

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.08.010

· 临床研究 ·

lncRNA MALAT1/miR-141-3p/ZEB1 分子轴调控胃癌 SGC7901 细胞的侵袭、迁移及上皮间质转化

王辉¹, 郑晓¹, 张蕾², 张珠² (1. 武汉理工大学附属医院 内科, 湖北 武汉 430070; 2. 武汉商职医院 内科, 湖北 武汉 430021)

[摘要] **目的:** 探究 lncRNA MALAT1/miR-141-3p/ZEB1 分子轴对胃癌 (GC) SGC7901 细胞侵袭、迁移及上皮间质转化 (EMT) 的调控作用。**方法:** 收集 2014 年 4 月至 2017 年 5 月武汉商职医院普外科手术切除的 GC 组织 (非坏死部分) 和配对癌旁组织 (距肿瘤组织 >5 cm) 标本 38 例, 同时选取正常胃上皮细胞 GES1 及 GC 细胞系 SGC7901、HGC27、BGC823、MKN45 和 MKN28。qPCR 实验检测 MALAT1、miR-141-3p 在 GC 组织和细胞系中的表达水平, CCK-8 和 Transwell 实验检测敲降 MALAT1 对 SGC7901 细胞增殖、迁移和侵袭的影响, WB 实验检测 ZEB1、E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 的表达情况。双荧光酶素报告基因验证 MALAT1、miR-141-3p 和 ZEB1 的靶向关系, CCK-8 和 Transwell 实验检测 MALAT1/miR-141-3p/ZEB1 分子轴对 SGC7901 细胞生物学行为的影响。**结果:** MALAT1 在 GC 组织和细胞系中高表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。敲降 MALAT1 显著抑制了 SGC7901 细胞增殖、迁移、侵袭及 EMT ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); MALAT1 与 miR-141-3p、miR-141-3p 与 ZEB1 均具有直接靶向关系; 进一步研究表明, 同时过表达 miR-141-3p 和 MALAT1 或 ZEB1 能够逆转 miR-141-3p 对 SGC7901 细胞生物学行为的抑制作用。**结论:** MALAT1 通过靶向下调 miR-141-3p 对 ZEB1 的抑制作用, 进而促进 SGC7901 细胞侵袭、迁移及 EMT。

[关键词] lncRNA-MALAT1; miR-141-3p; ZEB1; 胃癌; SGC7901 细胞; 侵袭; 迁移; 上皮间质转化

[中图分类号] R735.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)08-0888-08

lncRNA MALAT1/ miR-141-3p / ZEB1 axis modulates invasion, metastasis and EMT of gastric cancer SGC7901 cells

WANG Hui¹, ZHENG Xiao¹, ZHANG Lei², ZHANG Zhu² (1. Department of Internal Medicine, Affiliated Hospital of Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, Hubei, China; 2. Department of Internal Medicine, Wuhan Commercial Hospital, Wuhan 430021, Hubei, China)

[Abstract] Objective: To investigate the regulatory effect of lncRNA MALAT1/miR-141-3p/ZEB1 axis on the invasion, metastasis and epithelial mesenchymal transition (EMT) of gastric cancer (GC) cells. **Methods:** Thirty-eight pairs of GC tissues (non-necrotic part) and corresponding adjacent tissues (>5 cm away from tumor tissue) removed by general surgery in Wuhan Commercial Hospital from April 2014 to May 2017 were collected. Meanwhile, normal gastric epithelial GES1 cells and GC cell lines (SGC7901, HGC27, BGC823, MKN45 and MKN28) were selected. The expression level of MALAT1 and miR-141-3p in GC tissues and cell lines were detected by qPCR. The effect of MALAT1 knockdown on proliferation, migration and invasion of SGC7901 cells was determined by CCK-8 assay and Transwell assay. WB was performed for measuring the expression level of ZEB1, E-cadherin, N-cadherin and Vimentin. Dual luciferase reporter gene assay was used to validate the relationship among MALAT1, miR-141-3p and ZEB1. CCK-8 assay and Transwell assay were used to detect the effect of MALAT1/miR-141-3p/ZEB1 axis on biological behaviors of SGC7901 cells. **Results:** MALAT1 was over-expressed in GC tissues and cell lines ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Knockdown of MALAT1 significantly inhibited the proliferation, migration, invasion and EMT of SGC7901 cells ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The results of dual luciferase reporter gene assay showed that MALAT1 directly targeted miR-141-3p, as well as for miR-141-3p and ZEB1. Further experiment indicated that simultaneous over-expression of miR-141-3p and MALAT1 or ZEB1 could restore the biological behaviors of SGC7901 cells, which were inhibited by miR-141-3p. **Conclusion:** MALAT1 promotes the invasion, metastasis and EMT of GC SGC7901 cells by down-regulating the inhibitory effect of miR-141-3p on ZEB1.

[Key words] lncRNA-MALAT1; miR-141-3p; ZEB1; gastric cancer; SGC7901 cell; invasion; migration; epithelial-mesenchymal transformation

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(8): 888-895. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.08.010]

[作者简介] 王辉 (1979-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事肿瘤内科治疗的研究, E-mail: fhhh@163.com

[通信作者] 张珠 (ZHANG Zhu, corresponding author), 本科, 主任医师, 主要从事胃肠肿瘤外科治疗的研究, E-mail: zhangzhu@163.com

胃癌(gastric cancer, GC)发病率居世界第四位,主要分为腺癌、腺鳞癌和神经内分泌癌等^[1]。GC 细胞转移是导致患者死亡的主要原因^[2]。GC 侵袭转移过程十分复杂,其具体分子调控机制尚不清楚^[3-4]。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是参与肿瘤发生和转移的广泛性因素,在转录、转录后和表观遗传学水平上发挥作用^[5-6]。lncRNA HNF1A-AS1 在 GC 组织中表达上调^[7-8]。MALAT1 作为致癌 lncRNA 促进多种肿瘤细胞增殖^[11-12],通过作用 miR-145 调节 TGF- β 1 使心脏功能恶化^[10]。lncRNAs 可通过靶向调控 miRNAs 影响肿瘤的发展,如 lncRNA MIR22HG 通过靶向下调 miR-141-3p 上调 DAPK1 的表达,从而抑制子宫内膜癌细胞增殖^[12]。miR-141 在肿瘤细胞增殖、转移和侵袭中发挥重要作用^[13]。miR-141 通过靶向 AUF1 抑制 ZEB1 的表达水平,降低其周转率,进而上调上皮细胞标志物(E-cadherin 和 Ep-CAM)、下调间充质细胞标志物(N-cadherin、Vimentin、Twist2、ZEB1)^[14]。但是,lncRNA MALAT1/miR-141-3p/ZEB1 分子轴对 GC 细胞发展的影响尚未见报道。本研究通过探讨 lncRNA MALAT1/miR-141-3p/ZEB1 分子轴对 GC 细胞侵袭转移及 EMT 的影响,为 GC 诊断及治疗提供可能的治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 组织、细胞系及主要试剂

收集 2014 年 4 月至 2017 年 5 月武汉商职医院普外科手术切除的 GC 组织(非坏死部分)和配对癌旁组织(距肿瘤组织 >5 cm)标本 38 例,即刻放入液氮保存。入选标准:病理学诊断为 GC,患者术前未行任何放化疗和辅助治疗;排除标准:病理学诊断为非 GC。患者男 25 例、女性 13 例,中位年龄 63.6 岁。临床分期:I~II 期 15 例,III~IV 期 23 例。临床样本的获取均经伦理学委员会同意,患者均签署知情同意书。

正常胃上皮细胞 GES1 及 GC 细胞系 SGC7901、HGC27、BGC823、MKN45 和 MKN28 均购于中国科学院上海细胞库。胎牛血清、RPMI1640 培养基购自美国 Gibco 公司,TRIzol reagent 试剂、一步法逆转录试剂盒、SYBR Green Real-Time PCR Master Mix 试剂盒、RAPI 蛋白裂解液、BCA 试剂盒及 Lipofectamine 2000 均购于 Invitrogen 公司,抗体 ZEB1、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin 和 GAPDH 抗体购自 Abcam 公司,山羊血清购于碧云天公司,CCK-8 试剂购自索莱宝公司,ECL 化学发光液购于 Amersham Pharmacia 公司,双荧光素酶报告基因试剂盒、24 孔 Transwell 小室均购于美国 Corning 公司,Matrigel 购自 BD 公司,

qPCR 引物、miR-141-3p mimics 及阴性寡核苷酸由上海吉玛基因公司合成。

1.2 细胞培养和转染

正常胃上皮细胞 GES1 及 GC 细胞系用含 10% FBS、100 U/ml 青霉素、100 mg/ml 链霉素的 RPMI-1640 培养基培养于 37 °C、5% CO₂ 恒温培养箱培养。将 SGC7901 细胞按 2×10^5 个/孔接种于 6 孔板,于 37 °C、5% CO₂ 培养箱培养 24 h,无血清培养基中培养 1 h, Lipofectamine 2000 将 sh-MALAT1、pcDNA3.1-MALAT1、空载体、miR-141-3p mimics、阴性寡核苷酸以及 pcDNA3.1-ZEB1 转染 SGC7901 细胞,恒温培养箱培养 48 h。

1.3 qPCR 检测 MALAT1 和 miR-141-3p mRNA 的表达水平

使用 TRIzol 试剂盒提取 GC 组织或细胞中的总 RNA, NanoDrop 检测 RNA 浓度及纯度。采用一步法逆转录试剂盒将全部 RNA 逆转录合成 cDNA,按照 qPCR 试剂盒说明书检测 MALAT1 和 miR-141-3p 的表达水平,以 U6 和 GAPDH 为内参。实验重复 3 次。引物序列如表 1 所示。

表 1 qPCR 引物序列
Tab.1 Primer sequences of qPCR

Target	Primer sequence
miR-141	F: 5'-CTCAAGGCAACCTACCGAAAAG-3' R: 5'-TATCGGACCCATCACGGAGTGG-3'
lncRNA MALAT1	F: 5'-AAGATGAGGGTGTTCACG-3' R: 5'-AAGCCTTCTGCCTTAGTT-3'
U6	F: 5'-GCTTCGGCAGCACATATACT-3' R: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGTATTC-3'
GAPDH	F: 5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3' R: 5'-TGGTGAAGACGCCAGTGG-3'

1.4 WB 实验检测 ZEB1、E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 蛋白的表达水平

利用 RAPI 裂解液提取细胞中的总蛋白,BCA 试剂盒检测蛋白浓度。10% SDS-PAGE 分离蛋白,电转膜法将目的条带转移至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h,然后加入稀释好的一抗(1:500),4 °C 孵育过夜,加入二抗(1:1 000),室温孵育 2 h,最后进行 ECL 染色,凝胶成像仪采集图像,Image J 分析灰度值。实验重复 3 次。

1.5 CCK-8 检测 SGC7901 细胞增殖能力

将转染细胞按 2×10^5 个/孔的密度种于 96 孔板中,置于培养箱中培养,按 10 μ l/孔加入 CCK-8 溶液,培养箱培养 2 h 后在酶标仪上检测每孔 450 nm 处光

密度(D)值。连续检测5 d。实验重复3次。

1.6 Transwell 实验检测 SGC7901 细胞迁移和侵袭能力

采用孔径为 $8\ \mu\text{m}$ 的聚碳酸酯膜的 Transwell 小室进行实验。侵袭实验用 Matrigel 预处理 Transwell 小室上室。细胞饥饿处理后胰酶进行消化并洗涤, 含 BSA 的无血清培养液调整细胞密度为 1×10^5 个/孔, 接种于 Transwell 小室上室; 下室加入 $500\ \mu\text{l}$ 含 20% FBS 的 RPMI-1640 培养液进行培养。培养结束后, 下室细胞用 1% 结晶紫染色, 并在显微镜下计数。实验重复3次。

1.7 双荧光素酶报告基因验证 miR-141-3p 与 MALAT1、ZEB1 之间的靶向关系

构建 MALAT1 和 ZEB1 pmirGLO 荧光素酶表达载体, 获得 MALAT1 或 ZEB1 野生型载体 (pmirGLO-MALAT1-WT/pmirtGLO-ZEB1-WT), 采用基因突变法定点突变获得 MALAT1 或 ZEB1 突变型载体 (pmirGLO-MALAT1-MUT/pmirtGLO-ZEB1-MUT), 将 MALAT1 或 ZEB1 野生型载体、MALAT1 或 ZEB1

突变型载体和 miR-141-3p mimics、miR-NC 与 Lipofectamine 2000 混合后转染 HEK 293T 细胞, 48 h 后用双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测荧光素酶活性。

1.8 统计学处理

采用 SPSS18.0 进行数据统计, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 Student's- t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MALAT1 在 GC 组织和细胞系中高表达

qPCR 检测结果显示, MALAT1 在 GC 组织中的表达水平明显高于癌旁组织 ($P < 0.01$, 图 1A); MALAT1 在 GC 细胞系中的表达水平明显高于正常胃上皮细胞 GES1 (均 $P < 0.05$, 图 1B), 且以 SGC7901 细胞中的表达水平最高, 因此选择 SGC7901 细胞进行后续实验。

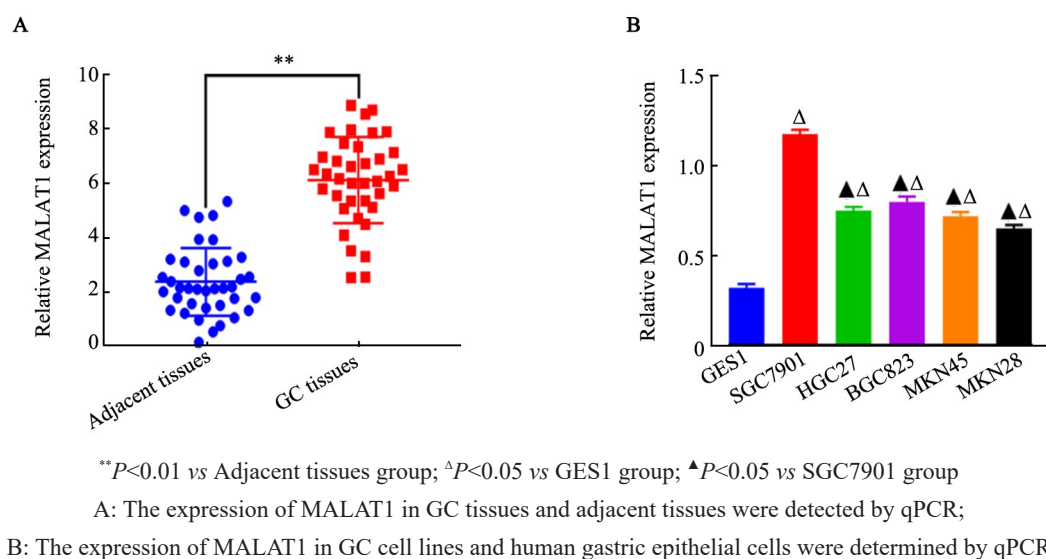


图1 MALAT1在GC组织和细胞系中高表达

Fig. 1 MALAT1 was up-regulated in GC tissues and cell lines

2.2 敲降 MALAT1 抑制 SGC7901 细胞增殖、迁移、侵袭及 EMT

qPCR 实验检测结果显示, 敲降 MALAT1 显著下调 MALAT1 在 SGC7901 细胞中的表达, 且在转染 MALAT1-sh1 质粒时表达水平最低 ($P < 0.05$, 图 2A), 可用于后续实验。CCK-8 法检测结果显示, 敲降 MALAT1 显著抑制 SGC7901 细胞增殖活力 ($P < 0.05$, 图 2B); Transwell 实验检测结果显示, 敲降 MALAT1 后, SGC7901 细胞迁移和侵袭能力明显受到抑制 ($P < 0.05$, 图 2C、D)。WB 实验检测结果显示, 与对照组相比, 敲降 MALAT1 后, 上皮标志物 E-cadherin 表达

上调, 间充质标记物 N-cadherin 和 Vimentin 表达下调 ($P < 0.05$, 图 2E)。上述结果显示, 敲降 MALAT1 能够抑制 SGC7901 细胞增殖、迁移、侵袭及 EMT。

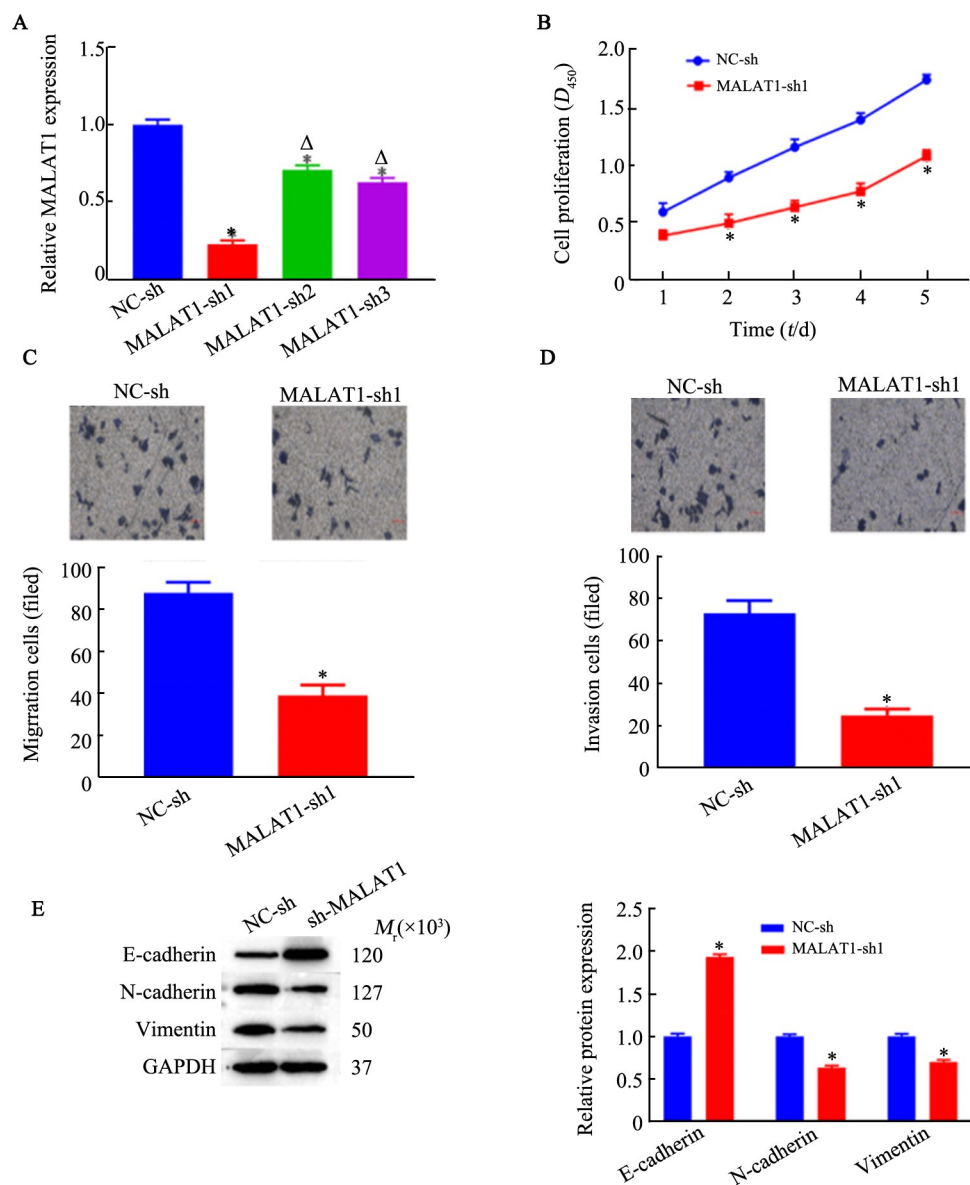
2.3 MALAT1 靶向下调 miR-141-3p 对 ZEB1 的抑制作用

根据 Starbase 数据库预测 MALAT1 与 miR-141-3p 的结合位点见图 3A。双荧光素酶报告基因结果显示, miR-141-3p mimics 显著抑制了 MALAT1 野生型荧光素酶活性 ($P < 0.05$, 图 3B), 而对突变型荧光素酶活性无影响。qPCR 检测结果显示, 敲降 MALAT1 显著上调 miR-141-3p 的表达水平 ($P < 0.05$, 图 3C)。由

此可知, MALAT1 靶向结合 miR-141-3p 的 3'-UTR, 下调 miR-141-3p 的表达水平。

根据 Starbase 数据库预测 miR-141-3p 与 ZEB1 的结合位点见图 3D。双荧光素酶报告基因结果显示, miR-141-3p mimics 显著抑制 ZEB1 野生型荧光素酶

活性 ($P < 0.05$, 图 3E), 突变型荧光素酶活性与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); WB 检测结果显示, 过表达 miR-141-3p 显著抑制了 ZEB1 的表达 ($P < 0.05$, 图 3F)。由此可知, miR-141-3p 可靶向结合 ZEB1 的 3'-UTR, 且下调其表达水平。



* $P < 0.05$ vs NC-sh group; ^Δ $P < 0.05$ vs MALAT1-sh1 group

A: The transfection efficiency of SGC7901 cells was detected by qPCR; B-D: The proliferation, migration and invasion of SGC7901 cells were determined by CCK-8 assay and Transwell assay ($\times 200$);

E: The expression of E-cadherin, N-cadherin and Vimentin were detected by WB

图2 敲降MALAT1抑制SGC7901细胞增殖、迁移、侵袭和EMT

Fig. 2 Knockdown of MALAT1 inhibited the proliferation, migration, invasion and EMT of SGC7901 cells

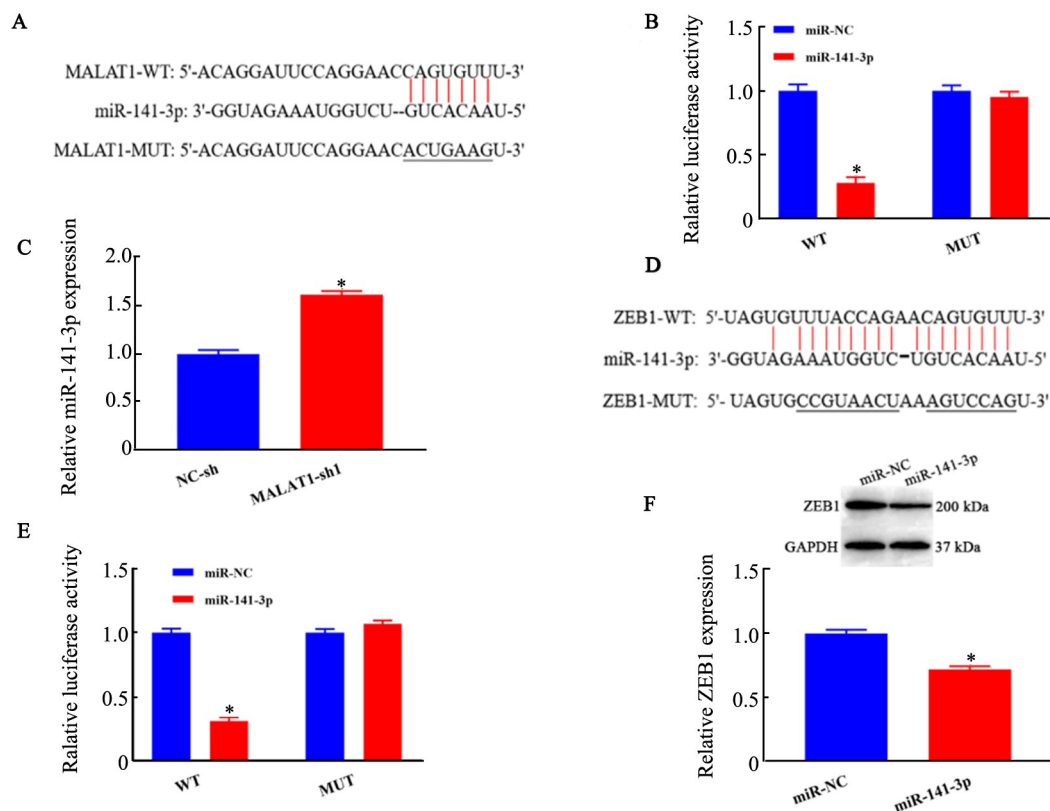
2.4 MALAT1 / miR-141-3p / ZEB1 分子轴调控 SGC7901 细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT

qPCR 检测结果显示, 过表达 miR-141-3p 显著上调了 miR-141-3p 在 SGC7901 细胞中的表达水平 ($P < 0.05$, 图 4A)。CCK-8 检测结果显示, 转染 miR-141-

3p mimics 显著抑制了 SGC7901 细胞增殖活力 ($P < 0.05$, 图 4B); Transwell 检测结果显示, 过表达 miR-141-3p 显著抑制了 SGC7901 细胞迁移和侵袭能力 ($P < 0.05$, 图 4C、D); 但共转 pcDNA3.1-MALAT1 或 pcDNA3.1-ZEB1 能够逆转 miR-141-3p 的作用。WB

实验检测结果显示, 转染 miR-141-3p mimics 时, SGC7901 细胞中 E-cadherin 表达水平显著增加, 而 ZEB1、N-cadherin 和 Vimentin 的表达水平显著降低 ($P < 0.05$, 图 4E); 但共转 MALAT1 或 ZEB1 过表达载

体后 EMT 相关蛋白和 ZEB1 表达水平与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。综上所述, MALAT1 靶向下调 miR-141-3p 促进 ZEB1 的表达, 进而促进 SGC7901 细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT。



* $P < 0.05$ vs NC-sh or miR-NC group

A and D: Starbase database were used to analyze the relationship among MALAT1, miR-141-3p and ZEB1; B and E: The luciferase activity of SGC7901 cells was measured by dual luciferase reporter gene assay; C: qPCR was applied to detect the expression of miR-141-3p in SGC7901 cells; F: WB was used to determine the expression of ZEB1 in SGC7901 cells

图3 MALAT1 靶向下调 miR-141-3p 对 ZEB1 的抑制作用

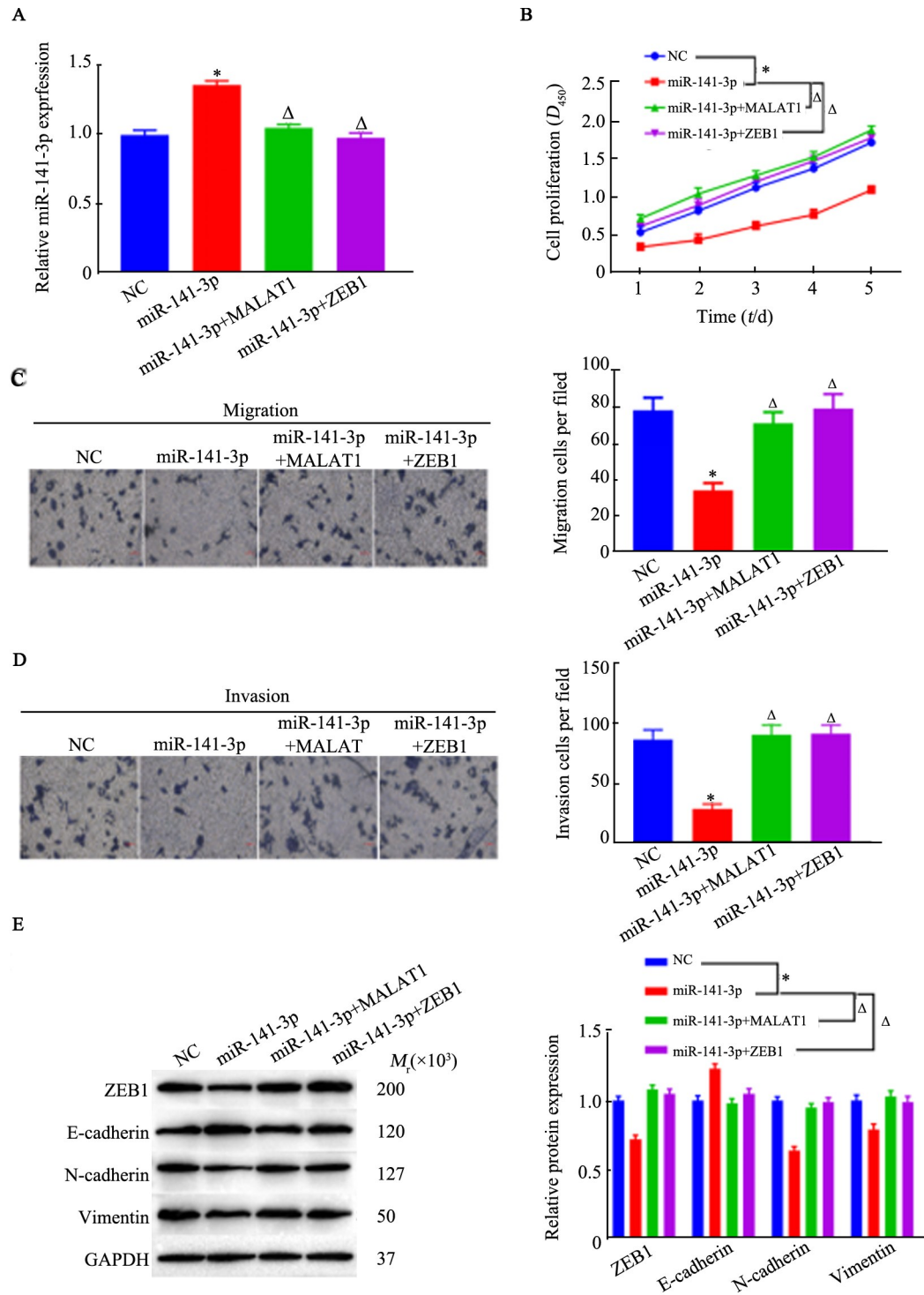
Fig. 3 MALAT1 targetedly down-regulate the inhibitory effect of miR-141-3p on ZEB1

3 讨论

GC 的发生和转移是一个多因素、多步骤、复杂且连续的过程, 涉及到基因、信号通路和表观遗传学等的变化^[15]。lncRNAs 在基因调控、细胞分化和胚胎发育等多种细胞生物过程中发挥着重要作用^[16]。lncRNA AK058003 在 GC 细胞侵袭转移过程中上调表达^[17], lncRNA-LSINCT5 在 GC 和直肠癌组织中高表达^[18]; 而 lncRNA-GACAT1 在 GC 组织中低表达, 且与临床 TNM 分期相关^[19]。MALAT1 是编码于染色体 11q13、长 8 000 nt 的肺腺癌转录本 1, 也称为核浓缩转录本 2^[20]。MALAT1 在 GC 细胞中过表达是 GC 患者腹膜转移的主要特征^[21]。本研究通过对临床癌组织样本和细胞系检测发现, MALAT1 在 GC 组织和细

胞系中表达上调。敲降 MALAT1 能够抑制 SGC7901 细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT。

研究^[22-23]报道, miR-141-3p 在肿瘤的发生和发展中扮演重要角色。LI 等^[24]研究报道, miR-141-3p 通过抑制 KIF9 的表达促进前列腺癌细胞增殖。WANG 等^[25]报道, 在胶质瘤细胞中 miR-141-3p 作为抑癌基因下调 ATF5 的表达, 并抑制胶质瘤细胞增殖, 促进细胞凋亡。本研究发现, MALAT1 与 miR-141-3p 具有直接靶向关系, 敲降 MALAT1 显著上调 miR-141-3p 在 SGC7901 细胞中的表达水平, 表明 miR-141-3p 在 SGC7901 细胞中低表达。同时, 本研究发现, 过表达 miR-141-3p 显著抑制 SGC7901 细胞生物学行为, 由此说明, miR-141-3p 可能是作为抑癌基因在 SGC7901 细胞中发挥其功能作用。



*P<0.05 vs NC group; ^ΔP<0.05 vs miR-141-3p group

A: The expression of miR-141-3p in SGC7901 cells was detected by qPCR; B-D: CCK-8 assay and Transwell assay were used to determine cell proliferation, migration and invasion of SGC7901 cells($\times 200$); E: WB was applied to measure the expression of ZEB1 and EMT related proteins in SGC7901 cells

图4 MALAT1/miR-141-3p/ZEB1 分子轴调控 SGC7901 细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT

Fig. 4 MALAT1/miR-141-3p/ZEB1 axis regulated the proliferation, migration, invasion and EMT of SGC7901 cells

ZEB 蛋白家族包括 ZEB1 和 ZEB2 两个成员,在结构上,ZEB1 和 ZEB2 在 N 端和 C 段都有 C2H2 锌指簇,中间有 Smad 结合域^[26]。研究^[27-29]表明,ZEB1 在肿瘤的发展和 EMT 过程中发挥着重要作用,miRNAs 可以直接调控 ZEB1 的表达。ZHOU 等^[30]报道,miR-

200c 通过靶向 ZEB1 和 ZEB2 抑制 TGF- β 诱导的 EMT,从而增加 GC 细胞对曲妥单抗的敏感性。YU-AN 等^[31]研究报道,lncRNA CAT104 通过下调 miR-381 对 ZEB1 的抑制作用促进 GC 细胞增殖、迁移和侵袭。本研究通过双荧光素酶报告基因证实 miR-141-

3p与ZEB1具有直接靶向关系,过表达miR-141-3p显著下调ZEB1的表达,但同时过表达MALAT1或ZEB1可逆转miR-141-3p的这种抑制作用,这表明MALAT1可能是通过抑制miR-141-3p上调ZEB1的表达,从而促进SGC7901细胞生物学行为。

综上所述,MALAT1通过靶向下调miR-141-3p对ZEB1的抑制作用,进而影响GC细胞侵袭转移和EMT,为GC诊断及治疗提供了可能的治疗靶点。

[参考文献]

- [1] HUANG Q, ZOU X P. Clinicopathology of early gastric carcinoma: an update for pathologists and gastroenterologists[J/OL]. *Gast Tumors*, 2017, 3(3/4): 115-124[2019-05-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5465801/>. DOI: 10.1159/000456005.
- [2] LIU X J, LI S L, LI J S, et al. Long non-coding RNA ZEB1-AS1 is associated with poor prognosis in gastric cancer and promotes cancer cell metastasis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(9): 2624-2630. DOI: 10.26355/eurrev_201805_14956.
- [3] CHEN X H, LUO J, LIU H, et al. Progress in prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for advanced gastric carcinoma [J]. *Chin J Gast Surg*, 2018, 21(5): 593-599.
- [4] LIU J N, SHANGGUAN Y M. Long non-coding RNA CARLO-5 up-regulation associates with poor prognosis in patients suffering gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(3): 530-534. DOI: 10.26355/eurrev_201703_14530.
- [5] FATICA A, BOZZONI I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(1): 7-21. DOI: 10.1038/nrg3606.
- [6] SHI X F, SUN M, LIU H B, et al. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases[J]. *Cancer lett*, 2013, 339(2): 159-166. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.06.013.
- [7] LI Y, WU Z Z, YUAN J, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis by regulating vasculogenic mimicry and angiogenesis[J]. *Cancer lett*, 2017, 395(1): 31-44. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.02.035.
- [8] LIU H T, LIU S, LIU L, et al. EGR1-mediated transcription of lncRNA-HNF1A-AS1 promotes cell cycle progression in gastric cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(20): 5877-5890. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-18-1011.
- [9] GUO Y, LUO F, LIU Q, et al. Regulatory non-coding RNAs in acute myocardial infarction[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(5): 1013-1023[2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387171/>. DOI: 10.1111/jcmm.13032.
- [10] HUANG S Q, ZHANG L, SONG J W, et al. Long noncoding RNA MALAT1 mediates cardiac fibrosis in experimental postinfarct myocardium mice model[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2997-3006. DOI: 10.1002/jcp.27117.
- [11] LIANG C, YANG Y, GUAN J H, et al. LncRNA UCA1 sponges miR-204-5p to promote migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of glioma cells via upregulation of ZEB1[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(9): 1474-1481. DOI: 10.1016/j.prp.2018.07.036.
- [12] CUI Z L, AN X, LI J X, et al. LncRNA MIR22HG negatively regulates miR-141-3p to enhance DAPK1 expression and inhibits endometrial carcinoma cells proliferation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 223-228. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.046.
- [13] CHEN B T, HUANG T, JIANG J, et al. MiR-141 suppresses proliferation and motility of gastric cancer cells by targeting HDGF[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 388(1/2): 211-218. DOI: 10.1007/s11010-013-1912-3.
- [14] AL-KHALAF H H, ABOUSSEKHRA A. MicroRNA-141 and microRNA-146b-5p inhibit the prometastatic mesenchymal characteristics through the RNA-binding protein AUF1 targeting the transcription factor ZEB1 and the protein kinase AKT[J/OL]. *J Biol Chem*, 2014, 289(45): 31433-31447[2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4223342/>. DOI: 10.1074/jbc.M114.593004.
- [15] ZHAO J G, ZHANG L, XIANG X J, et al. Erratum: amarogentin secoiridoid inhibits in vivo cancer cell growth in xenograft mice model and induces apoptosis in human gastric cancer cells (SNU-16) through G2/M cell cycle arrest and PI3K/Akt signalling pathway[J]. *J Balkan Union Oncol*, 2016, 21(5): 1332-1339.
- [16] BHAN A, MANDAL S S. Long noncoding RNAs: emerging stars in gene regulation, epigenetics and human disease[J]. *Chem Med Chem*, 2014, 9(9): 1932-1956. DOI: 10.1002/cmdc.201300534.
- [17] WANG Y F, LIU X Q, ZHANG H B, et al. Hypoxia-inducible lncRNA-AK058003 promotes gastric cancer metastasis by targeting γ -synuclein[J/OL]. *Neoplasia (NY)*, 2014, 16(12): 1094-10106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309257/>. DOI: 10.1016/j.neo.2014.10.008.
- [18] SILVA J M, BOCZEK N J, BERRES M W, et al. LSINCT5 is over expressed in breast and ovarian cancer and affects cellular proliferation[J]. *RNA Biol*, 2011, 8(3): 496-505. DOI: 10.4161/rna.8.3.14800.
- [19] SUN W L, WU Y B, YU X, et al. Decreased expression of long non-coding RNA AC096655.1-002 in gastric cancer and its clinical significance[J]. *Tumour J Int Society Oncodevel Biol Med*, 2013, 34(5): 2697-2701. DOI: 10.1007/s13277-013-0821-0.
- [20] JI P, DIEDERICH S, WANG W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(39): 8031-8041. DOI: 10.1038/sj.onc.1206928.
- [21] OKUGAWA Y, TOIYAMA Y, HUR K, et al. Metastasis-associated long non-coding RNA drives gastric cancer development and promotes peritoneal metastasis[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(12): 2731-2739. DOI: 10.1093/carcin/bgu200.
- [22] LIU Y, DING Y, HUANG J, et al. MiR-141 suppresses the migration and invasion of HCC cells by targeting Tiam1[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88393[2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3923786/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0088393.
- [23] CHENG H Y, ZHANG L N, COGDELL D E, et al. Circulating plasma MiR-141 is a novel biomarker for metastatic colon cancer and predicts poor prognosis[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17745[2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3060165/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0017745.
- [24] LI J Z, LI J, WANG H Q, et al. MiR-141-3p promotes prostate cancer cell proliferation through inhibiting kruppel-like factor-9 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017, 482(4): 1381-1386.

- DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.045.
- [25] WANG M, HU M, LI Z, et al. miR-141-3p functions as a tumor suppressor modulating activating transcription factor 5 in glioma[J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(4): 1260-1267 [2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5759330/>. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.05.179.
- [26] ZHENG L, XU M, XU J, et al. ELF3 promotes epithelial-mesenchymal transition by protecting ZEB1 from miR-141-3p-mediated silencing in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 387 [2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5845010/>. DOI: 10.1038/s41419-018-0399-y.
- [27] ZHU S H, HE X C, WANG L. Correlation analysis of miR-200b, miR-200c, and miR-141 with liver metastases in colorectal cancer patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(10): 2357-2363.
- [28] GUI Z F, LUO F, YANG Y Y, et al. Oridonin inhibition and miR-200b-3p/ZEB1 axis in human pancreatic cancer[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(1): 111-120. DOI: 10.3892/ijo.2016.3772.
- [29] LEE J W, PARK Y A, CHOI J J, et al. The expression of the miRNA-200 family in endometrial endometrioid carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(1): 56-62. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.09.022.
- [30] ZHOU X L, MEN X Y, ZHAO R Y, et al. MiR-200c inhibits TGF- β induced-EMT to restore trastuzumab sensitivity by targeting ZEB1 and ZEB2 in gastric cancer[J]. *Cancer Gene Ther*, 2018, 25(3/4): 68-76. DOI: 10.1038/s41417-017-0005-y.
- [31] YUAN G, QUAN J Z, DONG D F, et al. Long noncoding RNA CAT104 promotes cell viability, migration, and invasion in gastric carcinoma cells through activation of microRNA-381-inhibiting zinc finger E-box-binding homeobox 1 (ZEB1) expression[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(7): 1037-1046. DOI: 10.3727 / 096504017x15144748428127.

[收稿日期] 2019-04-05

[修回日期] 2019-07-11

[本文编辑] 王映红