

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 3 月 28 日 第 27 卷 第 6 期 (Volume 27 Number 6)



6/2019

ISSN 1009-3079



《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 347 NSAIDs相关性小肠黏膜损伤机制及防治研究进展

杨成, 崔梅花

基础研究

- 352 青藤碱通过MALAT1靶向miR-141调控胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究以及临床意义

陈小兰, 苏丽丽

临床研究

- 361 血清肿瘤标志物检测在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异及对肿瘤复发的监测意义

郝永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩记, 陈程煊

- 367 益生菌单独用药和联合用药对比安慰剂治疗溃疡性结肠炎的疗效分析

冯丽伟, 赵岳

- 376 XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能、治疗效果及生存质量的影响探究

刘莹, 毛青青, 郭欣, 王维

文献综述

- 382 miR-200c在胃癌早期诊断中的作用研究现状及展望

张玲倩, 卢宁

- 389 NLRP3炎症小体对炎症性肠病免疫机制影响的研究进展

郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 吴清远, 王孟然, 苑致维, 温红珠

- 395 乳腺癌耐药蛋白在消化道肿瘤中的作用研究

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松

临床实践

- 402 升血调元颗粒在行同步放化疗白细胞减少的晚期食管癌患者中的应用价值分析

付方俊, 王再红

- 408 乙肝相关慢加急性肝衰竭患者肠道短链脂肪酸的变化研究

蒙丹丽, 梁列新, 陈建红, 宋怀宇

消 息

- 375 《世界华人消化杂志》参考文献要求
381 《世界华人消化杂志》外文字符标准
388 《世界华人消化杂志》正文要求
414 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

王宏, 湖南省长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科副主任医师, 副教授, 医学硕士. 浏阳市人民医院首届优秀青年专家, 湖南省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会青年委员, 长沙市医学会普外专业委员会委员, 长沙市医学会内镜学专业委员会青年委员, 浏阳市普外专业委员会委员. 在《中华普通外科杂志》、《中华肝胆外科杂志》、《中国实用外科杂志》及SCI期刊*Surgical Endoscopy*、*JAMA Surgery*、*Journal of Gastrointestinal Surgery*等杂志上发表专业论文20余篇, 曾先后获得长沙市自然科学优秀学术奖二等奖四项、三等奖三项. 一直致力于肝胆胰脾外科疾病研究, 擅长复杂型肝胆管结石、各型肝胆胰肿瘤的诊断及手术治疗以及腹腔镜下肝叶切除、脾切除、胆囊切除、肝、胆管切开取石等各型腔镜微创手术治疗.

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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-03-28

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:

<https://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

<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

<https://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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 6 Mar 28, 2019

EDITORIAL

- 347 NSAID-induced small intestinal mucosal injury: Mechanism, prevention and treatment

Yang C, Cui MH

BASIC RESEARCH

- 352 Sinomenine inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells via MALAT1 to regulate miR-141:

Clinical implications

Chen XL, Su LL

CLINICAL RESEARCH

- 361 Expression of serum tumor markers in gastric cancer with different degrees of differentiation: Significance for monitoring tumor recurrence

Gao YS, Wang YM, Huang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Fan XJ, Han J, Chen ZL

- 367 Efficacy and safety of probiotics in adults with ulcerative colitis: A meta-analysis of placebo-controlled trials

Feng LW, Zhao Y

- 376 Effect of XELOX chemotherapy combined with bevacizumab on immune function, therapeutic effect and quality of life in patients with colon cancer

Liu Y, Mao QQ, Guo X, Wang W

REVIEW

- 382 Role of miR-200c in early diagnosis of gastric cancer: Current status and prospects

Zhang LQ, Lu N

- 389 Impact of NLRP3 inflammasome on immune modulation mechanism in inflammatory bowel disease

Zheng QW, Hao WW, Wang KQ, Wu QY, Wang MR, Yuan ZW, Wen HZ

- 395 Role of breast cancer resistance protein in gastrointestinal tumors

Deng FL, Li L, Huang ZS

CLINICAL PRACTICE

- 402 Application value of Shengxue Tiaoyuan granules in patients with advanced esophageal cancer with leucopenia due to concurrent chemoradiotherapy

Fu FJ, Wang ZH

- 408 Changes of intestinal short chain fatty acids in patients with hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure

Meng DL, Liang LX, Chen JH, Song HY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 6 Mar 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hong Wang, Vice Professor, Bachelor Degree of Hepatobiliary Surgery, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang City People's Hospital, 119 RenMin Road, LiuYang 410300, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ 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 March 28, 2019

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 <https://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

<https://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

<https://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 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

青藤碱通过MALAT1靶向miR-141调控胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究以及临床意义

陈小兰, 苏丽丽

陈小兰, 苏丽丽, 台州市中西医结合医院内科(温岭市三院) 浙江省温岭市 317523

陈小兰, 主治医师, 研究方向为胃癌机制等.

作者贡献分布: 陈小兰与苏丽丽所有作者均负责实验设计、实施、数据分析整理以及文章的撰写.

通讯作者: 陈小兰, 主治医师, 317523, 浙江省温岭市泽国镇商城大道350号, 台州市中西医结合医院内科(温岭市三院).
y15305882668@163.com
电话: 0576-89664142

收稿日期: 2018-12-26

修回日期: 2019-01-21

接受日期: 2019-02-26

在线出版日期: 2019-03-28

Sinomenine inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells via MALAT1 to regulate miR-141: Clinical implications

Xiao-Lan Chen, Li-Li Su

Xiao-Lan Chen, Li-Li Su, Department of Internal Medicine, Taizhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Wenling Third Hospital), Wenling 317523, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Lan Chen, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Taizhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Wenling Third Hospital), 350 Shangcheng Street, Zeguo Town, Wenling 317523, Zhejiang Province, China. y15305882668@163.com

Received: 2018-12-26

Revised: 2019-01-21

Accepted: 2019-02-26

Published online: 2019-03-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC), one of the common malignant

tumors of the digestive system, has high morbidity and mortality. Sinomenine has been reported to exert anti-tumor activities in GC cells, but the action mechanism remains to be further investigated.

AIM

To explore the mechanism of Sinomenine to inhibit the proliferation, migration, and invasion of GC cells, the role of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) and miR-141 in this process, and the clinical significance of these findings.

METHODS

Sinomenine at concentrations of 100 $\mu\text{mol/L}$, 200 $\mu\text{mol/L}$, and 400 $\mu\text{mol/L}$ were applied to AGS cells cultured *in vitro* (L-SIN group, M-SIN group, and H-SIN group, respectively). Cell proliferation was detected by MTT assay after 24, 48, and 72 h of treatment. Transwell assay was employed to examine the migration and invasion of GES-1 and AGS cells after 24 h. RT-qPCR was employed to determine the expression levels of MALAT1 mRNA and miR-141 in GES-1 and AGS cells. AGS cells that had up-regulated miR-141 or down-regulated MALAT1 were constructed by cell transfection with LipofectamineTM2000, and RT-qPCR was used to detect transfection efficiency and the expression of miR-141. Then, the proliferation, migration, and invasion of AGS cells were examined. Binding sites of miR-141 were predicted, and luciferase reporter assay was conducted to confirm the relationship between miR-141 and MALAT1. The relative expression of miR-141 was determined. AGS cells with MALAT1 up-regulation only or with miR-141 up-regulation simultaneously were treated with 400 $\mu\text{mol/L}$ Sinomenine, and the proliferation, migration, and invasion of the cells were determined.

RESULTS

Compared with GES-1 cells, the cell viability, migration,

and invasion of control AGS in the control group were significantly higher ($P < 0.05$), the mRNA expression level of MALAT1 significantly increased ($P < 0.05$), and the mRNA expression level of miR-141 significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with control AGS cells, the cell viability, migration, and invasion of AGS cells in the L-SIN group, M-SIN group, and H-SIN group were significantly reduced ($P < 0.05$), the expression of MALAT1 was significantly decreased, and the expression of miR-141 was significantly increased ($P < 0.05$), all of which were in a concentration-dependent manner. After transfection with si-MALAT1, the expression of MALAT1 was significantly decreased, the expression of miR-141 was significantly increased ($P < 0.05$), and the proliferation, migration, and invasion of AGS cells were significantly reduced ($P < 0.05$). Transfection with miR-141 mimic induced the same effects on AGS cells as those of transfection with si-MALAT1 ($P < 0.05$), with the expression of miR-141 up-regulated ($P < 0.05$). It was found that miR-141 has binding sites in the 3'-UTR of MALAT1, and the dual-luciferase reporter assay and RT-qPCR confirmed that MALAT1 is a target gene of miR-141. Up-regulation of MALAT1 could reverse the inhibitory effect of Sinomenine on the proliferation, invasion, and migration of GC cells, while up-regulation of miR-141 and MALAT1 simultaneously can partially alleviate such inhibitory effects ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Sinomenine can inhibit the proliferation, migration, and invasion of AGS cells *via* mechanisms possibly related to targeting MALAT1 to regulate miR-141.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sinomenine; Gastric cancer AGS cells; Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; miR-141

Chen XL, Su LL. Sinomenine inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells *via* MALAT1 to regulate miR-141: Clinical implications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 352-360

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/352.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.352>

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率都很高。据报道, 青藤碱在GC细胞中有抗肿瘤活性, 但其机制有待进一步研究。

目的

研究青藤碱通过肺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)

靶向miR-141调控GC细胞增殖、侵袭和迁移的机制及其临床意义。

方法

分别用浓度为100 $\mu\text{mol/L}$, 200 $\mu\text{mol/L}$ 和400 $\mu\text{mol/L}$ 的青藤碱处理体外培养的GCAGS细胞(分别记为L-SIN组, M-SIN组和H-SIN组), 分别用MTT法和Transwell小室实验检测细胞的增殖和迁移、侵袭能力的变化, RT-qPCR检测MALAT1与miR-141的表达情况。利用Lipofectamine™2000转染构建下调MALAT1或上调miR-141的AGS细胞, RT-qPCR检测转染效果及miR-141的表达情况, 检测细胞的增殖率和迁移、侵袭情况。预测miR-141靶标基因结合位点, 双荧光素酶报告基因实验验证miR-141和MALAT1的靶向关系, 检测各处理组miR-141相对表达量。用400 $\mu\text{mol/L}$ 的青藤碱处理仅上调MALAT1或与miR-141同时上调的GC细胞, 检测细胞的增殖率和迁移、侵袭情况。

结果

与人正常胃粘膜上皮细胞GES-1相比, Control组AGS细胞活力和迁移、侵袭能力均明显增强($P < 0.05$), MALAT1 mRNA表达量明显升高($P < 0.05$), 而miR-141 mRNA表达量明显降低($P < 0.05$); 与Control组相比, L-SIN组, M-SIN组和H-SIN组细胞活力和迁移、侵袭能力均明显下降($P < 0.05$), MALAT1表达量明显降低($P < 0.05$), 而miR-141表达量明显升高($P < 0.05$), 均呈浓度依赖性。转染si-MALAT1后, MALAT1表达量明显降低($P < 0.05$), 而miR-141表达量明显升高($P < 0.05$); AGS细胞活力和迁移、侵袭能力均明显降低。转染miR-141 mimics对AGS细胞有同样的影响($P < 0.05$), 并上调miR-141表达水平($P < 0.05$)。经Starbase预测miR-141和MALAT1 3'UTR存在靶向结合位点, 双荧光素酶报告基因实验和RT-qPCR验证了miR-141是MALAT1的靶基因。仅上调MALAT1可以逆转青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用; 同时上调MALAT1和miR-141可部分恢复青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用($P < 0.05$)。

结论

青藤碱能够抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移, 其作用机制与通过MALAT1靶向调控miR-141有关。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 青藤碱; 胃癌AGS细胞; MALAT1; miR-141

核心提要: 据报道, 中药提取物青藤碱对胃癌(gastric cancer, GC)有抑制作用。本研究发现, 青藤碱以浓度依赖性方式抑制GC细胞的增殖、转移和侵袭, 其作用机制与通过肺癌转移相关转录本1靶向miR-141。

陈小兰, 苏丽丽. 青藤碱通过MALAT1靶向miR-141调控胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究以及临床意义. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 352-360

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/352.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.352>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率位居全球恶性肿瘤发病率第4位, 且致死率很高^[1]. 我国的GC死亡患者占全球GC死亡患者总数的40%^[2]. 受多种因素如遗传和基因、外部环境、饮食习惯、幽门螺杆菌感染等影响, 尽管当前我国有关GC的诊疗手段有所进步, 但GC死亡病例仍然较多. 因此, 探索新的化疗药物和作用靶点在临床上意义重大.

青藤碱(Sinomenine)是从传统中药青风藤中提取出的一种活性生物碱, 由于其抗炎、免疫抑制作用, 青藤碱被长期用于治疗风湿和类风湿性关节炎^[3]. 近年来的报道称, 青藤碱在多种癌细胞中具有抗肿瘤作用, 例如滑膜肉瘤、肺癌、肝细胞癌和GC^[4].

长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是一种长度超过200个碱基的非编码RNA. 研究表明lncRNA在许多生物学过程中发挥重要作用, 包括X染色体失活、染色质修饰和基因转录与剪接等^[5,6]. 大量证据表明, lncRNA在多种人类癌症中异常表达, 这可能与人类肿瘤特异表型和生物学特性(如治疗反应和预后)相关^[7]. 肺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)属于lncRNA家族, 最早在非小细胞肺癌的研究中被发现得到广泛关注. MALAT1在多种肿瘤中高表达, 可促进肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭^[8].

miRNA也是非编码RNA可结合靶基因mRNA的3' UTR, 导致靶基因mRNA的降解或者翻译抑制, 调控癌基因和抑癌基因^[9]. miR-141与多种肿瘤的发病机制及转移密切相关^[10].

本研究检测了经不同浓度青藤碱处理对GC细胞AGS增殖和迁移、侵袭能力的影响及细胞中MALAT1与miR-141的表达情况. 利用脂质体转染构建下调MALAT1或上调miR-141的AGS细胞, 检测细胞的增殖和迁移、侵袭能力的变化. 借助在线数据库预测miR-141与MALAT1靶向结合, 双荧光素酶报告基因实验验证其靶向关系. 通过共转染同时上调miR-141或(和)上调MALAT1, 检测细胞增殖和迁移、侵袭能力的变化. 为GC的早期诊断或治疗提供实验基础.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞: 人正常胃粘膜上皮细胞GES-1(北京北纳创联生物技术研究院, 编号为BNCC342074; GC细胞AGS购自美国ATCC, 编号为CRL-1739).

1.1.2 主要试剂: RPMI1640培养液, 胎牛血清(FBS)(美国Gibco公司, 批号分别为SH30809, 10099-141); 胰蛋白酶(美国Hyclone公司, 批号为J140028); MTT(美国Amersco公司, 批号为298931); DMSO(美国Sigma公司, 批号为D2650); TRIzol细胞裂解液(美国Gibco公司, 批号为15596-026); 反转录试剂盒(天根生化科技(北京)有限公司, 批号为KR104-01); SYBR Premix Ex Taq™ II (日本Takara公司, 批号分别为RR047A和RR820A); 本研究所用全部引物由北京六合华大基因科技有限公司合成; 转染试剂Lipofectamine™2000(Invitrogen公司, 批号为11668019); MALAT1抑制因子(MALAT1 siRNA)和MALAT1抑制因子(阴性对照siRNA), miR-141模拟物(miR-141 mimics)和miR-141模拟物阴性对照(mimics NC)以及miR-141抑制剂(miR-141 inhibitor)和miR-141抑制剂阴性对照(inhibitor-NC)均由上海吉玛制药技术有限公司合成; pcDNA 3.1质粒(美国Thermo Fisher Scientific公司, 批号为V79020); 所用荧光素酶报告基因载体质粒及pcDNA 3.1-MALAT1质粒均由本实验室构建保存; Transwell小室(美国Corning公司, 批号3140928); Matrigel基质胶(美国HyClone公司, 批号354254); 双荧光素酶报告基因检测系统(美国Promega公司, 批号为E1910).

1.1.3 主要仪器: MCO-18AC型CO₂培养箱(日本SANYO公司), Nanodrop2000型超微量分光光度计(美国Thermo公司), 3k15型低温高速离心机(美国Sigma公司), 7700型实时荧光定量PCR仪(美国ABI公司), TS100型倒置显微镜(日本Nikon公司).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组: GES-1和AGS置于RPMI1640培养液中含10% FBS, 于37 °C、5% CO₂培养箱中培养.

取对数期、生长状态良好的GES-1和AGS细胞, 接种于含RPMI1640培养液的24孔板上(终浓度为 5×10^4 个细胞/mL), 每孔100 μ L, 于37 °C、5% CO₂条件下培养. 24 h后, 向AGS细胞中加入200 μ L含不同浓度青藤碱的培养液, 使其终浓度为100 μ mol/L(记为L-SIN组), 200 μ mol/L(记为M-SIN组)和400 μ mol/L(记为H-SIN组), 对照组加入200 μ L RPMI1640培养液(记为Control组).

遵循Lipofectamine™2000说明书进行转染操

作, 转染试剂+阴性对照siRNA(记为si-NC组)、转染试剂+ MALAT1 siRNA(记为si-MALAT1组)、转染试剂+mimics NC(记为mimics NC组)、转染试剂+miR-141 mimics(记为miR-141 mimics组)、转染试剂+400 $\mu\text{mol/L}$ SIN(记为Con组)、转染试剂+400 $\mu\text{mol/L}$ SIN+pcDNA 3.1(记为Vector组)、转染试剂+400 $\mu\text{mol/L}$ SIN +pcDNA 3.1-MALAT1(记为MALAT1组)、转染试剂+400 $\mu\text{mol/L}$ SIN+pcDNA 3.1-MALAT1+mimics NC(记为MALAT1+miR-NC组)、转染试剂+400 $\mu\text{mol/L}$ SIN+pcDNA 3.1-MALAT1+miR-141 mimics(记为MALAT1+miR-141组), 每个处理设置6个复孔. 实验重复4次.

1.2.2 MTT法检测不同处理组AGS细胞的增殖率: 离心收集正常培养的GES-1细胞(记为GES-1组), 经青藤碱处理24 h, 48 h和72 h后Control组、L-SIN组、M-SIN组和H-SIN组, si-NC组和si-MALAT1组, mimics NC组和miR-141 mimics组的AGS细胞以及正常培养的AGS细胞(记为Blank组)、Con组、Vector组、MALAT1组、MALAT1+miR-NC组和MALAT1+miR-141组的AGS细胞, 接种于含RPMI1640培养液的96孔板上(终浓度为 2×10^4 – 2.5×10^4 个细胞/mL), 每孔100 μL . 每组处理设3个复孔, 于5% CO_2 、37 $^\circ\text{C}$ 条件下培养. 分别于培养24 h、48 h和72 h后加入MTT(5 mg/mL), 每孔10 μL , 4 h后加入DMSO, 酶标仪测量各个时间点490 nm处吸光度(OD)值. 重复5次.

1.2.3 Transwell小室实验检测细胞迁移、侵袭能力: 将正常培养的GES-1细胞(记为GES-1组), 经青藤碱处理24 h, 48 h和72 h后Control组、L-SIN组、M-SIN组和H-SIN组, si-NC组和si-MALAT1组, mimics NC组和miR-141 mimics组, Blank组、Con组、Vector组、MALAT1组、MALAT1+miR-NC组和MALAT1+miR-141组AGS细胞制成悬浮液. 在Transwell小室的上室中加入300 μL 由RPMI1640培养液稀释的细胞悬浮液(约 1×10^5 个细胞, 含0.1% FBS), 下室中加入700 μL RPMI1640培养液(含20% FBS), 每组细胞设3个复孔. 置于37 $^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱24 h, 甲醇固定后, 用0.1%结晶紫于室温下染色25 min, 显微镜下随机选取6个视野(200 \times)对细胞进行计数后取其平均值, 即迁移细胞数. 实验重复5次.

细胞侵袭实验需将40 μL 稀释过的Matrigel基质胶(基质胶与无血清培养液比例为1:5)加入Transwell小室内, 于37 $^\circ\text{C}$ 孵育2 h. 其余步骤同迁移实验. 实验重复5次.

1.2.4 双荧光素酶报告基因实验: 借助在线数据库Starbase(网址: <http://www.starbase.cn/>)分析预测miR-141靶标基因结合位点, 结果发现miR-141与

MALAT1 3'-UTR存在靶向结合位点, 说明MALAT1可能是miR-141的靶基因. PCR扩增miR-141与MALAT1 3'-UTR结合片段及其突变序列, 构建含有MALAT1结合位点的miR-141野生型及突变型报告基因载体, 构建相应质粒. 将构建好的质粒分别与miR-141 mimics(记为miR-141组)或miR-141 inhibitor(记为miR-141 inhibitor组)共转染对数生长期的AGS细胞, 以与mimics NC(记为miR-NC组)或inhibitor-NC(记为inhibitor-NC组)共转染为对照. 24 h后, 参照试剂盒说明书检测荧光素酶相对活性, RT-qPCR检测各组AGS细胞中miR-141 mRNA相对表达量.

1.2.5 RT-qPCR: 用TRIzol试剂提取正常培养的GES-1细胞(记为GES-1组), 经青藤碱处理24 h, 48 h和72 h后Control组、L-SIN组、M-SIN组和H-SIN组, si-NC组和si-MALAT1组, mimics NC组和miR-141 mimics组, miR-NC组、miR-141组、inhibitor-NC组和miR-141 inhibitor组AGS细胞的总RNA.

取1.0 μg RNA作为模板反转录合成cDNA. 以此为模板进行qPCR反应. 以GAPDH作为内参基因, 检测MALAT1相对表达量; 以U6作为内参基因, 检测miR-141相对表达量. GAPDH的上游引物序列为5'-GTCAACGGATTTGGTCTGTATT-3', 下游引物序列为5'-AGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3'; MALAT1的上游引物序列为5'-CAGTGGGGAAGTCTGACTCG-3', 下游引物序列为5'-GTGCCTGGTGTCTCTTACC-3'; U6的上游引物序列为5'-CGCTTCACGAA TTTGCGTGTCAT-3', 下游引物序列为5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'; miR-141的上游引物序列为5'-TAACACTGTCTGGTAAAGATGG-3', 下游引物序列为5'-ATCTTTACCAGACAGTGTATT-3'. qPCR反应程序为: 95 $^\circ\text{C}$ 5 min; 58 $^\circ\text{C}$ 30 s, 40个循环. 实验结果采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法进行表达量相对定量分析, 每组样品设3个重复, 实验重复5次.

统计学处理 实验数据采用SPSS 21.0统计软件分析, 结果采用mean \pm SD. 多组间比较使用单因素方差分析差异显著性, 组间比较采用LSD-*t*检验, 两组间比较采用独立样本*t*检验, $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 青藤碱以浓度依赖性方式抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭 为研究青藤碱对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 用不同浓度的青藤碱作用于AGS细胞24 h, 48 h和72 h后, 用MTT法检测细胞活力. 结果表明, 与GES-1组相比, Control组AGS细胞活力和迁移、侵袭能力均明显增强, 差异具有统计学意义(图1A, $P < 0.05$); 与Control组

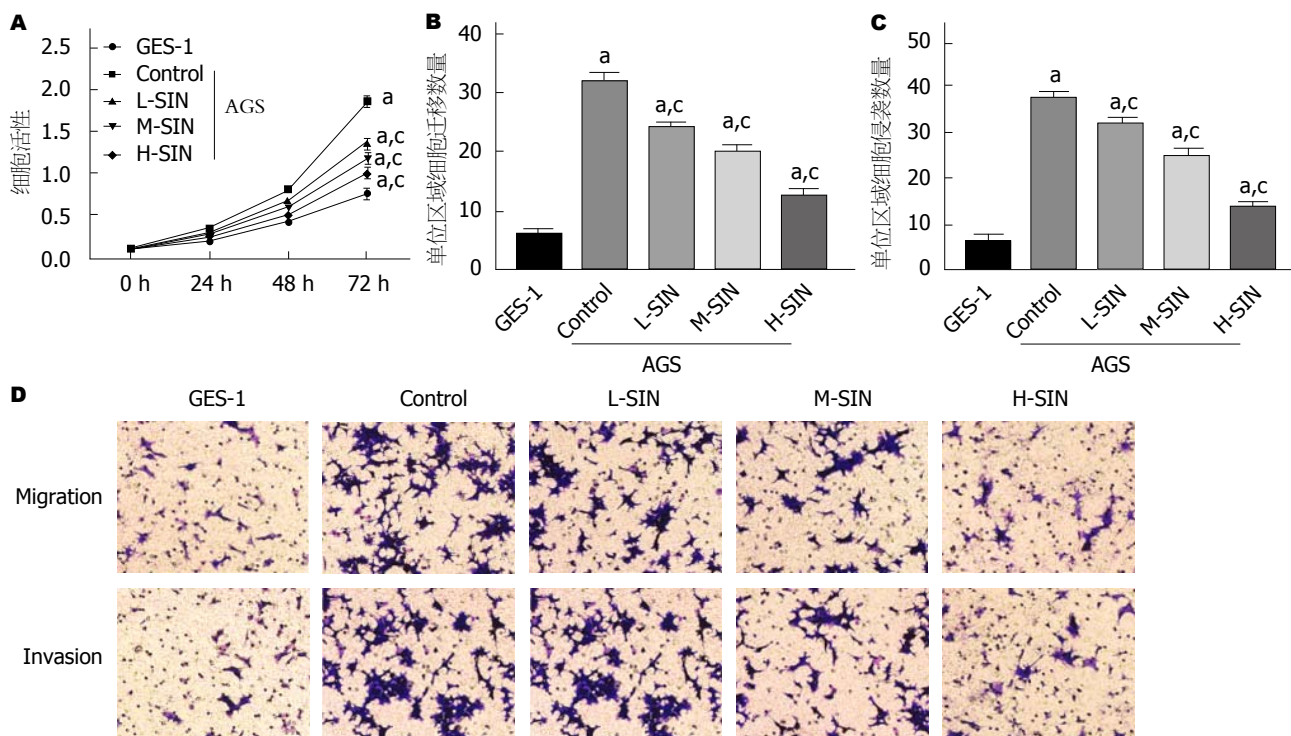


图1 青藤碱对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: 不同处理组细胞活力; B、C和D: 不同处理组细胞迁移和侵袭细胞数目. * $P<0.05$, 与GES-1组比较; $P<0.05$, 与Control组比较.

相比, L-SIN组, M-SIN组和L-SIN组细胞活力和迁移、侵袭能力均明显下降(图1B和C, $P<0.05$), 且呈浓度依赖性. 说明青藤碱以浓度依赖性方式抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭.

2.2 青藤碱以浓度依赖性方式抑制MALAT1表达, 促进miR-141表达 RT-qPCR检测青藤碱处理24 h后GES-1和AGS细胞中MALAT1和miR-141的表达水平. 结果显示, 与GES-1组相比, MALAT1 mRNA表达量明显上调(图2A, $P<0.05$), 而miR-141 mRNA表达量明显下调(图2B, $P<0.05$), 呈浓度依赖性; MALAT1表达量明显下调(图2A, $P<0.05$), 而miR-141表达量明显上调(图2B, $P<0.05$), 也呈浓度依赖性. 说明青藤碱以浓度依赖性方式抑制MALAT1表达, 促进miR-141表达.

2.3 MALAT1抑制miR-141表达, 促进GC细胞增殖, 迁移和侵袭 为了检测MALAT1对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 利用脂质体将MALAT1 siRNA转染AGS细胞, RT-qPCR检测转染后AGS细胞中MALAT1和miR-141 mRNA表达水平. MTT法和Transwell小室实验分别用于检测MALAT1敲减后AGS细胞的增殖、迁移和侵袭能力.

结果显示: 与si-NC组相比, 转染MALAT1 siRNA后, AGS细胞中MALAT1 mRNA表达水平明显降低, 而miR-141 mRNA表达水平明显升高(图3A和B, $P<0.05$); MALAT1敲减后, si-MALAT1组AGS细胞活力、迁移数

和侵袭数均较si-NC组明显降低(图3C-E, $P<0.05$). 说明MALAT1抑制miR-141表达, 促进AGS细胞增殖、迁移和侵袭.

2.4 miR-141抑制GC细胞增殖, 迁移和侵袭 为了检测miR-141对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 利用脂质体将miR-141 mimics转染AGS细胞以上调miR-141的表达, RT-qPCR检测转染后miR-141 mRNA表达水平. 然后用MTT法检测转染后AGS细胞活力, 用Transwell小室实验检测转染后AGS细胞迁移和侵袭水平. 结果表明: 与mimics NC组相比, 转染miR-141 mimics后, AGS细胞中miR-141表达量明显升高(图4A, $P<0.05$); miR-141上调后, miR-141 mimics组AGS细胞活力、迁移数和侵袭数均较mimics NC组低($P<0.05$, 图4B-D). 说明miR-141抑制AGS细胞增殖、迁移和侵袭.

2.5 miR-141是MALAT1的靶基因 Starbase预测结果显示, miR-141可与MALAT1 mRNA 3'UTR靶向结合(图5A). 双荧光素酶活性测定结果显示, 与miR-NC组相比, 转染miR-141 mimics后WT组AGS细胞荧光素酶活性明显降低, 转染miR-141 inhibitor后WT组AGS细胞荧光素酶活性明显升高, 差异均具有统计学意义(图5B, $P<0.05$), 而MUT组荧光素酶活性无明显变化. 检测WT(miR-NC组、miR-141组、inhibitor-NC组和miR-141 inhibitor组)AGS细胞中miR-141 mRNA表达水平, 结果如图5C所示, 与miR-NC组相比, miR-141组AGS细胞

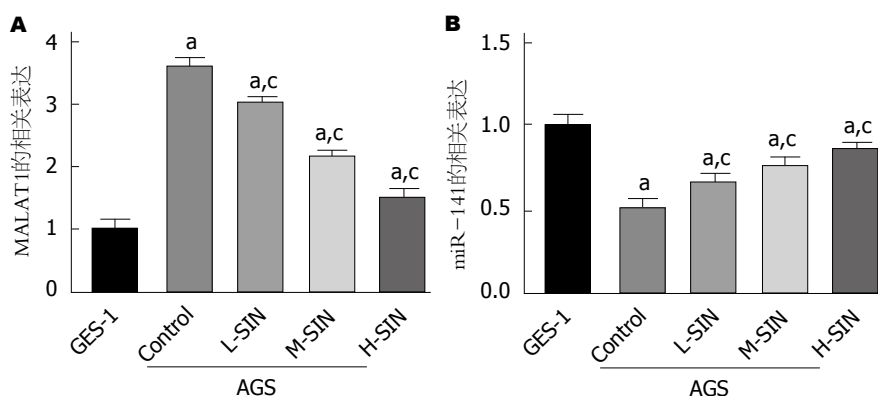


图2 青藤碱对胃癌细胞中MALAT1和miR-141表达水平的影响。A: 不同处理组细胞中MALAT1的表达量; B: 不同处理组细胞中miR-141的表达量。* $P < 0.05$, 与GES-1组比较; * $P < 0.05$, 与Control组比较。

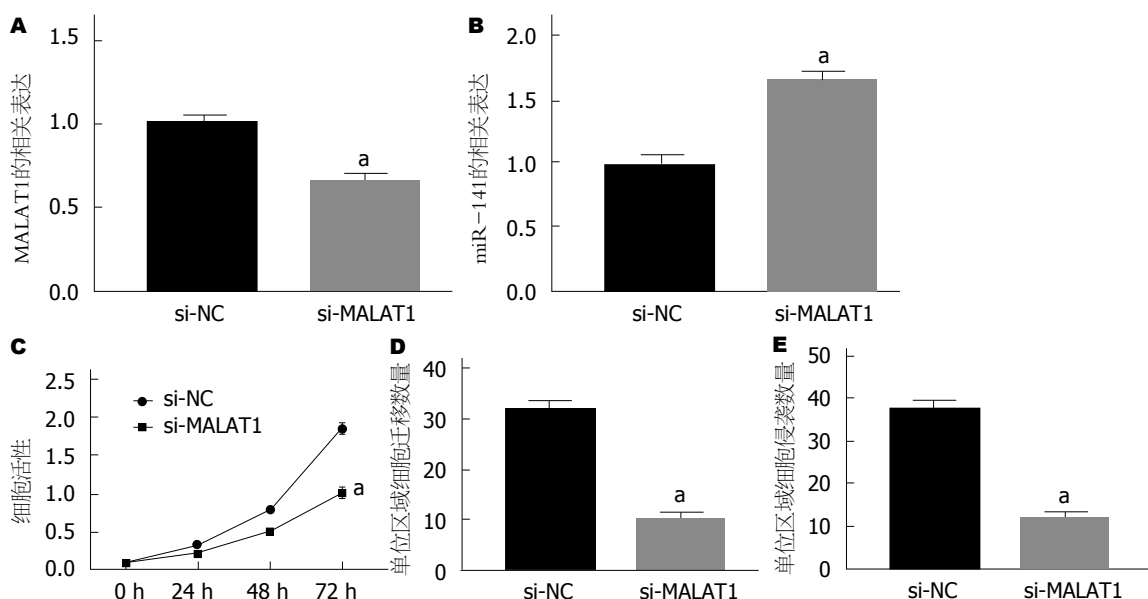


图3 敲减MALAT1对miR-141表达量及AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响。A: 敲减MALAT1后其在AGS细胞中mRNA表达水平; B: 敲减MALAT1后AGS细胞中miR-141 mRNA表达水平; C-E: 敲减MALAT1对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响。* $P < 0.05$, 与si-NC组比较。

中miR-141明显下调; 与inhibitor-NC组相比, miR-141 inhibitor组AGS细胞中miR-141明显上调($P < 0.05$)。说明miR-141是MALAT1的靶基因。

2.6 青藤碱通过MALAT1靶向调控miR-141抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭 为了探讨青藤碱对GC细胞增殖、迁移和侵袭抑制作用机制, 用400 $\mu\text{mol/L}$ 的青藤碱处理上调miR-141或(和)上调MALAT1的AGS细胞, MTT法和Transwell小室实验用于检测共转染对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响。结果如图6所示, 与Blank组相比, 仅400 $\mu\text{mol/L}$ 青藤碱处理的Con组AGS细胞活力、细胞迁移和侵袭数目均明显降低($P < 0.05$); 与Vector组相比, 上调MALAT1组AGS细胞活力、细胞迁移和侵袭数目均显著提高($P < 0.05$); 与MALAT1+miR-NC组相比, 同时上调MALAT1和miR-141组AGS细胞活力、细胞迁移和侵袭数目均明显降低($P < 0.05$)。说明仅上调MALAT1

可以逆转青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用; 同时上调MALAT1和miR-141可部分恢复青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用。

3 讨论

近年来, GC的发病率呈上升趋势, 作为一种常见的、高风险的恶性肿瘤, 其特点是发展快、预后差。因此, 早发现、早诊断及早手术是降低GC患者死亡率及改善患者预后的关键。GC症状并不明显, 诊断早期和中期GC的关键手段是上消化道内窥镜检查。手术和化疗是治疗GC的主要手段。但术后患者生存率依然不容乐观, 因此, 开发新的治疗药物、寻找新的治疗靶点非常重要^[11]。

近年来, 对中药研究热度的增加, 导致许多抗肿瘤药物的发现。青藤碱是一种来源于防几科植物青藤的生物活性碱, 可有效治疗风湿性关节炎。其药理

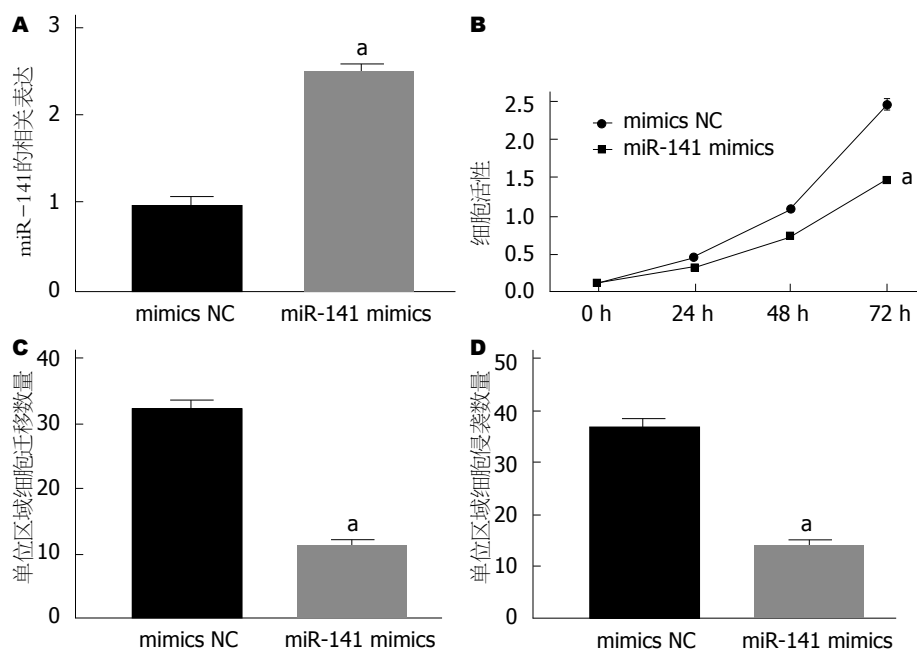


图 4 上调miR-141对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响。A: miR-141上调后的表达量; B-D: 过表达miR-141对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响。* $P < 0.05$, 与mimics NC组比较。

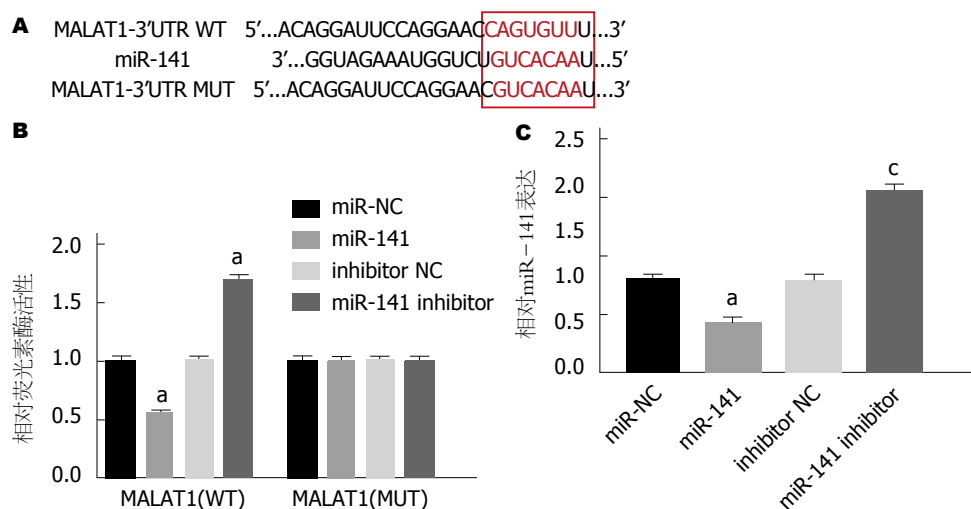


图 5 MALAT1和miR-141靶向关系的验证。A: Starbase软件预测miR-141与MALAT1 mRNA 3'UTR的靶向结合位点; B: 双荧光素酶报告基因实验检测MALAT1与miR-141的靶向结合关系; C: RT-qPCR各处理组AGS细胞中miR-141 mRNA表达水平。* $P < 0.05$ 与miR-NC组比较, * $P < 0.05$, 与inhibitor-NC组比较。

特性包括抗炎、免疫抑制和细胞保护等^[12,13]。青藤碱也具有抗肿瘤作用。青藤碱能以剂量和时间依赖的方式抑制肺癌NCI-H460细胞增殖, 并通过线粒体途径促进NCI-H460细胞凋亡, 有作为肺癌候选化疗药物的潜质^[14]。据Zhou等^[15]人报道, 青藤碱能诱导肺癌NCI-H460细胞凋亡, 其作用机制与抑制PI3K/Akt和ERK信号通路有关。Hong等^[16]研究表明, 盐酸青藤碱可联合TfR单克隆抗体以环氧合酶-2(COX-2)依赖的方式抑制肝癌HepG2细胞。Liao等^[4]人研究发现, 青藤碱在体内外均可增强GC化疗药物5-氟尿嘧啶(5-FU)介导的GC细胞

生长抑制和凋亡, 减少TS mRNA的积累, 激活线粒体凋亡途径。证明SIN可作为5-FU的化疗增敏剂。青藤碱的抗肿瘤机制被日渐阐明, 但其对GC细胞的作用研究较少。本研究中使用不同浓度的青藤碱处理对数生长期的GCAGS细胞, 结果发现青藤碱对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用呈浓度依赖性, 与前人研究结果类似。另外, 本研究还利用RT-qPCR检测青藤碱处理24 h后AGS细胞中MALAT1和miR-141的表达水平, 发现青藤碱以浓度依赖性方式抑制MALAT1表达, 促进miR-141表达。

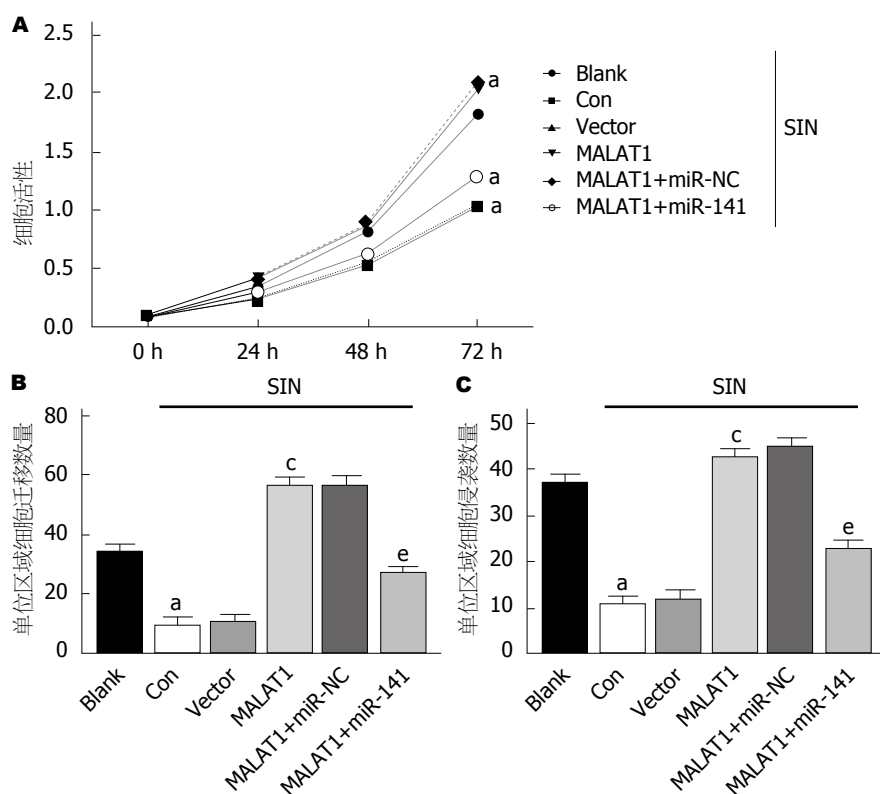


图6 青藤碱偕同miR-141与MALAT1共转染对胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭的影响。A: 青藤碱偕同miR-141与MALAT1共转染后AGS细胞活力; B和C: 青藤碱偕同miR-141与MALAT1共转染后AGS细胞迁移和侵袭数目。* $P < 0.05$, 与Blank组比较; * $P < 0.05$, 与Vector组比较; * $P < 0.05$, 与MALAT1+miR-NC组比。

MALAT1是LncRNA家族成员之一, 编码基因定位于染色体11q13.1, 转录本序列长约8 kb, 具有高度保守性^[17]。研究表明MALAT1参与多种癌症的细胞周期进展和肿瘤发生, 包括肝癌、GC、宫颈癌、透明细胞肾癌和食管鳞状细胞癌^[18]。本研究利用脂质体将MALAT1 siRNA转染AGS细胞, 发现MALAT1表达水平明显降低, 而miR-141表达水平明显升高; 且MALAT1敲减后, AGS细胞活力、迁移和侵袭能力均明显降低。说明MALAT1抑制miR-141表达, 促进AGS细胞增殖、迁移和侵袭。

张伯恒等^[10]人研究发现, miR-141可通过下调MMP-2、MMP-9蛋白表达抑制GCSGC-7901细胞增殖和侵袭。文献报道, miR-141在原发性GC组织和GC细胞系(MGC-803、HGC-27、SGC-7901和BGC-823)中低表达, 提示miR-141参与GC的发生发展, 且对细胞增殖的抑制作用^[19]。Chen等^[9]人报道, miR-141通过抑肝癌衍生长因子(HDGF)的表达来抑制GC细胞SGC7901、NUGC-3和MKN45的增殖、集落形成、迁移与侵袭。本研究通过转染miR-141 mimics上调miR-141, 结果发现, AGS细胞增殖、迁移和侵袭均受到抑制。

为明确MALAT1和miR-141对GC AGS细胞影响的作用机制, 利用Starbase在线软件预测miR-141靶基因结合位点, 结果发现, miR-141与MALAT1 mRNA

3'-UTR靶向结合, 并借助双荧光素酶报告基因实验验证MALAT1与miR-141的靶向结合关系。本研究还通过共转染构建同时上调miR-141和MALAT1的AGS, 并加以青藤碱处理, 检测AGS细胞增殖率及迁移、侵袭能力的变化。结果发现, 仅上调MALAT1可以逆转青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用; 同时上调MALAT1和miR-141可部分恢复青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用。

总之, 青藤碱能够抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移, 其作用机制与通过MALAT1靶向调控miR-141有关。

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是一种发病率和死亡率都很高的恶性肿瘤。青藤碱是一种具有抑制GC功能的中药提取物, 其作用机制尚未明确。

实验动机

本研究旨在探索青藤碱、肺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)和miR-141对GC细胞增殖、侵袭和迁移的影响, 并探讨其作用机制, 以期为青藤碱应用于GC治疗提

供理论基础.

实验目标

本研究目标是探索青藤碱以何种机制抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移, 为青藤碱应用于GC治疗奠定理论基础.

实验方法

MTT法用于检测GC细胞的活力, Transwell小室实验用于检测细胞的迁移、侵袭能力. RT-qPCR检测用于检测MALAT1和miR-141相对表达量. Starbase用于预测MALAT1的靶标基因, RT-qPCR和双荧光素酶报告基因实验进一步确认MALAT1与miR-141靶向关系.

实验结果

本研究发现青藤碱以浓度依赖性方式抑制GC细胞的增殖、转移和侵袭, 抑制MALAT1表达, 促进miR-141表达. 回复实验证明青藤碱通过MALAT1靶向调控miR-141抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移.

实验结论

青藤碱通过MALAT1靶向调控miR-141抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移, 为青藤碱应用于GC临床治疗提供理论依据.

展望前景

本研究仅在体外研究了青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的影响, 后续还需增加青藤碱处理活体裸鼠的实验, 观察青藤碱对裸鼠体内肿瘤生长、迁移的影响, 更明确地展现青藤碱的临床应用价值, 为青藤碱应用于GC临床治疗提供更充分的理论依据.

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Lv Y, Li C, Li S, Hao Z. Sinomenine inhibits proliferation of SGC-7901 gastric adenocarcinoma cells via suppression of cyclooxygenase-2 expression. *Oncol Lett* 2011; 2: 741-745 [PMID: 22848259 DOI: 10.3892/ol.2011.305]
- 4 Liao F, Yang Z, Lu X, Guo X, Dong W. Sinomenine sensitizes gastric cancer cells to 5-fluorouracil in vitro and in vivo. *Oncol Lett* 2013; 6: 1604-1610 [PMID: 24260052 DOI: 10.3892/ol.2013.1592]

- 5 Liu SJ, Lim DA. Modulating the expression of long non-coding RNAs for functional studies. *EMBO Rep* 2018; 19: [PMID: 30467236 DOI: 10.15252/embr.201846955]
- 6 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43: 904-914 [PMID: 21925379 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.018]
- 7 Qiu MT, Hu JW, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research. *Tumour Biol* 2013; 34: 613-620 [PMID: 23359273 DOI: 10.1007/s13277-013-0658-6]
- 8 宋铁峰, 袁颖, 王会琴, 庄春雨, 王楠, 张同存. 长链非编码RNA MALAT1的研究进展. *生物技术通报* 2016; 32: 20-28 [DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2016.01.005]
- 9 Chen B, Huang T, Jiang J, Lv L, Li H, Xia S. miR-141 suppresses proliferation and motility of gastric cancer cells by targeting HDGF. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 211-218 [PMID: 24276755 DOI: 10.1007/s11010-013-1912-3]
- 10 张伯恒, 张宝辉. miR-141对胃癌细胞SGC-7901增殖、侵袭能力的影响. *解剖科学进展* 2017; 23: 561-564 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2017.06.00]
- 11 Schwarz RE. Current status of management of malignant disease: current management of gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 782-788 [PMID: 25591828 DOI: 10.1007/s11605-014-2707-x]
- 12 Qian L, Xu Z, Zhang W, Wilson B, Hong JS, Flood PM. Sinomenine, a natural dextrorotatory morphinan analog, is anti-inflammatory and neuroprotective through inhibition of microglial NADPH oxidase. *J Neuroinflammation* 2007; 4: 23 [PMID: 17880684 DOI: 10.1186/1742-2094-4-23]
- 13 Wang Q, Li XK. Immunosuppressive and anti-inflammatory activities of sinomenine. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 373-376 [PMID: 21109035 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.018]
- 14 Jiang T, Zhou L, Zhang W, Qu D, Xu X, Yang Y, Li S. Effects of sinomenine on proliferation and apoptosis in human lung cancer cell line NCI-H460 in vitro. *Mol Med Rep* 2010; 3: 51-56 [PMID: 21472199 DOI: 10.3892/mmr.00000217]
- 15 Zhou L, Luan H, Liu Q, Jiang T, Liang H, Dong X, Shang H. Activation of PI3K/Akt and ERK signaling pathways antagonized sinomenine-induced lung cancer cell apoptosis. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1256-1260 [PMID: 22367396 DOI: 10.3892/mmr.2012.798]
- 16 Hong Y, Yang J, Shen X, Zhu H, Sun X, Wen X, Bian J, Hu H, Yuan L, Tao J, Lei P, Shen G. Sinomenine hydrochloride enhancement of the inhibitory effects of anti-transferrin receptor antibody-dependent on the COX-2 pathway in human hepatoma cells. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 447-454 [PMID: 22941037 DOI: 10.1007/s00262-012-1337-y]
- 17 Bernard D, Prasanth KV, Tripathi V, Colasse S, Nakamura T, Xuan Z, Zhang MQ, Sedel F, Jourden L, Couplier F, Triller A, Spector DL, Bessis A. A long nuclear-retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression. *EMBO J* 2010; 29: 3082-3093 [PMID: 20729808 DOI: 10.1038/emboj.2010.199]
- 18 Wang SH, Zhang WJ, Wu XC, Weng MZ, Zhang MD, Cai Q, Zhou D, Wang JD, Quan ZW. The lncRNA MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to regulate MCL-1 expression by sponging miR-363-3p in gallbladder cancer. *J Cell Mol Med* 2016; 20: 2299-2308 [PMID: 27420766 DOI: 10.1111/jcmm.12920]
- 19 Du Y, Xu Y, Ding L, Yao H, Yu H, Zhou T, Si J. Down-regulation of miR-141 in gastric cancer and its involvement in cell growth. *J Gastroenterol* 2009; 44: 556-561 [PMID: 19363643 DOI: 10.1007/s00535-009-0037-7]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





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
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

