

• 论 著 •

lncRNA LHX5-AS1 通过靶向 miR-532-5p 调控 胃癌细胞增殖和迁移的分子机制*

田希贵¹, 首汉琼¹, 魏 钢^{1△}, 张 军², 杜 超², 王安银¹

1. 重庆市梁平区人民医院胃肠外科, 重庆 405200; 2. 陆军军医大学附属第一医院胃肠外科, 重庆 400038

摘要:目的 分析长链非编码 RNA(lncRNA)LHX5-AS1 靶向微小 RNA-532-5p(miR-532-5p)抑制胃癌细胞增殖和迁移的分子机制。方法 GEPIA 数据库分析 LHX5-AS1 在人胃癌组织中的表达水平,定量反转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 LHX5-AS1 在人胃癌 SGC7901、HS-746T、MGC803、BGC823 细胞及人正常胃黏膜 GES-1 细胞中的表达水平。将 SGC7901 细胞瞬时转染阴性对照 pcDNA 质粒(对照组)和 pcDNA-LHX5-AS1 质粒(LHX5-AS1 组),采用 MTT 实验、Transwell 实验检测两组 SGC7901 细胞增殖、迁移能力的变化。采用双荧光素酶报告基因验证 LHX5-AS1 与 miR-532-5p 之间的相互作用,采用 qRT-PCR 检测 LHX5-AS1 过表达后 miR-532-5p 表达水平,采用蛋白质印迹法检测 LHX5-AS1 过表达后 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白表达情况。结果 与癌旁组织比较,LHX5-AS1 在胃癌组织中表达水平明显下降($P<0.01$);与 GES-1 细胞比较,人胃癌细胞中 LHX5-AS1 表达水平均明显降低($P<0.05$),以 SGC7901 细胞中 LHX5-AS1 水平降低最明显($P<0.01$)。与对照组比较,LHX5-AS1 组 SGC7901 细胞的增殖、迁移能力均下降($P<0.05$)。转染了野生型(WT)-LHX5-AS1 和 miR-532-5p 的 SGC7901 细胞荧光素酶活性较转染了 WT-LHX5-AS1 和 miR-NC 的 SGC7901 细胞明显降低($P<0.01$)。与对照组比较,LHX5-AS1 组 miR-532-5p 表达水平明显下降($P<0.01$),且 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白 Axin2、cyclin D1、c-Myc、 β -catenin 表达水平降低。结论 LHX5-AS1 在胃癌组织和细胞中表达下调,其可靶向调控 miR-532-5p 表达、抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化,进而降低胃癌 SGC7901 细胞的增殖和迁移能力。

关键词:胃癌; LHX5-AS1; 微小 RNA-532-5p; 细胞增殖; 细胞迁移**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.002**中图分类号:**R735.3**文章编号:**1673-4130(2022)15-1797-05**文献标志码:**A

Molecular mechanism of lncRNA LHX5-AS1 regulating proliferation and migration of gastric cancer cells by targeting miR-532-5p*

TIAN Xigui¹, SHOU Hanqiong¹, WEI Gang^{1△}, ZHANG Jun², DU Chao², WANG Anyin¹

1. Department of Gastrointestinal Surgery, Liangping District People's Hospital, Chongqing 405200, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: **Objective** To analyze the molecular mechanism of long non-coding RNA (lncRNA) LHX5-AS1 to inhibit the proliferation and migration of gastric cancer cells by targeting microRNA-532-5p (miR-532-5p). **Methods** The GEPIA database was used to analyze the expression level of LHX5-AS1 in gastric cancer tissues, and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expression level of LHX5-AS1 in human gastric cancer SGC7901, HS-746T, MGC803, BGC823 cell and human normal gastric mucosal GES-1 cells. SGC7901 cells were transiently transfected with negative control pcDNA plasmid (the control group) and pcDNA-LHX5-AS1 plasmid (the LHX5-AS1 group), and MTT assay and transwell assay were used to detect the changes of proliferation and migration ability of SGC7901 cells in two groups. Dual-luciferase reporter gene was used to verify the interaction between LHX5-AS1 and miR-532-5p, qRT-PCR was used to detect the expression level of miR-532-5p after LHX5-AS1 overexpression, and Western blotting was used to detect the protein expression of Wnt/ β -catenin signaling pathway after LHX5-AS1 overexpression. **Results** Compared with in adjacent tissue, the expression level of LHX5-AS1 in gastric cancer tis-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81702931)。

作者简介:田希贵,男,主治医师,主要从事胃肠道疾病外科治疗的研究。△ 通信作者, E-mail: wglpqrmyy2018@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20220620.1357.006.html\(2022-06-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20220620.1357.006.html(2022-06-21))

sue significantly decreased ($P < 0.01$); compared with in GES-1 cells, the expression level of LHX5-AS1 in human gastric cancer cells significantly decreased ($P < 0.05$), and the level of LHX5-AS1 decreased most significantly in SGC7901 cells ($P < 0.01$). Compared with in the control group, the proliferation and migration abilities of SGC7901 cells in the LHX5-AS1 group decreased ($P < 0.05$). The luciferase activity of SGC7901 cells transfected with wild-type (WT)-LHX5-AS1 and miR-532-5p was significantly lower than that of SGC7901 cells transfected with WT-LHX5-AS1 and miR-NC ($P < 0.01$). Compared with in the control group, the expression level of miR-532-5p in the LHX5-AS1 group significantly decreased ($P < 0.01$), and the expression levels of Wnt/ β -catenin signaling pathway proteins Axin2, cyclin D1, c-Myc and β -catenin decreased. **Conclusion** The expression of LHX5-AS1 is down-regulated in gastric cancer tissues and cells, and it can target and regulate the expression of miR-532-5p and inhibit the activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway, thereby reducing the proliferation and migration abilities of gastric cancer SGC7901 cells.

Key words: gastric cancer; LHX5-AS1; microRNA-532-5p; cell proliferation; cell migration

胃癌是一种危害人类消化系统的恶性肿瘤,其发病率呈现上升趋势,胃癌的高复发率和病死率严重危害人类生命健康^[1]。针对癌症的分子靶向治疗具有特异性高、不良反应小的特点^[2],寻找新的分子靶点对改善胃癌患者的预后具有重要临床意义。长链非编码 RNA(lncRNA)是一种非编码的单链 RNA 分子,其表现为抑癌基因或癌基因的功能,调控癌症细胞的增殖和迁移行为^[3-5]。LHX5-AS1 是一种新型 lncRNA,由 522 个核苷酸组成,其在癌症细胞中的表达和机制并不清楚。lncRNA 主要通过结合微小 RNA(miRNA),降低 miRNA 的表达,从而调控细胞的生物学行为^[6-7]。本研究通过生物信息学预测软件发现 LHX5-AS1 可能靶向结合 miR-532-5p,但 LHX5-AS1 与 miR-532-5p 在胃癌发生过程中的作用尚未阐明。本研究旨在分析 LHX5-AS1 在胃癌组织和细胞系中的表达情况,探讨 LHX5-AS1 与 miR-532-5p 在胃癌细胞增殖和迁移中的作用及其分子机制,以期靶向治疗胃癌提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞与试剂 人正常胃黏膜 GES-1 细胞与人胃癌 SGC7901、HS-746T、MGC803、BGC823 细胞购自中科院上海生科院细胞库。miR-532-5p、阴性对照 pcDNA 质粒、miR-NC、pcDNA-LHX5-AS1 质粒购自美国 Dharmacon 公司。双荧光素酶报告基因试剂盒及双荧光素酶报告基因载体[野生型(WT)-LHX5-AS1 和突变型(MUT)-LHX5-AS1]购自美国 Promega 公司。Lipofectamine 2000、DMEM/F12 培养基、胎牛血清、RPMI 1640 培养基购自美国 Invitrogen 公司。定量反转录聚合酶链反应(qRT-PCR)试剂盒购自日本 TaKaRa 公司。MTT 试剂盒和 Transwell 小室购自上海东仁化学科技公司。一抗 β -Tubulin、Axin2、cyclin D1、c-Myc、 β -catenin 及山羊抗兔二抗均购自英国 Abcam 公司。

1.2 方法

1.2.1 生物信息学技术 采用 GEPIA 数据库分析 LHX5-AS1 在胃癌组织和癌旁组织中的表达差异。

采用 Starbase v2.0 数据库分析 LHX5-AS1 与 miR-532-5p 之间的相互作用。

1.2.2 细胞培养及转染 于 37℃ 恒温培养箱内,采用含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养基培养 SGC7901、HS-746T、GES-1 细胞,采用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基培养 MGC803、BGC823 细胞。消化收集对数生长期的 SGC7901 细胞,铺于 12 孔板,SGC7901 细胞汇合度为 50% 左右时,根据 Lipofectamine 2000 转染试剂说明书瞬时转染阴性对照 pcDNA 质粒、pcDNA-LHX5-AS1 质粒至 SGC7901 细胞,分别为对照组和 LHX5-AS1 组。各组于转染 4 h 后更换新鲜培养基。

1.2.3 qRT-PCR 检测 LHX5-AS1、miR-532-5p 的表达水平 使用 Trizol 试剂提取对数生长期细胞的总 RNA,反转录合成 cDNA,在 PCR 仪进行 qRT-PCR, LHX5-AS1 以 GAPDH 作为内参基因,miR-532-5p 以 U6 作为内参基因。LHX5-AS1 上游引物为 5'-TTCTAGCTCCCCTTCGCTCT-3',下游引物为 5'-GCGCAGGTTCTAAGGTGAGT-3';U6 上游引物为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物为 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3';miR-532-5p 上游引物为 5'-CGGCCATGCCTTGAGTGTA-3',下游引物为 5'-GCAGGGTCCGAGGTATTC-3';GAPDH 上游引物为 5'-CCAGGTGGTCTCCTCTGA-3',下游引物为 5'-GCTGTAGCCAAATCGTTGT-3'。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析 LHX5-AS1 与 miR-532-5p 的相对表达量。

1.2.4 MTT 实验检测 SGC7901 细胞增殖能力 重悬各组 SGC7901 细胞,以每孔 100 μ L 的体积接种于 96 孔细胞培养板。继续培养 5 d,每天相同时刻进行检测。分别加入 MTT 试剂(每孔 30 μ L),培养箱中培养 5 h,每孔加入 130 μ L 二甲基亚砷,混匀摇床 15 min。酶标仪设定波长 490 nm,分别读取各孔的吸光度(A_{490})值,代表细胞增殖能力变化。

1.2.5 Transwell 实验检测 SGC7901 细胞迁移能力 采用不含胎牛血清的 DMEM/F12 培养基重悬各

组 SGC7901 细胞,以每孔 200 μL 的体积接种 Transwell 上室,以每孔 500 μL 的体积将含胎牛血清的 DMEM/F12 培养基加入 Transwell 下室,培养箱内连续培养 24 h。采用甲醇试剂固定上室,采用 1% 结晶紫试剂染色,棉签小心擦去未穿过底膜的 SGC7901 细胞。在倒置显微镜下随机选择 6 个视野,统计迁移的细胞数。

1.2.6 双荧光素酶报告基因检测验证 LHX5-AS1 与 miR-532-5p 之间的相互作用 将 WT-LHX5-AS1 和 MUT-LHX5-AS1 分别与 miR-NC、miR-532-5p 共转染至 SGC7901 细胞,在培养箱中孵育 48 h。消化收集 SGC7901 细胞,根据双荧光素酶报告基因检测试剂盒说明书,分析各组 SGC7901 细胞的荧光素酶活性。

1.2.7 蛋白质印迹法 (Western blotting) 检测 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白表达水平 采用蛋白裂解液提取各组 SGC7901 细胞总蛋白,检测总蛋白水平后,SDS-PAGE 凝胶电泳 140 min,转至聚偏氟乙烯膜,10% 的脱脂牛奶封闭 130 min。采用一抗稀释液按比例稀释一抗,加入兔抗人 Axin2 (1:2 000)、cyclin D1 (1:3 000)、c-Myc (1:1 000)、 β -catenin (1:1 000)、 β -Tubulin (1:3 000),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 15 h。采用二抗稀释液按比例稀释二抗,加入羊抗兔二抗 (1:5 000),室温孵育 4 h。滴加电化学发光液,在凝胶成像仪中显影和定影。

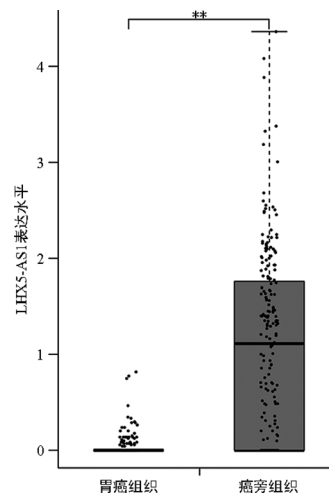
1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件对数据进行分析。计量数据符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间数据比较采用单因素方差分析,两组间数据比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LHX5-AS1 在胃癌组织和细胞中的表达水平 GEPIA 数据库显示,与癌旁组织相比,LHX5-AS1 在胃癌组织中的表达水平明显下降 ($P < 0.01$),见图 1。qRT-PCR 检测显示,LHX5-AS1 在人胃癌 SGC7901、HS-746T、MGC803、BGC823 细胞和人正常胃黏膜 GES-1 细胞中的表达水平分别为 0.27 ± 0.06 、 0.72 ± 0.03 、 0.50 ± 0.05 、 0.57 ± 0.11 和 1.04 ± 0.08 。与 GES-1 细胞比较,人胃癌细胞中 LHX5-AS1 表达水平明显降低 ($P < 0.05$),其中 LHX5-AS1 表达水平降低最明显的是 SGC7901 细胞 ($P < 0.01$),见图 2。

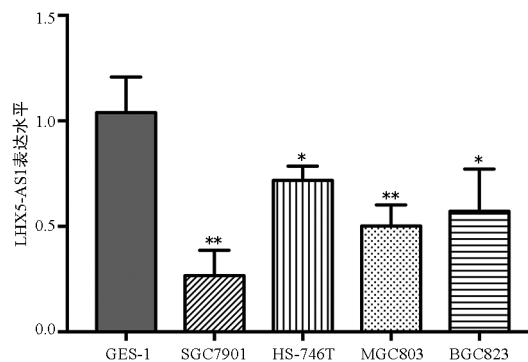
2.2 转染 pcDNA-LHX5-AS1 质粒对 SGC7901 细胞中 LHX5-AS1 表达水平的影响 qRT-PCR 检测显示,LHX5-AS1 组 SGC7901 细胞中 LHX5-AS1 表达水平为 11.89 ± 1.29 ,明显高于对照组 SGC7901 细胞的 1.23 ± 0.40 ($P < 0.01$),提示转染成功。

2.3 上调 LHX5-AS1 表达水平对 SGC7901 细胞增殖能力的影响 MTT 检测结果显示,LHX5-AS1 组 SGC7901 细胞 A_{490} 在第 2、3、4、5 天均明显低于对照组 ($P < 0.05$),见图 3。



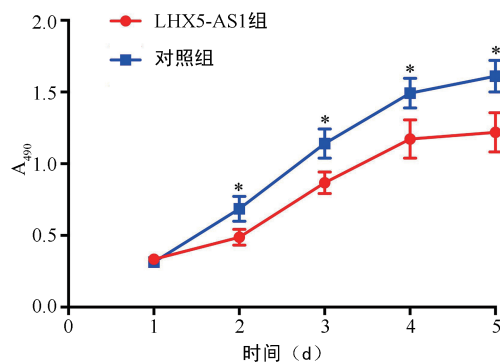
注:与癌旁组织比较, ** $P < 0.01$ 。

图 1 LHX5-AS1 在胃癌组织和癌旁组织中的表达水平



注:与 GES-1 细胞比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 2 LHX5-AS1 在人胃癌细胞和人正常胃黏膜细胞中的表达水平



注:与相同时间点 LHX5-AS1 比较, * $P < 0.05$ 。

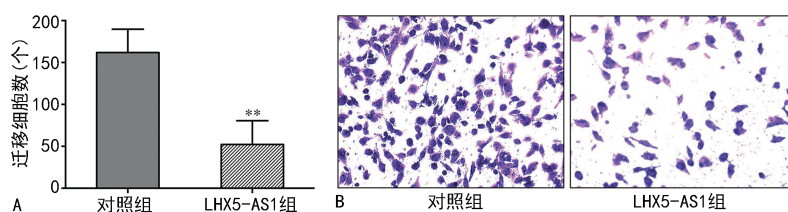
图 3 上调 LHX5-AS1 表达水平对 SGC7901 细胞增殖能力的影响

2.4 上调 LHX5-AS1 表达水平对 SGC7901 细胞迁移能力的影响 Transwell 迁移实验结果显示,LHX5-AS1 组和对照组 SGC7901 细胞迁移数分别为 (52.30 ± 14.12) 个和 (161.90 ± 13.93) 个,LHX5-AS1 组明显低于对照组 ($P < 0.01$),见图 4。

2.5 生物信息学技术预测 LHX5-AS1 与 miR-532-5p 之间的相互作用 Starbase v2.0 数据库预测显示,WT-LHX5-AS1 可能与 miR-532-5p 存在结合位点序列,见图 5。

2.6 双荧光素酶报告基因检测验证 LHX5-AS1 与 miR-532-5p 之间的相互作用 双荧光素酶报告基因检测结果显示,转染了 WT-LHX5-AS1 和 miR-532-

5p 的 SGC7901 细胞荧光素酶活性较转染了 WT-LHX5-AS1 和 miR-NC 的 SGC7901 细胞明显降低 ($P < 0.01$),见图 6。



注:A 为 Transwell 迁移实验定量结果,与对照组比较, ** $P < 0.01$; B 为 Transwell 迁移实验穿胶细胞图($100\times$, 结晶紫染色)。

图 4 上调 LHX5-AS1 表达水平对 SGC7901 细胞迁移能力的影响

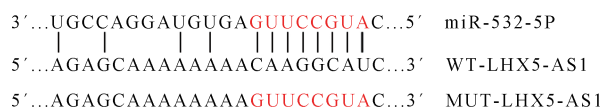
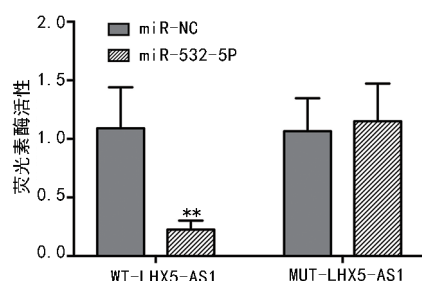


图 5 LHX5-AS1 含有与 miR-532-5p 互补的核苷酸序列



注:与 miR-NC 组比较, ** $P < 0.01$ 。

图 6 双荧光素酶报告基因法验证 LHX5-AS1 与 miR-532-5p 之间的相互作用

2.7 上调 LHX5-AS1 表达水平对 miR-532-5p 表达水平的调控作用 qRT-PCR 检测结果显示, LHX5-AS1 组、对照组 SGC7901 细胞中 miR-532-5p 表达水平分别为 1.16 ± 0.20 、 5.09 ± 0.72 , LHX5-AS1 组明显低于对照组 ($P < 0.01$)。

2.8 上调 LHX5-AS1 表达水平对 SGC7901 细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白表达水平的影响 Western blotting 检测结果显示, LHX5-AS1 组 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白 Axin2、cyclin D1、c-Myc、 β -catenin 表达水平较对照组均降低 ($P < 0.01$)。见图 7。

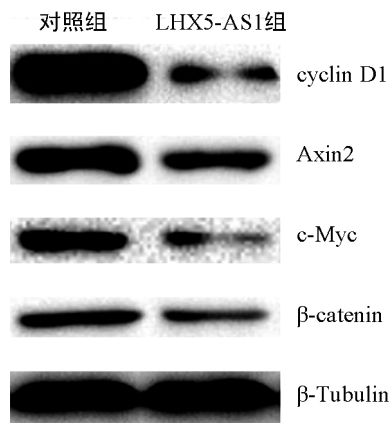


图 7 上调 LHX5-AS1 表达水平对 SGC7901 细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白表达水平的影响

3 讨论

lncRNA 是 RNA 聚合酶 II 在细胞中的转录产物,其能够在转录水平及转录后水平调节基因的表达^[8-9]。有研究报道, lncRNA 在癌症组织中异常表达,与癌症的恶性程度和患者的预后密切相关,可能成为癌症的分子治疗靶点和预后标志物^[10-12]。lncRNA 在胃癌中的作用成为研究热点,如 ADAMTS9-AS2 在胃癌组织和顺铂抗性的胃癌细胞中低表达, ADAMTS9-AS2 过表达通过靶向 miR-223-3p 抑制胃癌细胞的活力和运动性,触发顺铂处理后的细胞焦亡^[13];如 FAM230B 在胃癌细胞系中高表达且定位于细胞质, FAM230B 过表达能够下调 miR-27a-5p 表达,促进胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭并抑制细胞凋亡^[14];如 LINC00659 在胃癌组织中表达水平上调,与胃癌分期和淋巴结转移密切相关,与患者年龄、性别和组织分化无关, LINC00659 低表达患者的总生存期较高^[15]。目前 LHX5-AS1 在胃癌中表达及对胃癌进展的作用机制并不清楚。

本研究通过 GEPIA 数据库分析显示, LHX5-AS1 在胃癌组织中的表达水平明显低于癌旁组织 ($P < 0.01$),且 qRT-PCR 检测结果显示, LHX5-AS1 在人胃癌细胞中的表达水平明显低于人正常胃黏膜细胞 ($P < 0.05$),提示 LHX5-AS1 可能在胃癌的发生过程中起到抑癌基因作用。本研究进一步显示, MTT 检测结果显示, LHX5-AS1 组 SGC7901 细胞 A_{490} 在第 2、3、4、5 天均明显低于对照组 ($P < 0.05$); Transwell 迁移实验结果显示, LHX5-AS1 组 SGC7901 细胞迁移数明显低于对照组 ($P < 0.01$),表明上调 LHX5-AS1 表达水平可降低胃癌 SGC7901 细胞的增殖和迁移能力,进而抑制胃癌的发生、发展。本研究通过 Starbase v2.0 数据库预测显示, LHX5-AS1 可能互补结合 miR-532-5p。miR-532-5p 在乳腺癌、结直肠癌等组织及细胞中高表达,相关研究表明抑制 miR-532-5p 表达后可降低癌症细胞的增殖及迁移能力^[16-17]。研究报道, miR-532-5p 表达水平降低能够抑制胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭、细胞周期,促进胃癌细胞的凋亡, miR-532-5p 在胃癌发生过程中起到

癌基因的作用^[18-19]。双荧光素酶报告基因检测结果显示,转染了 WT-LHX5-AS1 和 miR-532-5p 的 SGC7901 细胞荧光素酶活性较转染了 WT-LHX5-AS1 和 miR-NC 的 SGC7901 细胞明显降低($P < 0.01$),证实 WT-LHX5-AS1 可靶向结合 miR-532-5p,且 qRT-PCR 检测结果显示,上调 LHX5-AS1 表达水平后,胃癌 SGC7901 细胞中 miR-532-5p 表达水平明显下降,说明 LHX5-AS1 能够直接负性调控 miR-532-5p 的表达水平。Wnt/ β -catenin 信号通路在胃癌发展过程中被异常激活,并促进胃癌的生长和恶性转化^[20]。本研究显示,LHX5-AS1 负性调控 miR-532-5p 表达水平后,Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白 Axin2、cyclin D1、c-Myc、 β -catenin 表达水平降低,说明 Wnt/ β -catenin 信号通路激活受到抑制。

综上所述,LHX5-AS1 在胃癌组织和细胞中呈低表达,其能够抑制胃癌 SGC7901 细胞的增殖及迁移,其分子机制可能与靶向负调控 miR-532-5p 表达有关,LHX5-AS1 可能为胃癌的防治提供新的分子靶点。

参考文献

- [1] SEXTON R E, AL HALLAK M N, DIAB M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies[J]. Cancer Metastasis Rev, 2020, 39(4):1179-1203.
- [2] DOU J, TU D, ZHAO H, et al. LncRNA PCAT18/miR-301a/TP53INP1 axis is involved in gastric cancer cell viability, migration and invasion[J]. J Biochem, 2020, 168(5):547-555.
- [3] PAN C, FENG Y, ZHOU J, et al. LncRNA HOTAIR knockdown suppresses gastric cancer cell biological activities[J]. Food Sci Nutr, 2020, 9(1):123-134.
- [4] ZHANG G, CHI N, LU Q, et al. LncRNA PTCSC3 is a biomarker for the treatment and prognosis of gastric cancer[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2020, 35(1):77-81.
- [5] FENG Y, WU M, HU S, et al. LncRNA DDX11-AS1: a novel oncogene in human cancer[J]. Hum Cell, 2020, 33(4):946-953.
- [6] WEI Z, CHEN L, MENG L, et al. LncRNA HOTAIR promotes the growth and metastasis of gastric cancer by sponging miR-1277-5p and upregulating COL5A1 [J]. Gastric Cancer, 2020, 23(6):1018-1032.
- [7] WU D, LI H, WANG J, et al. LncRNA NEAT1 promotes gastric cancer progression via miR-1294/AKT1 axis[J]. Open Med (Wars), 2020, 15(1):1028-1038.
- [8] WU Q, MA J, WEI J, et al. FOXD1-AS1 regulates FOXD1 translation and promotes gastric cancer progression and chemoresistance by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Mol Oncol, 2021, 15(1):299-316.
- [9] GUO X, LV X, RU Y, et al. Circulating exosomal gastric cancer-associated long noncoding RNA1 as a biomarker for early detection and monitoring progression of gastric cancer: a multiphase study [J]. JAMA Surg, 2020, 155(7):572-579.
- [10] WU Q, MA J, WEI J, et al. LncRNA SNHG11 promotes gastric cancer progression by activating the Wnt/ β -Catenin pathway and oncogenic autophagy [J]. Mol Ther, 2021, 29(3):1258-1278.
- [11] NIE K, DENG Z, ZHENG Z, et al. Identification of a 14-lncRNA signature and construction of a prognostic nomogram predicting overall survival of gastric cancer [J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(9):1532-1544.
- [12] TIAN Y, MA R, SUN Y, et al. SP1-activated long non-coding RNA lncRNA GCMA functions as a competing endogenous RNA to promote tumor metastasis by sponging miR-124 and miR-34a in gastric cancer [J]. Oncogene, 2020, 39(25):4854-4868.
- [13] REN N, JIANG T, WANG C, et al. LncRNA ADAMTS9-AS2 inhibits gastric cancer (GC) development and sensitizes chemoresistant GC cells to cisplatin by regulating miR-223-3p/NLRP3 axis [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(11):11025-11041.
- [14] CUI Y, PU R, YE J, et al. LncRNA FAM230B promotes gastric cancer growth and metastasis by regulating the miR-27a-5p/TOP2A axis [J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(8):2637-2650.
- [15] SHENG Y, HAN C, YANG Y, et al. Correlation between LncRNA-LINC00659 and clinical prognosis in gastric cancer and study on its biological mechanism [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(24):14467-14480.
- [16] ZHANG J, ZHOU W, LIU Y, et al. Oncogenic role of microRNA-532-5p in human colorectal cancer via targeting of the 5' UTR of RUNX3 [J]. Oncol Lett, 2018, 15(5):7215-7220.
- [17] HUANG L, TANG X, SHI X, et al. MiR-532-5p promotes breast cancer proliferation and migration by targeting RERG [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1):400-408.
- [18] XU X, ZHANG Y, LIU Z, et al. MiRNA-532-5p functions as an oncogenic microRNA in human gastric cancer by directly targeting RUNX3 [J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(1):95-103.
- [19] CHANG P, WANG F, LI Y. Hsa_circ_0000673 is down-regulated in gastric cancer and inhibits the proliferation and invasion of tumor cells by targetting miR-532-5p [J]. Biosci Rep, 2018, 38(5):BSR20180538.
- [20] YU Z, JIANG X, QIN L, et al. A novel UBE2T inhibitor suppresses Wnt/ β -catenin signaling hyperactivation and gastric cancer progression by blocking RACK1 ubiquitination [J]. Oncogene, 2021, 40(5):1027-1042.

(收稿日期:2021-08-19 修回日期:2022-06-03)