DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.08.019

紫草素通过调控 miR－224 表达对鼻咽癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响研究

李群真[1],李军[1],王培[2],荣婷[1],高亚娜[1],张蓉[1],苗忠义[1]
(1.河北省中医院,河北 石家庄 050011;2.石家庄市中医院,河北 石家庄 050000)

摘要:目的 研究紫草素通过调控 miR－224 表达对鼻咽癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响。方法 选取 2023 年 1 月—2024 年 3 月在医院诊治的鼻咽癌患者 30 例,均开展手术,在术中切除癌旁组织和癌组织,将正常培养的人鼻咽癌 SUNE－1 细胞记为空白对照组,将加入紫草素的记为紫草素组,将加入紫草素给予 miR－NC、miR－224 mimics 转染的记为 miR－NC 组、miR－224 组,比较各组 miR－224 表达,紫草素通过调控 miR－224 表达,对细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响。结果 鼻咽癌组织中 miR－224 表达为(3.23±0.16),和癌旁组织的(1.09±0.07)相比更高($P<0.05$)。miR－224 表达比较:miR－224 组>空白对照组>miR－NC 组>紫草素组,组间两两比均有统计学意义($P<0.05$)。细胞吸光度(optical density,OD)值、迁移细胞数、侵袭细胞数比较:空白对照组>miR－224 组>miR－NC 组>紫草素组,凋亡率比较:空白对照组<miR－224 组<miR－NC 组<紫草素组,组间两两比均有统计学意义($P<0.05$)。细胞周期蛋白 1(CyclinD1)蛋白、基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase2,MMP－2)蛋白、MMP－9 蛋白、B 淋巴细胞瘤－2(B－cell lymphoma－2,Bcl－2)蛋白比较:空白对照组>miR－224 组>miR－NC 组>紫草素组,细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 1A(cyclin－dependent kinase inhibitor 1A,P21)蛋白、Bcl－2 相关蛋白(Bcl－2 associated X protein,Bax)蛋白比较:空白对照组<miR－224 组<miR－NC 组<紫草素组,组间两两比均有统计学意义($P<0.05$)。结论 紫草素可降低鼻咽癌患者 miR－224 表达,对细胞的增殖、迁移、侵袭起到抑制作用,并对其凋亡起到诱导作用。

关键词:紫草素;miR－224;鼻咽癌;增殖;迁移;侵袭;凋亡
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)08-0088-04

Effect of Shikonin on Cell Proliferation, Migration, Invasion and Apoptosis of NPC Cells by Regulating miR－224 Expression

LI Qunzhen[1], LI Jun[1], WANG Pei[2], RONG Ting[1], GAO Yana[1], ZHANG Rong[1], MIAO Zhongyi[1]
(1. Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, Hebei, China;
2. Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

Abstract: *Objective* To investigate the effect of shikonin on the cell proliferation, migration, invasion and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma(NPC) cells by regulating miR－224 expression. *Methods* Thirty NPC patients treated in the hospital from January 2023 to March 2024 were selected and underwent surgery. The adjacent and cancerous tissues were removed during the surgery. The normal cultured human SUNE－1 cells were recorded as the blank control group, those treated with shikonin were designated as the shikonin group. Those treated with shikonin and transfected with miR－NC and miR－224 mimetics were designated as the miR－NC and miR－224 groups. The expression of miR－224 in each group was compared, and the effects of shikonin on cell proliferation, migration, invasion and apoptosis were observed by regulating miR－224 expression. *Result* The expression of miR－224 in NPC tissue was (3.23±0.16), which was higher than that(1.09±0.07) in adjacent tissues($P<0.05$). Comparison of miR－224 expression among the groups: shikonin + miR－224 group > blank control group > shikonin + miR－NC group > shikonin group, and the pairwise comparisons among groups were statistically significant($P<0.05$). Comparison of optical density(OD) value, number of migrating cells and number of invading cells among the groups: blank control group > miR－224 group > miR－NC group > shikonin group. Comparison of apoptosis rate among the groups: blank control group < miR－224 group < miR－NC group < shikonin group. There were statistically significant pairwise comparisons among

基金项目:国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(2020YFC1106000);河北省中医药管理局科研计划项目(2023028)
作者简介:李群真(1981－),女,河北枣强人,主治医师,硕士,研究方向:变应性鼻炎、鼻窦炎的中西医结合治疗。
通讯作者:李军(1976－),男,副主任医师,硕士,研究方向:鼻科疾病的中西医结合治疗。E-mail:4422733@qq.com。

groups($P<0.05$). Comparison of CyclinD1 protein, matrix metalloproteinase2(MMP-2) protein, MMP-9 protein and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) protein among the groups: blank control group > miR-224 group > miR-NC group > shikonin group. Comparison of cyclin-dependent kinase inhibitor 1A(p21) protein and Bcl-2 associated X protein(Bax) protein among the groups: blank control group < miR-224 group < miR-NC group < shikonin group. There were statistically significant pairwise comparisons among groups($P<0.05$). *Conclusion* Shikonin can reduce the expression of miR-224 in NPC patients, inhibit the cell proliferation, migration and invasion, and induce apoptosis.

Keywords: shikonin; miR-224; nasopharyngeal carcinoma; proliferation; migration; attack; apoptosis

鼻咽癌是头颈部的恶性肿瘤,数据资料显示,鼻咽癌手术放化疗后,仍然还有 10% ~15% 的鼻咽癌患者会发生转移或者是复发,且鼻咽癌患者术后 5 年的生存率约为 40% ~50%[1-2]。紫草素是萘醌色素,从紫草中提取而来,不仅具有增强免疫力、抗炎等作用,还具有抗癌活性[3-5]。有研究表明,紫草素能够靶向 PKM2,进而对 PHD3/HIF-1α 复合物起到调控作用,致使肝癌细胞发生凋亡[6]。miR-224 在机体内广泛分布,在不同的癌症患者中呈不同的表达,miR-224 异常和肿瘤的发生以及发展,以及患者的预后有关。研究发现,miR-224 在卵巢癌患者中呈高表达,低表达的 miR-224 卵巢癌患者生存时间长于低表达的 miR-224 患者,miR-224 可靶向调控 TNRC6A,调节卵巢癌细胞活性,在细胞凋亡中起到重要作用[7]。但是目前对于 miR-224 表达是否能够作为紫草素靶向治疗鼻咽癌还尚不完全清楚,基于此,本文研究紫草素通过调控 miR-224 表达对鼻咽癌细胞的影响,为其治疗鼻咽癌提供辅助参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取在我院诊治的鼻咽癌患者 30 例开展研究,时间点为 2023 年 1 月—2024 年 3 月,年龄 38 ~77 岁,平均(59.93 ±7.91)岁,男 20 例(66.67%),女 10 例(33.33%)。纳入标准:①经病理确诊为鼻咽癌;②均初次开展规范化治疗;③临床资料完整。排除标准:①其他方面的肿瘤者;②患有影响 miR-224 表达的疾病者。

1.2 方法

1.2.1 分组 将正常培养的人鼻咽癌 SUNE-1 细胞的记为空白对照组,将人鼻咽癌 SUNE-1 细胞(源自广州龙龙生物)加入到培养基(DMEM,源自美国 Gibco)中,培养基中含有紫草素(规格:10 mg,纯度: >98%,源自上海钰博生物),开展培养,培养的时间为 24 h,记为紫草素组,在含有紫草素的培养基中,将进行 miR-NC 转染的记为 miR-NC 组,将 miR-224 mimics 转染的记为 miR-224 组,开展培养,培养的时间均为 24 h。

1.2.2 定量反转录聚合酶连锁反应(Quantitative Real-time Polymerase Chain Reaction,qRT-PCR) SUNE-1 细胞处理完成后,取出癌和癌旁组织,和细胞(SUNE-1)一起开展研磨处理,加入 Trizol 试剂,试剂的剂量为 1 mL,对总 RNA 开展提取,并监测其浓度,取出 RNA,长度为 2 mL,开展逆转录,再进行 cDNA 的合成,在 cDNA 中,将 DEPC 水加入,使其稀释至 20 倍,采用 qRT-PCR 法对 miR-224 表达开展检测。

1.2.3 CCK-8 实验 按照分组处理好 SUNE-1 细胞,取 100 μL,将其接种到 96 孔板,在每孔中加入 CCK-8 溶液(源自碧云天生物)10 μL,在室温进行 2 h 的孵育。对细胞吸光度(optical density,OD)值进行检测。

1.2.4 流式细胞术 SUNE-1 细胞处理完成后,接种到孔板中,孔板 24 孔,细胞数为 2.5×10^4 个,培养完成后,对细胞凋亡进行检测,采用的方法为流式细胞仪。

1.2.5 Transwell 实验 ①侵袭实验:SUNE-1 细胞处理完成后,将细胞接种至小室的上层,细胞的个数为 1×10^6 个/mL,小室采用 Matrigel 基质胶包被,采用培养基(没有血清)对其开展培养,在小室的下层,将细胞培养液(正常的)加入,开展培养,培养的时间为 24 h,对上层细胞(小室)进行擦拭,采用的是棉签(无菌),再用多聚甲醛(其浓度为 4%),进行 20 min 的固定,采用结晶紫(浓度为 0.1%),对 SUNE-1 细胞(在小室的下层),开展染色,染色的时间为 15 min,查看侵袭的细胞数。②迁移实验:细胞接种的地方为小室的上层,方法同上。均各做 3 次实验。

1.2.6 Western blot SUNE-1 细胞处理完成后,开展离心处理后,去除上清液,进行清洗,清洗液采用 PBS,再次去除上清液,对细胞开展裂解,采用的裂解液为 RIRP,回收上清,采用 BCA 蛋白溶度的方法,测定细胞的总蛋白,采用 GAPHD 作为内参,进行 Western blot 检测,兔抗人的细胞周期蛋白 1(CyclinD1)、细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 1A(cyclin-dependent kinase inhibitor 1A,P21)、基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase2,MMP-2)、MMP-9、B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)、Bcl-2 相关蛋白(Bcl-2 associated X protein,Bax)的一抗和二抗均源自美国 SantaCruz,采用 Quantityone 软件对条带灰度值进行检测。

1.3 统计学方法

以 SPSS 22.0 分析所有数据,计数资料表示为例(%);计量资料表示为($\bar{x}\pm s$),4 组比较开展单因素方差分析,两组之间开展 LSD-t 法。$P<0.05$,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-224 表达比较

和癌旁组织的 miR-224 表达(1.09 ±0.07)相比,鼻咽癌组织的 miR-224 表达(3.23 ±0.16)更高($P<0.05$),见图 1。

miR-224 组、miR-NC 组、紫草素组、空白对照组的 miR-224 表达分别为(2.29 ±0.13)、(1.02 ±0.11)、(0.43 ±0.09)、(1.15 ±0.13);和空白对照组相比,miR-NC 组、紫草素组 miR-224 表达更低($P<0.05$),miR-224 组 miR-224 表达更高($P<0.05$);和紫草素组相比,miR-224 组、miR-NC 组 miR-224 表达更高($P<0.05$);和 miR-NC 组相比,miR-

224 组 miR－224 表达更高（$P<0.05$）。

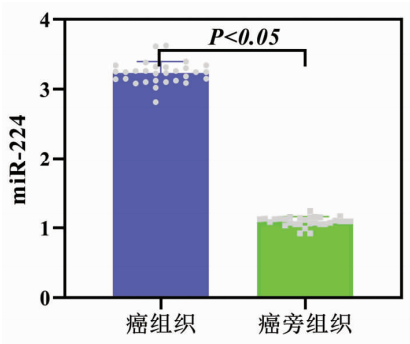


图 1 鼻咽癌组织和癌旁组织 miR－224 表达比较

2.2 鼻咽癌细胞生物学行为分析

和空白对照组相比，miR－224 组、miR－NC 组、紫草素组 OD 值、迁移细胞数、侵袭细胞数更低（$P<0.05$），miR－224 组、miR－NC 组、紫草素组凋亡率更高（$P<0.05$）；和紫草素组相比，miR－224 组、miR－NC 组 OD 值、迁移细胞数、侵袭细胞数更高（$P<0.05$），miR－224 组、miR－NC 组凋亡率更低（$P<0.05$）；和 miR－NC 组相比，miR－224 组 OD 值、迁移细胞数、侵袭细胞数更高（$P<0.05$），miR－224 组凋亡率更低（$P<0.05$）。见表 1。

2.3 鼻咽癌细胞生物学行为相关蛋白分析

和空白对照组相比，miR－224 组、miR－NC 组、紫草素组 CyclinD1 蛋白、MMP－2 蛋白、MMP－9 蛋白、Bcl－2 蛋白更低（$P<0.05$），miR－224 组、miR－NC 组、紫草素组 p21 蛋白、Bax 蛋白更高（$P<0.05$）；和紫草素组相比，miR－224 组、miR－NC 组 CyclinD1 蛋白、MMP－2 蛋白、MMP－9 蛋白、Bcl－2 蛋白更高（$P<0.05$），miR－224 组、miR－NC 组 p21 蛋白、Bax 蛋白更低（$P<0.05$）；和 miR－NC 组相比，miR－224 组 CyclinD1 蛋白、MMP－2 蛋白、MMP－9 蛋白、Bcl－2 蛋白更高（$P<0.05$），miR－224 组 p21 蛋白、Bax 蛋白更低（$P<0.05$）。见表 2。

3 讨论

在耳鼻咽喉方面的癌症中，鼻咽癌占首位，患者临床主要呈现为鼻出血、回缩性血涕等，最终可能会引发吞咽障碍以及听力受损等[8－97]。在中医学中，鼻咽癌属于“鼻衄”“鼻疽”等范畴，是因肝胆热毒和肺热痰火上扰导致。紫草素是从紫草中提取而来，味咸、甘，性寒凉，具有解毒、透疹、凉血的作用，可应用于治疗疮疡、血热毒盛、麻疹不透等，具有抗病毒、抗炎以及抗肿瘤等功效[10－13]。凋亡是细胞死亡的形式，但是癌细胞存在细胞凋亡抗性，因此抑制癌细胞的增殖，并促进癌细胞的凋亡，是目前临床治疗癌症的重要靶点[14－16]。有研究表明，紫草素在鼻咽癌的抗肿瘤中起到显著效果，可通过不同靶点以及途径对细胞的侵袭和迁移起到抑制作用，是治疗鼻咽癌的潜力型药物[17]。

miR－224 是微小 RNA，不仅在肿瘤的发生以及发展中发挥重要作用，也在肿瘤的治疗中起到重要作用。张慧萍等[18]研究显示，miR－224 在宫颈癌中呈高表达。宗彦红等[19]研究发现，在肝癌组织和血浆中，miR－224 呈显著高表达，且miR－224 表达和肝癌预后不良呈显著相关性，敲低 miR－224 表达，能够对肝癌 HepG2 细胞的克隆形成、侵袭起到抑制作用。本文研究中，鼻咽癌组织中 miR－224 表达为（3.23±0.16），和癌旁组织的（1.09±0.07）相比更高，说明鼻咽癌患者 miR－224 呈高表达。细胞的增殖、迁移、侵袭以及凋亡的过程复杂，且相互关联，能够维持疾病的发展。因此可通过研究该过程的机制，以研究其在不同生物背景之下的应用效果。梁国新等[20]研究表明，过表达的 miR－224－5p 会通过 PI3K/AKT/FoxO1 轴，对抗氧化基因 SOD2 的表达进行上调，进而缓解 H/R 诱导的 H9C2 细胞的氧化应激程度，最终减少细胞的凋亡。张姗等[21]研究表明，过表达的 miR－224－5p 通过靶向 SMAD5，从而对弥漫大 B 细胞淋巴瘤的 U2932 细胞的增殖起到抑制作用，并且还能够诱导 U2932 细胞的凋亡。WANG G 等[22]研究表明，LncRNA HCG11 能够对 miR－224－3p 的表达起到抑制作用，且还能够对非小细胞肺癌的增殖起到抑制作

表 1 各组鼻咽癌细胞生物学行为（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	OD 值（450 nm）	迁移细胞数/（个）	侵袭细胞数/（个）	凋亡率/（个）
miR－224 组	30	1.43 ± 0.09^{abc}	105.48 ± 4.55^{abc}	92.41 ± 4.00^{abc}	8.97 ± 0.68^{abc}
miR－NC 组	30	0.51 ± 0.03^{ab}	48.63 ± 2.35^{ab}	39.55 ± 2.38^{ab}	27.31 ± 1.84^{ab}
紫草素组	30	0.46 ± 0.03^{a}	46.36 ± 2.54^{a}	37.33 ± 1.99^{a}	29.48 ± 2.59^{a}
空白对照组	30	1.62 ± 0.13	119.40 ± 5.45	96.96 ± 4.10	3.60 ± 0.76
t 值		1 626.808	2 768.298	2 994.237	1 817.088
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：a 与空白对照组相比，$P<0.05$；b 与紫草素组相比，$P<0.05$；c 与 miR－NC 组相比，$P<0.05$。

表 2 各组鼻咽癌细胞生物学相关蛋白比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	CyclinD1 蛋白	p21 蛋白	MMP－2 蛋白	MMP－9 蛋白	Bcl－2 蛋白	Bax 蛋白
miR－224 组	30	0.72 ± 0.07^{abc}	0.41 ± 0.07^{abc}	0.80 ± 0.06^{abc}	0.62 ± 0.06^{abc}	0.67 ± 0.05^{abc}	0.34 ± 0.04^{abc}
miR－NC 组	30	0.32 ± 0.05^{ab}	0.73 ± 0.03^{ab}	0.29 ± 0.04^{ab}	0.28 ± 0.02^{ab}	0.23 ± 0.03^{ab}	0.74 ± 0.03^{ab}
紫草素组	30	0.27 ± 0.04^{a}	0.77 ± 0.03^{a}	0.26 ± 0.02^{a}	0.24 ± 0.04^{a}	0.19 ± 0.03^{a}	0.78 ± 0.05^{a}
空白对照组	30	0.79 ± 0.07	0.28 ± 0.03	0.86 ± 0.05	0.71 ± 0.05	0.73 ± 0.06	0.25 ± 0.03
t 值		616.966	923.709	1 526.374	831.473	1 240.229	1 450.492
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：a 与空白对照组相比，$P<0.05$；b 与紫草素组相比，$P<0.05$；c 与 miR－NC 组相比，$P<0.05$。

用,并促进细胞的凋亡。谢瑜等[23]研究表明,在 DLBCL 的进展中,miR-224 起到重要作用,miR-224 能够通过靶向抑制 PIK3CD,进而对 HBL1 细胞(DLBCL 细胞系)的增殖以及侵袭起到抑制作用。本文研究中,miR-224 表达比较:miR-224 组>空白对照组>miR-NC 组>紫草素组,说明过表达的 miR-224,可对紫草素作用在鼻咽癌细胞的生物学行为起到拮抗作用。

李世玲等[24]研究表明,紫草素可对非小细胞肺癌细胞的增殖以及迁移起到抑制作用。刘亚楠等[25]研究表明,紫草素可对子宫内膜癌细胞的存活起到抑制作用,并对细胞凋亡起到诱导作用,其机制和 HNF1A-AS1/miR-20b-5p 轴的调控有关。本文研究中,OD 值、迁移细胞数、侵袭细胞数及 CyclinD1 蛋白、MMP-2 蛋白、MMP-9 蛋白、Bcl-2 蛋白比较:空白对照组>miR-224 组>miR-NC 组>紫草素组,凋亡率及 p21 蛋白、Bax 蛋白比较:空白对照组<miR-224 组<miR-NC 组<紫草素组,说明紫草素应用于鼻咽癌患者,可对其细胞的增殖、迁移和侵袭起到抑制作用,并对其细胞凋亡起到诱导作用。

综上所述,在鼻咽癌患者的癌组织中,miR-224 表达升高,紫草素可降低鼻咽癌患者 miR-224 表达,对细胞的增殖、迁移、侵袭起到抑制作用,并对其凋亡起到诱导作用,表明紫草素可通过调控 miR-224 表达进而发挥对鼻咽癌的抗肿瘤作用。

参考文献

[1] BOUSTANI J, RUFFIER A, MOYA-PLANA A, et al. Long-term outcomes and safety after reirradiation in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma in a non-endemic area[J]. Strahlenther Onkol, 2021, 197(3): 188-197.

[2] 中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会,林少俊,陈晓钟,等. 复发鼻咽癌治疗专家共识[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(1): 16-22.

[3] PANG C, CHEN J, LIU S, et al. In vitro antifungal activity of Shikonin against Candida albicans by inducing cellular apoptosis and necrosis[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(2): 1079-1087.

[4] YAO M, LI G, ZHOU L Y, et al. Shikonin inhibits neuronal apoptosis via regulating endoplasmic reticulum stress in the rat model of double-level chronic cervical cord compression[J]. Cell Biol Toxicol, 2023, 39(3): 907-928.

[5] 赖瑞,史晓光,左禧萌,等. 紫草素对乳腺恶性肿瘤细胞凋亡及 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 世界中医药, 2023, 18(6): 788-791.

[6] 张换换,陈卓,赵想弟,等. 紫草素通过抑制 PKM2/PHD3/HIF-1α 通路诱导肝癌细胞凋亡[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(1): 92-98.

[7] 于歌,冯晓玲,刘树民. 低表达 miR-224 靶向调控 TNRC6A 诱导卵巢癌细胞凋亡作用的研究[J]. 国际遗传学杂志, 2022, 45(2): 91-97.

[8] HUANG H, YAO Y, DENG X, et al. Immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Current status and prospects (Review)[J]. Int J Oncol, 2023, 63(2): 97.

[9] 赵银,洪晓鸿,李康,等. ZNF582 高甲基化通过调控黏附分子 Nectin-3 和 NRXN3 转录促进鼻咽癌转移[J]. 癌症, 2021, 40(2): 52-68.

[10] ZHOU J, JIANG Z, SUN R, et al. Comparison of cell delivery and cell membrane camouflaged PLGA nanoparticles in the delivery of shikonin for colorectal cancer treatment[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2024, 241(9): 114017.

[11] GREUEL B K, DA SILVA D E, ROBERT-GOSTLIN V N, et al. Natural compounds oridonin and shikonin exhibit potentially beneficial regulatory effects on select functions of microglia[J]. Brain Sci, 2024, 14(4): 328.

[12] WU L, CUI J, ZHAO C, et al. Discovery of dimethyl shikonin oxime 5a, a potent, selective bombesin receptor subtype-3 agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. J Med Chem, 2023, 66(12): 8011-8029.

[13] 张欣,霍浩然,张振翼,等. 紫草素调控 PI3K/Akt/mTOR 通路对人胃癌 MGC803 细胞自噬和凋亡的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 26(7): 511-515.

[14] 高文雅,张盟,陶仕英,等. 基于网络药理学研究紫草抗乳腺癌的作用机制并对紫草素在 MDA-MB-231 细胞中进行验证[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(15): 2030-2034.

[15] 吴勇,徐小鸿,曾丽霞. 紫草素对慢性鼻窦炎小鼠鼻黏膜组织炎症反应及 SIRT1/Nrf2 信号通路的影响[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(2): 263-269.

[16] 刘增振,牛秋霞,孟庆泽,等. 紫草素通过 Keap1/Nrf2 通路对膀胱癌细胞恶性增殖及凋亡的影响及作用机制[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(12): 1940-1945.

[17] 王祥香,吴李仲,吴祥基. 紫草素对鼻咽癌 CNE1 细胞免疫逃逸的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(12): 2897-2903.

[18] 张慧萍,苏峻,蒋亚萍. miR-127 和 miR-224 在宫颈癌患者中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(14): 2661-2664.

[19] 宗彦红,于芳,刘义龙,等. 综合性分析 miR-224 在肝癌中的表达及其生物学作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(2): 135-142.

[20] 梁国新,唐红悦,郭畅,等. miR-224-5p 调控 PI3K/Akt/FoxO1 轴抑制氧化应激减轻缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(6): 1173-1181.

[21] 张姗,邓锐,李业成,等. miR-224-5p 通过靶向 SMAD5 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞增殖和凋亡的调控作用[J]. 西部医学, 2021, 33(3): 363-369.

[22] WANG G, LIU L, ZHANG J, et al. LncRNA HCG11 suppresses cell proliferation and promotes apoptosis via sponging miR-224-3p in non-small-cell lung cancer cells[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(7): 6553-6563.

[23] 谢瑜,谭琳,李云涛,等. miR-224 靶向 PIK3CD 影响 DLBCL 细胞增殖和侵袭的机制研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(5): 1578-1584.

[24] 李世玲,漆毅,袁晓安,等. 紫草素对非小细胞肺癌细胞增殖和迁移的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(16): 2152-2154.

[25] 刘亚楠,王炳先,路臣桂,等. 紫草素对子宫内膜癌细胞增殖、凋亡和顺铂耐药性的影响[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2219-2224.