miR-23a 表达影响 SW480 细胞增殖、克隆、凋亡、侵袭和迁移的逆转作用

在 SW480 细胞中分别共转染 miR-23a inhibitor、siRNA control 和 miR-23a inhibitor、SATB2 siRNA，记为 Anti-miR-23a + si-NC、Anti-miR-23a + si-SATB2。采用上述 CCK-8、平板克隆实验、流式细胞术、Transwell 小室、Western blot 方法检测细胞增殖、克隆、凋亡、侵袭和迁移，以及 SATB2、MMP-2、C-Caspase-3 蛋白表达水平。

1.11　统计学分析

采用 SPSS21.0 软件分析数据，计量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两组数据比较采用独立样本 t 检验，多组间差异比较采用单因素方差，组间比较采用 LSD-t 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　miR-23a inhibitor 转染对 SW480 细胞中 miR-23a mRNA 表达的影响

如表 1 所示，与 Anti-NC 组相比，SW480 细胞中转染 miR-23a inhibitor 后，Anti-miR-23a 组细胞中的 miR-23a mRNA 相对表达量降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。结果表明 miR-23a inhibitor 可抑制 SW480 细胞中 miR-23a mRNA 的表达。

表 1　各组细胞中 miR-23a mRNA 相对表达量的比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	miR-23a mRNA
Control 组	1.00 ± 0.09
Anti-NC 组	1.01 ± 0.13
Anti-miR-23a 组	0.42 ± 0.08[a]
F 值	32.704
P 值	0.001

注：与 Anti-NC 组比较，[a]$P<0.05$

2.2　miR-23a inhibitor 转染对 SW480 细胞增殖、克隆、凋亡的影响

与 Anti-NC 组相比，SW480 细胞中转染 miR-23a inhibitor 后，Anti-miR-23a 组细胞的 OD 值降低，克隆形成数量减少，细胞凋亡率升高，细胞中 C-Caspase-3蛋白表达水平升高，差异均有统计学意义（P 均<0.05），见图 1、表 2。结果表明 miR-23a inhibitor 可抑制 SW480 细胞的增殖、克隆，并可诱导凋亡。

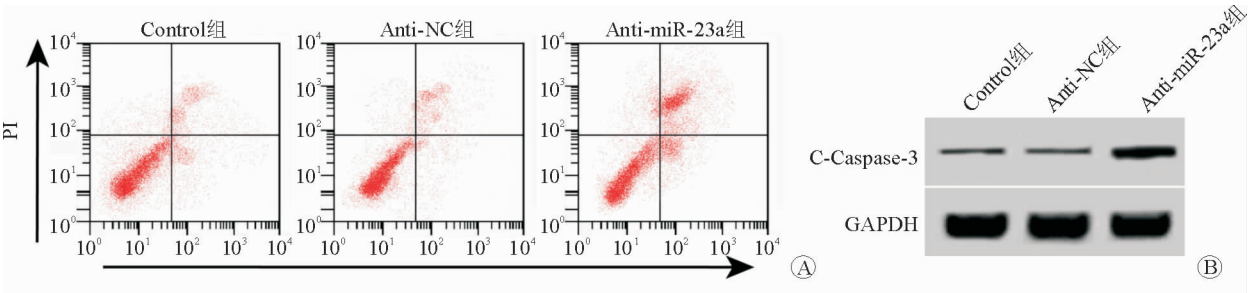


图 1　各组 SW480 细胞的凋亡和 C-Caspase-3 蛋白表达水平比较　**A**　流式细胞术检测各组 SW480 细胞的凋亡　**B**　蛋白质印迹法检测各组 SW480 细胞中 C-Caspase-3 蛋白的表达水平

表 2　各组 SW480 细胞的 OD 值、克隆形成数量、凋亡率及 C-Caspase-3 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	OD 值	克隆形成数量/个·cm^{-2}	凋亡率/%	C-Caspase-3 蛋白
Control 组	0.48±0.05	215.65±24.10	3.69±0.45	0.19±0.02
Anti-NC 组	0.47±0.07	220.89±18.67	3.20±0.58	0.20±0.04
Anti-miR-23a 组	0.28±0.04[a]	104.25±10.84[a]	14.96±1.45[a]	0.40±0.05[a]
F 值	12.700	37.314	150.801	28.067
P 值	0.000	0.000	0.000	0.001

注：与 Anti-NC 组比较，[a]$P<0.05$

2.3　miR-23a inhibitor 转染对 SW480 细胞侵袭和迁移的影响

与 Anti-NC 组相比，SW480 细胞中转染 miR-23a inhibitor 后，Anti-miR-23a 组细胞的侵袭和迁移数量减少，细胞中 MMP-2 蛋白表达水平降低，差异均有统计学意义（P 均<0.05），见图 2、表 3。结果表明 miR-23a inhibitor 可抑制 SW480 细胞的侵袭和迁移。

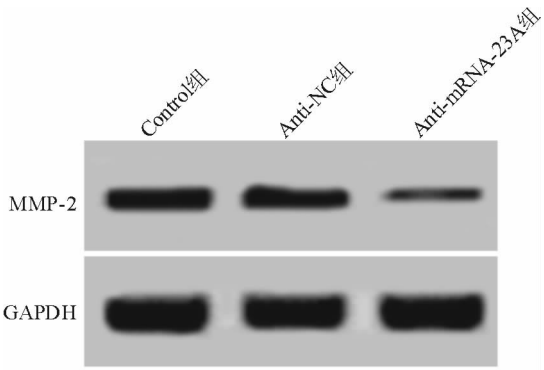


图 2　蛋白质印迹法检测各组 SW480 细胞中 MMP-2 蛋白表达水平

表 3　各组 SW480 细胞的迁移、侵袭数量及 MMP-2 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	侵袭数量/个	迁移数量/个	MMP-2 蛋白
Control 组	88.65±9.15	110.36±10.85	0.68±0.06
Anti-NC 组	89.21±6.24	109.64±11.57	0.67±0.08
Anti-miR-23a 组	54.07±3.26[a]	79.67±8.35[a]	0.23±0.04[a]
F 值	27.357	8.593	51.233
P 值	0.001	0.017	0.000

注：与 Anti-NC 组比较，[a]$P<0.05$

2.4　miR-23a 对 SATB2 表达的调控

靶基因预测软件发现，miR-23a 与 SATB2 的 3′UTR有互补结合位点，与 mimics control 组相比，miR-23a mimics 共转染后的 WT SW480 细胞荧光素酶活性降低（$P<0.05$）。与 Anti-NC 组相比，SW480 细胞中转染 miR-23a inhibitor 后，Anti-miR-23a 组细胞的 SATB2 蛋白表达水平升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。结果表明 miR-23a 可靶向负调控 SATB2 的表达。见图 3、表 4、表 5。

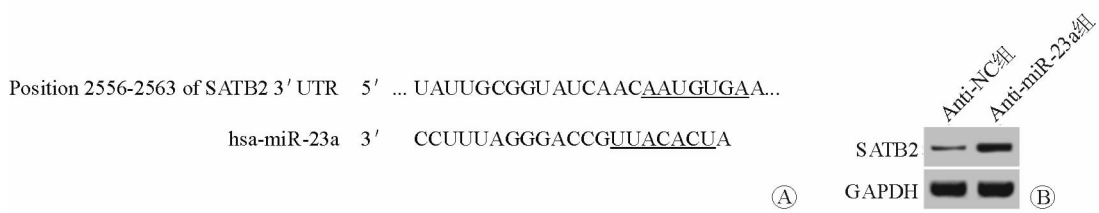


图 3　miR-23a 靶基因预测　**A**　miR-23a 与 SATB2 的 3′UTR 互补结合位点　**B**　蛋白质印迹法检测两组 SW480 细胞中 SATB2 蛋白的表达水平

表 4　两组荧光素酶活性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	荧光素酶活性	
	WT	MUT
mimics control 组	1.00 ± 0.11	1.00 ± 0.10
miR-23a mimics 组	0.35 ± 0.06[a]	0.97 ± 0.08
t 值	8.985	0.406
P 值	0.001	0.706

注：与 mimics control 组比较，[a]$P<0.05$

表 5　两组 SW480 细胞中 SATB2 蛋白的表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SATB2 蛋白
Anti-NC 组	0.22 ± 0.03
Anti-miR-23a 组	0.67 ± 0.06[a]
t 值	11.619
P 值	0.000

注：与 Anti-NC 组比较，[a]$P<0.05$

2.5　SATB2 siRNA 对下调 miR-23a 影响 SW480 细胞增殖、克隆、凋亡和侵袭迁移的逆转作用

与 Anti-miR-23a + si-NC 组相比，SW480 细胞中共转染 SATB2 siRNA 和 miR-23a inhibitor 后，Anti-miR-23a + si-SATB2 组细胞的增殖、克隆、侵袭、迁移能力均增强，MMP-2 蛋白表达水平升高，细胞凋亡率和 C-Caspase-3 蛋白表达水平均降低，SATB2 蛋白表达水平下降，差异均有统计学意义（*P* 均<0.05），见图 4、表 6。结果表明 SATB2 siRNA 可逆转下调 miR-23a 表达对 SW480 细胞增殖、克隆、侵袭、迁移的抑制作用及诱导凋亡作用。

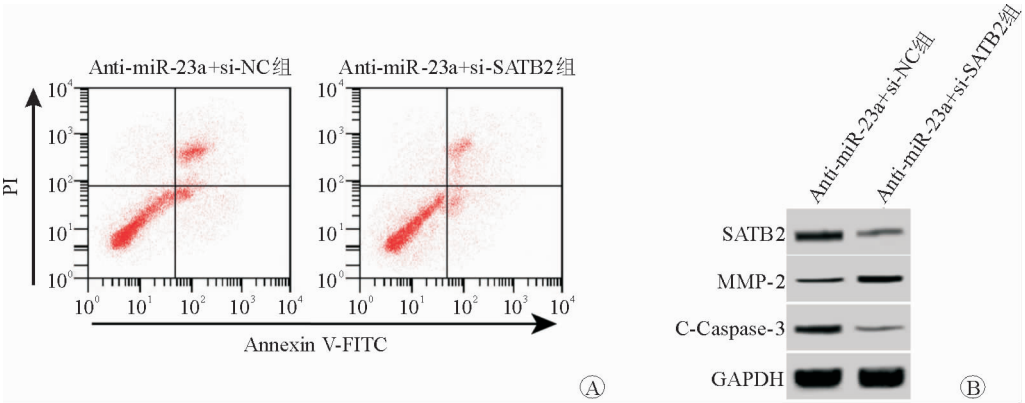


图 4　两组 SW480 细胞的凋亡和 C-Caspase-3、MMP-2、SATB2 蛋白表达水平比较　**A**　流式细胞术检测两组 SW480 细胞的凋亡　**B**　蛋白质印迹法检测两组 SW480 细胞中 C-Caspase-3、MMP-2、SATB2 蛋白的表达水平

表 6　两组 SW480 细胞的 OD 值、凋亡率、克隆形成、迁移、侵袭数量及 C-Caspase-3、MMP-2、SATB2 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	OD 值	克隆形成数量/个 · cm^{-2}	凋亡率/%	C-Caspase-3 蛋白
Anti-miR-23a + si-NC 组	0.27 ± 0.03	98.51 ± 9.32	13.86 ± 1.22	0.39 ± 0.04
Anti-miR-23a + si-SATB2 组	0.42 ± 0.04[a]	167.23 ± 14.05[a]	6.92 ± 0.81[a]	0.19 ± 0.05[a]
t 值	5.196	7.06	8.208	5.410
P 值	0.007	0.002	0.001	0.006
组别	侵袭数量/个	迁移数量/个	MMP-2 蛋白	SATB2 蛋白
Anti-miR-23a + si-NC 组	55.81 ± 5.36	80.55 ± 7.16	0.25 ± 0.06	0.59 ± 0.09
Anti-miR-23a + si-SATB2 组	74.15 ± 6.92[a]	99.63 ± 8.25[a]	0.40 ± 0.05[a]	0.27 ± 0.04[a]
t 值	3.629	3.025	3.327	5.628
P 值	0.022	0.039	0.029	0.005

注：与 Anti-miR-23a + si-NC 组比较，[a]$P<0.05$

3　讨论

miRNA 在人类肿瘤中具有十分重要的意义，一些 miRNA 分子在肿瘤中表达异常，可能是肿瘤诊断的标志物，还有一些 miRNA 的表达异常与肿瘤的发生及转移有关[9]。miR-23a 是近年来发现的与肿瘤有关的调控分子，对于肿瘤的进展具有重要意义[10]。既往研究发现，miR-23a 参与了细胞的生长和分化，对于组织炎性反应、细胞代谢具有调节作用[11]。miR-23a 在神经系统肿瘤中高表达，并可正向调控肿瘤细胞的侵袭和迁移[12]。在 B 细胞淋

巴瘤、乳腺癌等组织中也发现 miR-23a 呈高表达[13-14]。CRC 相关研究显示，miR-23a 在肿瘤组织和细胞中表达上调，与肿瘤的临床分期和浸润有关[8]。本研究结果显示，下调 miR-23a 后的 CRC 细胞的增殖、克隆、侵袭和迁移能力下降，细胞凋亡增多，提示下调 miR-23a 具有抵抗 CRC 细胞恶性表型的作用，miR-23a 在 CRC 细胞恶性进展中可能发挥了促进作用。

细胞外基质降解是肿瘤细胞向远处组织转移和浸润的基础，而 MMP 是细胞外基质降解的关键酶，其有多个家族成员，分别可以降解细胞外基质中的不同组分[15]。MMP-2 与肿瘤转移密切相关，是肿瘤细胞转移能力的标志物[16]。Caspase 是在人体组织中存在的蛋白家族，参与了几乎所有细胞的凋亡过程，也是迄今为止发现的与细胞凋亡关系较为密切的蛋白家族[17]。Caspase-3 是 Caspase 家族的凋亡执行因子，其活化后可促进细胞凋亡的发生，正常状态下以无活性的酶原形式存在[18]。本研究结果显示，下调 miR-23a 后，CRC 细胞中的 C-Caspase-3蛋白表达水平升高，MMP-2 蛋白表达水平降低，这说明下调 miR-23a 能够抑制 CRC 细胞的侵袭并诱导细胞凋亡发生。

miRNA 是一类非编码的 RNA，能通过与靶 mRNA 的 3′UTR 互补结合，从而影响靶基因的翻译，并且同一个 miRNA 分子可有多个靶基因，参与不同的组织生理、病理过程[19]。本研究发现，miR-23a 可靶向负调控 SATB2 的表达，miR-23a 的作用机制可能与 SATB2 有关。既往研究显示，SATB2 是一个在 CRC 组织和细胞中表达下调的抑癌基因，其可抑制肿瘤细胞的生长和转移[20-21]。本研究表明，下调 SATB2 表达可逆转下调 miR-23a 表达对 CRC 细胞增殖、克隆、侵袭和迁移的抑制及对凋亡的促进，说明下调 miR-23a 调控 CRC 细胞恶性表型与靶向 SATB2 有关。

总之，miR-23a 在 CRC 进展中可能发挥了促癌基因的作用，下调其表达可通过靶向上调 SATB2 抑制 CRC 细胞增殖、克隆、侵袭和迁移，诱导细胞凋亡发生，这为研究 miR-23a 在 CRC 中的作用机制提供了参考，为分子靶向治疗 CRC 提供了新思路。本研究仅在 SW480 细胞中进行了初步探讨，今后的研究将在多种 CRC 细胞株和体内进行验证。

参 考 文 献

1 Flemer B, Lynch DB, Brown JM, et al. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer[J]. Gut, 2017, 66(4): 633-643.

2 刘杰，赵玲琼. MicroRNA-21 的生理作用及其在缺血性心脏病中的研究进展[J]. 西部医学，2017，29(11)：1621-1625.

3 丁银蓉，刘扬，黄秀芹，等. miR-23a-3p，miR-376c-3p 在结直肠癌患者血清中的表达水平及与预后的关系[J]. 国际消化病杂志，2020，40(5)：323-329.

4 Mercatelli N, Fittipaldi S, De Paola E, et al. MiR-23-TrxR1 as a novel molecular axis in skeletal muscle differentiation[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7219.

5 Ma F, Li W, Liu C, et al. MiR-23a promotes TGF-β1-induced EMT and tumor metastasis in breast cancer cells by directly targeting CDH1 and activating Wnt/β-catenin signaling[J]. Oncotarget, 2017, 8(41): 69538-69550.

6 Listing H, Mardin WA, Wohlfromm S, et al. MiR-23a/-24-induced gene silencing results in mesothelial cell integration of pancreatic cancer[J]. Br J Cancer, 2015, 112(1): 131-139.

7 张风江，周金桥，赵新炜，等. 微小 RNA-23a 在恶性胶质瘤患者血清和肿瘤组织表达及其调控 ATP5A1 基因表达的作用[J]. 中华实验外科杂志，2017，34(5)：793-796.

8 劳玲娟，宋新江，徐佳. miR-23a 和 ESRP1 在直肠癌中的作用[J]. 中国病理生理杂志，2017，33(5)：817-825.

9 Li Y, Chen Y, Li J, et al. Co-delivery of microRNA-21 antisense oligonucleotides and gemcitabine using nanomedicine for pancreatic cancer therapy[J]. Cancer Sci, 2017, 108(7): 1493-1503.

10 Du Y, Weng XD, Wang L, et al. LncRNA XIST acts as a tumor suppressor in prostate cancer through sponging miR-23a to modulate RKIP expression[J]. Oncotarget, 2017, 8(55): 94358-94370.

11 Hu J, Zhai C, Hu J, et al. MiR-23a inhibited IL-17-mediated proinflammatory mediators expression via targeting IKKα in articular chondrocytes[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 43(2): 1-6.

12 王珺晓，李凤卿，刘建伟. miR-23a 研究进展[J]. 医学综述，2016，22(1)：1-4.

13 Xu M, Xu T. Expression and clinical significance of miR-23a and MTSS1 in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 371-377.

14 Chen P, He YH, Huang X, et al. MiR-23amodulatesX-linked inhibitor of apoptosis-mediated autophagy in human luminal breast cancer cell lines[J]. Oncotarget, 2017, 8(46): 80709-80721.

15 Glazewska EK, Niczyporuk M, Lawicki S, et al. ROC analysis of selected matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in psoriatic patients[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2018, 35(2): 167-173.

16 Liu H, Zeng Z, Wang S, et al. Main components of pomegranate, ellagic acid and luteolin, inhibit metastasis of ovarian cancer by down-regulating MMP2 and MMP9[J]. Cancer Biol Ther, 2017, 18(12): 990-999.

17 López-García C, Sansregret L, Domingo E, et al. BCL9L dysfunction impairs caspase-2 expression permitting aneuploidy tolerance in colorectal cancer[J]. Cancer Cell, 2017, 31(1): 79-

93.
18 Li S, Yang Y, Ding Y, et al. Impacts of survivin and caspase-3 on apoptosis and angiogenesis in oral cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 3774-3779.
19 朱恩宇, 郑斯卓, 高凯, 等. miR-346 及分泌型卷曲相关蛋白 4 在结肠癌中的表达及其对结肠癌细胞增殖的作用[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(1): 40-45.
20 谷敬锋, 吴换波, 石瑞哲, 等. SATB2 在结直肠癌癌组织中的表达及临床意义[J]. 医学临床研究, 2017, 34(10): 1959-1961.
21 Ma YN, Zhang HY, Fei LR, et al. SATB2 suppresses non-small cell lung cancer invasiveness by G9a[J]. Clin Exp Med, 2018, 18(1): 37-44.

（收稿日期：2020-08-10）
（本文编辑：林磊）

（上接第 282 页）

12 Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis[J]. Front Immunol, 2015, 6: 551.
13 Shen J, Abu-Amer Y, O'Keefe RJ, et al. Inflammation and epigenetic regulation in osteoarthritis[J]. Connect Tissue Res, 2017, 58(1): 49-63.
14 Ali MN, Choijookhuu N, Takagi H, et al. The HDAC inhibitor, SAHA, prevents colonic inflammation by suppressing pro-inflammatory cytokines and chemokines in DSS-induced colitis[J]. Acta Histochem Cytochem, 2018, 51(1): 33-40.
15 Io K, Nishino T, Obata Y, et al. Saha suppresses peritoneal fibrosis in mice[J]. Perit Dial Int, 2015, 35(3): 246-258.
16 Zhou J, Huang S, Wang Z, et al. Targeting EZH2 histone methyltransferase activity alleviates experimental intestinal inflammation[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2427.
17 Burchfield JS, Li Q, Wang HY, et al. JMJD3 as an epigenetic regulator in development and disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015, 67: 148-157.
18 Liu Z, Cao W, Xu L, et al. The histone H3 lysine-27 demethylase Jmjd3 plays a critical role in specific regulation of Th17 cell differentiation[J]. J Mol Cell Biol, 2015, 7(6): 505-516.
19 Zhang Q, Zhao K, Shen Q, et al. Tet2 is required to resolve inflammation by recruiting Hdac2 to specifically repress IL-6 [J]. Nature, 2015, 525(7569): 389-393.
20 He J, Song Y, Li G, et al. Fbxw7 increases CCL2/7 in CX3CR1hi macrophages to promote intestinal inflammation[J]. J Clin Invest, 2019, 129(9): 3877-3893.
21 Chen K, Fang H, Xu N. LncRNA LOXL1-AS1 is transcriptionally activated by JUND and contributes to osteoarthritis progression via targeting the miR-423-5p/KDM5C axis[J]. Life Sci, 2020, 258: 118095.
22 Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(5): 329-342.
23 Chan HC, Ng SC. Emerging biologics in inflammatory bowel disease[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(2): 141-150.

（收稿日期：2020-11-13）
（本文编辑：林磊）

《国际消化病杂志》(双月刊)征订启事

《国际消化病杂志》是由上海市卫生健康委员会主管，上海市卫生和健康发展研究中心(上海市医学科学技术情报研究所)主办的国家级学术期刊。自 1963 年创刊以来，相继入选中国学术期刊统计源期刊、中国期刊全文数据库收录期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)等知名数据库。本刊为消化系统疾病专业性刊物，学术内容涵盖消化系统疾病各领域，栏目丰富，包括论著、综述、述评、特约文稿、短篇论著、病例报告等。本刊单价为 12 元，全年定价为 72 元(邮发代号：4-299)。热忱欢迎本学科及相关学科的临床、教学及科研工作者投稿和订阅本刊。

本刊联系地址：200031　上海市建国西路 602 号　《国际消化病杂志》编辑部
Email：xiaohuafence@sina.com
Tel：021-33262060
官网地址：http://gjxhb.paperopen.com