lncRNA MALAT1 通过海绵吸附 miRNA－141－3p 调控 Wnt/β－catenin 促进卵巢癌的生长及转移

金　烨

摘　要　目的　研究长链非编码 RNA MALAT1(lncRNA MALAT1)在卵巢癌中的作用及调控机制。**方法**　实时荧光定量聚合酶链反应(real－time quantitative polymerase chain reaction, RT－qPCR)检测 MALAT1 在人正常卵巢上皮细胞系 IOSE80 及人卵巢癌细胞系 SKOV3、OVCA429 和 HO－8910PM 中的表达,选取 SKOV3 及 HO－8910PM 细胞进行后续研究。利用 siRNA 干扰 SKOV3 和 HO－8910PM 细胞中 MALAT1 表达,CCK－8 法检测细胞增殖,划痕及 Transwell 小室检测细胞迁移及侵袭能力,并通过 Western blot 法检测上皮－间充质转化(epithelial－mesenchymal transformation, EMT)相关指标 E－cadherin、N－cadherin 的表达。利用生物信息学分析 MALAT1 与 miRNA－141－3p 的靶向关系,并利用双荧光素报告基因验证。MALAT1 敲低及 miRNA－141－3p 抑制剂共同作用细胞,检测其对 SKOV3 及 HO－8910PM 细胞增殖、侵袭及迁移的影响,并通过 Western blot 法分析其对 Wnt/β－catenin 信号通路相关蛋白的表达调控。**结果**　与人正常卵巢上皮细胞系 IOSE80 比较,卵巢癌细胞系内 MALAT1 表达明显上调($P<0.05$);而在 SKOV3 及 HO－8910PM 中下调 MALAT1 表达,细胞增殖、侵袭迁移及 EMT 均受到抑制,同时miRNA－141－3p 表达上调($P<0.05$)。双荧光素酶报告基因结果证明 MALAT1 和 miRNA－141－3p 具有靶向关系。而在下调 MALAT1 表达的同时使用 miRNA－141－3p 抑制剂,则可逆转下调 MALAT1 的所产生的抑制效应($P<0.05$)。进一步的研究发现,MALAT1/miRNA－141－3p 轴可能通过调控 Wnt/β－catenin 信号通路影响卵巢癌进展。**结论**　MALAT1 可能通过海绵吸附miRNA－141－3 从而调控 Wnt/β－catenin 影响卵巢癌的发生和发展。

关键词　卵巢癌　lncRNA mALAT1　miRNA－141－3p　Wnt/β－catenin　增殖

中图分类号　R737.3　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2024.04.022

lncRNA MALAT1 Regulates Wnt/β－catenin by Sponge Adsorption of MiRNA－141－3p to Promote the Growth and Metastasis of Ovarian Cancer.

JIN Ye. Department of Oncology, Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Zhejiang 310006, China

Abstract　Objective　To study the role and regulatory mechanism of long non－coding RNA MALAT1 in ovarian cancer. **Methods** Real－time quantitative polymerase chain reaction (RT－qPCR) was used to detect the expression of MALAT1 in human normal ovarian epithelial cell line IOSE80 and human ovarian cancer cell line SKOV3, OVCA429 and HO－8910PM. SKOV3 and HO－8910PM cells were selected for the next study. The expression of MALAT1 in SKOV3 and HO－8910PM cells were interfered with siRNA, the cell proliferation was detectd by CCK－8 method, the cell migration and invasion were detectd by scratche and Transwell assay respectively, and the expression of epithelial－mesenchymal transformation (EMT)－related indicators E－cadherin and N－cadherin were detected by Western blot. The targeting relationship between MALAT1 and miRNA－141－3p was analyzed by bioinformatics, and was verified by dual luciferase reporter. MALAT1 knockdown and miRNA－141－3p inhibitor were treated the SKOV3 and HO－8910PM cells at the same time, then the cell proliferation, invasion and migration were detected, Western blot was used to detect the expression of Wnt/β－catenin signaling pathway related proteins. **Results**　Compared with human normal ovarian epithelial cell line IOSE80, the expression of MALAT1 in ovarian cancer cell line was significantly up－regulated ($P<0.05$). When the expression of MALAT1 in SKOV3 and HO－8910PM was down－regulated, the cell proliferation, invasion, migration and EMT were inhibited ($P<0.05$). At the same time, the expression of miRNA－141－3p was up－regulated ($P<0.05$), and the results of dual luciferase reporter proved that there was a targeting relationship between MALAT1 and miRNA－141－3p. However, the inhibitory effect of MALAT1down－regulation in the cells can be reversed by miRNA－141－3p inhibitor ($P<0.05$). Further studies had found that the MALAT1/miRNA－141－3p axis may influence the pro-

基金项目:浙江省基础公益研究计划项目(LQ20H040009)

作者单位:310006　杭州,浙江大学医学院附属妇产科医院肿瘤科

通信作者:金烨,电子信箱:dr_jinye@zju.edu.cn

gression of ovarian cancer by regulating the Wnt/β - catenin signaling pathway. **Conclusion** MALAT1 may influence the occurrence and development of ovarian cancer by sponge adsorption of miRNA - 141 - 3 via regulating Wnt/β - catenin.

Key words Ovarian cancer; LncRNA MALAT1; MiRNA - 141 - 3p; Wnt/β - catenin; Proliferation

卵巢癌是发生率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌的第3位妇科恶性肿瘤,其病死率位居妇科恶性肿瘤之首[1]。目前,卵巢癌的治疗手段仍以外科手术以及以铂类为主的化疗药物联合治疗为主,但患者的总体生存率仍较低,5年生存率仅30%[2]。因此,新型的具有靶向性的治疗手段的开发与研究仍是提高卵巢癌患者生存率的希望所在。

长链非编码RNA(long non - coding RNA, lncRNA)是一类转录超过200个核苷酸的不直接编码蛋白质的RNA[3]。近年来,越来越多的研究表明lncRNA与肿瘤的发生、发展密切相关,如lncRNA调控癌症相关基因的转录、转录后加工及蛋白质修饰等环节[4]。lncRNA MALAT1(MALAT1)是一高度保守的lncRNA,其在肝细胞癌、宫颈癌、乳腺癌及结肠癌等肿瘤中均发挥重要作用,可以促进肿瘤细胞的侵袭、迁移及增殖[5]。MALAT1对卵巢癌的作用也多有报道,例如MALAT1在卵巢癌中异常表达,可促进卵巢癌细胞的增殖、迁移及化疗耐药性,但MALAT1对卵巢癌的调控分子机制尚不明确[6~8]。lncRNA可作为一种竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)吸附微小RNA(microRNA, miRNA),参与靶基因的调控,从而调节肿瘤的发生、发展[9]。本研究旨在卵巢癌中明确MALAT1调控miRNA - 141 - 3p的作用和分子机制,为卵巢癌提供可能的生物学标志物和治疗靶点。

材料与方法

1. 材料:人正常卵巢上皮细胞系IOSE80及人卵巢癌细胞系SKOV3、OVCA429和HO - 8910PM细胞株均购自中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所。胎牛血清、培养基购自杭州四季青公司;Transwell小室购自美国Corning公司;CCK - 8购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司;Trizol购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司;miRNA - 141 - 3p抑制剂及对照、双荧光素酶报告基因质粒均购自上海吉凯基因医学科技股份有限公司;一抗(E - cadherin、N - cadherin、β - catenin、Cyclin D1、c - Myc、GAPDH)均购自英国Abcam公司,使用浓度为1∶1000;双荧光素酶报告基因购自美国Promega公司。

2. 细胞培养及转染:细胞在含10%胎牛血清的RPIM1640培养基中,置于37℃,含5% CO_2 细胞孵箱中培养。当细胞密度达到90%时,利用胰酶消化传代培养。细胞转染则利用Lipofectamine™ 2000转染试剂按说明书,分别转染siNC和不同siMALAT1,即siNC, siMALAT1 - #1和siMALAT1 - #1组。转染对照模拟物和miRNA - 141 - 3p模拟物,即对照模拟物组和miRNA - 141 - 3p模拟物组。

3. 细胞增殖检测:将细胞以5000个/孔密度接种于96孔板内,并按分组进行转染或处理,于转染后的0、24、48、72h,在每孔内加入CCK - 8试剂10μl,继续置于培养箱内孵育3h,使用酶标仪检测450nm处吸光度(*A*)值。

4. 实时荧光定量PCR(qRT - PCR):利用Trizol裂解细胞提取RNA,采用Prime Script™ RT Reagent Kit with a gDNA Eraser对所得RNA进行反转录,用TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription Kit进行miRNA反转录,PrimeScript RT Reagent Kit进行mRNA反转录,用SYBR试剂检测基因表达水平,U6为miRNA内参,GAPDH为mRNA内参。引物序列为:MALAT1上游引物:5′ - CCTGCGGTGTCTTTGCTTGAC - 3′,下游引物:5′ - CATACCCAGAGCCTTTAGAAC - 3′; miRNA - 141 - 3p上游引物:5′ - ATGGTTCGTGCGTAACACTGTCTGGTAAA - 3′,下游引物:5′ - GCAGGGTCCGAGGTATTC - 3′; U6上游引物:5′ - CTCGCTTCGGCAGCACA - 3′,下游引物:5′ - AACGCTTCACGAATTTGCGT - 3′;GAPDH上游引物:5′ - ACAACTTTGGTATCGTGGAAGG - 3′,下游引物:5′ - GCCATCACGCCACAGTTTC - 3′。

5. 双荧光素酶报告基因:经生物信息学预测MALAT1靶基因片段。将公司合成的MALAT1野生型(MALAT1 - wt)及突变型(MALAT1 - mut)报告基因制剂,以及miRNA - 141 - 3p模拟物利用Lipofectamine™ 2000共转染至SKOV3及HO - 8910PM细胞内,于转染后48h,收集细胞裂解,按报告基因试剂说明书检测相对荧光素酶活性。

6. 细胞迁移:利用划痕实验检测细胞迁移能力变化,将细胞接种于6孔板内并进行相应处理,在

细胞生长至 100% 时,利用 200μl 枪头刮擦形成划痕,PBS 清洗漂浮细胞,添加不含 FBS 培养基继续培养,继续培养 24h。利用显微镜拍照记录划痕后及 24h 后的细胞划痕愈合情况,判断细胞的迁移能力。

7. 细胞侵袭:利用涂有 Matrigel 的 24 孔板 transwell 小室,在上室中加入含有 2×10^4 个细胞的无血清培养基 200μl,下室加入含 10% FBS 血清的培养基。培养 48h 后,取上室棉签去除未侵袭细胞,并用甲醇固定底部细胞,利用 0.5% 结晶紫染色,显微镜拍照记录细胞侵袭情况。

8. Western blot 法检测:将含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液裂解细胞并离心收集细胞全蛋白,定量后利用 10% SDS - PAGE 胶分离蛋白,经转膜封闭后,用特异性一抗 4℃ 孵育过夜,用辣根过氧化物标记的二抗室温孵育,显影后成像仪内成像。

9. 统计学方法:利用 Prime 6 进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. MALAT1 在卵巢癌细胞中表达上调:首先,利用 qRT - PCR 检测人正常卵巢上皮细胞系 IOSE80 及人卵巢癌细胞系 SKOV3、OVCA429 和 HO - 8910PM 细胞内 MALAT1 的表达水平,结果发现,MALAT1 在卵巢癌中的表达明显高于正常细胞,在后续实验选取 SKOV3 及 HO - 8910PM 细胞株作为研究对象(图 1)。

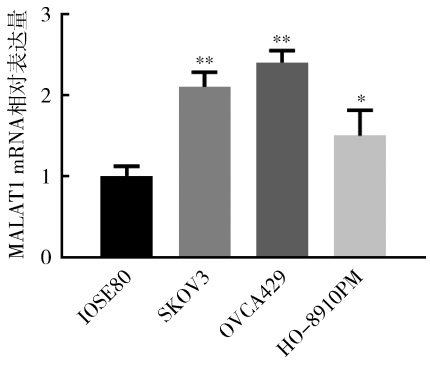

图 1　qRT - PCR 检测 MALAT1 在正常卵巢上皮细胞与卵巢癌细胞中 MALAT1 表达

与 IOSE80 细胞组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2. MALAT1 敲低抑制卵巢癌细胞的生长及转移:为进一步评价 MALAT1 对卵巢癌细胞的影响,笔者设计合成了两条敲低 MALAT1 水平的小干扰 RNA(siRNA),转染至 SKOV3 及 HO - 8910PM 细胞内,检测其敲低效率,结果发现,两条 siRNA 均可敲低 MALAT1 水平(图 2A),研究选择了敲低效率更高的 si MALAT1 - #2 进行后续研究。利用 CCK - 8 检测敲低 MALAT1 后细胞增殖能力可以发现,MALAT1 敲低后可显著影响细胞增殖(图 2B)。对细胞迁移及侵袭能力检测可见,MALAT1 下调抑制细胞的迁移速率和侵袭能力(图 2 中 C、D)。因 EMT 在细胞侵袭及迁移中发挥重要作用,通过进一步检测了 EMT 相关指标,发现敲低 MALAT1 水平了升高 E - cadherin,降低 N - cadherin 的表达水平。以上结果说明,降低 MALAT1 水平可抑制卵巢癌细胞的生长、侵袭和迁移。

3. miRNA - 141 - 3p 是 MALAT1 的靶基因:软件预测 MALAT1 与 miRNA - 141 - 3p 结合位点见图 3A。双荧光素酶报告基因实验结果表明,miRNA - 141 - 3p 模拟物的转染明显降低 MALAT1 - wt 荧光素酶活性,而对 MALAT1 - mut 荧光素酶活性几乎无影响(图 3B)。qRT - PCR 检测敲低 MALAT1 细胞内 miRNA - 141 - 3p 表达水平可见,与 siNC 组比较,MALAT1 降低后,miRNA - 141 - 3p 水平得到明显升高,差异有统计学意义(图 3C)。以上结果表明,MALAT1 可能靶向负调控 miRNA - 141 - 3p 的表达水平。

4. MALAT1 通过海绵吸附 miRNA - 141 - 3p 影响卵巢癌生长及迁移:为了进一步证明 MALAT1 通过吸附 miRNA - 141 - 3p 而调控细胞生长、迁移及侵袭,研究使用 miRNA - 141 - 3p 抑制剂进行干预。与对照组比较,在敲低 MALAT1 的同时,使用 miRNA - 141 - 3p 抑制剂,可以逆转敲低 MALAT1 对卵巢癌生长、侵袭及迁移的抑制(图 4 中 A ~ C),Western blot 法检测 E - cadherin 及 N - cadherin 表达也同样说明 miRNA - 141 - 3p 抑制剂逆转了 siMALAT1 的作用(图 D)。进一步说明了 MALAT1 可能通过海绵吸附 miRNA - 141 - 3p,调控 miRNA - 141 - 3p 水平而影响卵巢癌进展。

5. MALAT1/miRNA - 141 - 3p 轴通过调控 Wnt/β - catenin 影响卵巢癌进展:为了进一步研究 MAL-

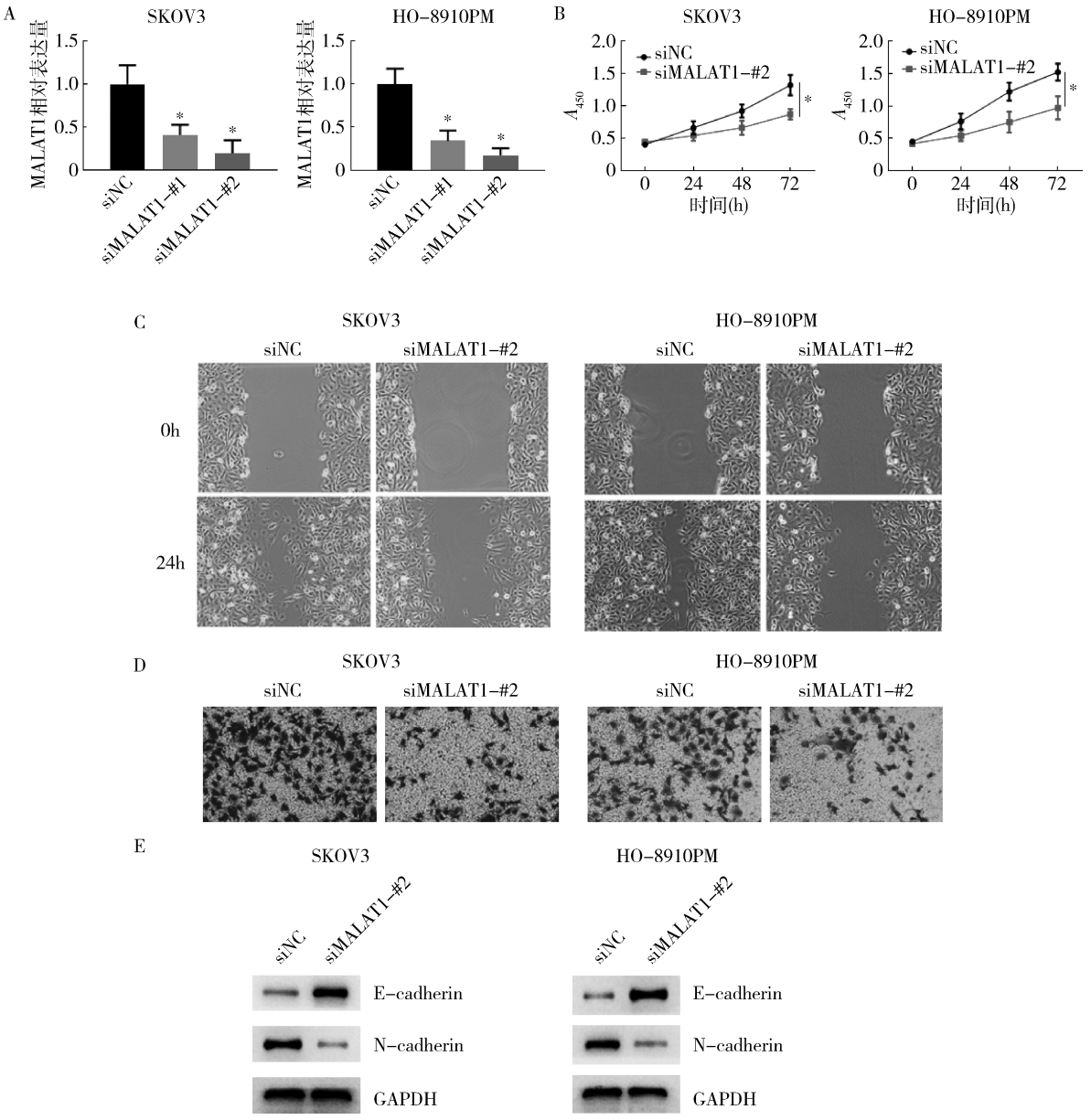

图 2　MALAT1 敲除对卵巢癌细胞生长、侵袭及迁移的影响

A. qRT－PCR 检测 siRNA 对 SKOV3 及 HO－8910PM 细胞内 MALAT1 水平的敲低效率检测；B. CCK－8 检测敲低 MALAT1 后对细胞增殖的影响；C. 划痕实验检测敲低 MALAT1 对细胞迁移能力影响；D. Transwell 检测敲低 MALAT1 对细胞侵袭能力影响；E. Western blot 法检测细胞内 E－cadherin、N－cadherin 的表达水平。与 siNC 比较，$^{*}P<0.01$

AT1/miRNA－141－3p 轴调控卵巢癌生长及转移的作用机制，笔者检测了 Wnt/β－catenin 的相关蛋白变化。由结果可见，与 siNC 比较，敲低 MALAT1 可降低 β－catenin、Cyclin D1 及 c－Myc 的表达水平，抑制 Wnt/β－catenin 信号通路，而添加 miRNA－141－3p 抑制剂后，敲低 MALAT1 对 β－catenin、Cyclin D1 及 c－Myc 蛋白表达的抑制作用被抵消。以上结果说明，MALAT1/miRNA－141－3p 轴可能通过调控 Wnt/β－catenin 影响卵巢癌进展。

讨　　论

现有研究表明，lncRNA 在真核生物中具有多种调节功能，其功能失调与人类心血管、肿瘤等多种疾病密切相关，其中，lncRNA 作为分子海绵吸附特定 miRNA 的作用逐渐受到重视[10~12]。海绵吸附活性的发挥，抑制的 miRNA 的功能，从而影响相关通路的调控，是 lncRNA 在肿瘤调控中的主要方式之一。本研究从 MALAT1 在卵巢癌细胞中的表达升高为出发点，研究其通过海绵吸附活性调控 miR－141－3p 在

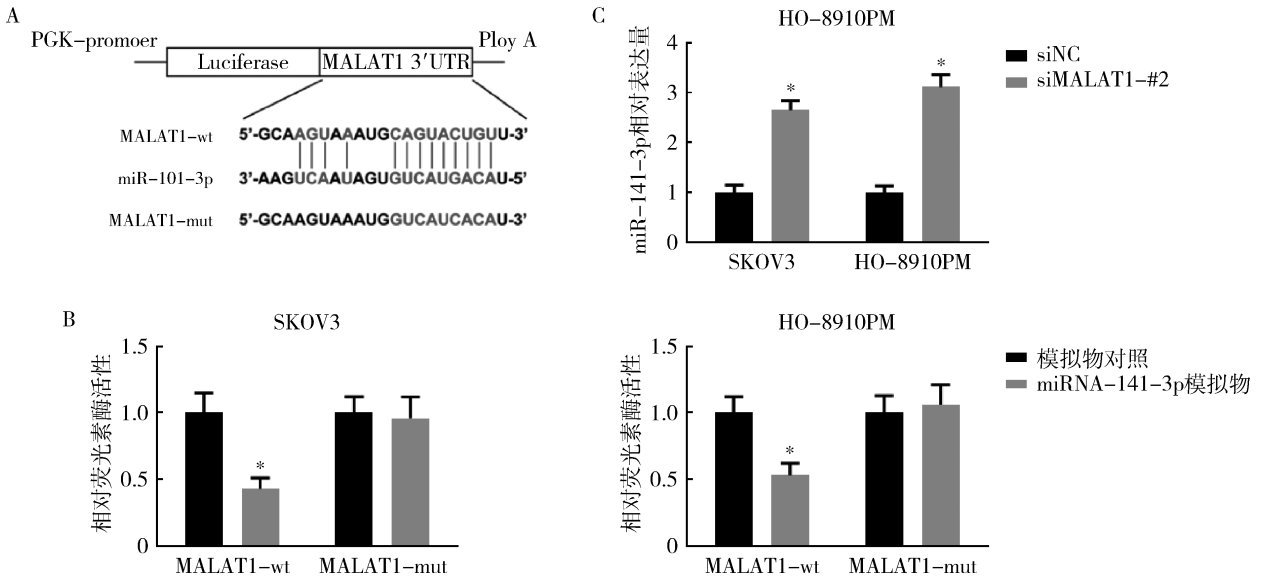

图 3　MALAT1 靶向负调控 miRNA－141－3p 表达

A. miRNA－141－3p 与 MALAT1 的结合位点及突变位点；B. 报告基因检测 miRNA－141－3p 与 MALAT1 的结合，与 MALAT1－wt 比较，* $P<0.05$；C. 敲低 MALAT1 对 miRNA－141－3p 的影响。与 siNC 比较，* $P<0.01$

卵巢癌生长及转移中的作用机制。结果表明，MALAT1 敲低可抑制卵巢癌细胞增殖、迁移及侵袭，同时 miR－141－3p 表达升高，进一步的研究发现 MALAT1/miR－141－3p 轴可能通过 Wnt/β－catenin 信号通路调控卵巢癌发生、发展。

MALAT1 最初在人非小细胞肺癌中被发现，在哺乳动物肝脏、乳腺、子宫等组织中广泛表达[13]。多项研究已表明，MALAT1 与肿瘤细胞的增殖、凋亡及侵袭迁移等恶性生物学行为有关，可能成为肿瘤的治疗靶点[5, 14, 15]。MALAT1 对宫颈癌、膀胱癌、肺癌等多种肿瘤的发生、发展及化疗耐药性有较强的调控作用。如 MALAT1 与宫颈癌的预后密切相关，宫颈癌细胞中沉默 MALAT1 可使抑制细胞增殖、提高化疗敏感度[16～18]。MALAT1 在调节 miRNA 调控靶基因表达方面的研究中取得了比较显著的成果，如在胃癌细胞中，敲除 MALAT1 能负调节 miR－202，显著降低 Gli2 的表达，同时抑制胃癌 S 期细胞数量和诱导细胞凋亡，提示 MALAT1/miR－202/Gli2 轴可能是调节胃癌细胞增殖的一个重要通路[19]。本研究发现，敲低 MALAT1 可以负调控 miR－141－3p，从而抑制卵巢癌细胞的增殖、侵袭及迁移。MALAT1 充当海绵活性对 miRNA 的调控，最终影响了靶基因的表达而参与肿瘤细胞发展进程。

Wnt/β－catenin 通路以及其下游基因（c－Myc，Cyclin D1 等）在各种生物体的发展中起着至关重要的作用。近年来，诸多研究发现 Wnt/β－catenin 的失调与多种肿瘤的发生、发展密切相关，如卵巢癌，肠癌，乳腺癌等[20, 21]。同时，Wnt/β－catenin 信号通路对肿瘤干细胞的耐药、自我更新等特征具有调节作用[22]。此外，Wnt/β－catenin 信号通路在卵巢癌中发挥关键作用，如 KDF1 可通过 Wnt/β－catenin 信号通路调节卵巢癌细胞的增殖和肿瘤形成的过程[23]。lnc01094 可通过调控 miR－153－2p 的表达而调控 Wnt/β－catenin 通路促进卵巢癌细胞的增殖[24]。本研究发现，MALAT1/miR－141－3p 轴可以调控 Wnt/β－catenin 信号通路中 β－catenin、Cyclin D1 及 c－Myc 的蛋白表达水平，因此推测 MALAT1/miR－141－3p 轴可能通过调控 Wnt/β－catenin 信号通路而影响卵巢癌细胞生物学行为。

综上所述，本研究发现卵巢癌细胞内 MALAT1 表达上调，而沉默 MALAT1 的表达后，miR－141－3p 表达升高，细胞增殖、迁移及侵袭能力降低，说明 MALAT1 可通过靶向负调控 miR－141－3p 促进卵巢癌发展，其机制可能是通过抑制 Wnt/β－catenin 信号通路的激活，但目前对于 MALAT1 与 miRNA 的研究机制尚不深入，需要更多的后续研究进行深入性的探索。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

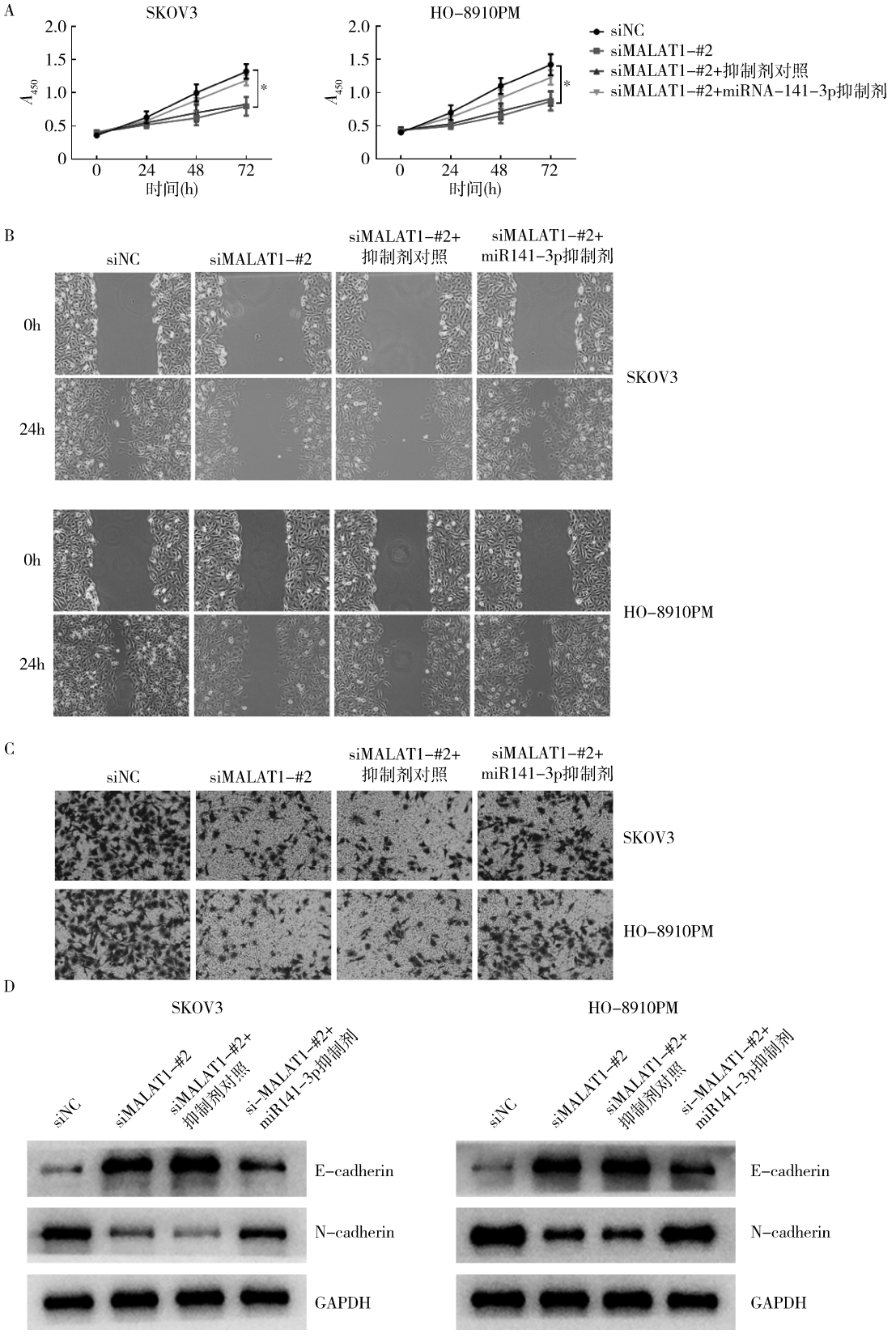

图 4　MALAT1 通过海绵吸附 miRNA－141－3p 影响卵巢癌生长及迁移

A. CCK－8 检测细胞增殖，与 siNC 比较，* $P<0.01$；B. 划痕实验检测不同组别细胞迁移；C. Transwell 小室检测其对侵袭影响；D. Western blot 法检测 EMT 相关指标表达

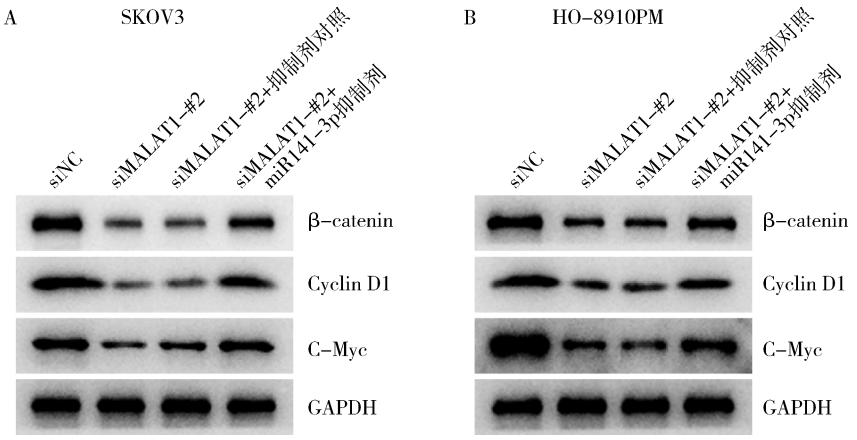

图 5　Western blot 法检测 MALAT1/miR－141－3p 轴对卵巢癌细胞内 Wnt/β－catenin 通路的调控

A. SKOV3；B. HO－8910PM

参考文献

1　Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 41 (10177): 3－14

2　Jessmon P, Boulanger T, Zhou W, *et al*. Epidemiology and treatment patterns of epithelial ovarian cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17(5): 427－437

3　Ransohoff JD, Wei Y, Khavari PA. The functions and unique features of long intergenic non－coding RNA[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19 (3): 143－157

4　Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non－coding RNA biogenesis and function[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17 (1): 47－62

5　Arun G, Aggarwal D, Spector DL. MALAT1 long non－coding RNA: functional implications[J]. Noncoding RNA, 2020, 6 (2): 22

6　Lin Q, Guan W, Ren W, *et al*. MALAT1 affects ovarian cancer cell behavior and patient survival[J]. Oncol Rep, 2018, 39 (6): 2644－2652

7　Mao TL, Fan MH, Dlamini N, *et al*. LncRNA MALAT1 facilitates ovarian cancer progression through promoting chemoresistance and invasiveness in the tumor microenvironment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (19): 10201

8　Sun Q, Li Q, Xie F. LncRNA－MALAT1 regulates proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells by targeting miR－503－5p[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 6297－6307

9　Qi X, Zhang DH, Wu N, *et al*. ceRNA in cancer: possible functions and clinical implications[J]. J Med Genet, 2015, 52 (10): 710－718

10　Dastsooz H, Alizadeh A, Habibzadeh P, *et al*. LncRNA－miRNA－mRNA networks of gastrointestinal cancers representing common and specific lncRNAs and mRNAs[J]. Front Genet, 2021, 12: 791919

11　Kong H, Sun ML, Zhang XA, *et al*. Crosstalk among circRNA/lncRNA, miRNA, and mRNA in osteoarthritis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 774370

12　Liu J, Xiao S, Chen J. Development of an inflammation－related lncRNA－miRNA－mRNA network based on competing endogenous RNA in breast cancer at single－cell resolution[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 839876

13　Mungmunpuntipantip R, Wiwanitkit V. MALAT1 polymorphisms and psoriasis risk: correspondence[J]. Int J Immunogenet, 2022, 49 (2): 88

14　Arun G, Spector DL. MALAT1 long non－coding RNA and breast cancer[J]. RNA Biol, 2019, 16(6): 860－863

15　Abdulle LE, Hao JL, Pant OP, *et al*. MALAT1 as a diagnostic and therapeutic target in diabetes－related complications: a promising long－noncoding RNA[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(4): 548－555

16　Hao Y, Yan Z, Zhang A, *et al*. IL－6/STAT3mediates the HPV18 E6/E7stimulated upregulation of MALAT1gene in cervical cancer HeLa cells[J]. Virus Res, 2020, 281: 197907

17　Luo F, Wen Y, Zhou H, *et al*. Roles of long non－coding RNAs in cervical cancer[J]. Life Sci, 2020, 256: 117981

18　Zhu P, Wang FQ, Li QR. Correlation study between long non－coding RNA MALAT1 and radiotherapy efficiency on cervical carcinoma and generation of radiotherapy resistant model of cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(14): 7564

19　Zhang Y, Chen Z, Li MJ, *et al*. Long non－coding RNA metastasis－associated lung adenocarcinoma transcript 1 regulates the expression of Gli2 by miR－202 to strengthen gastric cancer progression[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 264－271

20　Nusse R, Clevers H. Wnt/beta－catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. Cell, 2017, 169 (6): 985－999

21　Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/beta－catenin signaling pathway in cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13 (1): 165

22　Kuhl SJ, Kuhl M. On the role of Wnt/beta－catenin signaling in stem cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830 (2): 2297－2306

23　Zhu C, Liu Y, Tong R, *et al*. KDF1 promoted proliferation and metastasis of epithelial ovarian cancer via wnt/beta－catenin pathway: TCGA－based data mining and experimental validation[J]. Front Genet, 2022, 13: 808100

24　Chen H, Liu Y, Liu P, *et al*. LINC01094 promotes the invasion of ovarian cancer cells and regulates the Wnt/beta－catenin signaling pathway by targeting miR－532－3p[J]. Exp Ther Med, 2021, 22 (5): 1228

（收稿日期：2022－12－19）
（修回日期：2023－04－20）