

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

2018 年 10 月 8 日      第 26 卷      第 28 期      (Volume 26 Number 28)



**28 / 2018**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

- 1623 美司钠在食管内镜黏膜下剥离技术的应用进展

黄欢, 蔡晓敏, 程烨夏子, 蓝幼珍, 张杰希, 伍齐鸣, 陈素玉, 施宏

- 1628 胰腺术后出血的临床预防及处理策略

王刚, 李宗信

### 基础研究

- 1635 miR-144-3p靶向调控ABCG2信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响

吕弢, 俞兴旺, 胡静, 周东辉

- 1645 脂联素信号通路分子在非酒精性脂肪性肝病模型构建不同时期的表达变化

刘浩, 时昭红

### 文献综述

- 1651 调控胰腺癌侵袭和转移分子靶点研究新进展

李子一, 孙学英

### 临床实践

- 1660 经黏膜下隧道内镜切除治疗食管固有肌层肿物效果分析

张明月, 吴双, 郭秀颖, 徐红

- 1667 无创呼吸机在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并反流性食管炎患者中的临床应用

孙树申, 杜绍山, 李宝福, 向慧玲

### 病例报告

- 1672 Cronkhite-Canada综合征1例

姜娜, 于亚男, 丁雪丽, 田宇彬, 杨林, 荆雪, 江月萍

## 消 息

- 1634 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
1644 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
1659 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1676 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

张连阳, 教授, 主任医师, 博士生导师, 陆军军医大学第三附属医院(野战外科研究所)创伤专科医院院长. 我国知名创伤医学专家, 学术方向为严重创伤救治和灾难医学救援. 积极倡导集中收治模式的我国创伤中心建设, 牵头制订“腹部创伤腹腔镜诊疗规范专家共识”等指南4部. 获国家科技进步二等奖等高等级科技进步奖5项. 主编、主译《灾害医学》《多发伤救治学》《急诊外科学》等专著10部, 发表论文200篇, SCI收录30篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-10-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 26 Number 28 Oct 8, 2018

### EDITORIAL

- 1623 Application of MESNA in endoscopic submucosal dissection for esophageal diseases

*Huang H, Cai XM, Cheng Ye-XZ, Lan YZ, Zhang JX, Wu QM, Chen SY, Shi H*

- 1628 Clinical treatment strategy for post pancreatectomy hemorrhage

*Wang G, Li ZB*

### BASIC RESEARCH

- 1635 Effect of targeted regulation of ABCG2 signaling pathway by miR-144-3p on invasion and migration of gastric cancer cells

*Ly T, Yu XW, Hu J, Zhou DH*

- 1645 Dynamic expression of adiponectin signaling pathway molecules in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease

*Liu H, Shi ZH*

### REVIEW

- 1651 Molecular targets regulating invasion and metastasis of pancreatic cancer

*Li ZY, Sun XY*

### CLINICAL PRACTICE

- 1660 Submucosal tunneling endoscopic resection for treatment of esophageal leiomyomas arising from the muscularis propria

*Zhang MY, Wu S, Guo XY, Xu H*

- 1667 Clinical application of non-invasive ventilator to patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome accompanied with reflux esophagitis

*Sun SS, Du SS, Li BF, Xiang HL*

### CASE REPORT

- 1672 Cronkhite-Canada syndrome: A case report and review of the literature

*Jiang N, Yu YN, Ding XL, Tian ZB, Yang L, Jing X, Jiang YP*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 28 Oct 8, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Lian-Yang Zhang, Professor, Chief Physician, Trauma Hospital, the Third Affiliated Hospital of the Army Military Medical University, Chongqing 400042, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** October 8, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892  
Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

# miR-144-3p靶向调控ABCG2信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响

吕弢, 俞兴旺, 胡静, 周东辉

吕弢, 俞兴旺, 胡静, 永康市第一人民医院监所门诊部 浙江省永康市 321300

周东辉, 浙江大学医学院附属第一医院肿瘤外科 浙江省杭州市 310003

吕弢, 主治医师, 主要从事消化内科基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81272680.

作者贡献分布: 吕弢负责数据整理、分析及作图; 研究所用器材从周东辉处提供; 文章实验实施有胡静实施; 审核有俞兴旺负责审核与验收; 文章成稿有吕弢与胡静共同完成写作和文献添加与查询等工作.

通讯作者: 吕弢, 主治医师, 321300, 浙江省永康市浙江省永康市金山西路599号, 永康市第一人民医院监所门诊部. wangbinly8@126.com  
电话: 0579-87575678

收稿日期: 2018-08-01  
修回日期: 2018-08-29  
接受日期: 2018-09-06  
在线出版日期: 2018-10-08

## Effect of targeted regulation of ABCG2 signaling pathway by miR-144-3p on invasion and migration of gastric cancer cells

Tao Lv, Xing-Wang Yu, Jing Hu, Dong-Hui Zhou

Tao Lv, Xing-Wang Yu, Jing Hu, Outpatient Department, the First People's Hospital of Yongkang City, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China

Dong-Hui Zhou, Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272680.

Correspondence to: Lv Tao, Attending Physician, Outpatient Department, the First People's Hospital of Yongkang City, 599 Jinshan Road, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China. wangbinly8@126.com

Received: 2018-08-01

Revised: 2018-08-29

Accepted: 2018-09-06

Published online: 2018-10-08

## Abstract

### AIM

To investigate the effect of targeted regulation of ATP-binding transporter G family member 2 (ABCG2) signaling pathway by miR-144-3p on the invasion and migration of gastric cancer (GC) cells HGC-27, and to explore the underlying mechanism.

### METHODS

The expression of miR-144-3p and ABCG2 in human GC cell line HGC-27 and human gastric mucosal epithelial cell line GES-1 was detected by qRT-PCR. The target gene prediction software was used to predict whether miR-144-3p binds to ABCG2, and the binding site was used to detect whether miR-144-3p targets ABCG2 by dual luciferase reporter gene assay. The expression of miR-144-3p and ABCG2 was detected by qRT-PCR after transfection of miR-144-3p mimic or miR-144-3p inhibitor into GC cells. The expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in GC cells transfected with ABCG2 siRNA was detected by gelatin zymography assay. Transwell invasion and migration assays were employed to detect the effect of miR-144-3p mimic, miR-144-3p inhibitor, and ABCG2 siRNA on the invasion and migration of GC cells.

### RESULTS

Compared with GES-1 cells, the expression of miR-144-3p in HGC-27 cells was significantly decreased and the expression of ABCG2 was significantly increased ( $P < 0.05$ ). The target gene prediction software predicted the

binding site of miR-144-3p in the ABCG2 3'UTR, and the dual luciferase reporter gene experiment confirmed the targeted binding relationship of miR-144-3p and ABCG2. Compared with the control group, the expression of miR-144-3p was significantly increased, the expression of ABCG2 was significantly decreased, and the cell invasion and migration ability were significantly decreased in the miR-144-3p mimic transfected group ( $P < 0.05$ ), while transfection with miR-144-3p inhibitor showed the opposite effect. Gelatin zymography assay showed that ABCG2 siRNA transfection significantly inhibited the activity of MMP-2 and MMP-9 proteins in GC cells and suppressed the invasion and migration of GC cells ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

MiR-144-3p can inhibit the invasion and migration of GC cells possibly via mechanisms related to targeted regulation of the ABCG2-MMP-2/9 signaling pathway.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MiR-144-3p; ATP-binding transporter G family member 2; Gastric cancer cells; Matrix metalloproteinases; Invasion and migration

Lv T, Yu XW, Hu J, Zhou DH. Effect of targeted regulation of ABCG2 signaling pathway by miR-144-3p on invasion and migration of gastric cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1635-1644 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1635.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1635>

## 摘要

### 目的

研究miR-144-3p靶向调控ATP结合转运蛋白G家族成员2(ATP-binding transporter G family member 2, ABCG2)对胃癌(gastric cancer, GC)HGC-27细胞侵袭和迁移能力的影响,并对其进行作用机制进行初步探讨。

### 方法

通过qRT-PCR检测人GCHGC-27细胞株和人胃黏膜上皮GES-1细胞株中miR-144-3p和ABCG2的表达情况;通过靶基因预测软件预测miR-144-3p和ABCG2靶向结合位点,通过双荧光素酶报告基因实验检测二者靶向结合关系;通过qRT-PCR检测miR-144-3p mimic或miR-144-3p inhibitor转染GC细胞后miR-144-3p及ABCG2的表达水平;通过明胶酶谱实验检测对转染ABCG2 siRNA的GC细胞中基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)活性的影响;通过Transwell侵袭和迁移实验检测转染miR-144-3p mimic、miR-144-3p inhibitor、ABCG2 siRNA对GC细胞侵袭和迁移能力的影响。

## 结果

与正常细胞组人胃黏膜上皮GES-1细胞株相比,GC细胞组人GCHGC-27细胞株中miR-144-3p的表达量明显降低,ABCG2的表达水平明显升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );靶基因预测miR-144-3p和ABCG2 3'UTR存在结合位点,双荧光素酶报告基因实验证实了miR-144-3p和ABCG2靶向结合关系;与对照组相比,转染miR-144-3p mimic组GC细胞中miR-144-3p的表达明显升高,ABCG2的表达明显降低,细胞侵袭和迁移能力显著降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),转染miR-144-3p inhibitor则表现出相反的作用;明胶酶谱实验检测结果表明ABCG2 siRNA转染可显著抑制GC细胞中MMP-2和MMP-9蛋白活性,抑制GC细胞侵袭和迁移能力,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

MiR-144-3p能够抑制GC细胞侵袭和迁移能力,其作用机制与靶向调控ABCG2-MMP-2/9信号通路有关。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-144-3p; ATP结合转运蛋白G家族成员2; 胃癌细胞; 基质金属蛋白酶; 侵袭和迁移

**核心提要:** 本实验首次证实了ATP结合转运蛋白G家族成员2(ATP-binding transporter G family member 2, ABCG2)是miR-144-3p的靶基因,且发现miR-144-3p能够抑制人胃癌(gastric cancer, GC)HGC-27细胞侵袭和迁移能力,其作用机制与miR-144-3p通过靶向负调控ABCG2的表达,介导基质金属蛋白酶2和基质金属蛋白酶9蛋白活性有关。本研究以期对GC临床治疗及预后提供新的作用靶点。

吕弢, 俞兴旺, 胡静, 周东辉. miR-144-3p靶向调控ABCG2信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(28): 1635-1644 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1635.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1635>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化道恶性肿瘤之一,近年来其发病率虽有减缓但其死亡率却一直居高不下<sup>[1]</sup>。目前临床上治疗GC的主要手段有外科手术,辅以放疗和化疗,对于早期GC这种综合治疗的方式能够达到较好的治疗效果,但对晚期GC的治疗效果不佳,且预后较差。癌转移是导致预后及疗效差的主要原因,目前对转移的分子机制的研究尚不十分明确<sup>[2]</sup>。因此,深入探究癌转移的机制有利于为GC治疗和预后提供新的治疗靶点和治疗方向。miRNA是一类长度约为16-29 nt



的非编码RNA, 可参与机体包括增殖、分化、发育、凋亡及肿瘤的发生等多种生物学过程<sup>[3,4]</sup>。目前研究认为, miRNA可与mRNA的3'UTR靶向结合, 通过抑制靶mRNA的翻译或降解靶mRNA, 实现对靶基因的调控作用<sup>[5]</sup>。有研究显示, miR-144-3p可通过靶向抑制跨膜蛋白16A基因的表达, 实现抑制骨肉瘤143B细胞的增殖和侵袭<sup>[6]</sup>。在胰腺癌组织及细胞中miR-144-3p呈低表达, 上调miR-144-3p的表达可显著抑制胰腺癌细胞侵袭和迁移的能力, 该过程与miR-144-3p靶向抑制E26转录因子-1(E26 transformation specific-1, ETS1)的表达密切相关<sup>[7]</sup>。miR-144-3p作为肾细胞癌的抑癌基因, 通过靶向MAP3K8信号通路抑制其侵袭和转移<sup>[8]</sup>。以上研究表明, miR-144-3p在肿瘤转移中发挥重要作用, 但miR-144-3p在GC转移过程中是否发挥同样的作用目前尚未无相关报道。ATP结合转运蛋白G家族成员2(ATP-binding cassette super family G member 2, ABCG2)属于ATP结合盒式转运蛋白超家族成员之一, 在食管癌、肠癌、GC等消化道系统肿瘤的预后相关<sup>[9-11]</sup>。Wang等<sup>[12]</sup>人研究显示胃泌素调节ABCG2通过激活NF- $\kappa$ B信号通路促进胰腺癌细胞的迁移、侵袭。通过在线数据库预测miR-144-3p与ABCG2存在靶向结合位点, 因此本实验探讨miR-144-3p是否通过靶向ABCG2信号通路对GC细胞侵袭和迁移能力产生影响, 并对其作用的分子机制进行研究, 以期GC临床治疗及预后提供一定的实验和理论基础。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人GC细胞HGC-27、人胃黏膜上皮细胞GES-1购于中南大学湘雅医学院细胞生物研究所; RPMI-1640培养基、DMEM培养基购于美国Hyclone公司; 胰蛋白酶、胎牛血清购于杭州四季青生物材料有限公司; Lipofectamine 2000、Trizol试剂购于美国Invitrogen公司; 荧光定量试剂盒购于日本TaKaRa公司; miR-144-3p inhibitor、miR-144-3p mimic以及对照所用的无意义序列均购于广州锐博生物科技有限公司; SYBR Premix Ex Taq检测试剂盒购于大连宝生物工程有 限公司; 明胶酶谱检测试剂盒、双荧光素酶报告基因检测试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司; Transwell小室(孔径8.0  $\mu$ m, 直径6.5 mm)购于美国Corning公司; Matrigel胶购于美国Sigma公司; ABCG2 siRNA及siRNA control购于上海吉玛制药技术有限公司; 实验所用引物均有上海生工生物工程有限公司合成; 基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)/基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)抗体购于美国Novus Biologicals公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** 人GC细胞HGC-27接种于含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基的培养瓶中, 人胃黏膜上皮细胞GES-1接种于含10%胎牛血清的DMEM培养基的培养瓶中, 分别置于37  $^{\circ}$ C含5%CO<sub>2</sub>及100%湿度的细胞培养箱中培养, 依照各自细胞生长状态更换新鲜的培养基, 当细胞汇合度达80%时加入0.25%胰蛋白酶消化细胞进行传代。待细胞传至2-3代后可用于后续实验。

**1.2.2 qRT-PCR法检测细胞中miR-144-3p和ABCG2的表达水平:** 采用Trizol法提取细胞中总RNA, 经紫外分光光度计检测提取RNA的浓度和纯度, 选取A260/A280值为2.01的RNA采用逆转录试剂盒合成cDNA, 将逆转录产物cDNA稀释后调整浓度成50 ng/ $\mu$ L, 以 $\beta$ -actin为内参进行荧光定量PCR检测, PCR反应条件为: 94  $^{\circ}$ C 2 min, 94  $^{\circ}$ C 20 s, 60  $^{\circ}$ C 35 s, 72  $^{\circ}$ C 1 min, 40个循环, 最后72  $^{\circ}$ C 10 min。反应结束后进行熔解曲线分析, 分析有无非特异性扩增。以相对定量 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算细胞中miR-144-3p和ABCG2相对表达水平。每组设置3个复孔, 每组实验进行3次重复取均值。

**1.2.3 双荧光素酶报告基因实验:** 使用在线数据库TargetScan进行预测分析, 发现ABCG2 3'-UTR上存在miR-144-3p靶向结合位点, 提示ABCG2可能是miR-144-3p靶基因。将ABCG2 3'-UTR克隆并连接到报告基因载体上, 同时将3'-UTR结合位点进行突变的序列连接到报告基因载体上。将处于对数生长期的HGC-27细胞以 $2 \times 10^4$ 个/孔接种于24孔板中, 置于37  $^{\circ}$ C培养箱中培养, 转染前3 h更换为无血清培养基, 将预测靶基因ABCG2的3'-UTR报告基因质粒与miR-144-3p mimic共同转染HGC-27细胞, 记为3'-UTR-WT miR-144-3p组, 以共转染mimic control为对照, 记为3'-UTR-WT NC组, 将miR-144-3p与ABCG2的3'-UTR结合位点突变的报告基因质粒与miR-144-3p mimic共同转染HGC-27细胞, 记为3'-UTR-Wut miR-144-3p组, 以共转染mimic control为对照, 记为3'-UTR-Wut NC组。转染48 h后, 采用双荧光素酶报告基因检测试剂盒测定各组萤火虫荧光素酶荧光强度及海肾荧光素酶荧光强度, 以二者的比值表示荧光素酶相对活性。

**1.2.4 细胞转染和分组:** 将生长状态良好的GCHGC-27细胞以 $2 \times 10^5$ /孔的浓度接种于6孔板中, 置于37  $^{\circ}$ C培养箱中培养24 h, 当细胞汇合度达50%-60%时进行转染, 转染操作步骤严格按照Lipofectamine 2000说明书进行, 置于37  $^{\circ}$ C含5%CO<sub>2</sub>及100%湿度的培养箱中培养, 转染后6 h用新鲜的含血清的完全培养基更换不含血清的培养基, 置于37  $^{\circ}$ C培养箱中继续培养。本实验分组, 将转染miR-144-3p inhibitors的细胞记为抑制剂组, 将转染miR-



144-3p mimic的细胞记为模拟物组, 将转染无意义序列的细胞记为对照组, 将转染ABCG2 siRNA的细胞记为siRNA组。

**1.2.5 Transwell实验检测细胞侵袭和迁移能力:** 转染48 h后各组细胞以0.25%的胰蛋白酶进行消化, PBS洗涤后用无血清培养基重悬细胞, 制成单细胞悬液, 将细胞调整为 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 。用无血清培养基稀释Matrigel胶, 加入到Transwell小室的上室, 置于37 °C培养箱中静置1 h, 制备Matrigel基质胶涂层。将制备好的单细胞悬液以 $5 \times 10^3/\text{孔}$ 铺于Transwell上层腔室, 下层腔室加入含20%胎牛血清的培养基, 置于37 °C培养箱中孵育24 h, 取出Transwell小室, 用棉签将上室细胞及碎片拭去, 得到的细胞以0.1%结晶紫染色, 用PBS洗涤后, 在倒置显微镜下观察Transwell小室滤膜下层腔室附着的细胞, 计数穿过膜的细胞个数, 统计细胞相对侵袭能力。Transwell上室滤膜不经Matrigel基质胶涂覆检测各组细胞迁移能力, 其余步骤与Transwell侵袭实验相同。

**1.2.6 明胶酶谱检测MMP-2、MMP-9活性:** 使用明胶酶谱检测试剂盒检测细胞培养上清液中基质金属酶MMP-2、MMP-9活性。收集转染48 h后各组细胞培养液上清, 将上清液与十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)上样缓冲液混合, 以10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳-0.1%明胶进行电泳, 条件为电压70 V, 时间2 h, 之后以2.5%的Triton X进行洗胶以除去SDS, 每次1.5 h, 洗胶2次。随后将胶置于分析液中过夜孵育。结束后以考马斯亮蓝进行染色, 时间为2 h, 之后在脱色液中脱色, 时间为0.5 h。以0.7%的乙酸进行脱色, 置于蓝色背景下明胶酶活性呈现出光亮区域。

**统计学处理** 采用SPSS 21.0统计学软件对实验数据进行统计分析, 以单因素方差分析比较多组差异, 以SNK-*q*检验比较组间差异, 每组数据代表3个生物学重复, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 qRT-PCR检测人GCHGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中miR-144-3p和ABCG2的表达** 研究采用qRT-PCR技术分析了人GCHGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中miR-144-3p和ABCG2的相对表达水平, 结果如图1所示, 正常细胞组和GC细胞组miR-144-3p的相对表达水平分别为 $0.92 \pm 0.08$ 、 $0.48 \pm 0.06$ , ABCG2的相对表达水平 $1.00 \pm 0.06$ 、 $2.85 \pm 0.11$ 。GC细胞组miR-144-3p的相对表达水平显著降低, ABCG2的相对表达水平显著升高, 与正常细胞组相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 miR-144-3p与ABCG2靶向结合关系** 使用在线数据

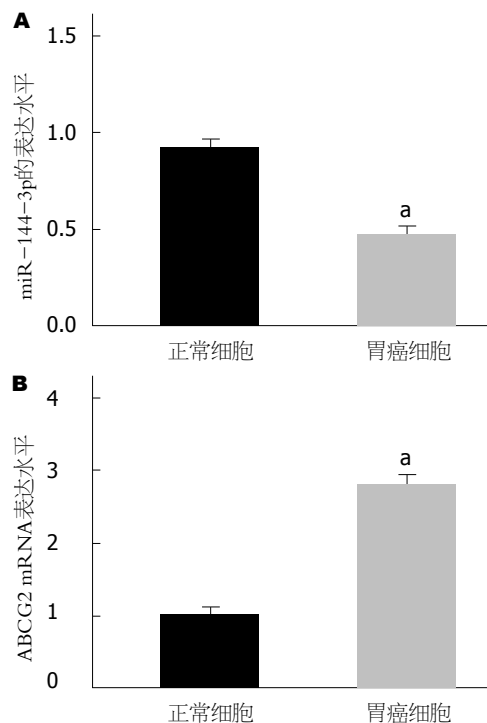


图1 qRT-PCR法检测胃癌HGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中miR-144-3p和ABCG2的相对表达水平。A: qRT-PCR检测胃癌HGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中miR-144-3p表达水平; B: qRT-PCR检测胃癌HGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中ABCG2 mRNA表达水平。\* $P < 0.05$ , 与正常细胞组相比。

库TargetScan进行预测分析, 得出ABCG2 3'UTR与miR-144-3p存在靶向结合位点, 如图2A所示。通过双荧光素酶报告基因实验验证了二者靶向结合的关系, 如图2B所示, 共转染48 h后, 检测到3'-UTR-WT miR-144-3p组细胞的荧光素酶相对活性显著降低, 与3'-UTR-WT NC组相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而3'-UTR-Wut miR-144-3p组细胞的荧光素酶相对活性变化较小。以上实验结果提示, miR-144-3p能够通过与ABCG2 3'UTR上的靶向结合位点相结合, ABCG2是miR-144-3p的一个直接靶基因。

**2.3 miR-144-3p模拟物和抑制剂对ABCG2表达及基质金属蛋白酶MMP-2、MMP-9活性的影响** 通过转染miR-144-3p模拟物和抑制剂上调或下调GC细胞中miR-144-3p的表达, 结果如图3A所示, 转染miR-144-3p模拟物后模拟物组细胞中miR-144-3p的表达量显著升高, 转染miR-144-3p抑制剂后抑制剂组细胞中miR-144-3p的表达量显著降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示转染模拟物和抑制剂可上调或下调miR-144-3p的表达。上调或下调miR-144-3p的表达后检测对细胞中ABCG2表达水平的影响, 结果如图3B和C所示, 模拟物组细胞中ABCG2 mRNA和蛋白表达均明显降低, 抑制剂组细胞中ABCG2 mRNA和蛋白表达均明显升高,

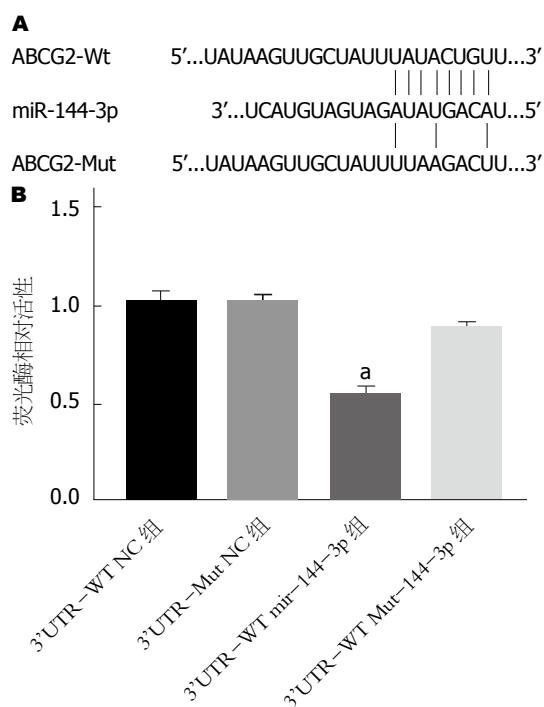
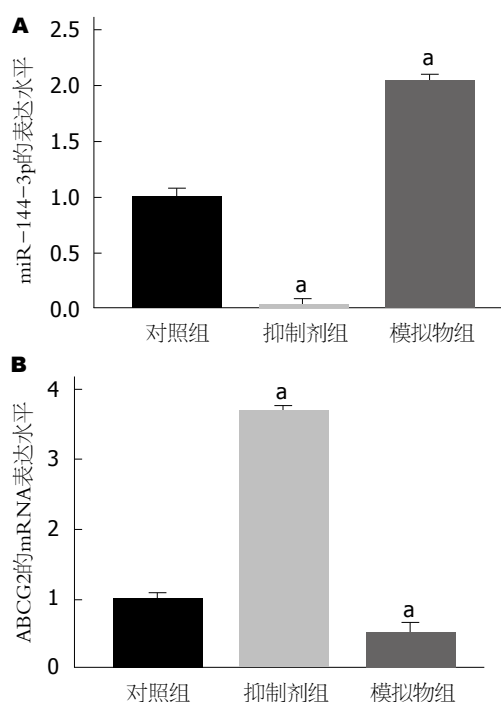


图 2 生物信息学软件及双荧光素酶报告基因实验检测miR-144-3p与ABCG2的靶向关系. A: TargetScan软件预测miR-144-3p与ABCG2的靶向结合位点; B: 双荧光素酶报告基因实验检测miR-144-3p与ABCG2的靶向结合关系. \* $P < 0.05$ , 与 3'UTR-WT NC组相比.



与对照组相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ). miR-144-3p和ABCG2的表达水平呈负相关, 说明miR-144-3p能够负向调控ABCG2的表达. 此外本实验通过明胶普实验检测了细胞中基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9活性,

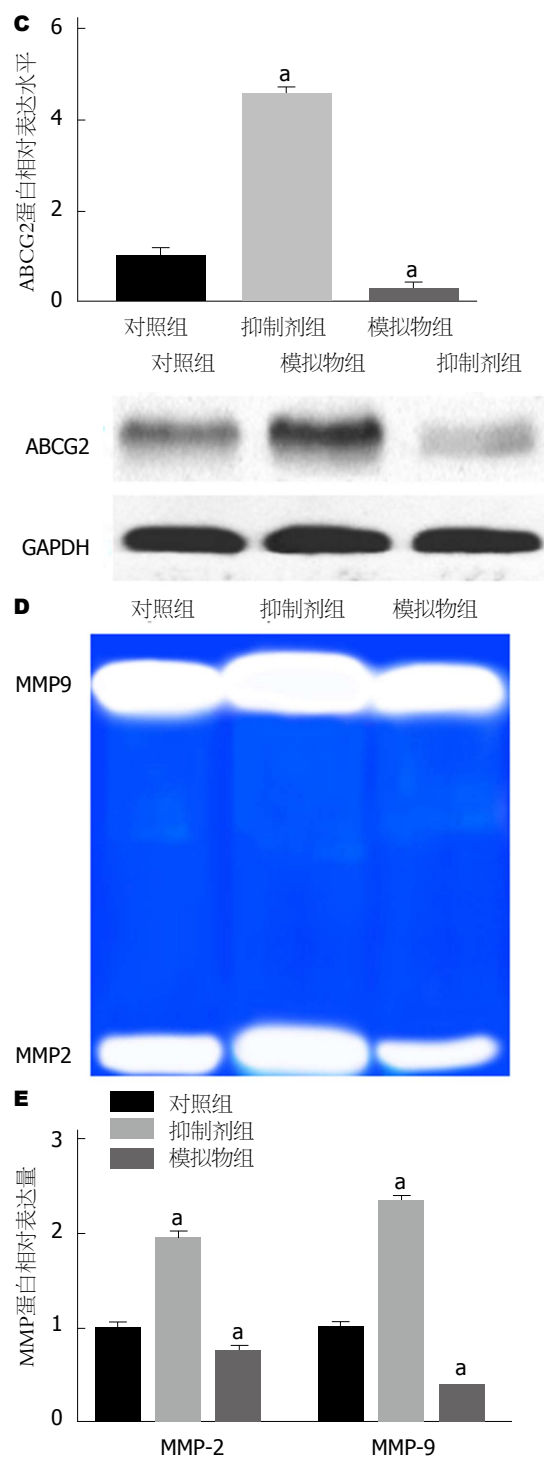


图 3 miR144-3p模拟物和抑制剂对ABCG2表达水平的影响. A: qRT-PCR检测胃癌HGC-27细胞中miR-144-3p表达水平; B: qRT-PCR检测胃癌HGC-27细胞中ABCG2 mRNA表达水平; C: Western blot检测胃癌HGC-27细胞中ABCG2蛋白表达水平; D: 明胶普实验检测MMP-2和MMP-9蛋白活性; E: 胃癌HGC-27细胞中MMP-2和MMP-9蛋白相对表达水平. \* $P < 0.05$ , 与对照组相比.

结果如图3D和E所示, 模拟物组细胞中MMP-2和MMP-9活性均明显降低, 抑制剂组细胞中MMP-2和MMP-9活性均明显升高, 与对照组相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ). 提示miR-144-3p能够负向调控ABCG2的表达,

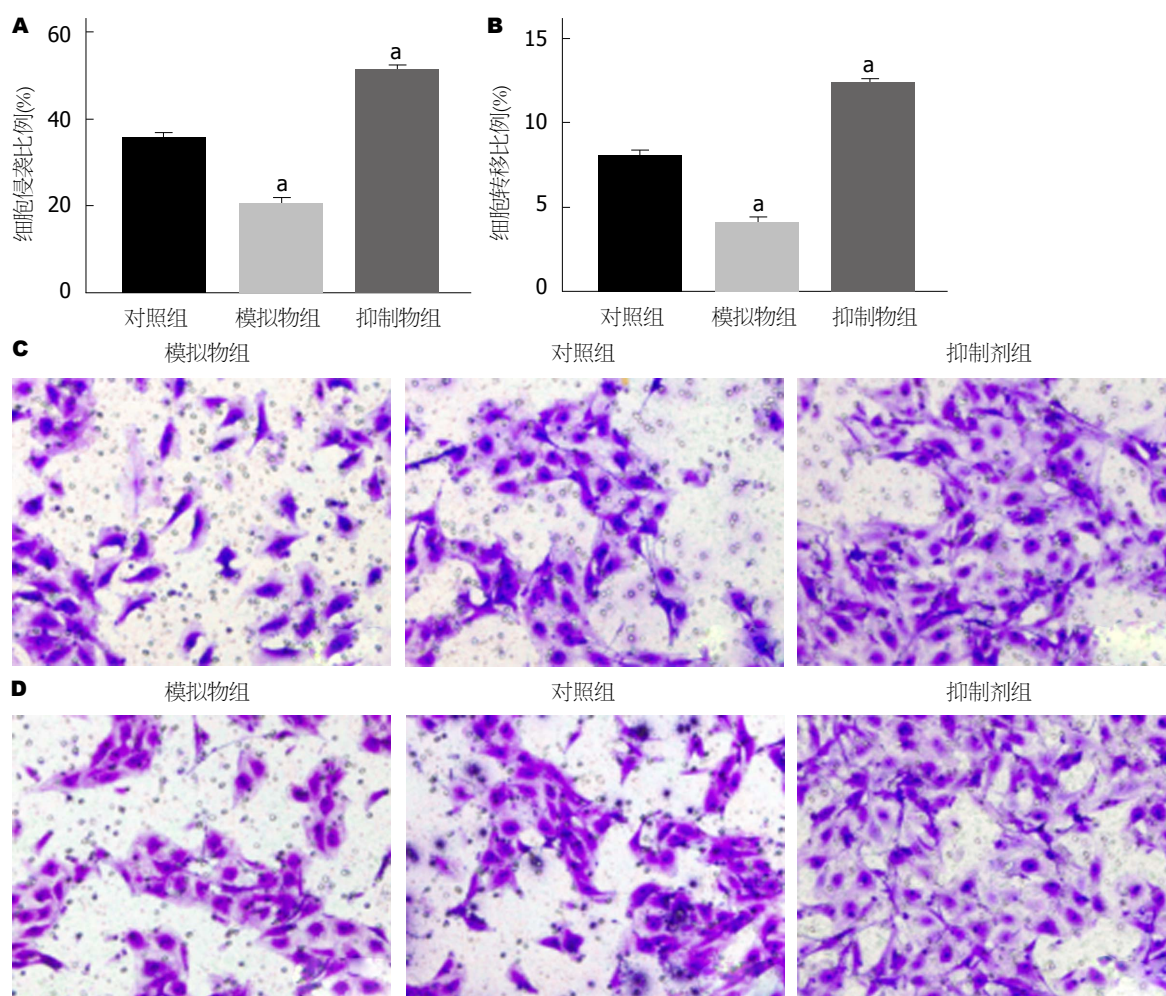


图 4 Transwell实验检测miR-144-3p模拟物和抑制剂对胃癌细胞侵袭和转移能力的影响. A: 细胞侵袭比例; B: 细胞转移比例; C: 镜下观察细胞侵袭; D: 镜下观察细胞转移. \* $P < 0.05$ , 与对照组相比.

且能够介导基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9的活性.

**2.4 miR-144-3p模拟物和抑制剂对GC细胞侵袭和转移能力的影响** Transwell侵袭和迁移实验结果显示(图4), 对照组、模拟物组和抑制剂组侵袭细胞比例分别为  $35.42 \pm 2.28$ 、 $20.45 \pm 1.36$ 、 $51.08 \pm 2.31$ , 迁移细胞比例分别为  $7.98 \pm 0.23$ 、 $4.01 \pm 0.29$ 、 $12.35 \pm 0.93$ . 模拟物组细胞侵袭和迁移能力均降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 抑制剂组细胞侵袭和迁移能力均降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ). 说明miR-144-3p可调控人GC细胞侵袭和迁移能力, 且发挥重要的作用.

**2.5 敲低ABCG2对基质金属蛋白酶MMP-2、MMP-9活性的影响** 以上实验结果证明了ABCG2是miR144-3p靶基因, 为进一步探讨miR144-3p是否通过调控ABCG2调节基质金属蛋白酶的活性, 本实验通过转染ABCG2 siRNA敲低ABCG2的表达, 检测对MMP-2和MMP-9表达活性变化的影响. 明胶酶谱检测结果如图5所示, 敲低ABCG2表达的siRNA组细胞中基质金属蛋白酶MMP-2

和MMP-9活性显著降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ). 说明敲低ABCG2可抑制GC细胞中基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9活性.

**2.6 敲低ABCG2对GC细胞侵袭和迁移能力的影响** 敲低GC细胞中ABCG2的表达, 通过Transwell侵袭和迁移实验检测对细胞侵袭和迁移能力的影响, 结果如图6所示, 对照组和siRNA组侵袭细胞比例分别为  $36.47 \pm 1.21$ 、 $12.82 \pm 0.85$ , 迁移细胞比例分别为  $7.91 \pm 0.40$ 、 $2.73 \pm 0.18$ . siRNA组细胞侵袭和迁移能力均降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ). 说明敲低GC细胞中ABCG2的表达可抑制细胞侵袭和迁移能力.

### 3 讨论

GC是一种常见起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 在我国其发病率和病死率均高于全球平均水平, 严重的影响人类的健康和生命. GC的预后不良是导致GC死亡率较高的主要原因之一, 浸润和转移是导致GC预后不良的主要原因, GC发生转移是由GC细胞的侵袭和迁移引起



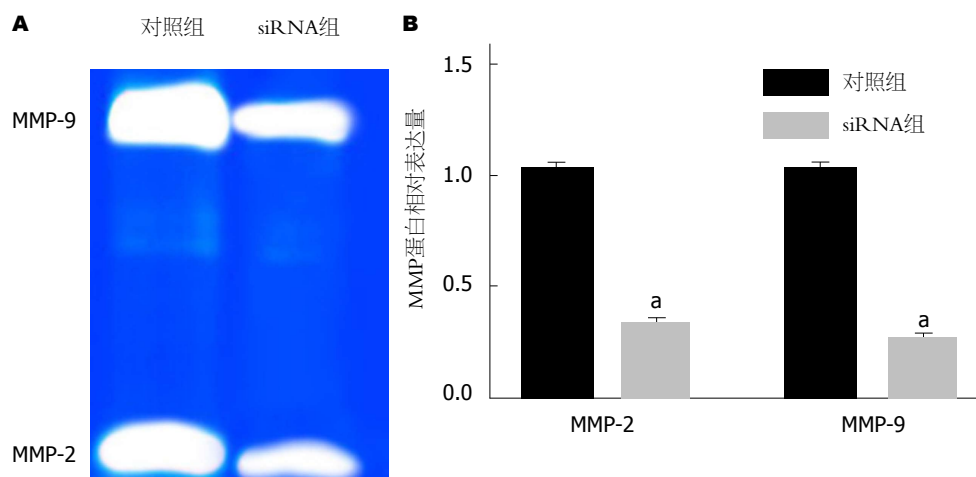


图 5 明胶谱检测ABCG2 siRNA对基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9活性的影响. A: 明胶谱检测胃癌HGC-27细胞中MMP-2和MMP-9活性; B: 细胞中MMP-2和MMP-9蛋白相对表达量比较.  $^aP < 0.05$ , 与对照组相比.

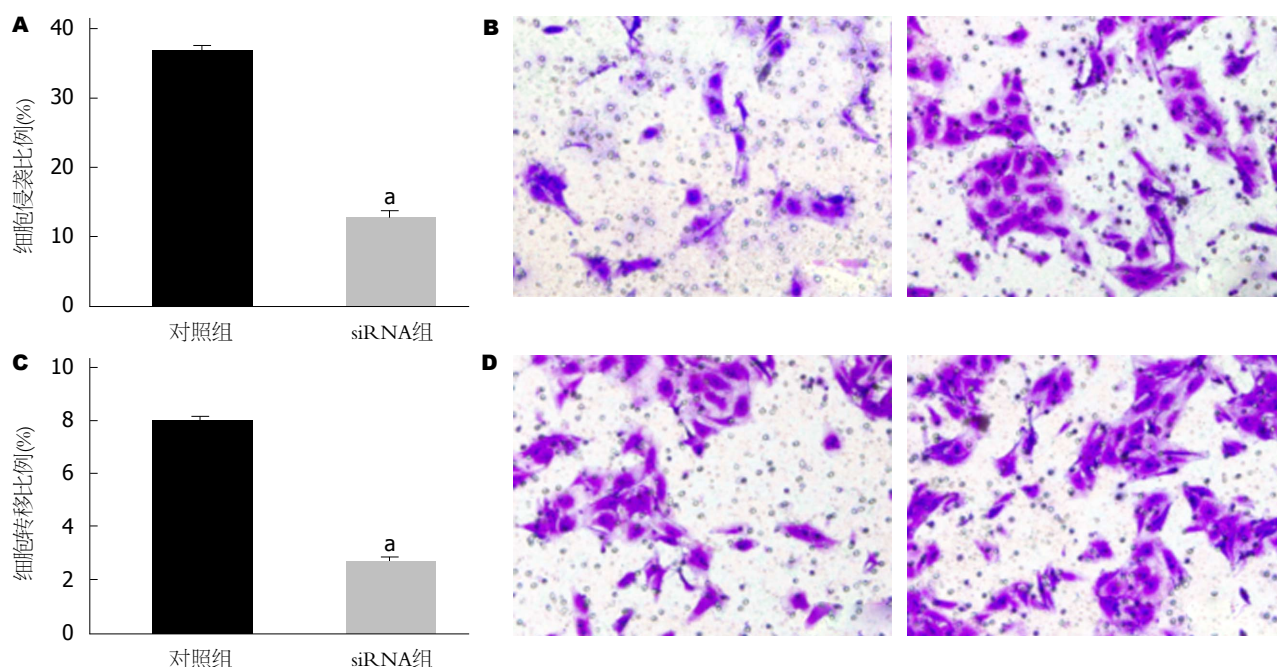


图 6 ABCG2 siRNA对细胞侵袭和转移的影响. A: 细胞侵袭比例; B: 镜下观察细胞侵袭; C: 细胞转移比例; D: 镜下观察细胞转移.  $^aP < 0.05$ , 与对照组相比.

的<sup>[13]</sup>. 因此研究GC细胞发生侵袭和转移的机制对GC的治疗和预后至关重要. miRNA在多种恶性肿瘤的发生和进展中发挥调控作用, 参与肿瘤增殖、凋亡、侵袭和转移等生物学行为. 目前研究证实了miRNA参与了GC的发病及进展, 不同发展阶段有不同种类的miRNA出现异常表达<sup>[14,15]</sup>. Jianjun等<sup>[16]</sup>研究显示miR-218参与GC临床分期、患者预后及淋巴结转移, 在体内和体外研究均显示miR-218通过靶向调控Robo1基因抑制GC细胞的侵袭和转移. miR101、miR-126、miR-29等多种miRNA参与GC细胞的侵袭和迁移<sup>[17-19]</sup>. 本实验结果显示, 与正常细胞相比, miR144-3p在GC细胞中呈低表达. 通过转

染上调miR144-3p表达, 经检测结果发现, 上调miR144-3p可抑制GC细胞的侵袭和迁移能力, 下调miR144-3p的表达可增强GC细胞侵袭和迁移能力. 以上结果说明miR144-3p与GC细胞侵袭和迁移密切相关, 可能参与GC转移和恶性进程.

ABCG2作为肿瘤标志物, 检测发现其在GC组织和细胞中高表达<sup>[11]</sup>, 与本实验中检测不同细胞株中ABCG2的表达水平, 显示GC细胞中ABCG2表达水平显著高于正常细胞的结果一致. 临床研究显示食管癌转移、病理分级及临床分期与ABCG2的表达量高低有一定的关联<sup>[20]</sup>. 与正常大肠黏膜组织相比, 大肠癌组



组织中ABCG2阳性表达水平明显升高, 且肿瘤分化、淋巴结转移和患者无瘤生存时间与ABCG2的表达水平有关<sup>[21]</sup>. 本实验中, 通过转染敲低ABCG2的表达后, GC细胞的侵袭和转移能力均下降, 与以上ABCG2参与肿瘤转移的研究相符. 通过预测发现ABCG2是miR144-3p的靶基因, 双荧光素酶报告基因实验证实了miR144-3p可与ABCG2 mRNA 3'UTR靶向结合. 在GC细胞中上调miR144-3p的表达可抑制ABCG2的表达, 下调miR144-3p的表达增加了ABCG2的表达. 说明miR144-3p通过靶向ABCG2在GC中发挥抑制细胞侵袭和迁移的作用. 基质金属蛋白酶能够促进肿瘤细胞侵袭和转移已被学术界广泛认同<sup>[22]</sup>, MMP-2和MMP-9是基质金属蛋白酶的两个主要成员, 参与GC细胞侵袭和转移已被多项研究证明<sup>[23,24]</sup>. 最近研究提示miR15b能够靶向ABCG2-MMP-2/9通路调控胶质瘤干细胞侵袭和迁移<sup>[25]</sup>. 本实验中, 敲低ABCG2的表达, 通过明胶酶谱实验检测对MMP-2和MMP-9蛋白活性的影响, 结果显示, MMP-2和MMP-9蛋白活性显著降低, 结合Transwell实验结果, 提示ABCG2-MMP-2/9通路影响细胞侵袭和迁移. 综合以上实验结果, 说明miR144-3p负调控ABCG2的表达影响GC细胞侵袭和迁移与MMP-2和MMP-9蛋白活性有关.

总之, miR144-3p在GC细胞中呈低表达, 影响GC细胞侵袭和迁移能力, 其作用机制是与靶向ABCG2-MMP-2/9信号通路有关. 为进一步研究miR144-3p和ABCG2-MMP-2/9信号通路在GC中的作用机制提供实验支持, 为GC的治疗和预后提供新的作用靶点.

## 文章亮点

### 实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)的预后不良是导致GC死亡率较高的主要原因之一, 浸润和转移是导致GC预后不良的主要原因, GC细胞的侵袭和转移引起GC发生转移. 因此研究GC细胞发生侵袭和转移的机制对GC的治疗和预后至关重要. 目前研究证实了miRNA参与了GC的发病及进展, 不同发展阶段有不同种类的miRNA出现异常表达. miR144-3p参与多种肿瘤细胞的侵袭和迁移, 但在GC细胞中的作用机制的研究鲜有报道. 且ATP结合转运蛋白G家族成员2(ATP-binding cassette super family G member 2, ABCG2)作为肿瘤标志物在GC组织中异常表达, 可能与GC的发展有关. 前期通过生物信息学软件预测得出miR144-3p与ABCG2存在靶向结合位点. 因此本实验探讨miR144-3p是否通过靶向ABCG2影响GC细胞侵袭和迁移.

### 实验动机

本实验探讨miR144-3p是否通过靶向ABCG2影响GC细胞侵袭和迁移. 通过生物信息学软件预测miR144-3p和ABCG2靶向结合位点, 双荧光素酶报告基因实验验证miR144-3p和ABCG2靶向结合关系. 通过转染miR144-3p模拟物或抑制物探讨对ABCG2表达的影响, 验证miR144-3p能够靶向负调控ABCG2的表达. 通过明胶酶谱检测抑制ABCG2的表达对基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)活性的影响, 通过Transwell实验检测细胞侵袭和迁移能力, 证实miR144-3p通过靶向负调控ABCG2的表达, 介导MMP-2和MMP-9蛋白活性, 影响细胞侵袭和迁移能力.

### 实验目标

本实验主要目标是探讨miR144-3p是否通过靶向ABCG2影响GC细胞侵袭和迁移能力. 为进一步研究miR144-3p和ABCG2-MMP-2/9信号通路在GC中的作用机制提供实验支持, 为GC的治疗和预后提供新的作用靶点.

### 实验方法

本实验主要研究方法包括通过生物信息学软件预测miR144-3p和ABCG2靶向结合位点, 通过双荧光素酶报告基因实验验证miR144-3p和ABCG2靶向结合关系. 通过细胞转染法转染miR144-3p模拟物或抑制物, 过表达或敲低miR144-3p的表达. 明胶酶谱检测基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9活性, Transwell实验检测细胞侵袭和迁移能力.

### 实验结果

本实验结果显示, 与正常细胞相比, miR144-3p在GC细胞中呈低表达. 通过转染上调miR144-3p表达, 经检测结果发现, 上调miR144-3p可抑制GC细胞的侵袭和迁移能力, 下调miR144-3p的表达可增强GC细胞侵袭和迁移能力. 以上结果说明miR144-3p与GC细胞侵袭和迁移密切相关, 可能参与GC转移和恶性进程. 此外, 通过转染敲低ABCG2的表达后, GC细胞的侵袭和转移能力均下降. 通过预测发现ABCG2是miR144-3p的靶基因, 双荧光素酶报告基因实验证实了miR144-3p可与ABCG2 mRNA 3'UTR靶向结合. 在GC细胞中上调miR144-3p的表达可抑制ABCG2的表达, 下调miR144-3p的表达增加了ABCG2的表达. 说明miR144-3p通过靶向负调控ABCG2的表达在GC中发挥抑制细胞侵袭和迁移的作用. 敲

低ABCG2的表达, 通过明胶酶谱实验检测对MMP-2和MMP-9蛋白活性的影响, 结果显示, MMP-2和MMP-9蛋白活性显著降低, 结合Transwell实验结果, 提示ABCG2-MMP-2/9通路影响细胞侵袭和迁移. 综合以上实验结果, 说明miR144-3p负调控ABCG2的表达介导MMP-2和MMP-9蛋白活性影响GC细胞侵袭和迁移. 为进一步研究miR144-3p靶向ABCG2-MMP-2/9信号通路在其他肿瘤细胞的作用提供实验依据.

### 实验结论

本实验发现miR144-3p能够通过负调控ABCG2的表达, 介导MMP-2和MMP-9蛋白活性影响GC细胞侵袭和迁移. 说明miR144-3p负调控ABCG2的表达介导MMP-2和MMP-9蛋白活性影响GC细胞侵袭和迁移. 为进一步研究miR144-3p靶向ABCG2-MMP-2/9信号通路在其他肿瘤细胞的作用提供实验依据. 为临床上治疗GC提供新的思路和新的分子作用靶点.

### 展望前景

本研究只单从人GCHGC-27细胞水平上探究了miR144-3p通过负调控ABCG2的表达介导MMP-2和MMP-9蛋白活性影响GC细胞侵袭和迁移, 但未在多种细胞株中验证. 后续研究将从多角度以及其他细胞株中进行验证, 为在临床上治疗GC提供一定的实验和理论依据. 通过靶向作用miR144-3p或ABCG2用于GC的治疗及预后仍需临床实验进行验证.

## 4 参考文献

- 1 Fu DG. Epigenetic alterations in gastric cancer (Review). *Mol Med Rep* 2015; 12: 3223-3230 [PMID: 25997695 DOI: 10.3892/mmr.2015.3816]
- 2 高晓翠, 张瑞芹. 非甾体类抗炎药对恶性肿瘤患者术后转移复发的影响. *实用药物与临床* 2016; 19: 520-523 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.05.015]
- 3 Ludwig N, Leidinger P, Becker K, Backes C, Fehlmann T, Pallasch C, Rheinheimer S, Meder B, Stähler C, Meese E, Keller A. Distribution of miRNA expression across human tissues. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: 3865-3877 [PMID: 26921406 DOI: 10.1093/nar/gkw116]
- 4 Rupaimoole R, Calin GA, Lopez-Berestein G, Sood AK. miRNA Deregulation in Cancer Cells and the Tumor Microenvironment. *Cancer Discov* 2016; 6: 235-246 [PMID: 26865249 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0893]
- 5 Li A, Zhang J, Zhou Z, Wang L, Sun X, Liu Y. Genome-scale identification of miRNA-mRNA and miRNA-lncRNA interactions in domestic animals. *Anim Genet* 2015; 46: 716-719 [PMID: 26360131 DOI: 10.1111/age.12329]
- 6 王涛, 田鹤, 穆长征. miR-144-3p靶向调控跨膜蛋白16A基因抑制骨肉瘤143B细胞的增殖和侵袭实验. *解放军医学院学报* 2017; 38: 467-470 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.05.022]
- 7 Zhang SY, Lu ZM, Lin YF, Chen LS, Luo XN, Song XH, Chen SH, Wu YL. miR-144-3p, a tumor suppressive microRNA targeting ETS-1 in laryngeal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 11637-11650 [PMID: 26826553 DOI: 10.18632/oncotarget.7025]

- 8 Liu F, Chen N, Xiao R, Wang W, Pan Z. miR-144-3p serves as a tumor suppressor for renal cell carcinoma and inhibits its invasion and metastasis by targeting MAP3K8. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 480: 87-93 [PMID: 27717821 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.004]
- 9 Liu L, Zuo LF, Guo JW. ABCG2 gene amplification and expression in esophageal cancer cells with acquired adriamycin resistance. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1299-1304 [PMID: 24535197 DOI: 10.3892/mmr.2014.1949]
- 10 Sui H, Zhou LH, Zhang YL, Huang JP, Liu X, Ji Q, Fu XL, Wen HT, Chen ZS, Deng WL, Zhu HR, Li Q. Evodiamine Suppresses ABCG2 Mediated Drug Resistance by Inhibiting p50/p65 NF- $\kappa$ B Pathway in Colorectal Cancer. *J Cell Biochem* 2016; 117: 1471-1481 [PMID: 26590365 DOI: 10.1002/jcb.25451]
- 11 Wang J, Yunyun Z, Wang L, Chen X, Zhu Z. ABCG2 confers promotion in gastric cancer through modulating downstream CRKL in vitro combining with biostatistics mining. *Oncotarget* 2017; 8: 5256-5267 [PMID: 28029654 DOI: 10.18632/oncotarget.14128]
- 12 Hsu HH, Chen MC, Baskaran R, Lin YM, Day CH, Lin YJ, Tu CC, Vijaya Padma V, Kuo WW, Huang CY. Oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells is mediated via activation of ABCG2 to alleviate ER stress induced apoptosis. *J Cell Physiol* 2018; 233: 5458-5467 [PMID: 29247488 DOI: 10.1002/jcp.26406]
- 13 Zhang J, Yan Y, Yang Y, Wang L, Li M, Wang J, Liu X, Duan X, Wang J. High Infiltration of Tumor-Associated Macrophages Influences Poor Prognosis in Human Gastric Cancer Patients, Associates With the Phenomenon of EMT. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2636 [PMID: 26871785 DOI: 10.1097/MD.0000000000002636]
- 14 Kim CH, Kim HK, Rettig RL, Kim J, Lee ET, Aprelikova O, Choi IJ, Munroe DJ, Green JE. miRNA signature associated with outcome of gastric cancer patients following chemotherapy. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 79 [PMID: 22112324 DOI: 10.1186/1755-8794-4-79]
- 15 Hao NB, He YF, Li XQ, Wang K, Wang RL. The role of miRNA and lncRNA in gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 81572-81582 [PMID: 29113415 DOI: 10.18632/oncotarget.19197]
- 16 Gu JJ, Gao GZ, Zhang SM. miR-218 inhibits the migration and invasion of glioma U87 cells through the Slit2-Robo1 pathway. *Oncol Lett* 2015; 9: 1561-1566 [PMID: 25789001 DOI: 10.3892/ol.2015.2904]
- 17 Chen DL, Ju HQ, Lu YX, Chen LZ, Zeng ZL, Zhang DS, Luo HY, Wang F, Qiu MZ, Wang DS, Xu DZ, Zhou ZW, Pelicano H, Huang P, Xie D, Wang FH, Li YH, Xu RH. Long non-coding RNA XIST regulates gastric cancer progression by acting as a molecular sponge of miR-101 to modulate EZH2 expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 142 [PMID: 27620004 DOI: 10.1186/s13046-016-0420-1]
- 18 Chen H, Li L, Wang S, Lei Y, Ge Q, Lv N, Zhou X, Chen C. Reduced miR-126 expression facilitates angiogenesis of gastric cancer through its regulation on VEGF-A. *Oncotarget* 2014; 5: 11873-11885 [PMID: 25428912 DOI: 10.18632/oncotarget.2662]
- 19 Zhao X, Hou Y, Tuo Z, Wei F. Application values of miR-194 and miR-29 in the diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Exp Ther Med* 2018; 15: 4179-4184 [PMID: 29725366 DOI: 10.3892/etm.2018.5931]
- 20 Liu L, Zuo LF, Guo JW. Reversal of multidrug resistance by the anti-malaria drug artesunate in the esophageal cancer Eca109/ABCG2 cell line. *Oncol Lett* 2013; 6: 1475-1481 [PMID: 24179544 DOI: 10.3892/ol.2013.1545]
- 21 梁燕, 王新颖, 彭亮, 许岸高, 王伟飞, 苏宁, 陈楚弟, 姜泊. ABCG2在大肠癌中的表达及其对预后的影响. *现代消化及介*

- 入诊疗 2011; 16: 260-266 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2011.04.015]
- 22 Brown GT, Murray GI. Current mechanistic insights into the roles of matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *J Pathol* 2015; 237: 273-281 [PMID: 26174849 DOI: 10.1002/path.4586]
- 23 Lu S, Zhang Z, Chen M, Li C, Liu L, Li Y. Silibinin inhibits the migration and invasion of human gastric cancer SGC7901 cells by downregulating MMP-2 and MMP-9 expression via the p38MAPK signaling pathway. *Oncol Lett* 2017; 14: 7577-7582 [PMID: 29344204 DOI: 10.3892/ol.2017.7080]
- 24 Burlaka AP, Ganusevich II, Gafurov MR, Lukin SM, Sidorik EP. Stomach Cancer: Interconnection between the Redox State, Activity of MMP-2, MMP-9 and Stage of Tumor Growth. *Cancer Microenviron* 2016; 9: 27-32 [PMID: 26905073 DOI: 10.1007/s12307-016-0182-5]
- 25 刘义锋, 张保朝, 温昌明, 闻公灵, 周国平, 张敬伟, 贺海发, 汪宁, 李巍. miR-15b通过靶向ABCG2信号通路抑制胶质瘤干细胞迁移及侵袭. *中国组织工程研究* 2017; 21: 5305-5312 [DOI: 0.3969/j.issn.2095-4344.2017.33.010]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1/2</sub>, V<sub>max</sub>不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

