

lncRNA SCGB1B2P 通过调控 SPRY2 基因表达 对肾癌细胞增殖和侵袭的影响

鲁帅奇 李小辉 郝彤彤 韩兴涛 张 寒

摘 要 **目的** 探讨长链非编码 (long non-coding RNA, lncRNA) SCGB1B2P 在肾癌中的表达及影响肾癌细胞增殖和侵袭能力的作用机制。**方法** 采用荧光实时定量 PCR (qPCR) 检测 82 例肾癌组织和肾癌细胞株中 SCGB1B2P 的表达水平。以 SCGB1B2P 表达水平最低的 OS-RC-2 细胞为转染对象, 采用脂质体转染表达 SCGB1B2P 的质粒 (实验组) 或表达无意义序列的质粒 (对照组)。采用 qPCR 检测各组细胞 SCGB1B2P 的表达水平。MTT 法和 Matrigel 侵袭实验检测肾癌细胞的增殖能力和侵袭能力。qPCR 和 Western blot 法分别检测 SPRY2 (sprouty RTK signaling antagonist 2) 基因表达。**结果** 肾癌组织中 SCGB1B2P 的表达水平低于癌旁组织 ($P < 0.01$), 肾癌细胞中 SCGB1B2P 的表达水平低于正常肾小管上皮细胞 ($P < 0.05$), 实验组 OS-RC-2 细胞中 SCGB1B2P 的表达水平明显高于对照组 ($P < 0.01$), 上调 SCGB1B2P 可显著抑制肾癌细胞的增殖能力和侵袭能力 ($P < 0.05$), 上调 SCGB1B2P 可显著促进肾癌 OS-RC-2 细胞中 SPRY2 基因的表达 ($P < 0.01$)。**结论** SCGB1B2P 在肾癌中表达明显降低, 上调 SCGB1B2P 可显著抑制肾癌 OS-RC-2 细胞的增殖和侵袭能力, 其可能的作用机制是 SCGB1B2P 可促进 SPRY2 基因表达。

关键词 长链非编码 RNA SPRY2 肾癌 细胞增殖 肿瘤浸润

中图分类号 R737.11

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.019

Effects of lncRNA SCGB1B2P on the Proliferation and Invasion of Renal Cell Carcinoma Cells by Regulating SPRY2 Expression. Lu

Shuaiqi, Li Xiaohui, Hao Tongtong, et al. Department of Urology, Luoyang Central Hospital, Zhengzhou University, Henan 471009, China

Abstract Objective To investigate the expression of long non-coding RNA (lncRNA) SCGB1B2P in renal cell carcinoma and its mechanism of effect on proliferation and invasion of renal cell carcinoma. **Methods** The expression level of SCGB1B2P in 82 renal cell carcinoma and renal cancer cell lines was detected by real-time quantitative PCR (qPCR). The OS-RC-2 cells with the lowest expression level of SCGB1B2P were transfected with plasmids expressing SCGB1B2P (experimental group) or plasmids expressing non-sense sequences (control group) by liposome. The expression level of SCGB1B2P in each group was detected by qPCR. The proliferation and invasion ability of renal cancer cells were detected by MTT assay and Matrigel invasion assay. The expression of SPRY2 gene was detected by qPCR and Western blot, respectively. **Results** The expression level of SCGB1B2P in renal cell carcinoma was lower than that in adjacent tissues ($P < 0.01$). The expression level of SCGB1B2P in renal cancer cells was lower than that in normal renal tubular epithelial cells ($P < 0.05$). The expression level of SCGB1B2P in the OS-RC-2 cells of the experimental group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.01$). Up-regulation of SCGB1B2P significantly inhibited the proliferation and invasion of renal cancer cells ($P < 0.05$). Up-regulation of SCGB1B2P significantly promoted the expression of SPRY2 gene in renal cell carcinoma OS-RC-2 cells ($P < 0.01$). **Conclusion** The expression of SCGB1B2P was significantly decreased in renal cell carcinoma. Up-regulation of SCGB1B2P significantly inhibited the proliferation and invasion of renal cell carcinoma OS-RC-2 cells. The possible mechanism of action was that SCGB1B2P could promote SPRY2 gene expression.

Key words Long-chain non-coding RNA; SPRY2; Renal cell carcinoma; Cell proliferation; Tumor invasion

肾癌是全世界泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁人类健康, 因其易转移、预后差, 对其发生、发展的机制研究具有重要临床意义^[1]。肾癌的发生

包括抑癌基因失活、原癌基因激活等多种分子变化^[2]。越来越多的研究显示, 非编码 RNA 特别是长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在肾癌中具有重要调控作用^[3]。lncRNA 指转录本长度 > 200 个核苷酸的非编码 RNA, 不能编码蛋白质, 最初被认为是基因组转录的“噪声”^[4]。近年来研究显示, lncRNA 广泛参与基因组印迹、染色质修饰、X 染

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2018020895)

作者单位: 471009 郑州大学附属洛阳中心医院泌尿外科

通讯作者: 张寒, 电子信箱: lsqlooyang@163.com

色体沉默等多种细胞调控,与肾癌的发生、发展密切相关^[5]。SCGB1B2P 是一个尚未被报道研究的 lncRNA,其在肾癌中的表达和作用机制亦不明确。本研究通过检测 SCGB1B2P 在肾癌组织和肾癌细胞株中的表达,分析 SCGB1B2P 与肾癌的发生、发展的相关性,通过体外细胞转染上调肾癌细胞中 SCGB1B2P 的表达,观察其对肾癌细胞增殖和侵袭的影响,并探讨其作用机制。

材料与方法

1. 材料:(1)细胞和主要试剂:肾癌细胞株(Caki-1、ACHN、786-O、OS-RC-2、A498)和正常肾小管上皮细胞(HK-2)购自中国典型培养物保藏中心。表达 SCGB1B2P 的质粒和表达无意义序列的质粒购自苏州吉玛基因股份有限公司。RPMI1640 培养基、DMEM/F12 培养基和胎牛血清购自美国 Hyclone 公司。转染试剂 LipofectamineTM 3000 购自美国 Invitrogen 公司。Transwell 小室购自美国康宁公司。荧光实时定量 PCR(qPCR)试剂盒购自天根生化科技有限公司;ECL 显影液购自美国 Thermo 公司。噻唑蓝(methyl thiazol tetrazolium, MTT)试剂盒和二甲基亚砷购自南京凯基生物科技发展有限公司。Matrigel 基质胶购自美国 BD 公司。一抗购自美国 Cell Signaling Technology 公司。二抗购自武汉博士德生物有限公司。(2)临床标本:选取 2017 年 3 月~2018 年 11 月于郑州大学附属洛阳中心医院泌尿外科就诊并接受手术治疗的肾癌患者 82 例,患者平均年龄为 45.8 ± 11.87 岁,收集术中肾癌组织标本及癌旁组织,所有标本均经病理学确诊。患者术前均未接受过放疗、化疗。本研究经笔者医院医学伦理学委员会审核并通过,患者均签署知情同意书。

2. 细胞培养与转染:肾癌细胞株(Caki-1、ACHN、786-O、OS-RC-2、A498)用含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养液培养,正常肾小管上皮细胞(HK-2)用含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养基培养,于 37℃、5% CO₂ 的培养箱中培养。将 OS-RC-2 接种于 6 孔板中,随机分为实验组和对照组,根据 LipofectamineTM 3000 操作说明书操作,分别转染表达 SCGB1B2P 的质粒或表达无意义序列的质粒,保证 lncRNA 的终浓度为 10nmol/L,转染 12h 后更换新鲜培养基。

3. qPCR 检测:采用 TRIzol 法提取肾癌组织和细胞株总 RNA,采用反转录试剂盒反转录得到 cDNA。以 GAPDH 为内参,采用 qPCR 试剂盒检测 SCGB1B2P

及 SPRY2 mRNA 的表达水平,qPCR 反应条件为:95℃ 3min,95℃ 20s,56℃ 15s,68℃ 15s,40 个循环。GAPDH 正向引物:5'-CTGGGCTACACTGAGCACC-3',反向引物:5'-AAGTGGTCTGTTGAGGGCAATG-3';SPRY2 正向引物:5'-CTCGGCCAGAACGTGATT-3',反向引物:5'-GGCAAA-AAGAGGGACATGACAC-3';SCGB1B2P 正向引物:5'-GTCGTGCAGCAACTGGAA-3',反向引物:5'-CAGATTCTCATGGTTGGGACA-3'。荧光信号值采用 2^{-ΔΔCt} 方法分析。

4. MTT 法检测:将两组 OS-RC-2 细胞以 4×10^3 个/200μl 的细胞密度接种于 96 孔板,培养 1、2、3、4、5 天后进行 MTT 法检测。检测时,每孔加入 15μl MTT 试剂,在 37℃、5% CO₂ 的培养箱孵育 3h,每孔加入 120μl 二甲基亚砷,充分振荡,采用酶标仪检测每孔在 450nm 波长处的吸光度(A)值。

5. Matrigel 实验:将 Matrigel 基质胶和无血清培养基按照 1:6 比例稀释,每个上室加入 60μl 稀释液,在 37℃、5% CO₂ 的培养箱静置 1h 使胶凝固。将两组 OS-RC-2 细胞以 4×10^4 个/200 微升的细胞密度接种于上室,下室加入 600μl 含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养液,培养 36h 后,取出上室,采用多聚甲醛固定 40min,采用结晶紫染液染色 20min,PBS 溶液冲洗后,棉签轻轻擦去上层未侵袭的细胞。100 倍显微镜下,随机选 6 个视野拍照并计数、统计。

6. Western blot 法检测:将两组 OS-RC-2 细胞采用 PBS 溶液洗 3 遍后,加入高效细胞裂解液裂解细胞,提取细胞全蛋白。采用 12% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,每孔蛋白上样量为 30μg,电转法转移至 NC 膜。在 5% 脱脂牛奶中室温封闭 120min,在一抗中 4℃ 下孵育过夜,在二抗中室温下孵育 60min,采用 ECL 显影液曝光显影。

7. 统计学方法:采用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行统计分析,数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肾癌组织和癌旁组织中 SCGB1B2P 的表达水平:肾癌组织和癌旁组织中 SCGB1B2P 的表达水平分别为 1.06 ± 0.20 和 3.93 ± 0.60 ,肾癌组织中 SCGB1B2P 表达水平平均低于癌旁组织($P < 0.01$),详见图 1。

2. 肾癌细胞和正常肾小管上皮细胞中

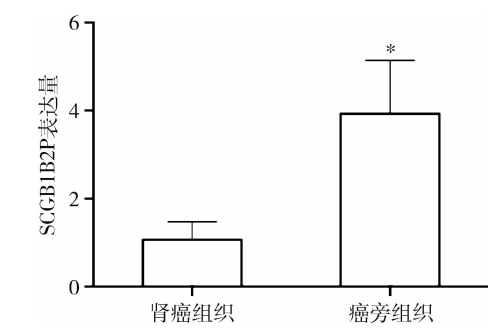


图 1 肾癌组织和癌旁组织中 SCGB1B2P 的表达水平
与肾癌组织比较, * $P < 0.01$

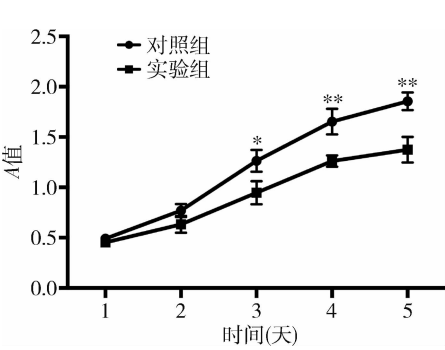


图 3 MTT 检测两组肾癌细胞增殖能力
与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

SCGB1B2P 的表达水平: 肾癌细胞株 (Caki - 1、ACHN、786 - O、OS - RC - 2、A498) 和正常肾小管上皮细胞 (HK - 2) 中 SCGB1B2P 的表达水平分别为 0.61 ± 0.05 、 0.76 ± 0.04 、 0.44 ± 0.05 、 0.11 ± 0.02 、 0.59 ± 0.07 和 1.01 ± 0.08 , 肾癌细胞系中 SCGB1B2P 表达水平均低于正常肾小管上皮细胞 ($P < 0.05$, 图 2)。OS - RC - 2 细胞中 SCGB1B2P 的表达水平最少 ($P < 0.01$), 故选择 OS - RC - 2 细胞进行后续实验。

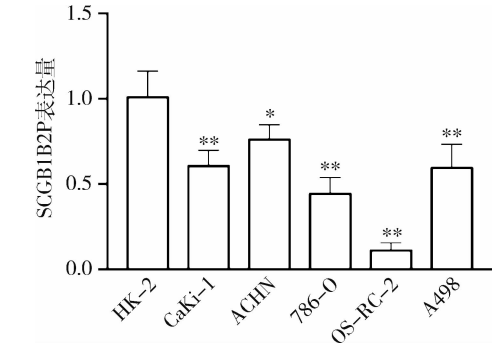


图 2 肾癌细胞和正常肾小管上皮细胞中 SCGB1B2P 的表达水平
与 HK - 2 细胞比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3. 两组 OS - RC - 2 细胞中 SCGB1B2P 的表达水平: 转染 48h 后, 收集两组 OS - RC - 2 细胞, 提取总 RNA 并进行 qPCR 检测 SCGB1B2P 的表达水平。实验组和对照组 OS - RC - 2 细胞中 SCGB1B2P 表达水平分别为 11.22 ± 1.13 和 1.12 ± 0.29 , 实验组明显高于对照组 ($P < 0.01$)。

4. 上调 SCGB1B2P 抑制 OS - RC - 2 细胞的增殖能力: MTT 法检测两组 OS - RC - 2 细胞的增殖能力, 从第 3 天起, 实验组细胞与对照组比较, 增殖能力明显受到抑制 ($P < 0.05$, 图 3)。

5. 上调 SCGB1B2P 抑制 OS - RC - 2 细胞的侵袭

能力: Matrigel 实验检测两组 OS - RC - 2 细胞的侵袭能力。实验组和对照组 OS - RC - 2 细胞侵袭细胞数分别为 30.85 ± 5.79 和 87.26 ± 10.02 , 与对照组比较, 上调 SCGB1B2P 后明显抑制 OS - RC - 2 细胞的侵袭能力, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 4)。

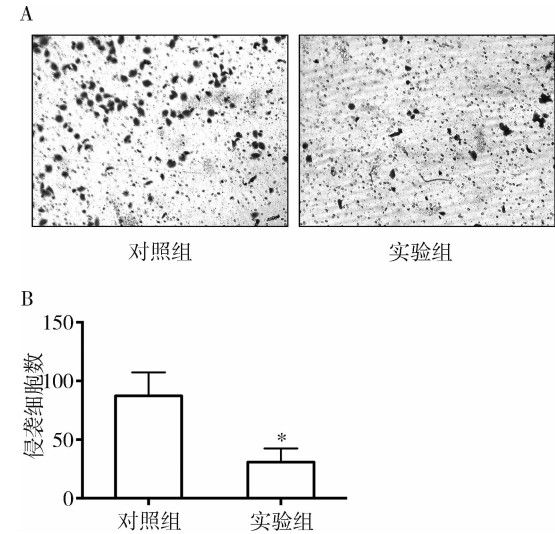


图 4 Matrigel 实验检测 SCGB1B2P 对肾癌细胞侵袭能力的影响

A. Matrigel 实验检测 SCGB1B2P 对肾癌细胞侵袭能力的影响 (结晶紫, $\times 100$); B. 侵袭细胞数的半定量分析; 与对照组比较, * $P < 0.01$

6. 上调 SCGB1B2P 促进肾癌 OS - RC - 2 细胞中 SPRY2 mRNA 的表达: qPCR 检测两组 OS - RC - 2 细胞 SPRY2 mRNA 的表达情况, 实验组和对照组 OS - RC - 2 细胞 SPRY2 mRNA 的表达分别为 5.41 ± 0.58 和 1.25 ± 0.52 , 上调 SCGB1B2P 能使 SPRY2 mRNA 表达水平升高 ($P < 0.01$)。

7. 上调 SCGB1B2P 促进肾癌 OS - RC - 2 细胞中 SPRY2 蛋白表达: Western blot 法检测结果显示,

上调 SCGB1B2P 引起 SPRY2 蛋白表达升高, SPRY2 蛋白表达升高后,造成 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白如 PP2A、GSK3 及 CK1 α 蛋白表达降低(图 5)。

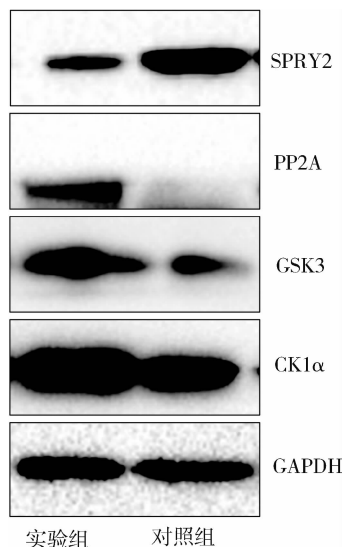


图 5 Western blot 法检测 SPRY2 蛋白及 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白表达情况

讨 论

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是 RNA 聚合酶 II 转录的产物,通过转录抑制、转录激活等调控基因的表达,与细胞的分化、增殖、凋亡、衰老等各种活动密切相关^[6]。lncRNA 在肿瘤中的作用机制是近年来的研究热点,在结直肠癌、肝癌、乳腺癌等恶性肿瘤中均存在 lncRNA 的表达异常^[7-9]。目前已发现的与肾癌有关的 lncRNA 包括 ENST00000434223、ROR、KCNQ1DN、ITGB1 等,在肾癌组织中表达上升或降低,参与调控肾癌细胞的增殖、迁移、侵袭等能力,与肾癌患者的预后及复发相关^[3,10-12]。lncRNA 在肾癌中发挥重要作用,具有潜在的临床应用价值。SCGB1B2P 长度为 612 个核苷酸,是一种在肿瘤包括肾癌中尚未被报道研究的 lncRNA。本研究通过检测 SCGB1B2P 在肾癌组织和细胞中的表达水平,发现 SCGB1B2P 在肾癌组织和细胞中表达下调,提示 SCGB1B2P 可能参与肾癌的发生、发展。

MTT 实验和 Matrigel 实验结果显示,上调 SCGB1B2P 可明显降低肾癌细胞的增殖能力和侵袭能力,SCGB1B2P 在肾癌中可能发挥抑癌基因的功能。SPRY2 (sprouty RTK signaling antagonist 2) 蛋白是 Sprouty 家族蛋白之一,含 315 个氨基酸残基^[13]。越来越多的研究表明,SPRY2 在前列腺癌、胃癌、卵

巢癌等恶性肿瘤细胞中的表达被明显抑制,与肿瘤细胞异常的增殖和侵袭能力密切相关,SPRY2 的低表达参与肿瘤的发生、发展^[13-15]。SPRY2 在肾癌组织中表达明显降低,SPRY2 的表达水平与肾癌的不良预后呈负相关^[16]。上调 SPRY2 的表达可抑制肾癌细胞的增殖、侵袭等恶性生物学行为,SPRY2 蛋白已成为肾癌防治研究重点^[16]。本研究通过上调肾癌细胞中 SCGB1B2P 的表达,SPRY2 基因的表达水平明显增加,表明 SCGB1B2P 可明显促进 SPRY2 基因的表达。有研究表明,SPRY2 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路转导,负向调控细胞的生长和转移能力^[17]。本研究结果表明,SPRY2 基因表达降低后,Wnt/ β -catenin 信号转导通路蛋白如 PP2A、GSK3 及 CK1 α 表达降低。SCGB1B2P 调控 SPRY2 基因表达的具体作用机制尚不明确,这是本研究的不足之处。

综上所述,本研究证明了 SCGB1B2P 在肾癌中表达下调,高表达 SCGB1B2P 可抑制肾癌细胞的增殖和侵袭能力,其作用机制可能是 SCGB1B2P 促进 SPRY2 基因的表达。本研究对揭示肾癌发病机制具有重要意义,SCGB1B2P 可能为肾癌的诊治提供了新的诊断标志物和治疗靶标。

参考文献

- 1 Yang F, Song Y, Ge L, *et al.* Long non-coding RNAs as prognostic biomarkers in papillary renal cell carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 3691-3697
- 2 Xing Q, Li R, Xu A, *et al.* Genetic variants in a long noncoding RNA related to sunitinib resistance predict risk and survival of patients with renal cell carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(6): 2886-2896
- 3 Luo NQ, Ma DR, Yang XC, *et al.* Long non-coding RNA ENST00000434223 inhibits the progression of renal cancer through Wnt/hygro-catenin signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(16): 6868-6877
- 4 Flippot R, Beinse G, Boileve A, *et al.* Long non-coding RNAs in genitourinary malignancies: a whole new world [J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(8): 484-504
- 5 Mu Z, Dong D, Wei N, *et al.* Silencing of lncRNA AFAP1-AS1 inhibits cell growth and metastasis in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(6): 653-661
- 6 Zhang Y, Zhang L, Wang R, *et al.* LncRNA Erbb4-IR promotes esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) by downregulating miR-145 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 17566-17572
- 7 Hu J, Shan Y, Ma J, *et al.* LncRNA ST3Gal6-AS1/ST3Gal6 axis mediates colorectal cancer progression by regulating alpha-2,3 sialylation via PI3K/Akt signaling [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(2): 450-460

(下转第 95 页)

巴细胞水平具有明显影响。因此,为了排除肾功能对 T 淋巴细胞水平的影响,笔者进一步进行多因素 *Logistic* 回归分析,发现在 447 例患者和筛选病例组,年龄均是影响 T 淋巴细胞水平的独立危险因素,提示年龄增大引起细胞免疫功能下降并不依赖于 eGFR 下降,说明在 CKD 患者中,年龄增长和 eGFR 下降共同作用,均引起细胞免疫功能下降,加大患者的感染风险。

综上所述,在 CKD 患者中,T 淋巴细胞水平不仅提示患者的免疫状态,更是细菌感染发生的重要生物学指标。随着 CKD 患者年龄增大,T 淋巴细胞水平逐渐降低,感染率不断上升。因此,对 CKD 患者及时监测外周血 T 淋巴细胞计数,根据年龄及时调整感染预防及治疗方案,有望为 CKD 患者感染的防控提供新的思路。

参考文献

- 1 Levin A, Stevens PE, Bilous RW, *et al.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(1): 1-150
- 2 陈灏珠,林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京:人民卫生出版社, 2009: 2187-2203
- 3 高弼虎,张秀梅. 尿毒症血液透析患者 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(5): 388-394
- 4 Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in

population - based studies: systematic review [J]. *BMC Public Health*, 2008, 8(1): 117-129

- 5 仲丽丽. 淮安地区老年人群慢性肾脏病流行病学调查 [J]. *中华全科医学*, 2013, 11(11): 1766-1767
- 6 Chiu YL, Shu KH, Yang FJ, *et al.* A comprehensive characterization of aggravated aging - related changes in T lymphocytes and monocytes in end - stage renal disease: the iESRD study[J]. *Immunity Ageing*, 2018, 15(1): 27
- 7 Freire PS, Montoni JD, Ribeiro ASM, *et al.* Miliary tuberculosis: a severe opportunistic infection in juvenile systemic lupus erythematosus patients[J]. *Rev Brasil Reumatol*, 2016, 56(3): 274-279
- 8 李晓颖,吴欣. 慢性肾脏病患者的免疫状态[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(18): 2805-2809
- 9 Van Riemsdijk IC, Baan CC, Loonen EHM, *et al.* Patients on chronic hemodialysis have no intrinsic lymphocyte defect upon stimulation with interleukin - 2, interleukin - 15 or tumor necrosis factor - alpha [J]. *Blood Purificat*, 2003, 21(2): 158-162
- 10 张恒达,林洪雨,韩璐璐,等. 健康人群肾小球滤过率的增龄变化及其与营养、炎症和性激素的关联性研究[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2019, 8(2): 62-66
- 11 张亚丽. 慢性肾脏病患者 T 淋巴细胞亚群变化特点及其与感染的关系[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2015: 1-36
- 12 郑鑫,陈熠,邓跃毅. 慢性肾衰竭 CKD3~4 期患者与体内免疫细胞的关系[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2019, 39(5): 885-888
- 13 谢明. 慢性肾功能不全患者 T 淋巴细胞亚群的检测意义[J]. *中国保健营养*, 2012, 22(9): 3553-3553

(收稿日期:2019-12-11)

(修回日期:2020-01-26)

(上接第 90 页)

- 8 Wang Y, Ding X, Hu H, *et al.* Long non - coding RNA lnc - PCTST predicts prognosis through inhibiting progression of pancreatic cancer by downregulation of TACC - 3 [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(12): 3143-3154
- 9 Wu W, Chen F, Cui X, *et al.* LncRNA NKILA suppresses TGF - beta - induced epithelial - mesenchymal transition by blocking NF - kappaB signaling in breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(9): 2213-2224
- 10 Shi J, Zhang D, Zhong Z, *et al.* lncRNA ROR promotes the progression of renal cell carcinoma through the miR206/VEGF axis [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3782-3792
- 11 Yang F, Wu Q, Zhang L, *et al.* The long noncoding RNA KCNQ1DN suppresses the survival of renal cell carcinoma cells through downregulating c - Myc [J]. *J Cancer*, 2019, 10(19): 4662-4670
- 12 Zheng XL, Zhang YY, Lv WG. Long noncoding RNA ITGB1 promotes migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma by downregulating Mel - 1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23

(5): 1996-2002

- 13 Samadai N, Salehipour P, Ayati M, *et al.* A potential clinical significance of DAB2IP and SPRY2 transcript variants in prostate cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(12): 2018-2024
- 14 Ma N, Li S, Zhang Q, *et al.* Long non - coding RNA GAS5 inhibits ovarian cancer cell proliferation via the control of microRNA - 21 and SPRY2 expression [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(1): 73-82
- 15 Li Y, Chen H, She P, *et al.* microRNA - 23a promotes cell growth and metastasis in gastric cancer via targeting SPRY2 - mediated ERK signaling [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8433-8441
- 16 Wang Z, Qin C, Zhang J, *et al.* MiR - 122 promotes renal cancer cell proliferation by targeting Sprouty2 [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(2): 1010428317691184
- 17 Wright KD, Mahoney Rogers AA, Zhang J, *et al.* Cooperative and independent functions of FGF and Wnt signaling during early inner ear development [J]. *BMC Dev Biol*, 2015, 15: 33

(收稿日期:2020-02-17)

(修回日期:2020-02-25)