

# miR-140-5p 在乳腺癌细胞 MDA-MB-231 缺氧状态中的表达及其增殖侵袭迁移功能的影响<sup>\*</sup>

罗义<sup>1</sup> 别俊<sup>2</sup> 张雪琳<sup>1</sup> 鲜童丞<sup>1</sup> 杨阔叶<sup>1</sup> 王杰<sup>1</sup>

(首都医科大学附属北京安贞医院南充医院·南充市中心医院 1. 甲状腺乳腺外科; 2. 肿瘤科, 四川 南充 637000)

**【摘要】** 目的 探讨 miR-140-5p 在低氧环境下对乳腺癌细胞功能的影响。方法 对乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 进行常规培养和缺氧处理, qt-PCR 检测 miRNA-140-5p 在细胞 MDA-MB-231 低氧和常氧状态下的表达水平, WB 实验检测 miRNA-140-5p 在细胞 MDA-MB-231 低氧和常氧状态下的蛋白表达水平, 转染 miRNA-140-5p mimics, 将细胞分组(常氧组、低氧组、低氧+Mock 组、低氧+miRNA-140-5p mimics 组), 对各组细胞进行增殖、迁移、侵袭能力检测; 最后, 检测各组细胞中 NOX4 的表达情况, 评估 miR-140-5p 与 NOX4 的调控关系。**结果** miRNA-140-5p 在细胞 MDA-MB-231 缺氧状态中的表达降低( $P < 0.05$ ), 转染 miRNA-140-5p mimics 表达升高。miRNA-140-5p mimics 能增强细胞在低氧环境中的增殖、迁移、侵袭能力; miRNA-140-5p mimics 也能增强 NOX4 在 MDA-MB-231 中的表达影响。**结论** miRNA-140-5p 在乳腺癌细胞 MDA-MB-231 缺氧状态中的表达减低, 在转染 Mimic 之后表达升高, 并且对细胞 MDA-MB-231 在低氧状态下的迁移、侵袭、增殖功能产生了影响, 表明细胞低氧状态下 miRNA-140-5p 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 功能的影响可能导致了乳腺癌发生发展, 并且这一机制可能是对 MDA-MB-231 中的 NOX4 诱导变化而形成的。

**【关键词】** miRNA-140-5p; 乳腺癌; 增殖; 迁移; 侵袭

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 01. 004

## Expression of miR-140-5p in breast cancer cell line MDA-MB-231 under hypoxia and its effect on proliferation, invasion and migration function

LUO Yi<sup>1</sup>, BIE Jun<sup>2</sup>, ZHANG Xueling<sup>1</sup>, XIAN Tongcheng<sup>1</sup>, YANG Mingye<sup>1</sup>, WANG Jie<sup>1</sup>

(1. Department of Thyroid and Breast Surgery, Beijing Anzhen Nanchong Hospital of Capital Medical University, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. Department of Oncology, Beijing Anzhen Nanchong Hospital of Capital Medical University, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective** This study aims to explore the effect of miR-140-5p on the function of breast cancer cells under hypoxia. **Methods** The breast cancer cell line MDA-MB-231 was routinely cultured and treated with hypoxia. The expression level of miRNA-140-5p in MDA-MB-231 cells under hypoxia and normoxia was detected by qt PCR. The protein expression level of miRNA-140-5p in MDA-MB-231 cells under hypoxia and normoxia was detected by WB experiment. The cells were transfected with miRNA-140-5p mimics. The cells were divided into groups, and the cells in each group were proliferated Migration and invasion ability testing; Finally, detect the expression of NOX4 in each group of cells and evaluate the regulatory relationship between miR-140-5p and NOX4. **Results** The expression of miRNA-140-5p decreased in the hypoxic state of MDA-MB-231 cells ( $P < 0.05$ ), while the expression of miRNA-140-5p mimics increased after transfection. miRNA-140-5p mimics could enhance the proliferation, migration, and invasion ability of cells in hypoxic environments; miRNA-140-5p mimics could also enhance the expression of NOX4 in MDA-MB-231. **Conclusion** The expression of miRNA-140-5p in breast cancer cell MDA-MB-231 under hypoxia is reduced, and the expression of miRNA-140-5p is increased after transfection with Mimic, and it has an impact on the migration, invasion and proliferation of MDA-MB-231 under hypoxia, indicating that the impact of miRNA-140-5p on the function of breast cancer cell

基金项目:四川省科技厅重点研发项目(2023YFS0473)

通讯作者:别俊,博士生导师,E-mail:78593860@qq.com

引用本文:罗义,别俊,张雪琳,等. miR-140-5p 在乳腺癌细胞 MDA-MB-231 缺氧状态中的表达及其增殖侵袭迁移功能的影响[J]. 西部医学, 2025,37(1):15-20. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 01. 004

MDA-MB-231 under hypoxia may lead to the occurrence and development of breast cancer. And this mechanism may be formed by inducing changes in NOX4 in MDA-MB-231.

**【Key words】** miRNA-140-5p; Breast cancer; Proliferation; Migration; Invasion

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,WHO 最新统计数据显示,其新发病例达到 226 万例。乳腺癌病死率居女性肿瘤第二,致死率也高达 15.5%,位列首位<sup>[1]</sup>。miR-140-5p 是长度约 22 个核苷酸的内源非编码单链 RNA 分子,miR-140-5p 是近几年比较热门且被认为对肿瘤免疫系统具有调节作用的 miRNA<sup>[2]</sup>。研究发现 miR-140-5p 在胃癌、肝癌、乳腺癌、食管鳞癌等癌组织中表达异常<sup>[3-5]</sup>,然而 miR-140-5p 在低氧环境下对乳腺癌细胞的作用鲜有相关研究报道。本研究旨在探讨 miRNA-140-5p 在乳腺癌细胞低氧环境下的表达情况,并探索其在低氧环境下对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞侵袭迁移能力的影响。

## 1 材料与方法

1.1 细胞培养和缺氧处理 乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 购自中国科学院上海细胞所细胞库。将细胞置于 5%CO<sub>2</sub>、37℃ 恒温培养箱中常规培养(南充市中心医院组织干细胞研究所),取对数生长期细胞进行实验。对于缺氧实验,70%的融合细胞在缺氧条件下(1% O<sub>2</sub>)的普通 DMEM 中培养 48 h。

1.2 qRT-PCR 取转染后各组细胞,按照 Trizol 试剂说明书,提取总 RNA。使用紫外/可见光分光光度计测量 280 nm 下吸光度,对总 RNA 的质量进行鉴定及测定浓度。用逆转录试剂盒合成 cDNA,进行 PCR 反应扩增。PCR 反应用 20 μL 的反应体系。miR-140-5p 以 U6 为内参。

1.3 Western blotting 实验 基于目标蛋白分子量高低,进行分离胶(8%~12%)以及浓缩胶液(5%),根据 1:4 的 5×SDS 上样缓冲液,待将电泳缓冲液添加至电泳槽内,进入电泳环节,把 PVDF 膜放到甲醇内,进行 5 min 平衡处理,把 PVDF 膜移入 1×TBTS 溶液(内含 5%脱脂牛奶)内,于 4℃ 下,行过夜封闭处理。一抗孵育,洗膜,二抗孵育,洗膜。保鲜膜上等量混合 BeyoECL Plus A 与 B 这 2 类试剂。待曝光后把 X-光片马上放到显影液内浸泡显影,等到见清晰条带,马上结束显影,借助胶片扫描仪,扫描胶片,留存电子图像。

1.4 Transwell 侵袭实验 根据 1:8 的体积比,稀释 Matrigel 胶,再把其包被在 Transwell 小室最下端的膜上,把预处理细胞置于不含血清成分的培养基中,进行培养,再对细胞行消化处理,再于孵箱内进行 1 d 培养,之后将 Transwell 小室取出冲洗,接着用苏木素

进行 2 min 染色处理,再冲洗,之后用伊红进行 1 min 染色,再用自来水冲洗;数量统计环节:借助显微镜,经随机方式确定 3 个视野,对各视野侵袭细胞量进行记录,取均值。

1.5 Transwell 迁移实验 把预处理细胞进行 0.5 d 培养,对细胞行消化处理,根据各孔 1×10<sup>5</sup> 个的量,向 Transwell 小室内添加细胞悬液,接着通过不含血清成分的培养基将上层小室调整成 0.2 mL 的总量,接着吸取 0.5 mL 的内含 FBS(10%)的培养基并移至 24 孔板下室内。再于孵箱内进行 1 d 培养,之后将 Transwell 小室取出,将培养基倒掉,再用 PBS 进行冲洗,接着用苏木素进行 2 min 染色处理,再用自来水冲洗,之后用伊红进行 1 min 染色,再用自来水冲洗;数量统计环节:借助显微镜,经随机方式确定 3 个视野,对各视野侵袭细胞量进行记录,取均值。

1.6 CCK-8 法检测细胞增殖 采用 CCK-8 法检测各组细胞于转染后 0、6、12、24、48 h 时间点的增殖情况。将两组细胞调整至 1.0×10<sup>5</sup>/孔,取 100 μL/孔在 96 孔板中接种,放置于培养箱中培养。往每孔加入 200 μL 的 CCK-8 溶液(APEX BIO, USA),将培养板在培养箱内孵育 4 h,不用清洗,直接用酶标仪测定在 450 nm 处的吸光度。每组设两个副孔,重复 3 次。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示。组间两两比较采用 *t* 检验。多组间比较采用单因素方差分析法。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 miR-140-5p 在乳腺癌 MDA-MB-231 细胞常氧和低氧中的表达 为了研究 miRNA-140-5p 在乳腺癌发病机制中的作用,本研究利用实时定量 PCR 法检测 miRNA-140-5p 在细胞 MDA-MB-231 常氧和低氧中的表达情况,结果显示 miRNA-140-5p 在 MDA-MB-231 低氧状态下表达明显低于在常氧状态中的表达(*P*<0.05),进一步 WB 实验检测细胞蛋白,也显示同样的趋势,见图 1、图 2。

2.2 转染 miR-140-5p mimics 能增加低氧状态下 MDA-MB-231 细胞中 miR-140-5p 表达 转染 miR-140-5p mimics 的低氧组 MDA-MB-231 细胞中 miR-140-5p 相对表达量明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。证实 miR-140-5p mimics 转染效率高。见图 3、图 4。

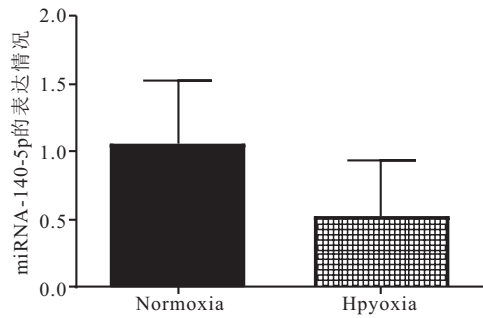


图 1 miRNA-140-5p 在 MDA-MB-231 低氧环境下表达减弱

Figure 1 The expression of miRNA-140-5p was attenuated in the hypoxia environment of MDA-MB-231

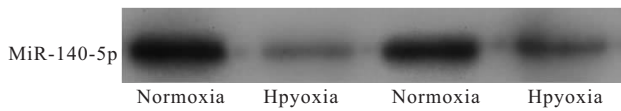


图 2 WB 实验显示 miRNA-140-5p 在 MDA-MB-231 低氧环境下表达减弱

Figure 2 WB experiments showed that miRNA-140-5p was down-regulated under hypoxia in MDA-MB-231

2.3 miRNA-140-5p mimics 在 MDA-MB-231 细胞低氧状态下对其迁移侵袭水平的影响 为进一步明确 miR-140-5p 对细胞 MDA-MB-231 低氧状态下迁移及侵袭性的调节作用,本研究将细胞分为常氧组、低氧组、低氧+Mock 组及低氧+miRNA-140-5p mimics 组进行干预,通过Transwell 迁移及侵袭实验检测细胞迁移及侵袭能力变化。结果表明 miRNA-140-5p

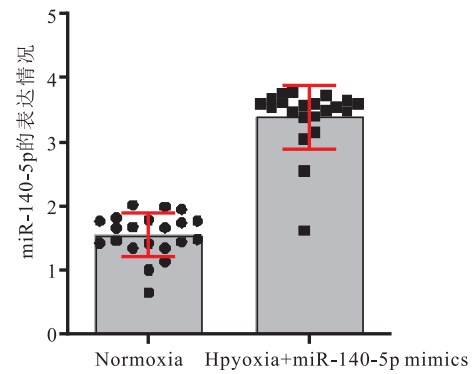


图 3 转染 miR-140-5p mimics 后 miR-140-5p 在 MDA-MB-231 低氧环境下表达增强

Figure 3 Expression of Mir-140-5p was enhanced in MDA-MB-231 under hypoxia after transfection of miR-140-5p mimics

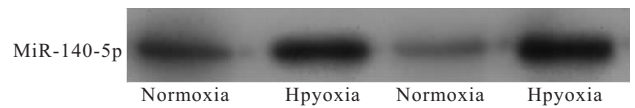


图 4 WB 实验显示转染 miR-140-5p mimics 后 miR-140-5p 在 MDA-MB-231 低氧环境下表达增强

Figure 4 WB experiments showed that the expression of miR-140-5p was enhanced under hypoxia of MDA-MB-231 after transfection of miR-140-5p mimics

在 MDA-MB-231 低氧状态下迁移及侵袭能力明显升高,而在 miRNA-140-5p 过表达后这种情况则被逆转 ( $P < 0.05$ ),见图 5。

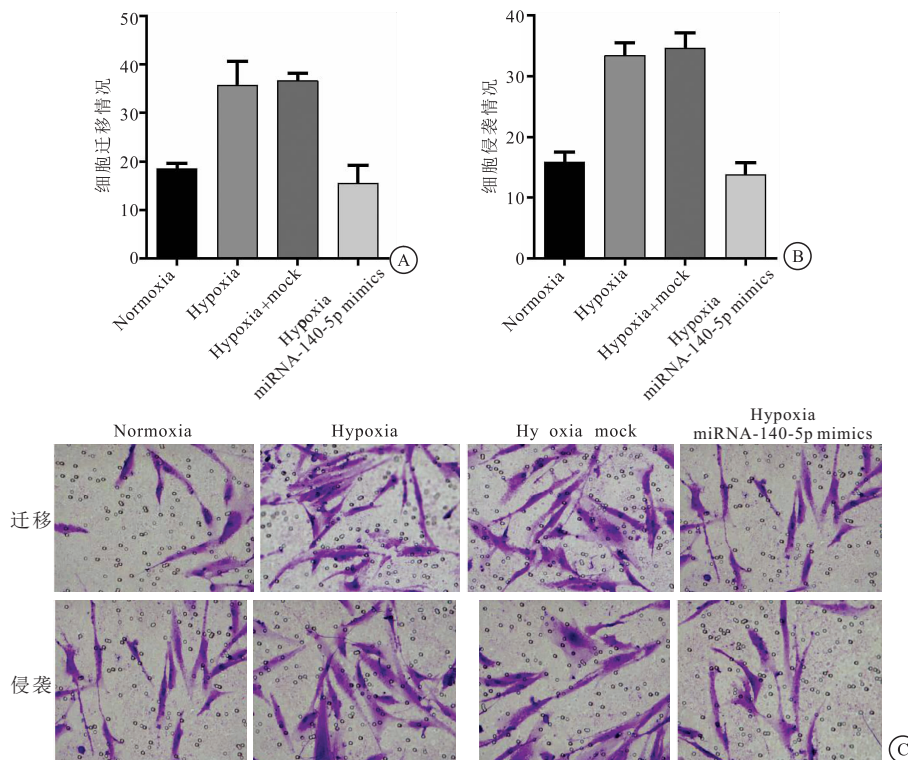


图 5 miRNA-140-5p mimics 在 MDA-MB-231 细胞低氧状态下对其迁移侵袭的水平的影响

Figure 5 Effect of miRNA-140-5p mimics on the level of migration invasion of MDA-MB-231 cells under hypoxia

2.4 miRNA-140-5p mimics 在 MDA-MB-231 细胞低氧状态下对其增殖水平的影响 为进一步明确 miRNA-140-5p mimics 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖活性的调节作用,本研究通过 CCK-8 检测各组细胞增殖活性水平变化。结果表明 miRNA-140-5p 在 MDA-MB-231 细胞低氧状态下增殖能力明显增强, miRNA-140-5p 在过表达后能逆转这种情况 ( $P < 0.05$ )。见图 6。

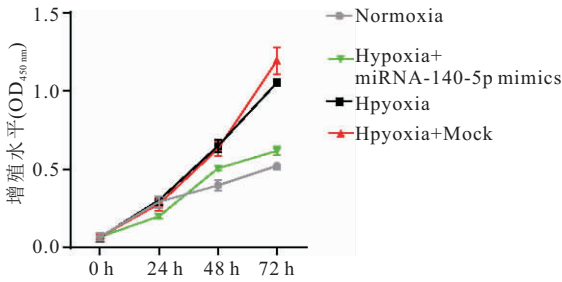


图 6 miRNA-140-5p mimics 在 MDA-MB-231 细胞低氧状态下对其增殖水平的影响  
Figure 6 Effect of miRNA-140-5p mimics on the level of proliferation of MDA-MB-231 cells under hypoxia

2.5 miRNA-140-5p 过表达对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(NADPH oxidase4, NOX4) 的影响 为了探索 miRNA-140-5p 在低氧状态下对乳腺癌形成的机制研究,实验进一步在 MDA-MB-231 检测 NOX4 相关蛋白。WB 结果显示 NOX4 表达水平在乳腺癌 MDA-MB-231 低氧状态下与常氧状态下相比显著升高,在 miRNA-140-5p 过表达处理后,MDA-MB-231 细胞中 NOX4 的表达又出现明显下降 ( $P < 0.05$ )。见图 7。

2.6 miRNA-140-5p 与 NOX4 在乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中表达的相关性 为了明确 miR-140 与 NOX4 在乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的表达相关性。本研究分析了两者的相关性,结果如上图所示,miR-140-5p 在细胞中的表达与 NOX4 的表达水平呈负相关性,相关系数为 0.703,见图 8。

### 3 讨论

乳腺癌患者如果发现不及时,会导致复发和转移,预后较差,早发现早诊断早治疗仍是改善预后的积极手段<sup>[6]</sup>。虽然乳腺癌的治疗手段多样,患者通过药物治疗后有较好的 pCR 以及 DFS,但仍有部分患者过早出现对药物耐药<sup>[7-8]</sup>,因此进一步探索新的治疗手段或药物,特别是对乳腺癌致病机制的研究仍是目前的研究热点。

自从 20 世纪 90 年代初首次发现 miRNA 以来,其已成为基础和转化生物医学研究的一个领域,并已经被确定在癌症的发生和进展中发挥着越来越重要

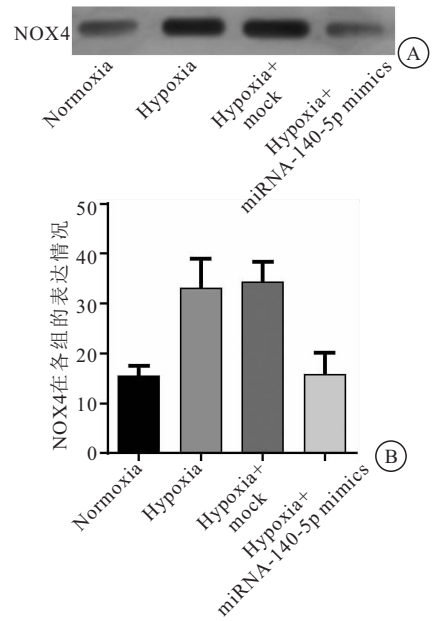


图 7 miRNA-140-5p 过表达对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 NOX4 的影响  
Figure 7 Effect of miRNA-140-5p overexpression on NOX4 in breast cancer MDA-MB-231 cells

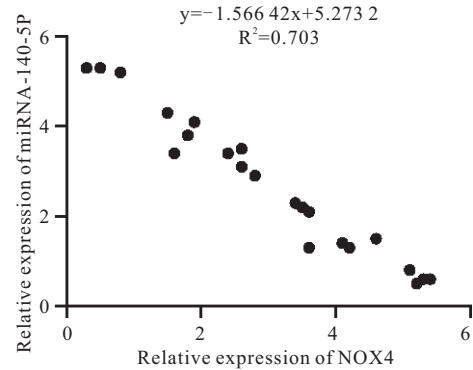


图 8 miRNA-140-5p 与 NOX4 在乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中表达的相关性  
Figure 8 Correlation between miRNA-140-5p and NOX4 expression in breast cancer cell MDA-MB-231

的作用<sup>[9-10]</sup>,miRNA 主要通过靶向 mRNA 影响基因表达水平。现在已知 MicroRNA (miRNA) 可调节多种生理和病理状况,包括缺氧和氧化应激。由于 miRNA 可以协调细胞氧化还原稳态,它们被认为是调节癌症的核心参与者<sup>[11]</sup>。因此,miRNA 的相对水平在致癌和其他疾病中具有重要作用。

目前 miRNA-140-5p 已经被证实多种实体瘤细胞中存在表达,包括乳腺癌、胃癌、肺癌、多发性骨髓瘤、视网膜母细胞瘤、喉鳞状细胞癌 (LSCC) 和肾母细胞瘤<sup>[12-19]</sup>,并且显示出 miR-140-5p 的表达降低,但在细胞低氧状态下,miRNA-140-5p 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 功能的影响目前鲜有研究。本研究中

发现,miRNA-140-5p 在细胞 MDA-MB-231 低氧状态下的表达低于在常氧状态下的表达,而在 miR-140-5p 过表达之后,这一情况则被逆转。

缺氧是肿瘤微环境不可或缺的组成部分。它驱动基因表达模式的变化,肿瘤低氧微环境影响包括血管生成、能量代谢、肿瘤迁移在内的多种生物学行为<sup>[20]</sup>。肿瘤细胞在低氧微环境中的代谢重编程,其与脂质代谢的改变及肿瘤细胞的迁移有密切联系,在治疗耐药性和癌症进展中起着关键作用<sup>[21]</sup>,而 MDA-MB-231 细胞来自患有转移性乳腺癌的 51 岁女性患者的胸水,在裸鼠和 ALS 处理的 BALB/c 小鼠中,MDA-MB-231 细胞能形成低分化腺癌(Ⅲ级),是一种合适的转染宿主。本研究发现 miRNA-140-5p 在 MDA-MB-231 细胞低氧状态下迁移、侵袭能及增殖能力明显增强,miRNA-140-5p 在过表达后能逆转这种情况( $P < 0.05$ ),表明 miRNA-140-5p 可能参与了低氧状态下肿瘤细胞功能的变化,而且 miRNA-140-5p 可能对肿瘤的发展具有一定的抑制作用。研究表明低氧能够通过 HIF1 $\alpha$ /SREBP-1 途径上调肺腺癌 A549 细胞的 ACC1 表达进而促进肺腺癌 A549 细胞迁移,并且这种促进作用与脂肪酸的合成相关<sup>[22]</sup>;同时发现低氧诱导因子(HIF)可以通过对铁代谢的影响从而影响肿瘤细胞的迁移侵袭和增殖<sup>[23]</sup>;还有研究发现低氧条件可使肿瘤细胞内多种基因的表达发生改变,通过调节 EMT、糖异生及脂肪酸合成的酶来影响肝癌 Hep3B 的增殖和迁移<sup>[24]</sup>,这些研究均证实低氧环境对肿瘤细胞功能的影响,但 miRNA-140-5p 如何在低氧环境下影响 MDA-MB-231 细胞功能变化的需要进一步探索。

为了进一步探索 miRNA-140-5p 在低氧环境下对细胞 MDA-MB-231 功能影响以及进一步验证其对肿瘤的抑制性,实验进一步检测细胞 MDA-MB-231 中的 NOX4。由细胞内肿瘤细胞活性氧 ROS 产生的 NOX4 与癌症的发生发展密切相关,抑制 NOX4 活性能够抑制肿瘤的生长并促进癌细胞的死亡<sup>[25]</sup>。此外,研究表明 NOX4 依赖 ROS 产生诱导肿瘤细胞的上皮间质转化(Epithelial-Mesenchymal transition, EMT)发生,ROS 已被证实与肿瘤的增殖和侵袭相关,其产生重要来源是 NOX 蛋白和线粒体<sup>[26]</sup>;在一项异种移植非小细胞肺癌小鼠研究中,NOX4 在 A549 肿瘤细胞中的过表达促进了肿瘤的生长<sup>[27]</sup>。而清除 ROS 或抑制 NOX4 活性均可抑制肿瘤生长,并同时减少了巨噬细胞浸润和 M2 样巨噬细胞百分率。这些研究都表明 NOX4 在低氧环境下的变化有导致恶性肿瘤细胞发生发展的可能。本研究发现与常氧状态下相比,

NOX4 在 MDA-MB-231 低氧状态下的表达水平受到显著的上调;在 miRNA-140-5p 过表达处理后,MDA-MB-231 中 NOX4 的表达又出现明显下降。与 miRNA-140-5p 在 MDA-MB-231 中相比,显 miRNA-140-5p 与 NOX4 表达水平呈负相关。NOX4 的这一变化可能是 miRNA-140-5p 影响的结果,在低氧环境下 miRNA-140-5p 表达的下降可能导致 NOX4 表达的上调,从而诱发细胞的 EMT 发生或者是激活了 NOX4 介导的肿瘤发生的其他途径。提示 miRNA-140-5p 影响了低氧环境下 MDA-MB-231 中 NOX4 的表达,从而在低氧环境中诱发恶性肿瘤细胞发生发展,也证实了低氧可能是导致肿瘤发生的因素之一,同时进一步证实了 miRNA-140-5p 有一定的肿瘤抑制性,其机制可能是通过抑制 NOX4 而减少肿瘤细胞 EMT 发生,具体机制需进一步实验证实。

#### 4 结论

miRNA-140-5p 在乳腺癌细胞 MDA-MB-231 缺氧状态中的表达减低,在转染 Mimic 之后表达升高,并且对低氧状态下 MDA-MB-231 的迁移、侵袭、增殖功能产生了影响,表明细胞低氧状态下 miRNA-140-5p 对 MDA-MB-231 细胞功能的影响可能导致了乳腺癌发生发展,并且这一机制可能是对 MDA-MB-231 中的 NOX4 诱导变化而形成的。同时也证实了 miRNA-140-5p 对肿瘤细胞有一定的抑制性。因此 miRNA-140-5p 水平恢复可能成为一种抗乳腺癌的治疗方法。

#### 【参考文献】

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [2] LIU Z, HE F, OUYANG S R, *et al.* MiR-140-5p could suppress tumor proliferation and progression by targeting TGFBR1/SMAD2/3 and IGF-1R/AKT signaling pathways in Wilms' tumor[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 405.
- [3] FANG Z, YIN S, SUN R C, *et al.* MiR-140-5p suppresses the proliferation, migration and invasion of gastric cancer by regulating YES1[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 139.
- [4] FLAMINI V, JIANG W, CUI Y X. Therapeutic role of miR-140-5p for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Anti-cancer Res, 2017, 37(8): 4319-4327.
- [5] INGELMO-TORRES M, LOZANO J J, IZQUIERDO L, *et al.* Urinary cell microRNA-based prognostic classifier for non-muscle invasive bladder cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(11): 18238-18247.
- [6] TRAYES K P, COKENAKES S E H. Breast cancer treatment [J]. Am Fam Physician, 2021, 104(2): 171-178.
- [7] BURKI T K. Responses to carboplatin in BRCA1/2-mutated breast cancer[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(7): e337.

- [8] FERREIRA A R, METZGER-FILHO O, SARMENTO R M B, *et al.* Neoadjuvant treatment of stage II B/III triple negative breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP regimen): a single arm, single center phase II study (GBECAM 2008/02)[J]. *Front Oncol*, 2018, 7: 329.
- [9] YANG F M, NING Z Q, MA L, *et al.* Exosomal miRNAs and miRNA dysregulation in cancer-associated fibroblasts[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 148.
- [10] 于嘉伟, 周艳, 马利林, 等. miRNA-101 在胃癌组织和细胞中的表达及对胃癌生物学行为的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(12): 1589-1592.
- [11] RUPAIMOOLE R, WU S Y, PRADEEP S, *et al.* Hypoxia-mediated downregulation of miRNA biogenesis promotes tumour progression[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5202.
- [12] YU B F, YOU W, CHEN G, *et al.* MiR-140-5p inhibits cell proliferation and metastasis by regulating MUC1 via BCL2A1/MAPK pathway in triple negative breast cancer[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(20): 2641-2650.
- [13] WU D W, ZHANG J, LU Y, *et al.* MiR-140-5p inhibits the proliferation and enhances the efficacy of doxorubicin to breast cancer stem cells by targeting Wnt1[J]. *Cancer Gene Ther*, 2019, 26: 74-82.
- [14] CHA Y L, HE Y, OUYANG K B, *et al.* MicroRNA-140-5p suppresses cell proliferation and invasion in gastric cancer by targeting WNT1 in the WNT/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6369-6376.
- [15] ZHUO E Q, CAI C Q, LIU W Z, *et al.* Downregulated microRNA-140-5p expression regulates apoptosis, migration and invasion of lung cancer cells by targeting zinc finger protein 800[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(6): 390.
- [16] LIU M, LIU H, ZHOU J, *et al.* MiR-140-5p inhibits the proliferation of multiple myeloma cells by targeting VEGFA[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 53.
- [17] MIAO X L, WANG Z, CHEN B Y, *et al.* MiR-140-5p suppresses retinoblastoma cell proliferation, migration, and invasion by targeting CEMIP and CADM3[J]. *Cell Mol Biol*, 2018, 64(6): 42-47.
- [18] WANG Y, HUANG Q L, LI F P. MiR-140-5p targeted FGF9 and inhibited the cell growth of laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(2): 83-89.
- [19] LI H Q, WANG X H. Expression of miR-140-5p and miR-370 in nephroblastoma and its effect on cell proliferation[J]. *J BUON*, 2020, 25(4): 2105-2109.
- [20] JUNTILA M R, DE SAUVAGE F J. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response[J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 346-354.
- [21] SHEN G M, LI X B, JIA Y F, *et al.* Hypoxia-regulated microRNAs in human cancer[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(3): 336-341.
- [22] CHOUDHRY H, HARRIS A L. Advances in hypoxia-inducible factor biology[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2): 281-298.
- [23] MENNERICH D, KUBAICHUK K, KIETZMANN T. DUBs, hypoxia, and cancer [J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(10): 632-653.
- [24] PENG X F, GAO H, XU R, *et al.* The interplay between HIF-1 $\alpha$  and noncoding RNAs in cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 27.
- [25] KONATÉ M M, ANTONY S, DOROSHOW J H. Inhibiting the activity of NADPH oxidase in cancer[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33(6): 435-454.
- [26] FAN C C, TSAI S T, LIN C Y, *et al.* EFHD2 contributes to non-small cell lung cancer cisplatin resistance by the activation of NOX4-ROS-ABCC1 axis[J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101571.
- [27] ZHANG J H, LI H C, WU Q P, *et al.* Tumoral NOX4 recruits M2 tumor-associated macrophages via ROS/PI3K signaling-dependent various cytokine production to promote NSCLC growth[J]. *Redox Biol*, 2019, 22: 101116.

(收稿日期:2024-04-22; 修回日期:2024-05-07; 编辑:张翰林)