

miR-424-3p 靶向 SMAD7 调控子宫内膜癌增殖、侵袭机制研究

崔竞红¹, 陈 杨², 张朝霞¹

(1. 中南大学湘雅医学院附属常德医院(常德市第一人民医院)产科, 湖南 常德 415000;

2. 中国人民解放军第 22 医院急诊科, 青海 格尔木 816000)

[摘要]目的 探讨 miR-424-3p 是否通过介导 SMAD7 调控子宫内膜癌(EC)的增殖、侵袭,并探究调控机制。方法 利用 TargetScan 数据和 GEPIA 数据库分别进行预测性结合位点分析和基因表达评估。通过 EdU 染色、伤口愈合和 Transwell 试验评估细胞的增殖、迁移和侵袭。通过移植肿瘤实验在体内评价 miR-424-3p 和 SMAD 对 EC 的调控作用。结果 我们证实了 miR-424-3p 与 SMAD7 的结合位点。敲除 miR-424-3p 能显著抑制 HEC-1A 和 RL95-2 细胞的侵袭和增殖,同时促进细胞凋亡。然而, sh-SMAD7 逆转了 miR-424-3p 对这些细胞的影响。此外, sh-SMAD7 还能显著抵消 miR-424-3p 抑制剂对 HEC-1A 和 RL95-2 细胞系上皮-间质转化(EMT)相关蛋白表达的影响。miR-424-3p 抑制剂能够显著抑制移植瘤的生长,但 sh-SMAD7 可逆转 miR-424-3p 抑制剂的影像。结论 miR-424-3p 通过调控 SMAD7 影响 HEC-1A 和 RL95-2 细胞的增殖、侵袭和上皮间质转化过程,提示 miR-424-3p/SMAD7 可能是子宫内膜癌的防治的新靶点。

[关键词] miR-424-3p; 子宫内膜癌; SMAD7; 上皮间质转化; 增殖; 侵袭

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.02.003

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2026)02-0016-09

Study on mechanism of miR-424-3p targeting SMAD7 in regulating proliferation and invasion of endometrial carcinoma

CUI Jinghong¹, CHEN Yang², ZHANG Chaoxia¹

(1. Department of obstetrics, Changde Hospital, Xiangya School of Medicine, Central South University (the First People's Hospital of Changde City), Hunan Changde 415000, China; 2. The Emergency Department of The 22th hospital of Chinese people's liberation army hospital, Qinghai Golmud 816000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate whether miR-424-3p regulates the proliferation and invasion of endometrial carcinoma (EC) by mediating SMAD7, and to explore the regulatory mechanism. **Methods** Predictive binding site analysis and gene expression assessment were conducted using TargetScan data and the GEPIA database. Cell proliferation, migration, and invasion were evaluated through EdU staining, wound healing, and Transwell assays. The regulatory effects of miR-424-3p and SMAD on EC were evaluated in vivo through tumor transplantation experiments. **Results** Validation confirmed the binding site between miR-424-3p and SMAD7. Knockout of miR-424-3p significantly inhibited the invasion and proliferation of HEC-1A and RL95-2 cells, while promoting cell apoptosis. However, sh-SMAD7 reversed the effects of miR-424-3p on these cells. Additionally, sh-SMAD7 could significantly counteract the effects of miR-424-3p inhibitors on the expression of epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related proteins in HEC-1A and RL95-2 cell lines. miR-424-3p inhibitors could significantly inhibit the growth of transplanted tumors, but sh-SMAD7 could reverse the effects of miR-424-3p inhibitors. **Conclusion** miR-424-3p regulates the proliferation, invasion, and epithelial-mesenchymal transition process of HEC-1A and RL95-2 cells by modulating SMAD7, suggesting that miR-424-3p/SMAD7 may be a new target for the prevention and treatment of endometrial carcinoma.

[Key words] miR-424-3p; endometrial carcinoma; SMAD7; epithelial-mesenchymal transition; proliferation; invasion

在全球,子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)的患病率呈上升趋势,尤其是在发达国家^[1-2]。

根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计,子宫内膜癌是全球女性生殖系统癌症

[收稿日期] 2024-12-01

[基金项目] 中国人民解放军第 22 医院自主科研基金项目

[作者简介] 崔竞红(1989—),女,主治医师,主要从事妇科肿瘤致病机制研究。

[通讯作者] 张朝霞,主任医师。

中患病率最高的疾病之一^[3]。手术切除仍是治疗早期子宫内膜癌的主要方法,但对于晚期子宫内膜癌患者,手术治疗的效果并不理想。因此,寻找新的治疗策略对于预防和治疗子宫内膜癌十分必要^[4]。

Micro RNA(miR-RNA)是内源性非编码 RNA 分子的一个家族,约有 22 个核苷酸^[5-6]。miR-RNA 被认为在许多人类肿瘤的形成和发展中发挥着重要作用。研究表明,microRNA-424-3p(miR-424-3p)与多种肿瘤的发生发展密切相关^[7]。miR-424-3p 对于肿瘤的调控有双重作用,根据细胞环境,同时作为肿瘤发生的抑制因子和增强因子。miR-424-3p 的过表达已被发现可以抑制肝癌细胞的迁移和侵袭^[8]。miR-424-3p 靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)以调控血管内皮生长,进而影响非小细胞肺癌的发展^[9]。然而,miR-424-3p 对子宫内膜癌的影响尚未见有研究报道。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)在肿瘤转移过程中起着重要作用,它反映了上皮细胞向间质细胞转化的过程^[10]。一些研究还证明,子宫内膜癌的 EMT 过程可由多种致癌通路驱动,如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)-细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)通路、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)-蛋白激酶 B(AKT)通路等^[11]。EMT 的形成是大多数肿瘤难以治愈的障碍^[12]。miR-424-3p 是否可能调控子宫内膜癌的 EMT 过程需要验证。

转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)/SMAD 信号通路与肿瘤的发生、发展和预后有着极其重要的关系^[13]。SMAD 蛋白是 TGF- β 1 的底物。SMAD 蛋白被认为是 TGF- β 1 的传导因子^[14]。TGF- β /SMAD7 是 SMAD 信号通路中的主要受体抑制因子,可直接与活化的 TGF- β 相互作用^[15]。此外,SMAD7 可与 TGF- β 1 直接连接,并下调 TGF- β 1 受体^[16]。OTU 去泛素化酶 1 通过去泛素化 SMAD7 来减轻 TGF- β 诱导的促癌反应,从而抑制了乳腺癌的转移^[17]。然而,miR-424-3p 能否通过调节 SMAD7 影响子宫内膜癌仍不清楚。

本研究旨在探明 miR-424-3p 是否通过靶向 SMAD7 调控子宫内膜癌细胞的增殖、侵袭及 EMT 过程,并通过体内外实验进一步阐明 miR-424-3p/

SMAD7 调控轴在子宫内膜癌进展中的作用机制。本研究意义在于揭示 miR-424-3p/SMAD7 轴在肿瘤恶性进展中的关键作用,为理解其分子调控网络提供新证据。该信号轴有望作为潜在诊断标志物或靶向治疗方向,为子宫内膜癌精准治疗提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 细胞培养

人正常食管上皮细胞(human normal esophageal epithelial cells,HEEC)、RL95-2、HEC-1A、ECC-1、Ishikawa 细胞系购买自 ATCC,细胞使用含 5% 胎牛血清、40 μ g/mL 链霉素和 40IU 青霉素的 DMEM 培养基(invitrogen)培养,培养环境为 37℃,5% 二氧化碳。细胞定期用 0.25% 胰蛋白酶-EDTA 消化传代,并确保其处于对数生长期用于后续实验。所有实验使用的细胞传代次数均在 5~20 代之间。

1.2 EdU 染色

细胞以 5×10^3 个/孔的密度接种于 96 孔板中。待细胞融合度达 60%~70% 时,更换为含有 10 μ M EdU(#C0071S,碧云天)的新鲜培养基孵育细胞 4 小时,用多聚甲醛(Sigma)固定 10 分钟,用 PBS 冲洗,每孔加入 100 μ L 含 1 μ g/mL DAPI 的 PBS 染核 10 分钟。使用荧光倒置显微镜随机选取至少 5 个视野进行拍照,并用 Image J 软件进行定量分析。

1.3 RT-PCR

使用 TRIzol(Invitrogen)提取 RNA,使用 Nano-Drop OneC(Thermo Fisher Scientific)评估提取的 RNA 质量,所有样本的 A260/A280 比值均在 1.8~2.0 之间,表明 RNA 纯度良好。使用 TransScript[®] II 一步 RT-PCR SuperMix 将 RNA 逆转录为 cDNA。使用 SYBR green(#E096,Novoprotein)进行实时荧光定量 PCR。通过 Applied Biosystems(Thermo Fisher Scientific)检测基因表达, β -actin 作为内部参考基因。每个实验至少独立重复三次。所用引物如下:miR-424-3p(上游引物:5'-CAGTGCTGGGTT GTTGGTGT-3';下游引物:5'-GTGCAGGGTCC GAGGT-3')、SMAD7(上游引物:5'-GAGAGAA GGGAGCAGAGGA-3';下游引物:5'-CCGTGCTT TGAGGAATGTT-3')、U6(上游引物:5'-CTCGCT TCGGCAGCACA-3';下游引物:5'-AACGCTTCA

CGAATTTGCGT-3')。目的基因的表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法进行计。

1.4 免疫印迹

用 RIPA 裂解缓冲液 (# R0278, Sigma) 提取细胞或组织中的蛋白质。用 BCA 试剂盒 (# A045-4-1, 南京建成生物工程研究所) 检测蛋白质浓度。经 10% SDS-PAGE 分离的蛋白质转移到 PVDF 膜 (Sigma) 上。用含 5% 脱脂牛奶的 TBST 封闭 2 小时后, 用一抗 (1 : 1 000) 在 4℃ 孵育过夜, 二抗 (1 : 5 000) 在室温下孵育 2 小时, 再次用 TBST 洗涤 3 次后, 使用增强化学发光底物在化学发光成像系统上显影。条带的灰度值使用 ImageJ 软件进行分析, 目的蛋白的表达水平以 β -肌动蛋白作为内参进行标准化。本研究抗体信息如下: SMAD7 兔单克隆抗体 (# ab216428, Abcam)、Vimentin 兔单克隆抗体 (# ab92547)、E-Cadherin 兔单克隆抗体 (# ab212059)、 β -肌动蛋白兔多克隆抗体 (# ab8227)。

1.5 Transwell 实验

Transwell 小室 (8 μ m 孔径) 的上室底面在接种细胞前预先包被 60 μ L 经无血清培养基按 1 : 5 比例稀释的 Matrigel 基质胶, 并于 37℃ 孵育 4 小时使其聚合。将细胞 (3×10^5) 接种于 Transwell 上室。下室为含有 15% FBS 的 DMEM。48 小时后, 用 4% 甲醇固定下室的侵袭细胞, 使用棉签从上膜表面去除非侵入性细胞, 用 0.1% 结晶紫对侵入性细胞染色 15 分钟。用 PBS 洗涤后, 在 200 倍放大镜下观察细胞。从五个随机选择的区域捕获图像, 并使用每个区域的平均细胞数进行统计分析。

1.6 结合位点预测和验证

通过 TargetScanHuman 数据库预测 miR-424-3p 与 SMAD7 3' UTR 可能的结合位点。将包含预测结合位点的 SMAD7 3' UTR 野生型片段及其突变体 (突变结合位点序列) 分别克隆至 pmiRGLO 双荧光素酶报告基因载体中, 构建成 SMAD7-WT 和 SMAD7-MUT 报告质粒。在 24 孔板中, 当细胞融合度达到 70% ~ 80% 时, 使用 Lipofectamine 2000 转染试剂, 将 100 ng 报告质粒 (WT 或 MUT) 与 50 nM miR-424-3p 模拟物或其阴性对照共转染至细胞。转染 24 小时后, 弃去培养基, 用 PBS 洗涤细胞, 加入 100 μ L 被动裂解缓冲液裂解细胞。使用双荧光

素酶报告基因检测系统检测萤火虫荧光素酶和海肾荧光素酶的活性。萤火虫荧光素酶活性值均以共转染的海肾荧光素酶活性值进行标准化, 以校正转染效率的差异。

1.7 生物信息学分析

采用基因表达谱交互式分析平台 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis, <http://gepia.cancer-pku.cn/>) 和癌症基因组图谱计划 (The Cancer Genome Atlas, TCGA, <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>) 进行基因表达和存活率分析。表达差异的显著性采用 $|\log_2 FC| > 1$ 且 $P < 0.01$ 的标准进行判断。同时, 利用 GEPIA2 的“生存分析”模块, 绘制 SMAD7 高、低表达组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线, 并使用 log-rank 检验评估其显著性。

1.8 细胞转染

将 miR-424-3p 抑制剂、sh-SMAD7 和对照组在 Opti-MEM (# 31985062, Gibco, US) 中稀释并轻轻混合。Lipofectamine 2000 (# 11668019, Invitrogen, US) 也以 1:50 的比例稀释并轻轻混合。将稀释液在室温下孵育 20 分钟。吸出孔中现有的培养基, 用 PBS 洗涤孔两次, 并在加入转染混合物之前用 Opti-MEM 还原的血清培养基替换。轻轻摇晃后, 将培养皿孵育以进一步培养。6 小时后, 用新鲜细胞培养基替换培养基。

1.9 移植肿瘤实验

将转染有 miR-424-3p 抑制剂或 miR-424-3p 抑制剂和 sh-SMAD7 组合的 5×10^5 HEC-1A 细胞皮下注射到无胸腺裸鼠皮下。实验分为三组: miR-424-3p 抑制剂组、miR-424-3p 抑制剂和 sh-SMAD7 组合组和 NC 抑制剂组 (对照组)。每天测量肿瘤大小, 22 天后小鼠安乐死, 并测量肿瘤重量及体积。

1.10 统计分析

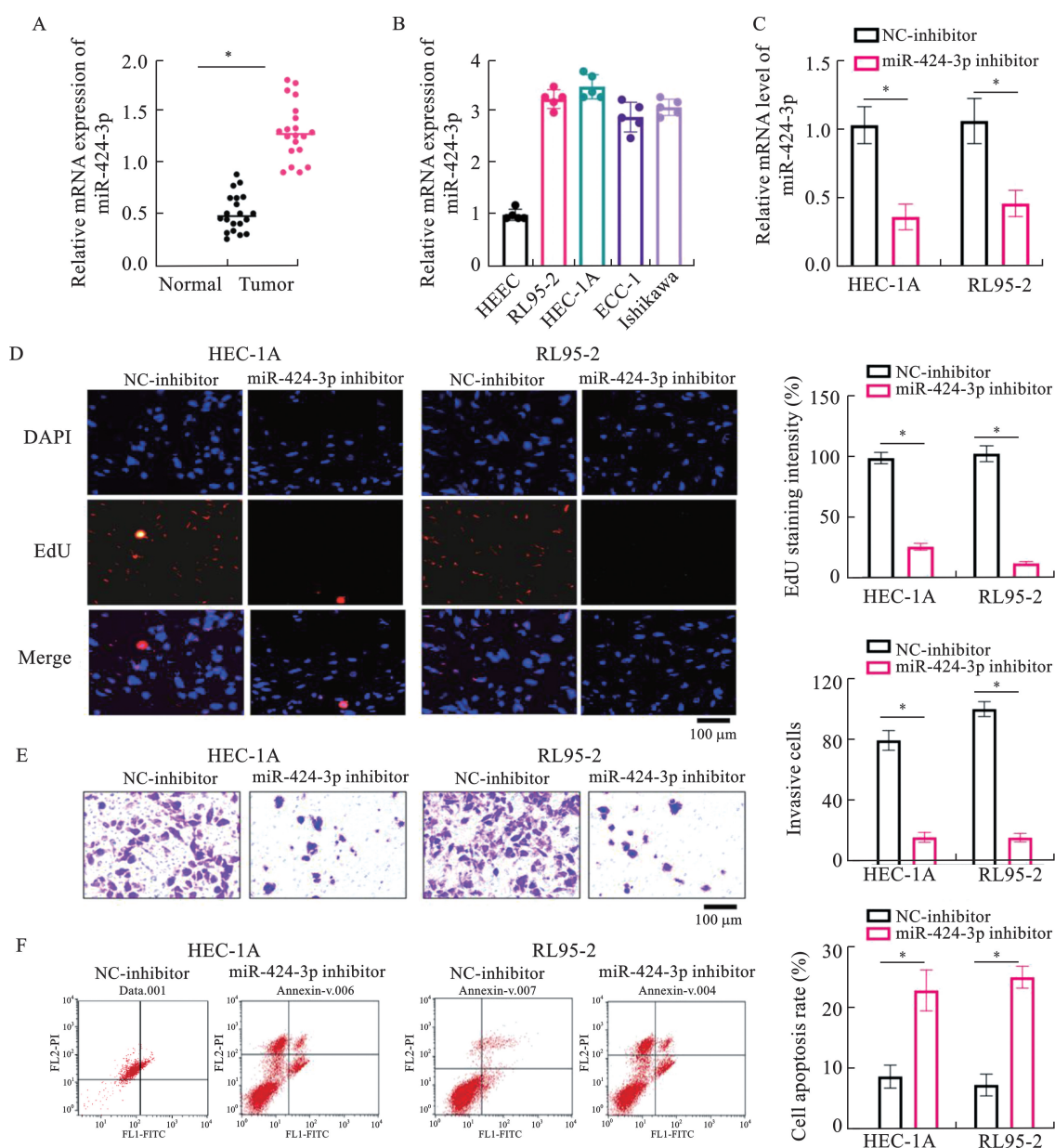
采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析。所有数据采用均值 $\pm$ 标准差表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间的比较采用单因素方差分析, 若方差分析结果显示有统计学意义, 则进一步使用 Tukey's 事后检验进行两两比较。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。所有体外实验均独立重复至少 3 次。

2 结果

2.1 miR-424-3p 抑制剂显著降低 HEC-1A 和 RL95-2 细胞活力

对正常组织及子宫内膜肿瘤组织中 miR-424-3p 的表达进行分析,miR-424-3p 在肿瘤组织中显著高表达(图 1A)。与正常子宫内膜上皮细胞系 HEEC (Human Endometrial Epithelial Cells,HEEC)相比,恶性子宫内膜细胞系(HEC-1A、RL95-2、ECC-1 和

Ishikawa)的 miR-424-3p 水平明显升高(图 1B)。我们在 RL95-2 和 HEC-1A 中成功构建了敲低 miR-424-3p 的细胞系(图 1C)。并验证了 miR-424-3p 抑制剂对于肿瘤细胞增殖、侵袭、凋亡的影响。与对照组相比,在 RL95-2 和 HEC-1A 细胞系中敲除 miR-424-3p 能显著抑制细胞增殖(图 1D)和侵袭(图 1E),同时促进细胞凋亡(图 1F)。这说明 miR-424-3p 可能调控 EC 的发展。



注:(A)miR-424-3p 在肿瘤组织中的 mRNA 表达明显升高;(B)与组 HEEC 细胞系相比,miR-424-3p 在 HEC-1A、RL95-2、ECC-1 和 Ishikawa 细胞系中的 mRNA 表达明显升高;(C)在 RL95-2 和 HEC-1A 细胞系中构建了 miR-424-3p 的敲低载体;(D)用 EdU 染色评估细胞增殖;(E)用 Transwell 法评估细胞侵袭;(F)流式细胞方法评估细胞凋亡。* 表示 $P < 0.05$ 。

图 1 miR-424-3p 抑制剂显著降低 HEC-1A 和 RL95-2 细胞活力

Fig. 1 The miR-424-3p inhibitor significantly reduces the cell viability of HEC-1A and RL95-2 cells

2.2 基因差异分析及 miR-424-3p 与 SMAD7 结合位点的验证

将对照组和 miR-424-3p 抑制剂组处理过的 HEC-1A 细胞进行转录组测序,发现差异基因主要富集在与细胞粘附相关通路(图 2A-B)。通过前期调研,我们发现 SMAD7 是肿瘤发生发展进程的一个关键调控分子。因此,我们通过在 RL95-2 和 HEC-1A 细胞系中进行双荧光素酶报告实验,预测并验证了 miR-424-3p 与 SMAD7 之间的结合位点(图 2C-E)。利用 GEPIA 和 TCGA 数据库,对各种肿瘤中 SMAD7 表达的分析表明,EC 中 SMAD7 的表达水平显著降低(图 3A-B)。且较低的 SMAD7 表达与癌症晚期和较差的预后相关(图 3C-D)。另外,我们在肿瘤组织中观察到 SMAD7 蛋白和 mRNA 水平大幅下降(图 3E-F),这些结果与 GEPIA 和 TCGA 数据库中的结果一致。

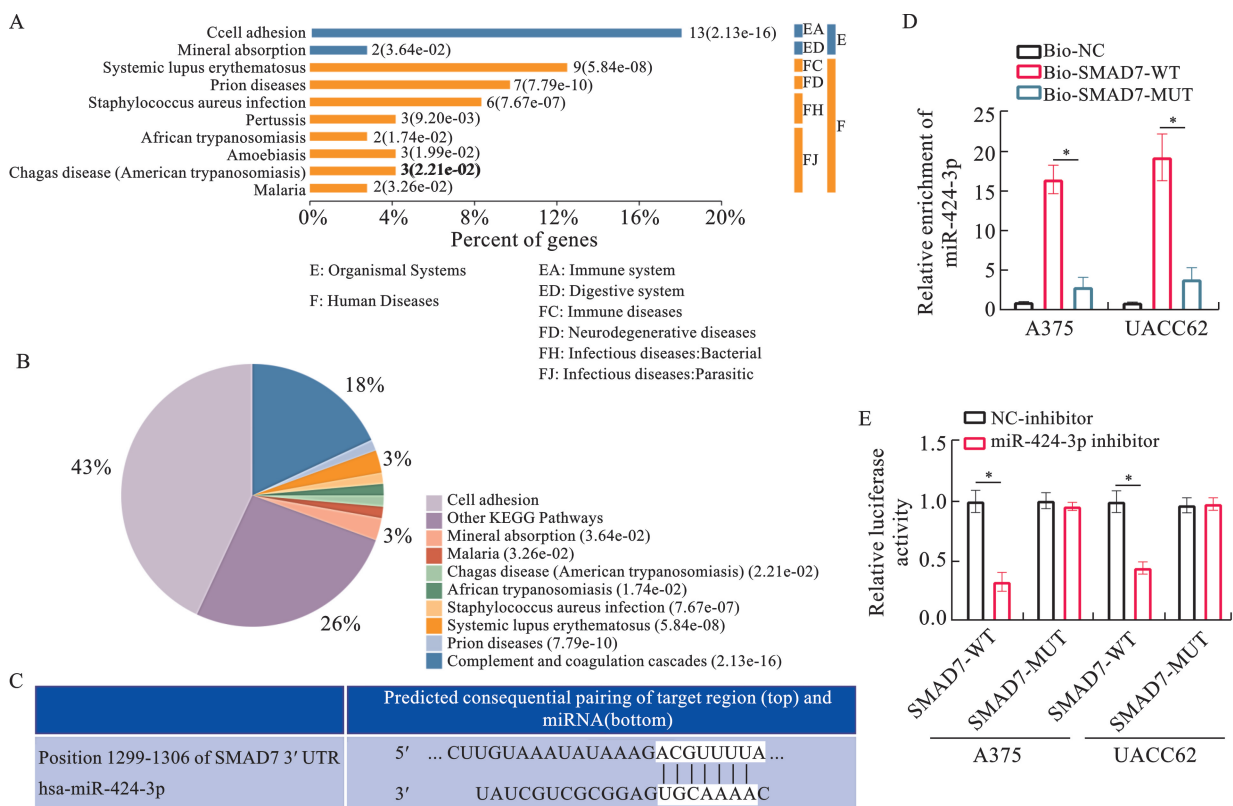
2.3 sh-SMAD7 显著逆转 miR-424-3p 抑制剂对 HEC-1A 和 RL95-2 细胞株增殖、凋亡和侵袭的影响

在 HEC-1A 和 RL95-2 细胞系中联合转染 miR-

424-3p 抑制剂和 sh-SMAD7 能有效逆转 miR-424-3p 抑制剂对肿瘤细胞增殖(图 4A-B)、侵袭(图 4C-D)和凋亡(图 4E-F)的影响。这说明,SMAD7 可能是 miR-424-3p 调节 EC 的一个下游靶基因。

2.4 sh-SMAD7 显著逆转 miR-424-3p 抑制剂对 HEC-1A 和 RL95-2 细胞中 EMT 进程及体内肿瘤生长的影响

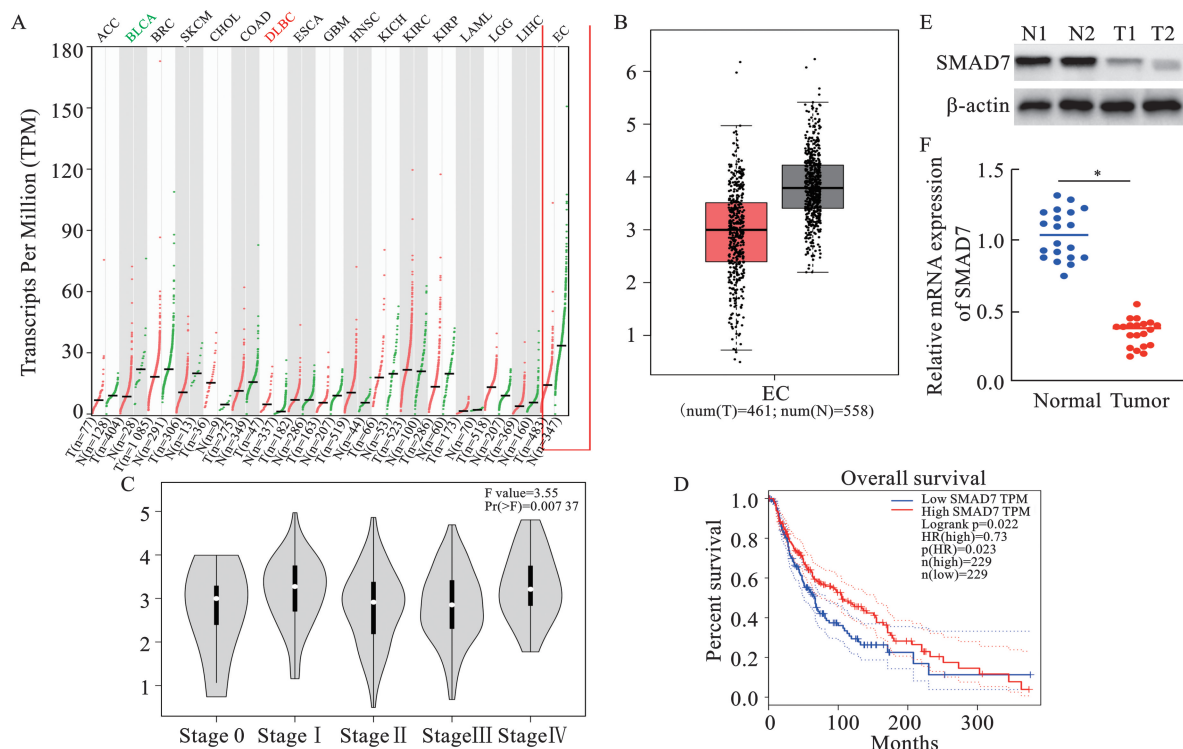
在 RL95-2 和 HEC-1A 细胞系中,miR-424-3p 抑制剂会导致 Vimentin 水平下降,及 E-cadherin 和 N-cadherin 表达增加(图 5A-B)。然而,sh-SMAD7 基因敲除能显著逆转 miR-424-3p 抑制剂对 EMT 相关蛋白的影响(图 5A-B),这表明 miR-424-3p 通过 SMAD7 在子宫内膜癌进展中起着调控作用。在敲低 miR-424-3p 后,肿瘤体积明显缩小(图 5C-D)。MiR-424-3p 对肿瘤组织内 Ki67 的表达有抑制作用(图 5E-F)。然而,sh-SMAD7 对肿瘤生长和 Ki67 表达有明显的抑制作用(图 5E-F)。这进一步证实了 miR-424-3p 通过影响 SMAD7 发挥对于 EC 的调节作用。



注:(A)对照组和 miR-424-3p 抑制剂组基因差异表达分析;(B)KEGG 通路富集分析揭示差异基因可能参与的功能通路;(C)通过 TargetScan 数据库预测 miR-424-3p 与 SMAD7 的结合位点;(D-E)通过双荧光素酶报告实验进一步验证 miR-424-3p 是否直接结合并调控 SMAD7。

图 2 基因差异分析及 miR-424-3p 与 SMAD7 结合位点的验证

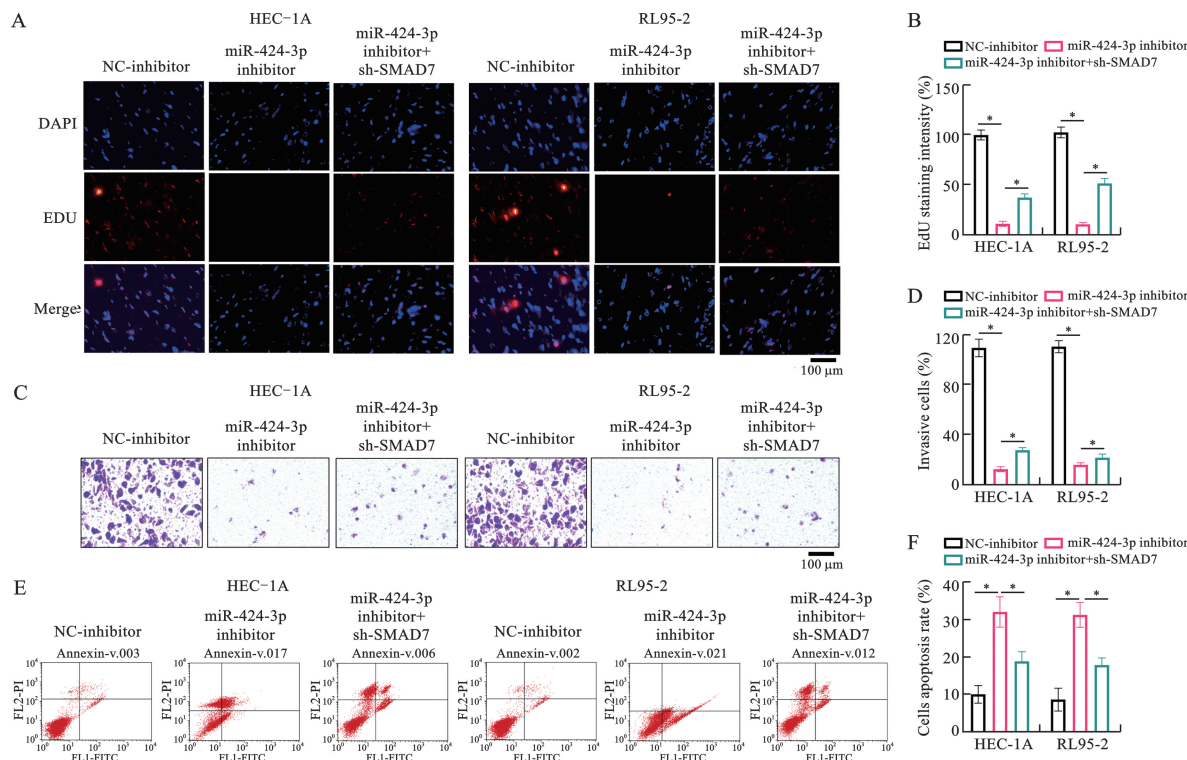
Fig. 2 Gene difference analysis and verification of the binding site of miR-424-3p and SMAD7



注:(A)利用 GEPIA 数据库分析 SMAD7 在不同类型肿瘤中的表达;(B)发现 SMAD7 在 EC 中的表达明显较低;(C)SMAD7 的低表达与晚期癌症呈正相关;(D)SMAD7 的低表达提示患者预后不良;(E)SMAD7 蛋白水平在 EC 组织中显著下降;(F)SMAD7 的 mRNA 水平在 EC 组织中受到明显抑制。* 表示 $P<0.05$ 。

图 3 SMAD7 是 EC 的潜在标志物

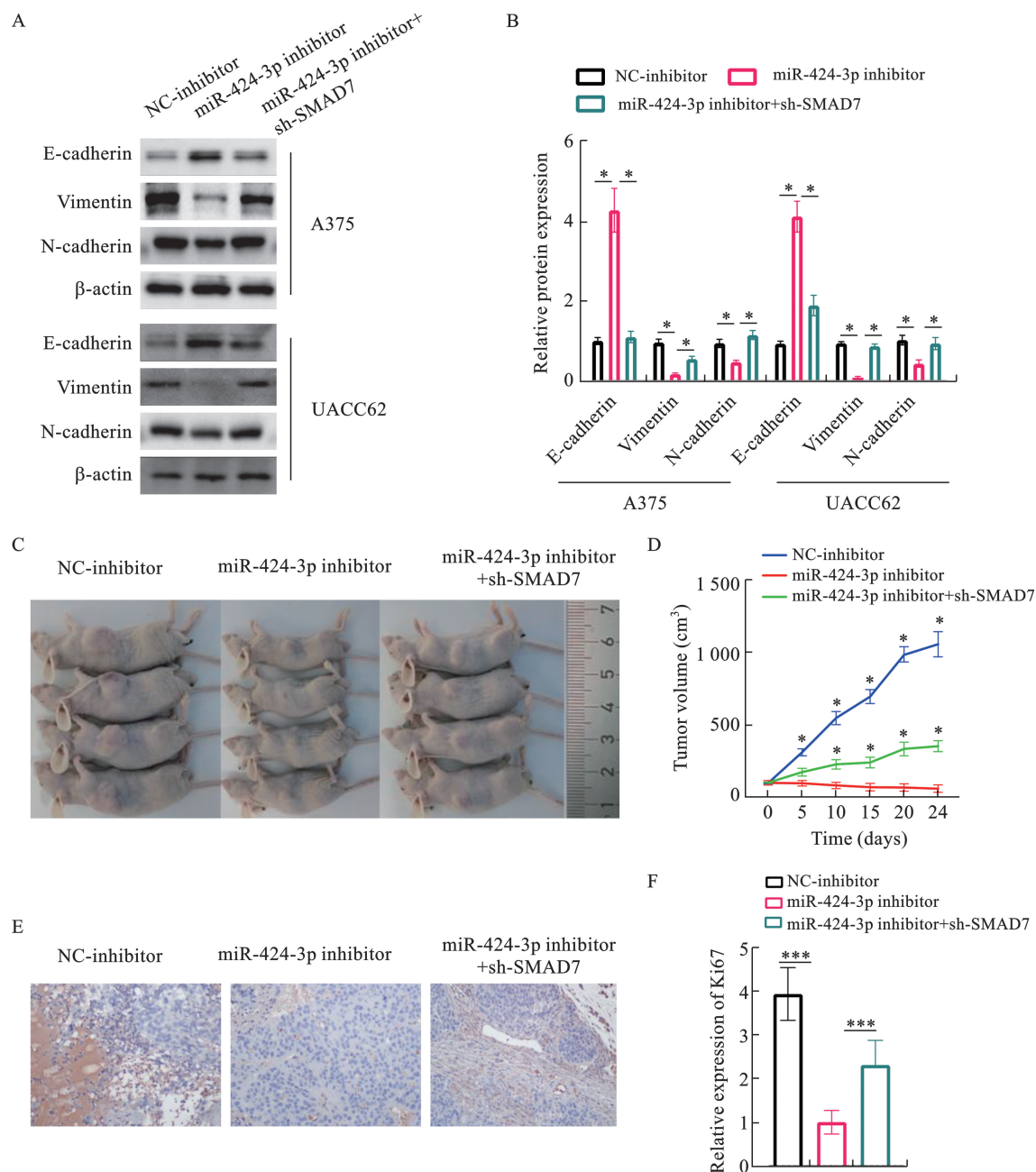
Fig. 3 SMAD7 is a potential biomarker for EC



注:(A—B)用 EdU 染色法评估细胞增殖;(C—D)用 Transwell 试验测定细胞侵袭;(E—F)用流式细胞术检测细胞凋亡。* 表示 $P<0.05$ 。

图 4 sh-SMAD7 显著逆转 miR-424-3p 抑制剂对 HEC-1A 和 RL95-2 细胞的增殖、凋亡和侵袭的影响

Fig. 4 sh-SMAD7 significantly reversed the effects of miR-424-3p inhibitors on the proliferation, apoptosis and invasion of HEC-1A and RL95-2 cells



注:(A-B)分析 Vimentin、N-cadherin、E-cadherin 的蛋白表达水平;(C-D) miR-424-3p/SMAD7 对转移瘤生长的影响;(E-F)评估肿瘤组织中 Ki67 的表达。* 表示 $P < 0.05$; *** 表示统计学意义为 $P < 0.001$ 。

图 5 sh-SMAD7 能显著逆转 miR-424-3p 抑制剂对 HEC-1A 和 RL95-2 细胞系 EMT 相关蛋白表达及体内肿瘤生长的影响

Fig. 5 shows that sh-SMAD7 can significantly reverse the effects of miR-424-3p inhibitors on the expression of EMT-related proteins in HEC-1A and RL95-2 cell lines and tumor growth in vivo

3 讨论

3.1 miR-424-3p 对于子宫内膜癌的调控作用

子宫内膜癌的病理发生涉及一系列遗传和表观遗传事件的累积,其中 miRNA 的异常表达已成为关键的调控层^[18-19]。我们发现在 EC 组织和多种细胞系中,miR-424-3p 均显著高表达。敲低 miR-424-3p 能有效抑制 EC 细胞的增殖和侵袭,并诱导细胞

凋亡。我们的研究不仅确认了 miR-424-3p 是 EC 进展中的一个重要驱动因子,也为将其作为新的诊断生物标志物或治疗靶点提供了理论依据。

3.2 SMAD7 是 miR-424-3p 的直接功能靶点

SMAD7 被认为是 TGF-β1/SMAD 通路中的抑制剂^[20]。作为 TGF-β1 的靶基因,SMAD7 与多种细胞内蛋白相互作用,对维持信号通路平衡和调节

细胞功能至关重要^[21]。SMAD7 在维持信号通路平衡、调节细胞功能方面发挥着重要作用^[22]。为了阐明 miR-424-3p 在 EC 中的具体作用机制,通过双荧光素酶报告基因实验直接证实了 miR-424-3p 与 SMAD7 3'UTR 的特异性结合(图 2C-E),从机制上解释了为何在 miR-424-3p 高表达的 EC 细胞中,SMAD7 的表达会受到抑制。

SMAD7 在 EC 组织中表达显著下调,且其低表达与晚期肿瘤和不良预后紧密相关。敲低 SMAD7 能够显著逆转由 miR-424-3p 抑制剂所引发的抑癌效应。miR-424-3p 的促癌作用在很大程度上是通过抑制其靶基因 SMAD7 的表达来实现的。这揭示了一条在 EC 中的潜在调控轴 miR-424-3p/SMAD7。

3.3 miR-424-3p/SMAD7 轴通过调控上皮间质转化影响子宫内膜癌的转移

EMT 后,细胞间的粘附性、极性和细胞骨架发生变化,上皮细胞的迁移和移动能力增强^[23]。因此,肿瘤细胞更容易从原发部位脱落,并通过血液和淋巴迁移到身体其他部位,导致肿瘤侵袭和转移^[24]。实验结果表明,抑制 miR-424-3p 能够诱导 EMT 进程发生逆转。当同时敲低 SMAD7 时,miR-424-3p 抑制剂对 EMT 相关蛋白的影响被完全逆转。此外,裸鼠移植瘤模型中,敲低 miR-424-3p 显著抑制了肿瘤的生长并降低了肿瘤细胞的增殖活性(图 5C-F)。这充分证明了 miR-424-3p/SMAD7 调控轴在体内环境下的重要病理生理学意义。

我们首次证明了下调 miR-424-3p 可通过靶向 SMAD7 调控 HEC-1A 和 RL95-2 细胞系的细胞增殖、侵袭和 EMT 过程,从而抑制子宫内膜癌的转移。

[参考文献]

[1]Yang J, Barkley J E, Bhattarai B, et al. Identification of endometrial cancer-specific microRNA biomarkers in endometrial fluid[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10):8683.
[2]方洁, 曹文雅, 马妮, 等. 异常子宫出血病因及子宫内膜恶变和不典型增生的相关因素分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2025, 36(10):98-104.
[3]Miao Y, Konno Y, Wang B, et al. Integrated multi-omics analyses and functional validation reveal ttk as a novel

EMT activator for endometrial cancer[J]. *J Transl Med*, 2023;21(1):151.
[4]Dou Y, Kawaler E A, Cui Zhou D, et al. Proteogenomic characterization of endometrial carcinoma [J]. *Cell*, 2020, 180(4):729-748. e26.
[5]Donkers H, Hirschfeld M, Weiss D, et al. Detection of microRNA in urine to identify patients with endometrial cancer: a feasibility study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(6):868-874.
[6]丁忠英, 陆艳, 沈伟卫, 等. miR-21 靶向 RASA1 调节 RAS-GMAPK 通路对子痫前期滋养层细胞功能的影响 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2025, 36(10):29-37.
[7]Blagojević S, Andrić B, Jovankić J, et al. MicroRNA expression as a diagnostic parameter in early endometrial cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33 (9): 1394-1401.
[8]Donkers H, Hirschfeld M, Weiss D, et al. Usefulness of microRNA detection in the diagnostics of endometrial cancer [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2021, 100 (6): 1148-1154.
[9]Yanokura M, Banno K, Aoki D. MicroRNA-34b expression enhances chemosensitivity of endometrial cancer cells to paclitaxel [J]. *Int J Oncol*, 2020, 57 (5): 1145-1156.
[10]Cassier P A, Navaridas R, Bellina M, et al. Netrin-1 blockade inhibits tumour growth and EMT features in endometrial cancer [J]. *Nature*, 2023, 620 (7973): 409-416.
[11]Adameczyk-Gruszka O, Horecka-Lewitowicz A, Gruszka J, et al. FGFR-2 and epithelial-mesenchymal transition in endometrial cancer [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (18): 5416.
[12]Gelissen J H, Huang G S. Intersections of endocrine pathways and the epithelial mesenchymal transition in endometrial cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:914405.
[13]An M, Zheng H, Huang J, et al. Aberrant nuclear export of circNCOR1 underlies SMAD7-mediated lymph node metastasis of bladder cancer [J]. *Cancer Res*, 2022, 82 (12):2239-2253.
[14]Liu Z, Zhao Y, Song H, et al. Identification and characterization of colorectal-cancer-associated SNPs on the SMAD7 locus [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149 (18):16659-16668.

- [15] Stolfi C, Troncone E, Marafini I, et al. Role of TGF- β and smad7 in gut inflammation, fibrosis and cancer[J]. *Biomolecules*, 2020, 11(1):17.
- [16] Liang S, Zheng R, Zuo B, et al. SMAD7 expression in CAR-T cells improves persistence and safety for solid tumors[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(3):213-226.
- [17] Chen W, Wang H, Mi S, et al. ALKBH1-mediated m(1) a demethylation of METTL3 mRNA promotes the metastasis of colorectal cancer by downregulating SMAD7 expression[J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(2):344-364.
- [18] Iavarone I, Moliterno R, Fumiento P, et al. MicroRNA expression in endometrial cancer: current knowledge and therapeutic implications[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(3):486.
- [19] 崔志利, 安欣, 刘文利, 等. MIF 缺失抑制子宫内膜癌细胞的增殖转移及机制研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2025, 36(5):16-23.
- [20] Xiao Q, Chen J, Zhu J, et al. Association of several loci of SMAD7 with colorectal cancer: a meta-analysis based on case-control studies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(1):e32631.
- [21] Luo J, Bian L, Blevins M A, et al. Smad7 promotes healing of radiotherapy-induced oral mucositis without compromising oral cancer therapy in a xenograft mouse model[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2):808-818.
- [22] Liu Q, Liu S, Wang D. Overexpression of microRNA-21 decreased the sensitivity of advanced cervical cancer to chemoradiotherapy through SMAD7 [J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(3):272-281.
- [23] Lv Y, Xu L. Tamoxifen regulates epithelial-mesenchymal transition in endometrial cancer via the CANP10/NRP1 signaling pathway[J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(12):1818-1824.
- [24] Sahoo S S, Ramanand S G, Gao Y, et al. FOXA2 suppresses endometrial carcinogenesis and epithelial-mesenchymal transition by regulating enhancer activity [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(12):e157574.
- [专业责任编辑:李 力]
[中文编辑:冯佳圆;英文编辑:梁金露]