●论

miR-328-5p 靶向 SPON2 介导 FAK/Src 信号调控胃癌细胞迁移 和侵袭的机制研究

马君 陈洋 牟一平

【摘要】目的 探讨 miR-328-5p 对胃癌细胞迁移和侵袭的作用及其分子机制。方法 将 30 只小鼠按照随机数字表法分 为胃癌组和正常组,每组 15 只,采用 N-甲基 -N-亚硝基脲(MNU)化学诱导法构建小鼠胃癌模型,采用 RT-PCR 法检测两组小鼠胃 组织中 miR-328-5p、脊椎蛋白 2(SPON2)相对表达量;Western blot 法检测两组小鼠胃组织中酪氨酸蛋白激酶(Src)、磷酸化 Src (p-Src)、局部黏着斑激酶(FAK)、磷酸化 FAK(p-FAK)蛋白表达水平。将胃癌细胞系 SGC7901 分为 miR-328-5p 组、miR-con 组、 NC 组共 3 组,采用 RT-PCR 法检测 3 组细胞 miR-328-5p、波形蛋白(Vimentin)、基质金属蛋白酶 -9(MMP-9)相对表达量;采用 Transwell 小室实验检测 3 组细胞近移和侵袭数。采用荧光素酶报告基因实验检测胃癌细胞 miR-328-5p 机耐不达量;采用 Transwell 小室实验检测 3 组细胞近移和侵袭数。采用荧光素酶报告基因实验检测胃癌细胞 miR-328-5p 相对表达量;采用 Transwell 小室实验检测 3 组细胞近移和侵袭数。采用荧光素酶报告基因实验检测胃癌细胞 miR-328-5p 相对表达量;和 Transwell 小室实验检测 3 组细胞迁移和侵袭数。采用荧光素酶报告基因实验检测胃癌细胞 miR-328-5p 相对表达量;不用 Transwell 小室实验检测 3 组细胞迁移和侵袭数。采用荧光素酶报告基因实验检测胃癌细胞 miR-328-5p 相对表达量;不用 Transwell 小室实验检测 3 组细胞近移和侵袭数。采用荧光素酶报告基因实验检测胃癌细胞 miR-328-5p 相对表达量; miR-con+SPON2 基因野 生型(WT)和突变型(MUT)的荧光素酶相对活力值。结果 与正常组比较,胃癌组胃组织中 miR-328-5p 相对表达量明显降低, SPON2 相对表达量明显升高(均 P<0.05);与 IC、miR-con 组比较,miR-328-5p 组 miR-328-5p 相对表达量明显升高,同时 Vimentin、MMP-9 相对表达量均明显降低(均 P<0.05);与 NC、miR-con 组比较,miR-328-5p 组细胞迁移数和侵袭数均明显降低(均 P<0.05)。与 miR-328-5p+SPON2 WT 组比较,miR-328-5p 在胃癌组织中呈低表达,过表达 miR-328-5p 可抑制胃癌细胞的迁移和侵袭能力;miR-328-5p 直接靶向 SPON2 基因 3'UTR 序列,调控其转录表达,并抑制其下游 FAK/Src 信号活化及其下游 Vimentin、MMP-9 的表达。

【关键词】 miRNA 胃癌 迁移 侵袭

MicroRNA-328-5p inhibits migration and invasion of gastric cancer cells through targeting SPON2 and mediating FAK/Src signaling MA Jun, CHEN Yang, MOU Yiping. Department of Gastrointestinal and Pancreatic Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China

Correspondence author: MOU Yiping, E-mail: yipingmou@126.com

[Abstract] Objective To explore the effect of microRNA-328-5p(miR-328-5p) on migration and invasion of gastric cancer cells and its molecular mechanism. Methods The mouse gastric cancer model was induced by N-methyl-N-nitrosourea(MNU) method, and the relative expression of miR-328-5p and Spondylin 2(SPON2) in mouse gastric cancer tissue was detected. The expression levels of local focal adhesion kinase(FAK)/Src kinase(Src) and its protein phosphorylation were detected by Western blotting. The overexpression of miR-328-5p in gastric cancer SGC7901 cells was detected by fluoresc-ence quantitative PCR(RT-PCR). The mRNA expression of migration related markers vimentin(Vimentin), matrix metalloprotein-ase 9(MMP9) was detected by RT-PCR. Cell migration and invasion ability were determined by Transwell assay. Target scan 7.2 software analysis and prediction of miR-328-5p target gene SPON2 were performed. The luciferase reporter gene experiment was used to detect the relative luciferase activity of miR-328-5p, miR-con gastric cancer cell SPON2 gene wild type (WT) and mutant type(MUT). Results The level of miR-328-5p in gastric cancer tissue of mice bearing gastric cancer was

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.18.2020-2392

基金项目:浙江省教育厅一般科研项目(Y201942728)

通信作者:牟一平, E-mail: yipingmou@126.com

作者单位:310014 杭州,浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)胃肠胰外科,浙江省胃肠病学重点实验室(马君、牟一平); 武警浙江省总队医院创伤手足外科(陈洋)

significantly lower than that in normal group(both P < 0.05), while the level of SPON2 in gastric cancer group was significantly higher than that in normal group(both P < 0.05). Western blotting showed that FAK/Src phosphorylation level in gastric tissue of mice bearing gastric cancer was significantly increased. RT–PCR results showed that the expression of Vimentin and MMP–9 in the overexpression miR–328–5p group was significantly lower than that in the NC and miR–con groups(all P < 0.05), the number of cell migration and invasion in the miR–328–5p overexpression group was significantly lower than that in NC, miR–con group(all P < 0.05). Targetscan 7.2 software predicts that miR–328–5p directly targets the 3'UTR sequence of SPON2 gene, and the results of luciferase reporter gene showed mutations of SPON2 and miR–328–5p after binding sites, the relative activity of luciferase in the miR–328–5p–SPON2 MUT group was significantly lower than that in the miR–con–SPON2 WT group(all P < 0.05). **Conclusion** The expression of miR–328–5p is down–regulated in gastric cancer, and over–expressed of miR–328–5p can inhibit the migration and invasion of gastric cancer cells. It is found that miR–328–5p directly targets the 3'UTR sequence of the SPON2 gene, regulates its transcriptional expression, and inhibits its downstream FAK/Src signal activation and downstream Vimentin, Expression of MMP–9.

[Keywords] microRNA Gastric cancer Migration Invasion

胃癌是世界上第二大癌症死亡的原因,在包括中国 和日本在内的亚洲国家中,胃癌的发病率特别高。据报 道,全球范围内尽管胃癌的发病率在逐年下降,但每年 仍有超过100万的新诊断病例和85万的死亡病例印。胃 癌高病死率的主要原因在于其早期无明显临床症状,多 数患者确诊时已处于晚期,导致临床治疗效果不佳,预 后差^[2]。大量文献表明,异常 miRNA 表达与胃癌的发生 和发展密切相关^[3-4]。近年来有研究显示,miRNA 可通过。 干扰肿瘤抑制因子和促进癌基因的表达导致功能异常, 这与胃癌的发生密切相关^[5]。此外,miRNA 的功能障碍 还可导致下游表型的变化,包括细胞迁移、侵袭、增殖和 凋亡等过程^[9]。miRNA 可通过与靶基因完全或不完全结 合导致靶 mRNA 降解。多项研究发现长链非编码 RNA 或者环状 RNA 通过调控 miR-328-5p 的表达参与非小 细胞肺癌、卵巢癌等多种肿瘤的恶性进展,并有希望成 为临床诊断的标志物16-7。然而其在胃癌中的作用尚未见 报道,基于此,本研究将探讨miR-328-5p对胃癌细胞 迁移和侵袭的作用及其具体的分子机制。

1 材料和方法

1.1 材料 30 只雄性 C57BL/6J 小鼠(体重:22~25g,年 龄:6~7 周龄)购自北京维通利华实验动物技术有限公 司,实验动物使用许可证:北京 SYXK(京)2017-0033。 小鼠自由饮水进食,昼夜各 12 h。人源胃黏膜上皮细胞 系 GES-1 以及胃癌细胞系 SGC7901、MKN28 均购自上 海澳音生物科技有限公司。miR-328-5p 和 miR-con(批 号:121547)均购自上海美轩生物科技有限公司;Transwell 小室(批号:845116)购自吴江康宁生命科学有限 公司;双荧光素酶报告基因检测试剂盒(批号:215548) 购自武汉纯度生物科技有限公司;脊椎蛋白 2(SPON2) 兔单抗(批号:s1121)、波形蛋白(Vimentin)兔单抗(批 号:s87516)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)兔单抗(批号: s8361)均购自武汉三鹰生物技术有限公司,酪氨酸蛋白 激酶(Src)兔单抗、磷酸化 Src(p-Src)兔单抗(批号: b2158)、局部黏着斑激酶(FAK)兔单抗(批号:b0542)、 磷酸化 FAK(p-FAK)兔单抗(批号:b9564)均购自杭州 戴格生物技术有限公司,GAPDH 作为内参。

1.2 方法

1.2.1 小鼠分组及胃癌模型构建 将30只小鼠按照随 机数字表法分为胃癌组和正常组,每组15只。胃癌组小 鼠采用 N-甲基-N-亚硝基脲(MNU)化学诱导法构建小 鼠胃癌模型,具体操作为:在小鼠饮用水里添加 MNU, 以120 mg/L浓度持续处理4周,即可诱导小鼠胃组织 发生癌变^[8]。

1.2.2 小鼠胃组织中 miR-328-5p、SPON2 相对表达量 检测 取两组小鼠胃组织,提取 RNA,进一步逆转为 cDNA,采用 RT-PCR 法检测 miR-328-5p、SPON2 相对 表达量。引物购自上海生工生物工程股份有限公司。反 应程序:94 ℃变性 20 s,60 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 30 s, 循环数 32 个。其相对表达量采用 2-△△△ 法计算。

1.2.3 小鼠胃组织中 p-Src、Src、p-FAK、FAK 蛋白表达 水平检测 采用 Western blot 法。取小鼠胃癌及正常胃 组织,采用强组织蛋白裂解液裂解胃癌及正常胃组织蛋 白,采用 BCA 法检测两组蛋白浓度,定量后取 20 μg 蛋 白进行 SDS-PAGE 电泳,转膜后利用 5%的牛奶室温封 闭 1 h 去除非特异性抗原,随后加入对应配制好的一抗 中于 4 ℃孵育过夜,抗体稀释比均为 1:1 000。次日利用 辣根过氧化物酶化学二抗室温孵育 1 h 后进行化学曝 光,利用化学扫膜仪分析数据。

1.2.4 胃癌细胞分组培养及转染 将胃癌细胞系

浙江医学 2020 年第 42 卷第 18 期

SGC7901 置于 1640 完全培养基(1640 基础培养基+10% FBS+1%双抗)中进行培养,细胞密度达到 80%~90%时进 行传代铺板。将细胞分为 miR-328-5p 组、miR-con 组、 NC 组共 3 组。其中 miR-328-5p 组细胞转染 miR-328-5p, miR-con 组细胞转染 miR-con, NC 组不转染。将 SGC7901 细胞铺板于 6 孔板中,按照 lipo 2000 说明书进 行转染,转染 6 h 后换液, 24 h 后消化细胞进行后续实验。 1.2.5 3 组胃癌细胞 miR-328-5p、Vimentin 和 MMP-9 表达水平检测 细胞按照上述分组处理 24 h 后,提取细 胞 RNA,采用 RT-PCR 法检测 miR-328-5p、Vimentin、 MMP-9 相对表达量,其相对表达量采用 2^{-△Δα}法计算, 以 U6 作为内参。每组实验设计 6 个复孔。

1.2.6 3 组胃癌细胞迁移、侵袭数检测 采用 Transwell 小室实验。细胞按照上述分组处理 24 h 后,用胰 酶消化细胞,经过离心后采用无血清基础 1 640 培养 基重悬计数后,稀释成 4×10⁶ 个/ml 的细胞悬液,取 100 μl 铺板于 Transwell 上室,下室加入 600 μl 含血清 完全培养基。上下室共培养 24 h 后,采用 4%多聚甲醛 固定 15 min 后,用棉签将上室未迁移的细胞擦拭干 净,结晶紫染色,拍照计算细胞迁移数。细胞侵袭实验 则提前将 Transwell 上室包被基质胶,后续操作同迁移 实验步骤,拍照计算细胞侵袭数。每组实验设计 6 个 复孔。

1.2.7 miR-328-5p、miR-con 胃癌细胞 SPON2 基因 野生型(WT)和突变型(MUT)荧光素酶相对活力值检 测 采用荧光素酶报告基因实验。Targetscan 7.2 软件 分析 miR-328-5p 直接靶向 SPON2 基因 3'UTR 序列 后,设计该靶点突变报告基因质粒。报告基因实验分为 miR-con+SPON2 WT 组、miR-328-5p+SPON2 WT 组、 miR-con+ SPON2 MUT 组、miR-328-5p+SPON2 MUT 组共4组,其中 miR-con+SPON2 WT 组细胞转染 miRcon 和 SPON2 WT 质粒, miR-328-5p+SPON2 WT 组细 胞转染 miR-328-5p 和 SPON2 WT 质粒, miR-con+ SPON2 MUT 组细胞转染 miR-con 和 SPON2 MUT 质 粒,miR+328-5p+SPON2 MUT 组转染 miR-328-5p 和 SPON2 MUT 质粒。质粒转染 24 h,取出细胞,采用双荧 光素酶报告基因检测试剂盒裂解细胞并进行后续实验, 最后用酶标仪检测并计算荧光素酶相对活力值。每组实 验设计6个复孔。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料用*x*±s表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较 采用 LSD-t 检验,两组间比较采用两独立样本 t 检验。
P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组小鼠胃组织中 miR-328-5p、SPON2 相对表达量比较 与正常组比较,胃癌组胃组织中 miR-328-5p 相对表达量明显降低,SPON2 相对表达量明显升高,差异均有统计学意义(均 P<0.05)。见表 1。

表 1 两组小鼠胃组织中 miR-328-5p、SPON2 相对表达量比较

组别	n	miR-328-5p SPON2
胃癌组	15	$0.48 \pm 0.11^*$ 2.36 ± 0.16
正常组	15	1.00 ± 0.07 1.00 ± 0.09

注:p-Src 为磷酸化酪氨酸蛋白激酶;Src 为酪氨酸蛋白激酶; p-FAK 为磷酸化局部黏着斑激酶;FAK 为局部黏着斑激酶; SPON2 为脊椎蛋白;与正常组比较, P<0.05

2.2 两组小鼠胃组织中 p-Src、Src、p-FAK、FAK 蛋白表达水平比较 与正常组比较,胃癌组胃组织中 p-FAK、p-Src 蛋白表达水平均明显升高,差异均有统计学意义(均 P<0.05)。见图 1、表 2。



图 1 磷酸化酪氨酸蛋白激酶(p-Src)、酪氨酸蛋白激酶(Src)、磷酸化局部黏着斑激酶(p-FAK)、局部黏着斑激酶(FAK)蛋白表达的电泳图

表2 两组细胞 p-Src、Src、p-FAK、FAK 蛋白表达水平比较

组别	n	p-Src	Src	p–FAK	FAK
胃癌组	15	$3.26 \pm 0.15^{*}$	1.00 ± 0.15	$2.61 \pm 0.13^{*}$	1.00 ± 0.09
正常组	15	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.07

注:p-Src 为磷酸化酪氨酸蛋白激酶;Src 为酪氨酸蛋白激酶; p-FAK 为磷酸化局部黏着斑激酶;FAK 为局部黏着斑激酶;与正 常组比较,*P<0.05

2.3 3组胃癌细胞 miR-328-5p、Vimentin 和 MMP-9 相 对表达量比较 与 NC、miR-con 组比较,miR-328-5p 组 miR-328-5p 相对表达量明显升高,同时 Vimentin、 MMP-9 相对表达量均明显降低,差异均有统计学意义 (均 P<0.05)。见表 3。

表3 3组细胞 miR-328-5p、Vimentin 和 MMP-9 相对表达量比较

组别	n	miR-328-5p	Vimentin	MMP-9
miR-con 组	6	$0.85 \pm 0.12^{*}$	$0.89 \pm 0.06^{*}$	0.94 ± 0.07
miR-328-5p组	6	2.05 ± 0.13	0.46 ± 0.02	0.46 ± 0.05
NC 组	6	$1.00 \pm 0.07^{*}$	$1.00 \pm 0.04^{*}$	$1.00 \pm 0.06^{\circ}$
P 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05

注: Vimentin 为波形蛋白; MMP-9 为基质金属蛋白酶 -9; 与 miR-328-5p 组比较, *P<0.05

2.4 3 组胃癌细胞迁移、侵袭数比较 与 NC、miR-con 组比较,miR-328-5p 组细胞迁移数和侵袭数均明显降低,差异均有统计学意义(均 P<0.05)。见表 4。

表 4	3组细胞迁移、	、侵袭数比较(个)
-----	---------	-----------

组别	n	细胞迁移数	细胞侵袭数
	6	241 95 + 14 26*	148 46 + 10 43*
miR-328-5p 组	6	120.42 ± 9.56	59.61 ± 6.43
NC 组	6	$236.32 \pm 13.26^{*}$	$184.84 \pm 11.26^{*}$
P值		< 0.05	< 0.05

注:与miR-328-5p组比较,*P<0.05

2.5 4 组胃癌细胞荧光素酶相对活力值比较 与 miR-328-5p+SPON2 WT 组比较, miR-con+SPON2 WT 组、 miR-con+SPON2 MUT 组、miR-328-5p+SPON2 MUT 组 荧光素酶相对活力值均明显为高,差异均有统计学意义 (均 P<0.05)。见图 2、表 5。

hsa-miR-328-5p	3' GGGACUCGGGGAGGACGGGGGGG
SPON2 3' UTR-WT	5' CCCGCAG CCCCUGGGGCCCCCCG .
SPON2 3' UTR-MUT	5' CCCGCAGCCCUGGGCGGGGGGGG
图 2 miR-328-	-5p 靶向 SPON2 基因 3'UTR 序列

表 5 miR-328-5p 对 SPON2 双荧光素酶报告基因荧光素酶相对 活力值检测

/ /		
组别	n	荧光素酶相对活力值
miR-con+SPON2 WT 组	6	$1.00 \pm 0.02^{*}$
miR-328-5p+SPON2 WT 组	6	0.41 ± 0.07
miR-con+SPON2 MUT 组	6	$0.97 \pm 0.06^{*}$
miR-328-5p+SPON2 MUT 组	6	$0.89 \pm 0.08^{*}$
P值		< 0.05

注:与miR-328-5p+SPON2 WT 组比较,*P<0.05

3 讨论

『 胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,其特征是进展 迅速、预后差和5年生存率低。迄今为止,早期检测胃癌 是降低胃癌病死率的最佳方法。由于内镜检查存在相关 的不良反应(包括穿孔,吸入性肺炎或出血),因此内镜 检查在社区中并不普及。因此,寻求获取方便、易于检测 浙江医学 2020 年第 42 卷第 18 期

的生物标志物将有利于胃癌的早期检测¹⁹。

miRNA 参与调控包括细胞增殖、转移、分化、发育 等多种生物学过程。越来越多的证据表明,多种 miRNA 在癌组织和正常组织中差异表达,并对 miRNA 在各种 类型癌症中的分布进行了分析,提出了 miRNA 在临床 应用中的诊断和预后价值¹¹⁰。对于 miR-328-5p 此前已 有文章报道 miR-328-5p 可通过靶向糖基化终产物受 体抑制 MDA-MB-231 乳腺癌细胞增殖^[11],此外 CircR-NA-5692 可通过刺激 miR-328-5p 增强残疾基因同源 物2相互作用蛋白表达从而来抑制肝癌的进展四。长链 非编码 RNA TPTEP1 竞争性抑制 miR-328-5p 从而抑 制非小细胞肺癌细胞的增殖。本研究通过构建小鼠原位 胃癌模型,发现 miR-328-5p 在胃癌组织中表达明显低 于正常胃组织,而 SPON2 在胃癌组织中表达明显高于正 常胃组织。通过迁移和侵袭实验发现过表达 miR-328-5p 可抑制胃癌细胞迁移和侵袭。通过 Targetscan 分析发现 miR-328-5p 可能靶向 SPON2 3'UTR 序列,该结论进一 步通过荧光素酶报告基因得到验证。

SPON2 是一种细胞外基质蛋白,由 SPON2 基因编码,早期研究发现与 SPON2 相关的疾病包括药物诱导的红斑狼疮,探其致病机制发现 SPON2 主要影响整合素活化及蛋白质代谢^[13-14]。近年来 SPON2 在肿瘤中的作用越来越得到重视,在大肠癌中,SPON2 表达明显上调,并通过缺口受体信号参与肿瘤的恶性进程^[15]。本研究发现 miR-328-5p 靶向 SPON2 后可能通过调控 FAK/Src 信号通路的活化,抑制了 Vimentin \MMP-9 等细胞迁移相关分子的表达。

综上所述,本研究发现 miR-328-5p 在胃癌中表达 下调,过表达 miR-328-5p 抑制胃癌细胞迁移和侵袭能 力,分子机制研究发现 miR-328-5p 可能通过靶向抑制 SPON2 的表达,从而抑制了 FAK/Src 信号的活化及下游 细胞迁移相关蛋白 Vimentin、MMP-9 的表达。因此 miR-328-5p 有望成为胃癌临床诊断标志物和治疗靶点。

4 参考文献

- Strong VE. Progress in gastric cancer[J]. Updates Surg, 2018,70 (2):157–159. DOI: 10.1007/s13304–018–0543–3.
- [2] Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2016,388(10060):2654–2664. DOI: 10.1016/S0140–6736(16) 30354–3.
- [3] Wang Y, Wang F, He J, et al. miR–30a–3p Targets MAD2L1 and Regulates Proliferation of Gastric Cancer Cells[J]. Onco Targets Ther, 2019,12:11313–11324. DOI: 10.2147/OTT.S222854.
- [4] Bai TL, Liu YB, Li BH. MiR-411 inhibits gastric cancer proliferation and migration through targeting SETD6[J]. Eur Rev Med Pha-

(下转第1939页)

浙江医学 2020 年第 42 卷第 18 期

DOI:10.1080/13625180701387266.

- [6] Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. Cell,2004,116(2):281–297. DOI:10.1016/s0092–8674 (04)00045–5.
- [7] Qin SB, Peng DY, Lu JM,et al. miR-182-5p inhibited oxidative stress and apoptosis triggered by oxidized low-density lipoprotein via targeting toll-like receptor 4[J]. J Cell Physiol,2018,233 (10):6630-6637. DOI:10.1002/jcp.26389.
- [8] Diao H, Liu B, Shi Y, et al. MicroRNA-210 alleviates oxidative stress-associated cardiomyocyte apoptosis by regulating BNIP3
 [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2017, 81(9):1712-1720. DOI:10.1080/ 09168451.2017.1343118.
- [9] Hou M, Zuo X, Li C, et al. Mir–29b regulates oxidative stress by targeting SIRT1 in ovarian cancer cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2017,43(5):1767–1776. DOI:10.1159/000484063.
- [10] Zhang S, Wu W, Jiao G, et al. miR-455-3p activates Nrf2/ARE signaling via HDAC2 and protects osteoblasts from oxidative stress[J]. Int J Biol Macromol, 2018,107(Pt B):2094-2101. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.080.
- [11] Xu D, Zhu H, Wang C, et al. microRNA-455 targets cullin 3 to activate Nrf2 signaling and protect human osteoblasts from hydrogen peroxide[J]. Oncotarget, 2017,8(35):59225-59234. DOI:10.18632/oncotarget.19486.
- [12] Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: Role in metabolic diseases and potential as drug targets[J]. Nat Rev Drug Discov,2008,7(6):489–503. DOI:10.1038/nrd2589.
- [13] Steen KA, Xu H,Bernlohr DA. FABP4/aP2 regulates macrophage redox signaling and inflammasome activation via control of UCP2[J]. Mol Cell Biol,2017,37(2):e00282–16. DOI:10.1128/MCB. 00282–16.

(上接第1934页)

rmacol Sci, 2019,23(8):3344-3350. DOI: 10.26355/eurrev_ 201904_17697.

- [5] Wei W, Cao W, Zhan Z, et al. MiR-1284 suppresses gastric cancer progression by targeting EIF4A1[J]. Onco Targets Ther, 2019,12:3965–3976. DOI: 10.2147/OTT.S191015.
- [6] Zhou C, Liu HS, Wang FW, et al. circCAMSAP1 Promotes Tumor Growth in Colorectal Cancer via the miR–328–5p/E2F1 Axis [J]. Mol Ther, 2020,28(3):914–928. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.12.008.
- [7] Cristobal I, Luque M, Sanz-Alvarez M, et al. Clinical Impact and Regulation of the circCAMSAP1/ miR-328-5p/E2F1 Axis in Colorectal Cancer[J]. Mol Ther, 2020,28(6):1387-1388. DOI: 10.1016/ j.ymthe.2020.05.003.
- [8] 郭凌云, 刘涛, 李玉民. 胃癌实验模型建立的研究现况[J]. 世界华人 消化杂志, 2011,19(25):2609–2614.
- P] Thrift AP, EI–Serag HB. Burden of Gastric Cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3):534–542. DOI: 10.1016/j.cgh.2019. 07.045.
- [10] Song JH, Meltzer SJ. MicroRNAs in pathogenesis, diagnosis, and treatment of gastroesophageal cancers[J]. Gastroenterol– ogy, 2012,143(1):35–47. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.003.

- [14] Kajimoto K, Minami Y, Harashima H. Cytoprotective role of the fatty acid binding protein 4 against oxidative and endoplasmic reticulum stress in 3T3–L1 adipocytes[J]. FEBS Open Bio,2014, 4:602–610. DOI:10.1016/j.fob.2014.06.008.
- [15] Halliwell B, Clement MV, Ramalingam J, et al. Hydrogen peroxide. Ubiquitous in cell culture and in vivo?[J]. IUBMB Life, 2000, 50(4–5):251–257. DOI:10.1080/713803727.
- [16] Singh M, Sharma H,Singh N. Hydrogen peroxide induces apoptosis in HeLa cells through mitochondrial pathway[J], Mitochondrion,2007,7(6):367–373. DOI:10.1016/j.mito.2007.07.003.
- [17] Clement MV, Ponton A, Pervaiz S. Apoptosis induced by hydrogen peroxide is mediated by decreased superoxide anion concentration and reduction of intracellular milieu[J]. FEBS Lett, 1998,440(1–2):13–18. DOI:10.1016/s0014–5793(98)01410–0.
- [18] Yan J, Gong Y, She YM, et al. Molecular mechanism of recombinant liver fatty acid binding protein's antioxidant activity[J]. J Lipid Res,2009,50(12):2445–2454. DOI:10.1194/jlr.M900177– JLR200.
- [19] Gong Y, Yu Z, Gao Y, et al. FABP4 inhibitors suppress inflammation and oxidative stress in murine and cell models of acute lung injury[J]. Biochem Biophys Res Commun,2018,496(4): 1115–1121. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.01.150.
- [20] Rahman N, Jeon M, Kim YS. Methyl gallate, a potent antioxidant inhibits mouse and human adipocyte differentiation and oxidat– ive stress in adipocytes through impairment of mitotic clonal expansion[J]. Biofactors,2016,42(6):716–726. DOI:10.1002/biof. 1310.

(收稿日期:2019-12-30) (本文编辑:李媚)

- [11] Luo T, Yan Y, He Q, et al. miR-328-5p inhibits MDA-MB-231 breast cancer cell proliferation by targeting RAGE[J]. Oncol Rep, 2018,39(6):2906-2914. DOI: 10.3892/or.2018.6353.
- [12] Liu Z, Yu Y, Huang Z, et al. CircRNA–5692 inhibits the progres– sion of hepatocellular carcinoma by sponging miR–328–5p to enhance DAB2IP expression[J]. Cell Death Dis, 2019,10(12): 900. DOI: 10.1038/s41419–019–2089–9.
- [13] Zhang YL, Li Q, Yang XM, et al. SPON2 Promotes M1–like Macrophage Recruitment and Inhibits Hepatocellular Carcino– ma Metastasis by Distinct Integrin–Rho GTPase–Hippo Pathw– ays[J]. Cancer Res, 2018,78(9):2305–2317. DOI: 10.1158/0008– 5472.CAN–17–2867.
- Qian X, Li C, Pang B, et al. Spondin–2(SPON2), a more prostate– cancer–specific diagnostic biomarker[J]. PLoS One, 2012,7(5): e37225. DOI: 10.1371/journal.pone.0037225.
- [15] Kang HG, Kim WJ, Noh MG, et al. SPON2 Is Upregulated through Notch Signaling Pathway and Promotes Tumor Progression in Gastric Cancer [J]. Cancers (Basel), 2020,12 (6):1439. DOI: 10.3390/cancers12061439.

(收稿日期:2020-06-13) (本文编辑:俞骏文)