

lncRNA 与 miRNA 相互调控作用机制 及其在胃癌中的影响

陈为凯 张亚男 于建平 汪文杰 余稳稳 徐子鹏 韩博强 刘宏斌

摘要 微小 RNA(miRNA) 是一类通过与 mRNA 结合从而调控众多编码基因的非编码小 RNA。长链非编码 RNA(lncRNA) 在不同程度上调控基因的表达, 包括染色质修饰、转录和转录后处理等, 其转录本长度大于 200bp。miRNA 和 lncRNA 的相互调控在肿瘤的发生、发展中也发挥重要作用。本文在介绍 lncRNA 与 miRNA 相互调控及机制的基础上, 总结其对胃癌(gastric cancer, GC) 发生、发展的影响。

关键词 微小 RNA 长链非编码 RNA 交互调控 调控机制 胃癌

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.07.002

胃癌(gastric cancer, GC) 是全球第二大癌症相关死亡原因, 占全球恶性肿瘤死亡人数的 8.8%^[1]。在中国, 2014 年 GC 的病死率为 21.48/105, 约 29.4 万人, 位居第 3 位^[2]。亚洲是 GC 高发地区, 最新数据显示, 在 2000 ~ 2014 年我国 GC5 年生存率仍低于 40%^[3]。随着基因芯片技术的广泛应用, 人类基因组中仅不到 2% 的基因具有编码功能, 非编码基因已获得广大专家学者的高度重视。非编码微小 RNA(miRNA) 和长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA) 已成为肿瘤领域的研究焦点。近年来, 多项研究表明, 二者不仅分别在肿瘤疾病的发生、发展中发挥重要作用, 其间还存在诸多交叉调控。为探讨 lncRNA 与 miRNA 相互调控作用及其在 GC 中的影响, 通过查阅文献, 现综述如下。

一、lncRNA 与 miRNA 的相互调控作用

1. miRNA 促进 lncRNA 的衰减: 在细胞中, miRNA 可靶向调控 lncRNA, 通过降低 lncRNA 的稳定性而造成其衰减。众所周知, miRNA 是通过与其靶基因直接结合, 进而诱导靶基因降解和(或)抑制其翻译过程。Chen 等^[4]研究表明, 在食管鳞状细胞癌

(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 中, lncRNA - let 与 miR - 548k 的表达呈负相关, miR - 548k 可直接靶向抑制 lncRNA - let 的表达, 进一步下调 p53 和上调 NF90 的表达。miR - 548k 的高表达与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期及患者生存率显著相关。miR - 548k 能促进体外培养的 ESCC 细胞增殖和迁移, 促进肿瘤的体内生长, 而 miR - 548k 对 ESCC 的影响则依赖于其对 lncRNA - let 的直接结合并抑制 lncRNA - let 的表达。同样在 ESCC 中, Wang 等^[5]利用 RNA 纯化 - qPCR 法分离染色质, 发现 miR - 196A 能与 lncRNA Gas5 结合。同时荧光素酶报告分析表明 miR - 196A 可与 lncRNA Gas5 的第 7 外显子结合, 且 Gas5 和 miR - 196A 都能与 RNA 诱导的沉默复合物(RNA - induced silencing complex, RISC)的关键成分 Ago 2 结合。提示 Gas5 在 ESCC 中起抑癌基因的作用, 并受 miR - 196A 参与 RISC 的调控。在此之前, 多项研究证明在各种病理生理过程中均存在 miRNA 诱导的 lncRNA 表达抑制, 包括 lncRNA p21、lncRNA HOTAIR、lncRNA MALAT1、lncRNA LOC85194、lncRNA PTTCC3 及 lncRNA H19 等, 提示 miRNA 对 lncRNA 的抑制机制可能是广泛存在的^[6-8]。

2. lncRNA 作为 miRNA 海绵/诱饵: 与编码 RNA 共享 miRNA 反应元件(microRNA response elements, MRE)的 lncRNA 可能存在类似的 miRNA 靶向序列, 竞争性抑制 miRNA 与 mRNA 间的相互作用。这些 lncRNA 被称为竞争性内源 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA), 可以作为 miRNA 的“海绵”或

基金项目: 国家科技部、财政部惠民计划项目(2012GS620101); 甘肃省科技重大专项基金资助项目(2011GS04390); 甘肃省自然科学基金资助项目(1506RJZA309); 中国博士后科学基金资助项目(2015M572710)

作者单位: 730000 兰州, 甘肃中医药大学临床医学院(陈为凯、张亚男、韩博强); 730000 中国人民解放军兰州军区兰州总医院普通外科(于建平、余稳稳、刘宏斌); 730000 兰州大学第二临床医学院(汪文杰、徐子鹏)

通讯作者: 刘宏斌, 教授, 博士生导师, 电子信箱: liuhongbin999@163.com

“诱饵”,减少可用 miRNA 的数量,并有利于提高目标 mRNA 的翻译。近来,Zhou 等^[9]在探索 lnc HAND 2 - AS1 在结直肠肿瘤性疾病的作用时,通过生物信息学方法发现 lnc HAND 2 - AS1 与 miR - 1275 形成互补碱基。在 HCT116 细胞系中,lnc HAND 2 - AS1 过表达可明显抑制 miR - 1275 的表达。此外,miR - 1275 的高表达抑制了 lnc HAND 2 - AS1 的表达,而抑制 miR - 1275 的表达则促进了 HCT 116 细胞 lnc HAND 2 - AS1 的表达。为验证 lnc HAND 2 - AS1 是否与 miR - 1275 相互作用,研究者其采用荧光素酶报告法,发现转染 miR - 1275 可以降低 pmirGLO - HAND 2 - AS1 - WT 在 HCT 116 细胞中的荧光素酶强度。此外,qRT - PCR 分析显示 lnc HAND 2 - AS1 与 miR - 1275 在大肠癌组织中的表达呈负相关。此研究表明 lnc HAND 2 - AS1 在结直肠肿瘤细胞中充当 miR - 1275 海绵。Wang 等^[10]也使用类似实验方法发现,lncRNA HOXA - AS2 同样作为 ceRNA 调控 miR - 520c - 3p 的表达。

3. lncRNA/miRNA 与 mRNA 的竞争性结合:非编码 RNA 的调控机制与蛋白质编码 RNA 一样复杂。一方面,非编码 RNA 可能受到多种机制的调控,如基因突变、DNA 拷贝的改变、转录缺陷和表观遗传改变等。例如,lnc BACE1AS 可以与 miR - 485 - 5p 竞争,通过拮抗 miR - 485 - 5p 诱导的 mRNA 降解来抑制 lnc BACE 1 的表达下降^[11]。同样,在使用抗肿瘤药抑制宫颈癌 HELA 细胞内源性 let - 7i 后,另一种 lncRNA Hox 反义 RNA (HOX antisense intergenic RNA, HOTAIR) 仍是富集、稳定的^[12]。Franklin 等^[13]研究发现,长链非编码 N - ras 功能性 RNA (NCNRFR) 可与 let - 7 竞争性结合含有 let - 7 位点的 mRNA,同时也逆转了 let - 7 对 mRNA 的抑制作用。Faghihi 等^[14]在 β - 淀粉样前体蛋白切割酶 1 (β - site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, Bace 1) 的 mRNA 中发现了一个 miR - 485 - 5p 结合位点,lnc Bace 1 反转录本通过与 miR - 485 - 5p 竞争性结合 Bace 1 从而阻止 miRNA 抑制 Bace 1。

4. 部分 miRNA 由 lncRNA 产生:曾有研究报道,lnc MD1 可分别从内含子和外显子生成 miR - 206 和 miR - 133^[15]。同时,lnc H19 已被证实能在小鼠体内产生 miR - 675^[16]。

二、lncRNA 与 miRNA 间相互作用对 GC 的影响

lncRNA 和 miRNA 间的相互调控参与着肿瘤性疾病的各个病理生理过程。这里,将根据现有的 lnc

crRNA 的主要类型,概述 lncRNA - miRNA 在 GC 发生、发展过程中的重要作用。

1. H19:H19 是最早报道的印记基因之一,最初,人们发现 H19 在胚胎中有较高水平的表达,其在进化过程中的高度保守性表明其一定具有重要作用。H19 是一个 2.3kb 的 lncRNA,由位于人类染色体 11p15.5 上的 H19/Igf 2 基因簇转录而成^[17]。H19 最初被认为具有抑制肿瘤的能力,经过一系列研究证实,H19 被确认为致癌调节因子,在膀胱癌、乳腺癌和结直肠癌等各种恶性肿瘤疾病中均有明显的过表达,H19 可能是肿瘤细胞或组织特异性基因,但其作为肿瘤进展的作用是抑制或促进仍有争议^[18,19]。

Liu 等^[20]在一系列研究中发现,H19 依赖于 miR - 675 来增强 GC AGS 细胞的增殖和侵袭,并且 miR - 675 的表达与 GC 患者中的 H19 呈正相关。随后,肿瘤抑制基因结构域转录因子 1 (RUNX1) 被证实是 H19/miR - 675 轴的下游分子,因为 H19 或 miR - 675 的过表达显著降低了 AGS 细胞中的 RUNX1 表达,并且敲除了 H19 或 miR - 675 后 RUNX1 表达量增高。更重要的是,Liu 进一步证明 RUNX1 的引入抑制了 H19/miR - 675 诱导的 AKT/mTOR 途径的激活。研究者认为,RUNX1 是 H19/miR - 675 轴与 AKT/mTOR 信号通路之间联系的关键分子,并且 H19/miR - 675 诱导的 GC 进展中的关键介质。同样,Yan 等^[21]研究发现,作为 miR - 675 的前体,H19/miR - 675 轴通过 FADD/caspase - 8/caspase - 3 信号通路促进了 GC 的发生、发展。在 GC 细胞株 SGC - 7901 和 MKN 45 中,Zhou 等^[22]研究发现,miR - 141 通过与 H19 结合而抑制其的表达,进而导致 H19 的降解。miR - 141 高表达后,包括 miR - 675、IGF1 和 IGF2 在内的 H19 靶点均呈下降趋势。同时,H19 还对 miR - 141 的靶基因 Drosna、Dicer 以及 zeb 1 进行了调控。关于 H19 临床意义和作用机制多种多样,诸多研究表明 H19 在不同水平上可能有助于评估 GC 患者的死亡风险,H19 有望成为 GC 治疗的靶点。

2. HOTAIR:HOTAIR 是一种已知的含有 2158 个核苷酸的 lncRNA,它不编码任何蛋白质,而是通过改变染色质结构在基因调控中发挥重要作用。HOTAIR 被认为与多种人类肿瘤性疾病有关,它的高表达可以促进包括 GC 在内大多数肿瘤的侵袭和转移等病理生理过程^[23]。Wang 等^[24]研究发现,与正常对照组比较,GC 组织 HOTAIR 的表达量较高,miR - 217 表

达量较低,且 miR-217 的低表达及 HOTAIR 的高表达与 GCTNM 分期相关。同时,miR-217 的表达与 HOTAIR 表达呈负相关。HOTAIR 的异常表达促进了 GC 细胞增殖和迁移,抑制了 miR-217 表达并增强了 GPC5 和 PTPN14 的表达。此外,研究者还证明了 HOTAIR 的过表达提高了 GC 细胞紫杉醇和阿霉素的耐药,miR-217 的过表达则相反。这些数据表明 HOTAIR 的过表达通过抑制 miR-217 表达从而增强了 GC 细胞中的紫杉醇和阿霉素的耐药。Cheng 等^[25]同样发现在 GC 细胞中,HOTAIR 可直接与 miR-34a 结合并通过 PI₃K/AKT 和 Wnt/ β -catenin 信号通路调控 GC 细胞的顺铂耐药性。

3. MEG 3: lncRNA MEG 3 位于人类染色体 14q32.3 上,是一种在许多正常组织中表达的 lncRNA。然而,在许多肿瘤和肿瘤衍生细胞系中,它经常丢失、突变或降低。适当恢复 MEG 3 表达水平可以抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡和自噬^[26]。这些发现提示 MEG 3 是具有抑癌活性的 lncRNAs 之一。Dan 等^[27]在 GC 组织和细胞系(MKN74、MKN45、SGC7901、AGS)中观察到 MEG 3 表达量较低。Dan 通过 pcDNA3.1-MEG 3 转染过表达的 MEG 3 显著抑制了 GC 细胞的细胞增殖、迁移和侵袭。生物信息学预测揭示 MEG 3 和 miR-21 之间存在靶向关系。在 GC 组织和细胞系中观察到过表达的 miR-21。荧光素酶报告测定的结果表明 miR-21 是 MEG 3 的靶基因,并且实时荧光定量 PCR 的结果表明 miR-21 的表达受 MEG 3 的负调节。此外,过表达的 miR-21 可促进细胞增殖和转移。然而,pcDNA3.1-MEG 3 转染可以抵消 miR-21 模拟物对 GC 细胞增殖和转移的促进作用,表明 MEG 3 通过抑制 miR-21 表达影响 GC 细胞的增殖和转移。最后,小鼠肿瘤模型实验表明,过表达的 MEG 3 还可以通过抑制 miR-21 的表达来抑制体内肿瘤的生长和转移。Dan 的研究揭示了 MEG 3/miR-21 轴在 GC 进展中的调节作用,并为 GC 治疗提供了新的潜在治疗策略。2015 年,Peng 等^[28]经研究证实,在 GC 组织中 MEG 3 的表达水平与正常组织比较降低并与 GC 患者密切相关,MEG 3 作为 ceRNA 竞争结合 miR-181a 调控 Bcl-2 的表达从而抑制 GC 细胞的增殖、迁移和侵袭。

4. GAPLINC: GAPLINC 是一种新发现的 924bp 的 lncRNA,通过转录起始位点数据库预测其启动子区域含有 MRE。Diao 等^[29]在 GC 组织中发现 GA-

PLINC 和 MAPK 1 之间存在显著的正相关关系。GAPLINC 依赖于 MAPK 1 从而对 GC 细胞增殖和细胞周期的促进作用。最后,Diao 等^[29]首次证明了 GAPLINC 充当 miR-378 分子海绵,从而促进了 MAPK 1 的表达。

5. NNT-AS1: lncRNA NNT-AS1 在多类肿瘤中具有癌基因的作用,调控肿瘤细胞的侵袭、转移、耐药等多种病理生理过程。近来,Chen 等^[30]深入地研究了 NNT-AS1 在 GC 发生中的生物学作用。结果表明,与癌旁正常组织和正常细胞系比较,GC 组织和细胞系中 NNT-AS1 的表达水平明显上调。NNT-AS1 异位高表达提示 GC 患者预后不良。体外实验证实,NNT-AS1 基因敲除抑制了 GC 细胞的增殖和侵袭能力,诱导 GC 细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期。在体内异种移植实验中,NNT-AS1 沉默抑制了 GC 细胞的生长。生物信息学在线程序预测 miR-424 的目标是 NNT-AS1 的 3'UTR。Chen 通过荧光素酶报告法、RNA 免疫沉淀法(RIP)和 RNA 下拉法证实了 NNT-AS1 和 miR-424 之间的分子结合,从而共同形成 RNA 诱导的沉默复合物(RISC)。证实了 E2F1 是 NNT-AS1/miR-424 的靶基因,NNT-AS1 以“海绵”的形式作用于 miR-424/E2F1 从而促进了 GC 的发生和发展进程。

6. BLACAT1: lncRNA 膀胱癌相关转录物-1 (bladder cancer associated transcript-1, BLACAT1), 又被称为 lnc UBC 1,位于人类染色体 1q32.1 上,其转录本为 2616kb,只有一个外显子,首次被报道为与膀胱癌淋巴结转移和预后负相关。Wu 等^[31]研究了 BLACAT1 在 GC 化学治疗耐药中的作用和潜在调节机制。结果显示,与奥沙利铂敏感 GC 组织和亲代细胞系比较,奥沙利铂抗性 GC 组织和细胞中 BLACAT1 表达上调。在体外,BLACAT1 敲除降低了耐药相关基因和 ABCB1 蛋白的表达水平。此外,BLACAT1 敲除显著促进细胞凋亡、侵袭和奥沙利铂的 IC₅₀ 值。在体内,敲出 BLACAT1 可抑制 GC 细胞的生长。生物信息学工具和荧光素酶测定表明,miR-361 均可与 BLACAT1 和 mRNA ABCB1 的 3'-UTR 特异性结合,发现了 BLACAT1/miR-361/ABCB1 调节途径。其研究结果表明,BLACAT1 可通过靶向调控 miR-361 促进 ABCB1 蛋白表达,加速了奥沙利铂对 GC 的耐药性,为 GC 的化学治疗耐药提供了新的见解。

三、展 望

综上所述,非编码 RNA 作为多水平调控基因表

达的中心分子,可以影响细胞分裂、增殖、分化、衰老和凋亡等各个方面。非编码 RNA 调控异常参与多种癌症的发生、发展,通过与其他转录因子的相互作用,形成一个复杂的调控网络。随着肿瘤的发展,不同种类的非编码 RNA,特别是 lncRNA 和 miRNA 之间的相互作用也逐渐显现出来。本文综述了 GC 中 lncRNA 与 miRNA 之间的相互调控机制,着重讨论了它们在 GC 发生、发展中的重要作用。上述研究表明,lncRNA 可以通过多种转录后机制充当 miRNA 的调控者或效应者,共同调控基因表达,最终影响 GC 的进展。虽然现有研究对非编码 RNA 的探索已经取得了巨大进展,但笔者对 GC 中 lncRNA - miRNA 相互作用机制的了解还不够充分,还需要在以下几方面进行更深入的探索:(1)深度分析国内外相关数据库数据,充分利用生物信息学技术,进一步揭示 lncRNA - miRNA 调控网络的生物学意义。(2)加强实施大样本动物实验研究,推进 lncRNA - miRNA 调控网络的实际应用。(3)对 lncRNA 相关 miRNA 进行系统分析,充分阐明 lncRNA - miRNA 调控网络。lncRNA - miRNA 调控网络的明确或许可为 GC 提供全新的临床诊疗策略。

参考文献

- 1 Stewart B, Wild C. World cancer report 2014[M]. Lyon: Int Agency Res Cancer, 2014
- 2 Chen WQ, Sun KX, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1): 1 - 12
- 3 Bouzbid S, Hamdi - Chérif M, Zaidi Z, *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000 - 14 (CONCORD - 3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population - based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023 - 1075
- 4 Chen Z, Lin J, Wu S, *et al.* Up - regulated miR - 548k promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via targeting long non - coding RNA - LET[J]. Exp Cell Res, 2017, 362(1): 90 - 101
- 5 Wang K, Li J, Xiong G, *et al.* Negative regulation of lncRNA GAS5 by miR - 196a inhibits esophageal squamous cell carcinoma growth [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(1): 1151 - 1157
- 6 Yoon JH, Abdelmohsen K, Srikantan S, *et al.* LncRNA - p21 suppresses target mRNA translation[J]. Mol Cell, 2012, 47(4): 648 - 655
- 7 Yoon JH, Abdelmohsen K, Kim J, *et al.* Scaffold function of long non - coding RNA HOTAIR in protein ubiquitination[J]. Nat Commun, 2013, 4(1): 2939
- 8 Wu T, Qu L, He G, *et al.* Regulation of laryngeal squamous cell cancer progression by the lncRNA H19/miR - 148a - 3p/DNMT1 axis [J]. Oncotarget, 2016, 7(10): 11553 - 11566
- 9 Zhou J. LncRNA HAND2 - AS1 sponging miR - 1275 suppresses

- colorectal cancer progression by upregulating KLF14 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(3): 1848 - 1853
- 10 Fang Y, Wang J, Wu F, *et al.* Long non - coding RNA HOXA - AS2 promotes proliferation and invasion of breast cancer by acting as a miR - 520c - 3p sponge [J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 46090 - 46103
- 11 Yoon JH, Abdelmohsen K, Srikantan S, *et al.* LncRNA - p21 suppresses target mRNA translation[J]. Mol Cell, 2012, 47: 648 - 655
- 12 Yoon JH, Abdelmohsen K, Kim J, *et al.* Scaffold function of long non - coding RNA HOTAIR in protein ubiquitination [J]. Nat Commun, 2013, 4(1): 2939
- 13 Franklin JL, Rankin CR, Levy S, *et al.* Malignant transformation of colonic epithelial cells by a colon - derived long noncoding RNA [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 440(1): 99 - 104
- 14 Faghihi MA, Zhang M, Huang J, *et al.* Evidence for natural antisense transcript - mediated inhibition of microRNA function [J]. Genome Bio, 2010, 11(5): R56
- 15 Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, *et al.* A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA [J]. Cell, 2011, 147(2): 358 - 369
- 16 Keniry A, Oxley D, Monnier P, *et al.* The H19 lncRNA is a developmental reservoir of miR - 675 that suppresses growth and Igf1r [J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(7): 659 - 665
- 17 Yan L, Zhou J, Gao Y, *et al.* Regulation of tumor cell migration and invasion by the H19/let - 7 axis is antagonized by metformin - induced DNA methylation [J]. Oncogene, 2015, 34(23): 3076 - 3084
- 18 Hao Y, Wang G, Lin C, *et al.* Valproic acid induces decreased expression of H19 promoting cell apoptosis in A549 cells [J]. Dna Cell Biol, 2017, 36(6): 428 - 435
- 19 Yu LL, Chang K, Lu LS, *et al.* Lentivirus - mediated RNA interference targeting the H19 gene inhibits cell proliferation and apoptosis in human choriocarcinoma cell line JAR [J]. BMC Cell Biol, 2013, 14(1): 1 - 9
- 20 Liu G, Xiang T, Wu QF, *et al.* Long noncoding RNA H19 - derived miR - 675 Enhances proliferation and invasion via RUNX1 in gastric cancer cells [J]. Oncol Res Featuring Preclin Clin Cancer Therapeut, 2016, 23(3): 99 - 107
- 21 Yan J, Zhang Y, She Q, *et al.* Long noncoding RNA H19/miR - 675 axis promotes gastric cancer via FADD/Caspase 8/Caspase 3 signaling pathway [J]. Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol, 2017, 42(6): 2364
- 22 Zhou X, Ye F, Yin C, *et al.* The interaction between MiR - 141 and lncRNA - H19 in regulating cell proliferation and migration in gastric cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(4): 1440 - 1452
- 23 Yu X, Li Z. Long non - coding RNA HOTAIR: a novel oncogene (Review) [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(4): 5611
- 24 Wang H, Qin R, Guan A, *et al.* HOTAIR enhanced paclitaxel and doxorubicin resistance in gastric cancer cells partly through inhibiting miR - 217 expression [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(9): 7226 - 7234

(下转第 67 页)

本研究通过荧光定量 PCR 检测到 SPOCK1 基因在癌变组织中的表达明显高于正常组织中,同时应用 IHC 检测到大肠癌中 SPOCK1 蛋白也同样高表达,表明 SPOCK1 也许能促进大肠癌的发生、发展。经进一步研究发现,SPOCK1 明显和大肠癌的组织学分级呈正相关。虽然在研究 SPOCK1 与大肠癌患者临床特征中,SPOCK1 和淋巴结转移相关性不明显 ($P = 0.915$),但是考虑到纳入研究的标本量有限,提高研究的标本量或许能有新的发现。SPOCK1 作为分泌型蛋白,可以在组织中被灵敏的检测出来,SPOCK1 或许可以作为大肠癌早期检测的生物学标志物。笔者下一步重点要研究 SPOCK1 在大肠癌中是如何发挥促进肿瘤形成、抑制肿瘤凋亡作用的。

参考文献

- 1 Lu MS, Fang YJ, Pan ZZ, *et al.* Choline and betaine intake and colorectal cancer risk in chinese population: a case - control study[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0118661
- 2 Zippi M, De Toma G, Minervini G, *et al.* Desmoplasia influenced recurrence of disease and mortality in stage III colorectal cancer within five years after surgery and adjuvant therapy[J]. Saudi J Gastroenterol, 2017, 23(1): 39 - 44
- 3 Li H, Xu F, Li S, *et al.* The tumor microenvironment: an irreplaceable element of tumor budding and epithelial - mesenchymal transition - mediated cancer metastasis [J]. Cell Adhesion Migrat, 10(4): 434 - 446
- 4 Huang SH, Law CH, Kuo PH, *et al.* MMP - 13 is involved in oral cancer cell metastasis[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 17144 - 17161
- 5 Shu YJ, Weng H, Ye YY, *et al.* SPOCK1 as a potential cancer prognostic marker promotes the proliferation and metastasis of gallbladder cancer cells by activating the PI3K/AKT pathway[J]. Mol Cancer, 2015, 14(1): 12
- 6 Song X, Han P, Liu J, *et al.* Up - regulation of SPOCK1 induces epithelial - mesenchymal transition and promotes migration and invasion in esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Mol Histol, 2015, 46(4 - 5): 347 - 356
- 7 Yang C, Fischer - Kešo R, Schlechter T, *et al.* Plakophilin 1 - deficient cells upregulate SPOCK1; implications for prostate cancer progression[J]. Tumour Biol, 2015, 36(12): 9567 - 9577
- 8 Schulz WA, Ingenwerth M, Djuidje CE, *et al.* Changes in cortical cytoskeletal and extracellular matrix gene expression in prostate cancer are related to oncogenic ERG deregulation[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 505
- 9 Chen Q, Yao YT, Xu H, *et al.* SPOCK1 promotes tumor growth and metastasis in human prostate cancer[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 2311 - 2321
- 10 Yang J, Yang Q, Yu J, *et al.* SPOCK1 promotes the proliferation, migration and invasion of glioma cells through PI₃K/AKT and Wnt/ β - catenin signaling pathways[J]. Oncol Rep, 2016, 35(6): 3566 - 3576
- 11 Yu F, Li G, Gao J, *et al.* SPOCK1 is upregulated in recurrent glioblastoma and contributes to metastasis and Temozolomide resistance [J]. Cell Prolif, 2016, 49(2): 195 - 206
- 12 Ma LJ, Wu WJ, Wang YH, *et al.* SPOCK1 overexpression confers a poor prognosis in urothelial carcinoma [J]. J Cancer, 2016, 7(4): 467 - 476
- 13 Zhang LQ, Wang Y, Zhang L. Effects of shRNA - mediated knockdown of SPOCK1 on ovarian cancer growth and metastasis[J]. Cell Mol Biol (Noisy - le - grand), 2015, 61(7): 102 - 109
- 14 Veenstra VL, Damhofer H, Waasdorp C, *et al.* Stromal SPOCK1 supports invasive pancreatic cancer growth [J]. Mol Oncol, 11(8): 1050 - 1064
- 15 Perurena N, Zanduetta C, Martínez - Canarias S, *et al.* EPCR promotes breast cancer progression by altering SPOCK1/testican 1 - mediated 3D growth[J]. J Hematol Oncol, 2017, 19, 10(1): 23
- 16 Fan LC, Jeng YM, Lu YT, *et al.* SPOCK1 is a novel transforming growth factor - β - induced myoepithelial marker that enhances invasion and correlates with poor prognosis in breast cancer[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0162933
- 25 Cheng C, Qin Y, Zhi Q, *et al.* Knockdown of long non - coding RNA HOTAIR inhibits cisplatin resistance of gastric cancer cells through inhibiting the PI₃K/AKT and Wnt/ β - catenin signaling pathways by up - regulating miR - 34a[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 107(Pt B): 2620 - 2629
- 26 Zhang J, Lin Z, Gao Y, *et al.* Downregulation of long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promoter hypermethylation in cervical cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 5
- 27 Dan J, Wang J. LncRNA - MEG3 inhibits proliferation and metastasis by regulating miRNA - 21 in gastric cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99(3): 931 - 938
- 28 Peng W, Si S, Zhang Q, *et al.* Long non - coding RNA MEG3 functions as a competing endogenous RNA to regulate gastric cancer progression[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34(1): 79
- 29 Diao L, Wang S, Sun Z. Long noncoding RNA GAPLINC promotes gastric cancer cell proliferation by acting as a molecular sponge of miR - 378 to modulate MAPK1 expression[J]. Oncotargets Therapy, 2018, 11: 2797 - 2804
- 30 Chen B, Zhao Q. Long non - coding RNA NNT - AS1 sponges miR - 424/E2F1 to promote the tumorigenesis and cell cycle progression of gastric cancer[J]. J Cell Mol Med, 2018, 14(7): 1 - 9
- 31 Wu X, Zheng Y, Han B, *et al.* Long noncoding RNA BLACAT1 modulates ABCB1 to promote oxaliplatin resistance of gastric cancer via sponging miR - 361[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 832 - 838

(收稿日期: 2017 - 11 - 20)

(修回日期: 2018 - 10 - 31)

(上接第 8 页)

(收稿日期: 2018 - 09 - 19)

(修回日期: 2018 - 10 - 16)