

## miR-429 靶向调控 SOX2 抑制人卵巢癌细胞增殖与促进凋亡

杨慧芝, 谭志琴, 万兰, 文玉华, 林燕蕊, 余晓珊

南部战区空军医院妇产科, 广东 广州 510000

**【摘要】** 目的 探讨 miR-429 是否通过靶向调控 SOX2 抑制人卵巢癌细胞增殖与促进凋亡, 进一步揭示 miR-429 在卵巢癌中的抑瘤机制。方法 收集在南部战区空军医院 2015 年 12 月至 2017 年 11 月经手术切除的卵巢癌组织 58 例(相应癌旁正常卵巢组织 58 例)。将 miR-429 mimics 转染于卵巢癌 SKOV3 细胞, 以 scramble 为阴性对照, 采用免疫印迹试验检测两组细胞 SOX2 蛋白的表达。将 miR-429 mimics、si-SOX2 分别转染于 SKOV3 细胞中, 以 scramble 为 miR-429 mimics 的阴性对照, si-control 为 si-SOX2 的阴性对照。采用 MTT 和凋亡实验检测 miR-429 mimics 与 si-SOX2 对人卵巢癌细胞增殖与凋亡的影响。结果 qRT-PCR 检测结果显示, miR-429 在卵巢癌组织的表达水平为  $0.577 \pm 0.088$ , 明显低于正常卵巢组织的  $1.335 \pm 0.218$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); miR-429 在卵巢癌细胞中的表达水平为  $0.578 \pm 0.094$ , 明显低于正常卵巢上皮细胞的  $1.409 \pm 0.230$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 免疫印迹试验结果显示, miR-429 mimics 组 SOX2 蛋白的表达水平为  $0.417 \pm 0.030$ , 明显低于 scramble 组的  $0.782 \pm 0.046$ , 差异有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ ); MTT 结果显示, miR-429 mimics 组和 si-SOX2 组细胞的 OD 值分别为  $0.474 \pm 0.051$ 、 $0.458 \pm 0.042$ , 分别与各自对照组的  $0.778 \pm 0.051$ 、 $0.734 \pm 0.049$  比较明显减少, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 凋亡实验结果显示, miR-429 mimics 组和 si-SOX2 组细胞凋亡率分别为  $(10.49 \pm 0.68)\%$ 、 $(10.62 \pm 0.88)\%$ , 分别与各自对照组的  $(6.78 \pm 0.57)\%$ 、 $(6.61 \pm 0.64)\%$  比较明显增加, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 miR-429 可能通过靶向调控 SOX2 抑制人卵巢癌细胞增殖与促进凋亡。

**【关键词】** miR-429; 卵巢癌; SOX2; 增殖; 凋亡

**【中图分类号】** R737.31 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)10-1234-04

**miR-429 inhibits proliferation and promote apoptosis of human ovarian cancer cells by targeting SOX2.** YANG Hui-zhi, TAN Zhi-qin, WAN Lan, WEN Yu-hua, LIN Yan-rui, YU Xiao-shan. Department of Gynaecology and Obstetrics, Air Force Hospital of the Southern Theater Command of the Chinese People's Liberation Army, Guangzhou 510000, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate whether miR-429 suppresses cell proliferation and promotes apoptosis of human ovarian cancer cells by targeting SOX2, thus to reveal the anti-tumor mechanism of miR-429 in ovarian cancer. **Methods** From December 2015 to November 2017, 58 cases of ovarian cancer tissue and 58 cases of paracancerous normal ovarian tissue were collected in Air Force Hospital of the Southern Theater Command of the Chinese People's Liberation Army. miR-429 mimics was transfected into ovarian cancer SKOV3 cells, and scramble was used as a negative control. The expression of SOX2 protein was detected by Western blot. miR-429 mimics and si-SOX2 were transfected into SKOV3 cells, respectively, and scramble was used as the negative control of mi-429 mimics and si-control was used as the negative control of si-SOX2. The effects of miR-429 mimics and si-SOX2 on proliferation and apoptosis of human ovarian cancer cells were detected by MTT and apoptosis assays. **Results** qRT-PCR showed that the expression of miR-429 in ovarian cancer tissues was  $0.577 \pm 0.088$ , significantly lower than  $1.335 \pm 0.218$  in normal ovarian tissues ( $P < 0.05$ ). The expression level of miR-429 in ovarian cancer cells was  $0.578 \pm 0.094$ , significantly lower than  $1.409 \pm 0.230$  in normal ovarian epithelial cells ( $P < 0.05$ ). Western blot showed that the expression level of SOX2 protein in miR-429 mimics transfected group was  $0.417 \pm 0.030$ , significantly lower than  $0.782 \pm 0.046$  in its control group ( $P < 0.01$ ). MTT results showed that the OD values of cells transfected with miR-429 mimics and si-SOX2 group were  $0.474 \pm 0.051$ ,  $0.458 \pm 0.042$ , significantly lower than  $0.778 \pm 0.051$ ,  $0.734 \pm 0.049$  in their control group ( $P < 0.05$ ). Apoptosis assays results showed that the apoptotic rate of cells transfected with miR-429 mimics and si-SOX2 group were  $(10.49 \pm 0.68)\%$ ,  $(10.62 \pm 0.88)\%$ , significantly higher than  $(6.78 \pm 0.57)\%$ ,  $(6.61 \pm 0.64)\%$  in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** miR-429 may inhibit the proliferation and promote apoptosis of human ovarian cancer cells by targeting SOX2.

**【Key words】** miR-429; Ovarian cancer; SOX2; Proliferation; Apoptosis

上皮性卵巢癌(EOC)是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,在女性癌症发病率中居第七位<sup>[1]</sup>。因为大多 EOC 患者缺乏早期特异性症状,约 70% 的 EOC 患者在晚期才被诊断。因此,为临床上的治疗带来了

巨大的挑战,单独手术切除难以达到治愈的目的。尽管最初卵巢癌患者对化疗具有较好的化学反应性,但大部分患者在5年内出现化疗耐药与复发<sup>[2]</sup>。

MicroRNA (miRNA)是具有18~25个核苷酸的非编码小RNA分子,可通过与其靶基因mRNA的3'-非翻译区(3'-UTR)结合来调节mRNA翻译。功能分析显示miRNA的表达上调或下调影响细胞的增殖、分化、凋亡以及肿瘤的发生和转移<sup>[3]</sup>。miRNA和肿瘤相关蛋白之间的相互作用可能促进或抑制肿瘤的生物功能<sup>[4]</sup>。miR-429是miR-200家族的重要成员。miR-200家族在肿瘤细胞的生长、发育和凋亡中起重要作用<sup>[5-6]</sup>。miR-429的编码基因位于人类1p36.33染色体上,与某些肿瘤发生有关<sup>[7]</sup>。在大多数肿瘤中,miR-429充当肿瘤抑制基因,如miR-429在肾细胞癌、食道癌、胃癌以及乳腺癌等组织中表达下调,且外源高表达miR-429通过靶向*Onecut2*、*bcl-2*、*SP-1*基因能抑制肿瘤细胞的增殖、迁移与侵袭<sup>[8-11]</sup>。然而,miR-429在卵巢癌中的表达及生物学功能尚未完全清楚。本研究初步探讨了miR-429在卵巢癌中的表达与对卵巢癌细胞增殖、凋亡的影响及其相关机制。

## 1 材料与方法

1.1 实验材料 人卵巢癌细胞株SKOV3细胞以及人正常卵巢上皮细胞株IOSE80细胞购于中国科学院细胞库,RNeasy Mini Kit、Reverse Transcription Kit与SYBR Green染料均购于Qiagen公司;RNA抽提试剂盒,miR-429 mimics、scramble、si-SOX2、si-control、Lipofectamine 2000均购于美国Invitrogen公司,四唑盐(MTT)购于美国Sigma公司。

1.2 组织标本 收集在南部战区空军医院2015年12月至2017年11月经手术切除的卵巢癌组织58例(相应癌旁正常卵巢组织58例)。58例卵巢癌患者的年龄36~64岁,中位年龄53.6岁,≤50岁者20例,>50岁者38例;FIGO分期为I期者18例,II期者26例,III期者14例;病理分级为G<sub>1</sub>期者16例,G<sub>2</sub>期者24例,G<sub>3</sub>期者18例;有淋巴结转移者36例,无淋巴结转移者22例;组织学类型为浆液性癌者35例,其他类型者23例。本研究获南部战区空军医院卫生委员会伦理委员会批准收集和使用标本组织。

1.3 qRT-PCR检测SOX2的表达 用RNA抽提试剂盒抽提SKOV3细胞与IOSE80细胞中的总RNA,用Trizol法抽提卵巢癌与正常卵巢组织标本中总RNA,均再经逆转录试剂盒合成cDNA存于-70℃。PCR扩增反应体系包括2×QuantiTect SYBR Green PCR Master Mix 10 μL,10×miScript Universal Primer 2 μL,10X miScript Primer Assay 2 μL,Template cDNA 1 μg,RNase-free water加至20 μL。循环体系为:Cycle 1,37℃ 15 min,3个循环;Cycle 2,94℃ 5 s,55℃ 5 s,

70℃ 5 s,40个循环;Cycle 3,4℃ 5 s;在CFX96实时荧光PCR系统上检测。以β-actin为内参,所测定的miR-429的相对表达量采用2<sup>-ΔΔCT</sup>法分析。

1.4 免疫印迹试验 培养卵巢癌SKOV3细胞,将miR-429 mimics、scramble分别转染于SKOV3细胞中,细胞分为miR-429 mimics组与scramble组。转染后细胞继续培养48 h后收获细胞。提取两组细胞总蛋白,用BCA法测定细胞的蛋白浓度,每组取等量样本进行SDS-PAGE凝胶电泳,电泳后转膜,封闭1 h,加入SOX2抗体或β-actin抗体,4℃过夜,TBST洗膜,加二抗孵育1 h,洗膜,ECL发光,X片曝光、显影、定影,扫描图片,并计算结果。

1.5 MTT实验 培养卵巢癌SKOV3细胞,将miR-429 mimics、scramble、si-SOX2以及si-control分别转染于SKOV3细胞中。细胞分为miR-429 mimics、scramble、si-SOX2以及si-control组,其中scramble组为miR-429 mimics组的对照组,si-control组为si-SOX2组的对照组。分别取上述四组SKOV3细胞接种于96孔板中,每组设5个复孔,培养至临近饱和,加灭菌MTT液(5 mg/mL) 20 μL/孔,孵育4 h后取出,加二甲基亚砷(DMSO) 150 μL/孔,低速振荡10 min,选择570 nm波长在酶标仪上测定各孔吸光值,实验重复3次。

1.6 Annexin V-FITC/PI染色法 细胞分组同MTT实验,收集各组培养至80%密度左右的细胞,取约1×10<sup>6</sup>个细胞,加入300 μL的1×binding buffer重悬细胞,再加5 μL Annexin V-FITC轻轻混匀,室温避光孵育15 min后,加入1 μL碘化丙啶(PI)混匀,再补加200 μL的1×binding buffer后上机,流式细胞仪检测。

1.7 统计学方法 应用SPSS16.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用t检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 卵巢癌组织和癌旁正常卵巢组织中miR-429表达水平比较 qRT-PCR检测结果显示,miR-429在卵巢癌组织中的表达水平为0.577±0.088,明显低于癌旁正常卵巢组织的1.335±0.218,差异有统计学意义(P<0.05),见图1。

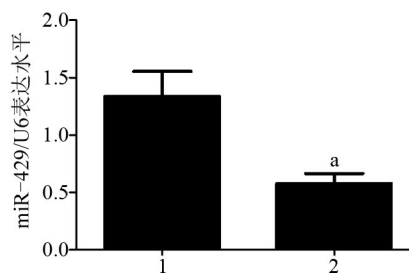


图1 qRT-PCR检测miR-429在卵巢癌组织与癌旁正常卵巢组织中的表达  
注:1,癌旁正常卵巢组织;2,卵巢癌组织;与癌旁正常卵巢组织相比,<sup>a</sup>P<0.05。

2.2 卵巢癌细胞与正常卵巢上皮细胞中 miR-429 表达水平比较 qRT-PCR 检测结果显示, miR-429 在卵巢癌 SKOV3 细胞中的表达水平为  $0.578 \pm 0.094$ , 明显低于正常卵巢上皮细胞株 IOSE80 细胞的  $1.409 \pm 0.230$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 2。

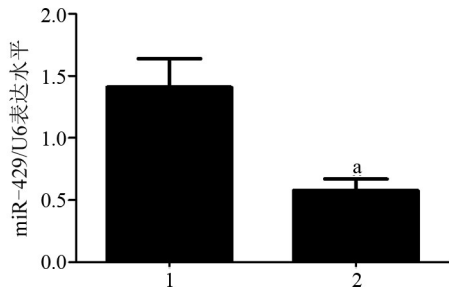


图 2 qRT-PCR 检测 miR-429 在卵巢癌 SKOV3 细胞与正常卵巢上皮细胞株 IOSE80 细胞中的表达  
注: 1, IOSE80 细胞; 2, SKOV3 细胞; 与正常卵巢上皮细胞株 IOSE80 相比,  $P < 0.05$ 。

2.3 miR-429 对 SOX2 蛋白表达的影响 研究表明 SOX2 是 miR-429 直接调控的靶基因<sup>[12]</sup>。为明确在卵巢癌细胞中 miR-429 对 SOX2 调控的影响, 采用免疫印迹试验检测, 结果显示, miR-429 mimics 组 SOX2 蛋白表达值为  $0.417 \pm 0.030$ , 明显低于 scramble 组的  $0.782 \pm 0.046$ , 差异有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见图 3。提示在卵巢癌 SKOV3 细胞中 miR-429 能下调 SOX2 蛋白的表达。

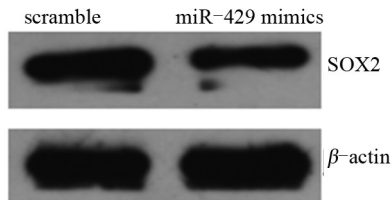


图 3 免疫印迹试验检测 miR-429 mimics 对 SOX2 蛋白表达的影响

2.4 miR-429 对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖的影响 MTT 结果显示, 在 SKOV3 细胞中, 转染 miR-429 mimics 组和 si-SOX2 组卵巢癌 SKOV3 细胞的 OD 值分别为  $0.474 \pm 0.051$ 、 $0.458 \pm 0.042$ , 明显低于各自对照组的  $0.778 \pm 0.051$ 、 $0.734 \pm 0.049$ , 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 4。提示外源高表达 miR-429 或沉默 SOX2 表达能抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖。

2.5 miR-429 对卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡的影响 凋亡实验结果显示, 在 SKOV3 细胞中, 转染 miR-429 mimics 组和 si-SOX2 组卵巢癌 SKOV3 细胞的凋亡率分别为  $(10.49 \pm 0.68)\%$ 、 $(10.62 \pm 0.88)\%$ , 明显高于各自对照组的  $(6.78 \pm 0.57)\%$ 、 $(6.61 \pm 0.64)\%$ , 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 5。提示外源高表达 miR-429 或沉默 SOX2 表达能诱导卵巢癌 SKOV3 细胞发生凋亡。

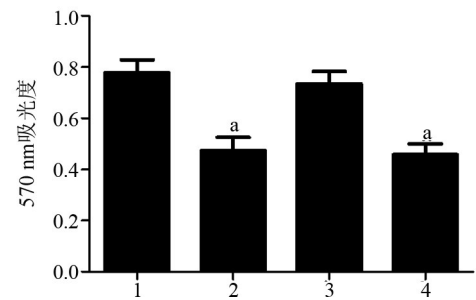


图 4 MTT 法检测 miR-429 mimics 与 si-SOX2 对 SKOV3 细胞增殖能力的影响  
注: 1, scramble; 2, miR-429 mimics; 3, si-control; 4, si-SOX2; 与各自对照组相比,  $P < 0.05$ 。

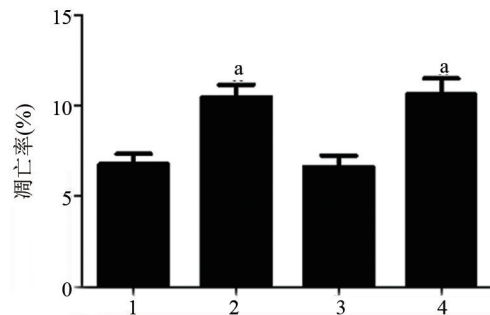
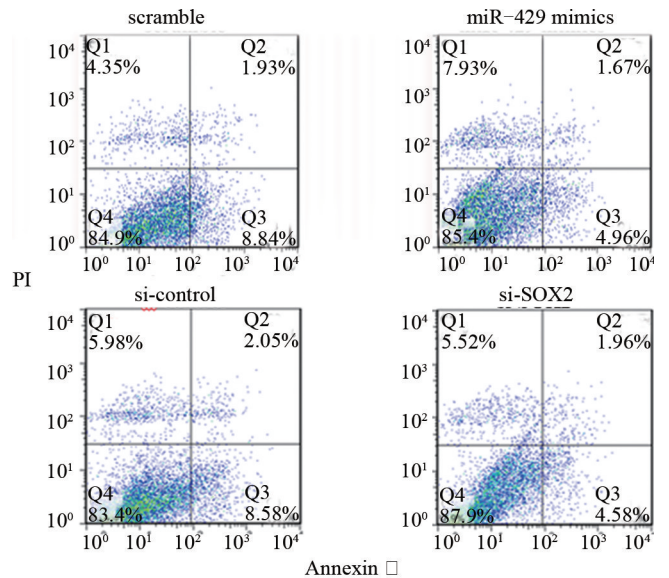


图 5 凋亡实验检测 miR-429 mimics 与 si-SOX2 对 SKOV3 细胞凋亡率的影响  
注: 1, scramble; 2, miR-429 mimics; 3, si-control; 4, si-SOX2; 与各自对照组相比,  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

miRNA 作为一类非编码单链 RNA, 其通过诱导转录物降解、翻译抑制和基因沉默来抑制靶基因的表达。目前的研究已经在多种人类恶性肿瘤中发现 miRNA 表达失调, 并且越来越多的证据表明 miRNA 在肿瘤生长、细胞凋亡和侵袭中起关键作用。研究表明 miR-429 参与肿瘤发生与进展, 并且 miR-429 的表达失调发生在多种类型的肿瘤中。然而, 关于 miR-429 在不同癌症中的作用已经获得了相互矛盾的证据。如在子宫内膜癌中, miR-429 表达上调, 并通过

调控 PTEN 发挥致癌作用<sup>[13]</sup>。在人前列腺癌细胞中, miR-429 通过调控 p27Kip1 促进肿瘤细胞增殖<sup>[14]</sup>。XIAO 等<sup>[15]</sup>研究也报道了 miR-429 通过靶向 DLC-1 促进非小细胞肺癌细胞的增殖,进一步支持了 miR-429 作为致癌基因的作用。相反, miR-429 在某些类型癌症中作为抑癌基因的作用也得到了证实。SONG 等<sup>[16]</sup>报道 miR-429 在胰腺导管腺癌组织和细胞中表达下调,过表达 miR-429 可通过靶向 TANK 结合激酶 1 抑制胰腺导管腺癌细胞生长。YE 等<sup>[11]</sup>研究显示 miR-429 通过靶向锌指 E-box 结合同源框 1 和 Crk 抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭。体外研究还证实 miR-429 能抑制胃癌细胞<sup>[17]</sup>、胶质母细胞瘤细胞<sup>[12]</sup>、宫颈癌细胞<sup>[18]</sup>和膀胱癌细胞<sup>[19]</sup>的生长、迁移、侵袭。所有这些研究都表明, miR-429 是作为致癌基因或是作为抑癌基因发挥作用主要可能取决于 miR-429 调控的关键靶基因。因此, miR-429 具有细胞特异性的特点。本研究通过采用 qRT-PCR 技术检测发现, miR-429 在卵巢癌组织与细胞中表达明显下调。通过 MTT、凋亡实验研究发现,外源过表达 miR-429 能明显抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖,并诱导细胞发生凋亡。表明 miR-429 在卵巢癌中发挥抑癌基因样作用。

SOX2 是一个关键的转录因子,在维持干细胞多能性方面起着重要作用。作为一种重要的癌症干细胞标志物,越来越多的研究也表明 SOX2 与癌症密切相关。SOX2 参与肿瘤的细胞增殖、分化、侵袭、转移、耐药、复发等过程<sup>[20-21]</sup>。研究显示,在癌症中 SOX2 的表达往往增高,SOX2 表达增高与口腔鳞状细胞癌、肝细胞癌、结肠直肠癌以及胶质母细胞瘤的肿瘤进展密切相关<sup>[12,22-24]</sup>。相关研究显示,SOX2 是 miR-429 直接调控的靶基因,miR-429 通过靶向 SOX2 抑制胶质瘤细胞的增殖与转移<sup>[12]</sup>。本次研究也证实在卵巢癌细胞中过表达 miR-429 能下调 SOX2 蛋白表达,且在卵巢癌细胞中沉默 SOX2 后,亦能明显抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖,并诱导细胞发生凋亡。

综上所述,miR-429 在卵巢癌中表达下调,并且通过靶向 SOX2 抑制卵巢癌细胞的增殖与促进凋亡,表明 miR-429 可作为一个潜在的治疗靶点用于卵巢癌的治疗。继续深入 miR-429 在卵巢癌中的分子研究,可为卵巢癌的防治提供重要的实验依据。

#### 参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] FOSTER R, BUCKANOVICH RJ, Rueda BR. Ovarian cancer stem cells: working towards the root of stemness [J]. Cancer Letters, 2013, 338(1): 147-157.
- [3] BAO B, WANG Z, ALI S, et al. Metformin inhibits cell proliferation, migration and invasion by attenuating CSC function mediated by deregulating miRNAs in pancreatic cancer cells [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2012, 5(3): 355-364.
- [4] GREGORY RI, SHIEKHATTAR R. MicroRNA biogenesis and cancer [J]. Cancer Res, 2005, 65(9): 3509-3512.
- [5] KOPPAL M, LEE ES, HU G, et al. The miR-200 family inhibits epithelial mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2 [J]. J Biol Chem, 2008, 283(22): 14910-14914.
- [6] ADAM L, ZHONG M, CHOI W, et al. miR-200 expression regulates epithelial to mesenchymal transition in bladder cancer cells and reverses resistance to epidermal growth factor receptor therapy [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(16): 5060-5072.
- [7] UHLMANN S, ZHANG JD, SCHWAGER A, et al. miR 200bc/429 cluster targets PLCgamma1 and differentially regulates proliferation and EGF driven invasion than miR 200a/141 in breast cancer [J]. Oncogene, 2010, 29(30): 4297-4306.
- [8] CHENG T, WANG L, LI Y, et al. Differential microRNA expression in renal cell carcinoma [J]. Oncol Lett, 2013, 6(3): 769-776.
- [9] WANG Y, LI M, ZANG W, et al. MiR 429 up regulation induces apoptosis and suppresses invasion by targeting Bcl 2 and SP 1 in esophageal carcinoma [J]. Cell Oncol (Dordr), 2013, 36(5): 385-394.
- [10] LIU D, XIA P, DIAO D, et al. MiRNA 429 suppresses the growth of gastric cancer cells *in vitro* [J]. J Biomed Res, 2012, 26(5): 389-393.
- [11] YE ZB, MA G, ZHAO YH, et al. miR-429 inhibits migration and invasion of breast cancer cells *in vitro* [J]. Int J Oncol, 2015, 46(2): 531-538.
- [12] DONG H, HAO X, CUI B, et al. MiR-429 suppresses glioblastoma multiforme by targeting SOX2 [J]. Cell Biochem Funct, 2017, 35(5): 260-268.
- [13] YONEYAMA K, ISHIBASHI O, KAWASE R, et al. miR-200a, miR-200b and miR-429 are onco-miRs that target the PTEN gene in endometrioid endometrial carcinoma [J]. Anticancer Res, 2015, 35(3): 1401-1410.
- [14] OUYANG Y, GAO P, ZHU B, et al. Downregulation of microRNA-429 inhibits cell proliferation by targeting p27Kip1 in human prostate cancer cells [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(2): 1435-1441.
- [15] XIAO P, LIU W, ZHOU H. miR-429 promotes the proliferation of non-small cell lung cancer cells via targeting DLC-1 [J]. Oncol Lett, 2016, 12(3): 2163-2168.
- [16] SONG B, ZHENG K, MA H, et al. miR-429 determines poor outcome and inhibits pancreatic ductal adenocarcinoma growth by targeting TBK1 [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(5): 1846-1856.
- [17] ZHANG M, DONG BB, LU M, et al. miR-429 functions as a tumor suppressor by targeting FSCN1 in gastric cancer cells [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 1123-1133.
- [18] FAN JY, FAN YJ, WANG XL, et al. miR-429 is involved in regulation of NF-kappaB activity by targeting IKKbeta and suppresses oncogenic activity in cervical cancer cells [J]. FEBS Lett, 2017, 591(1): 118-128.
- [19] WU CL, HO JY, CHOU SC, et al. MiR-429 reverses epithelial-mesenchymal transition by restoring E-cadherin expression in bladder cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(18): 26593-26603.
- [20] SAIGUSA S, TANAKA K, TOIYAMA YY, et al. Correlation of CD133, OCT4, and SOX2 in rectal cancer and their association with distant recurrence after chemoradiotherapy [J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(12): 3488-3498.
- [21] YANG S, ZHENG J, XIAO X, et al. SOX2 promotes tumorigenicity and inhibits the differentiation of I-type neuroblastoma cells [J]. Int J Oncol, 2015, 46(1): 317-323.
- [22] FU TY, HSIEH IC, CHENG JT, et al. Association of OCT4, SOX2, and NANOG expression with oral squamous cell carcinoma progression [J]. J Oral Pathol Med, 2016, 45(2): 89-95.
- [23] ZHAO X, SUN B, SUN D, et al. Slug promotes hepatocellular cancer cell progression by increasing sox2 and nanog expression [J]. Oncol Rep, 2015, 33(1): 149-156.
- [24] ZHENG J, XU L, PAN Y, et al. Sox2 modulates motility and enhances progression of colorectal cancer via the Rho-ROCK signaling pathway [J]. Oncotarget, 2017, 8(58): 98635-98645.

(收稿日期:2019-01-08)