

下调 miR-572 抑制人胃癌细胞株凋亡、迁移和侵袭机制的实验研究

郭殿华, 程 芃, 陈卿奇, 程 正 (海南西部中心医院, 海南儋州 571756)

摘要:目的 探讨下调微小核糖核酸(miRNA, miR)-572对人胃癌细胞凋亡和迁移能力的影响及机制。方法 实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qPCR)法检测 miR-572, 第10号染色体缺失的磷酸酶、张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog deleted on ten, PTEN)和蛋白激酶2(protein kinase 2, AKT2)在不同胃癌细胞株(HGC-27, AGS和SGC-7901)和正常胃黏膜上皮细胞GES-1中的表达情况。在胃癌细胞株AGS细胞中加入miR-572 inhibitor后, CCK8检测细胞活力; Transwell实验检测细胞侵袭和迁移能力; 流式细胞术检测细胞凋亡比例; qPCR检测 miR-572, PTEN和AKT2的表达量。结果 miR-572和AKT2在胃癌细胞系HGC-27(6.97 ± 1.62 , 4.98 ± 1.34), AGS(7.21 ± 1.32 , 5.39 ± 1.14)和SGC-7901(5.97 ± 1.44 , 4.02 ± 1.02)中较正常胃黏膜上皮细胞GES-1表达升高(1.00 ± 0.24 , 1.00 ± 0.21), PTEN表达降低(0.49 ± 0.16 , 0.39 ± 0.11 , 0.54 ± 0.33 vs 1.00 ± 0.13), 差异均有统计学意义($t=2.727\sim 3.197$, 均 $P < 0.05$); 与对照组比较, 转染miR-572 inhibitor后, miR-572和AKT2在AGS中表达下调($P < 0.05$), PTEN表达上调($P < 0.05$); CCK8实验结果显示转染miR-572 inhibitor后, 与对照组比较miR-572抑制剂组细胞活力降低($P < 0.05$); Transwell实验发现, 与对照组比较miR-572抑制剂组细胞的侵袭和迁移能力降低($P < 0.05$); 流式细胞实验结果表明, 与对照组相比miR-572抑制剂组细胞的凋亡比例降低($P < 0.05$)。结论 下调miR-572可抑制胃癌细胞的凋亡、侵袭和迁移, 其机制可能是通过PTEN/AKT2信号通路。

关键词: 胃癌; 细胞侵袭; 细胞凋亡; 细胞增殖; 细胞迁移

中图分类号: R735.2; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2022)03-157-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.033

Study on the Mechanism of Down-regulation of miR-572 in Inhibiting Apoptosis, Migration and Invasion of Human Gastric Cancer Cell Lines

GUO Dian-hua, CHENG Peng, CHEN Qing-qi, CHENG Zheng

(Hainan Western Central Hospital, Hainan Danzhou 571756, China)

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of down-regulation of miR-572 on the apoptosis and migration of human gastric cancer cells. **Methods** qPCR method was used to detect the expression of miR-572, phosphatase and tensin homolog deleted on ten (PTEN) and AKT2 in HGC-27, AGS and SGC-7901 gastric cancer cell lines and GES-1 normal gastric mucosal epithelial cells. After transduction of miR-572 inhibitor in AGS cells, CCK8 was used to detect cell viability. Transwell was used to detect cell invasion and migration ability. Flow cytometry was used to detect the proportion of apoptosis cells, and qPCR was used to detect the expression of miR-572, PTEN and AKT2. **Results** Compared with normal gastric mucosal epithelial cells GES-1, the expression of miR-572 and AKT2 increased in HGC-27 (6.97 ± 1.62 , 4.98 ± 1.34), AGS (7.21 ± 1.32 , 5.39 ± 1.14) and SGC-7901 (5.97 ± 1.44 , 4.02 ± 1.02) gastric cancer cell lines (1.00 ± 0.24 , 1.00 ± 0.21), while the expression of PTEN decreased (0.49 ± 0.16 , 0.39 ± 0.11 , 0.54 ± 0.33 vs 1.00 ± 0.13), the differences were statistically significant ($t=2.727\sim 3.197$, all $P < 0.05$). Compared with the control group, after transfection with miR-572 inhibitor, the expression of miR-572 and AKT2 in AGS down-regulated ($P < 0.05$), and the expression of PTEN up-regulated ($P < 0.05$). CCK8 experiment results showed that after transfection with miR-572 inhibitor the cell viability of the miR-572 inhibitor group reduced compared with the control group ($P < 0.05$). Transwell experiment found that the cell invasion and migration ability of the miR-572 inhibitor group reduced compared with the control group ($P < 0.05$), and the results of flow cytometry showed that compared with the control group, the proportion of apoptosis cell in the miR-572 inhibitor group was lower ($P < 0.05$). **Conclusion** Down-regulation of miR-572 can inhibit the apoptosis, invasion and migration of gastric cancer cells, which may be explained by directly targeting the PTEN/AKT2 signaling pathway.

基金项目: 海南省卫生医药卫生科研项目(2001320114A2001)。

作者简介: 郭殿华(1983-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 胃癌, E-mail: okwn2368@21cn.com。

Keywords: gastric cancer; cell invasion; cell apoptosis; cell proliferation; cell migration

随着早期诊断和治疗技术的不断发展,胃癌相关的病死率有了大幅下降,但胃癌仍然是全球最常见的癌症之一,严重威胁着人类的健康^[1]。近年研究发现,微小核糖核酸(miRNAs)在癌症的发生发展中参与了诸多生理病理过程,包括如细胞凋亡、细胞增殖、侵袭等^[2]。miRNA是内源性非编码核糖核酸(non-coding ribonucleic acid, RNA),有大约20个碱基,通过转录后靶向结合信使RNA(messenger RNA, mRNA)的3'端非编码区(untranslated regions, UTR)发挥负向调控基因表达的功能^[3]。研究表明miR-572是调控细胞发育、凋亡的重要分子,与多种人类癌症的发生发展有关,有望成为癌症治疗的潜在靶点和早期诊断的生物标记物^[4]。第10号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog deleted on ten, PTEN)是调节细胞凋亡、代谢、细胞增殖和细胞生长等多种生物过程的重要分子,其具有磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP3)磷酸酶活性,因而可以负向调控蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)通路^[5]。大量研究表明PTEN突变可以诱发癌变,被认为是抑癌基因^[6]。但miR-572是否能够通过PTEN/Akt2信号通路调控胃癌细胞的存活及恶变尚不清楚,因此本研究使用胃癌细胞株探索下调miR-572对PTEN/Akt2信号通路的影响,以及对胃癌细胞凋亡、迁移的干预机制。

1 材料与方法

1.1 细胞来源 正常胃上皮细胞系GES-1与胃癌细胞系HGC-27, AGS, SGC-7901细胞均购自中国

表1 qPCR引物

Gene	Forward primer (5'-3')	Reverse primer (5'-3')
PTEN	TCCCAGAGTTCATACCAGGA	GCAATGGCCAGTACTAGTGAA
AKT2	TCCTGCATGTCTGCTGCCCTGAG	CAGCGGTGACAGCGAGCGTGC
miR-572	CAGATCTCTGAGAAAGCAGGAGGA	GCCGAATTCTCGGCACAAATCTTCA
U6	CAAGCAACGTTGTTTAA	TAGTTAAACAACGTTGCTTC
GAPDH	ACAACCTTGGTATCCTGGAAGG	GCCATCACGCCACAGTTTC

1.3.3 CCK-8法测定细胞活力:收集miR-572抑制剂组、对照组对数生长期的细胞,消化后接种于96孔板培养,分别于24 h, 48 h和72 h加入CCK-8试剂。孵育30 min后检测450 nm处A值。

1.3.4 Transwell实验检测细胞迁移和侵袭能力:收集miR-572抑制剂组、对照组细胞,无血清培养,取100 μ l接种于Transwell小室上层,培养24 h后用结晶紫染色,显微镜下拍照并计数。侵袭实验:在Transwell小室上层加入基质胶,其余同迁移操作。

1.3.5 流式细胞术检测凋亡细胞比例:实验过程严

科学院细胞库。

1.2 仪器与试剂 杜氏改良Eagle培养液(DMEM),胎牛血清,胰蛋白酶(Gibco,美国);转染试剂Lipofectamine2000, Trizol试剂(Invitrogen,美国);反转录qPCR试剂盒(北京天根生化科技有限公司);miR-572特异寡核苷酸抑制剂(miR-572 inhibitor)及其阴性对照(上海吉凯基因医学科技股份有限公司);CCK8检测试剂盒(日本同仁化学),细胞凋亡试剂盒(Invitrogen,美国),Transwell小室(Corning,美国)。

1.3 方法

1.3.1 细胞转染及分组:用含有10g/dl FBS的DMEM培养液培养GES-1, HGC-27, AGS和SGC-7901细胞,当细胞汇合率达80%~90%时进行传代培养。将细胞接种于6孔细胞培养板,培养24 h后进行转染,根据转染试剂盒说明书分别转染miR-572 inhibitor或阴性对照,转染6 h后更换为DMEM完全培养液,继续培养48 h后收集细胞进行后续实验。

1.3.2 qPCR检测细胞中miR-572, PTEN和AKT2的表达水平:收集GES-1, HGC-27, SGC-7901和AGS细胞,以及转染后的AGS细胞,采用Trizol法提取细胞中的总RNA, Nanodrop测定RNA浓度后使用反转录试剂盒合成cDNA,并进行PCR扩增。95 $^{\circ}$ C预变性10 min, 95 $^{\circ}$ C变性12 s, 55 $^{\circ}$ C~65 $^{\circ}$ C退火10 s,共35个循环。PTEN, AKT2以GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 相对定量法计算各个指标的相对表达量。qPCR引物见表1。

格按照试剂盒说明书进行(FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit with PI, Biolegend公司,美国)。收集miR-572抑制剂组、对照组细胞,1000 r/min离心6 min, PBS洗涤2次。每个5 ml流式管中加入 1×10^6 个细胞,用预冷的cell staining buffer洗涤2次,AnnexinV结合缓冲液重悬细胞,每管细胞中加入5 μ l FITC AnnexinV溶液和5 μ l PI染色溶液,轻轻混合后于室温暗处孵育15 min。最后加入400 μ l AnnexinV结合缓冲液,进行流式细胞仪检测。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 27.0 统计分析软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组内和组间进行两两比较时, 若满足正态分布且方差齐性采用 Student's *t* 检验; 若服从正态分布但方差不齐, 则用 Welch's *t*-test; 若非正态分布, 则用 Mann-Whitney *U* test, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-572, PTEN, AKT2 在不同细胞株中的表达 见表 2。PCR 检测不同细胞株中 miR-572, PTEN, AKT2 的表达量。结果表明与正常细胞株 GES-1 相比, HGC-27, AGS 和 SGC-7901 胃癌细胞株中的 miR-572 ($t=1.411\sim44.087$) 和 AKT2 ($t=1.328\sim26.911$) 表达量均增高, 而 PTEN 的相对表达量均降低 ($t=1.504\sim3.197$), 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。以 AGS 细胞变化最为显著, 因此本研究选取 AGS 细胞进行后续实验。

表 2 miR-572, PTEN, AKT2 在不同细胞株中的表达量

基因	GES-1	AGS	SGC-7901	HGC-27
miR-572	1.00 ± 0.24	7.21 ± 1.32	5.97 ± 1.44	6.97 ± 1.62
PTEN	1.00 ± 0.13	0.39 ± 0.11	0.54 ± 0.33	0.49 ± 0.16
AKT2	1.00 ± 0.21	5.39 ± 1.14	4.02 ± 1.02	4.98 ± 1.34

2.2 下调 miR-572 对胃癌细胞增殖的影响 CCK8 检测下调 miR-572 结果表明, 与对照组相比加入 miR-572 抑制剂后, AGS 细胞株的细胞活力在

24 h, 48 h, 72 h 均下降, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 且细胞活力随时间延长逐渐降低 ($P < 0.05$)。而对照组细胞活力各个时间点无明显变化。

2.3 下调 miR-572 对胃癌细胞迁移和侵袭的影响 见图 1。Transwell 实验检测胃癌细胞的迁徙与侵袭能力。与对照组相比, miR-572 抑制剂组的迁徙和侵袭能力均降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

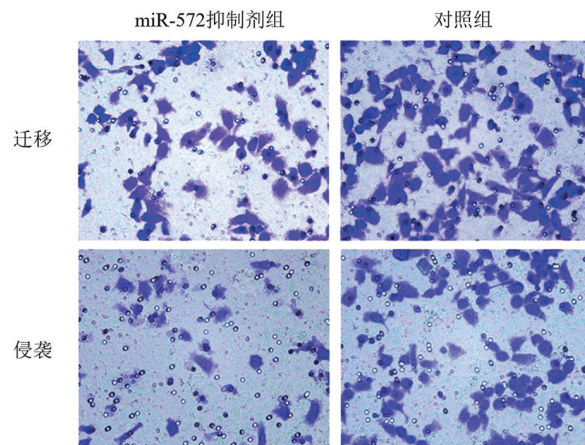


图 1 下调 miR-572 对胃癌细胞迁移和侵袭的影响 (40 ×)

2.4 下调 miR-572 对胃癌细胞凋亡的影响 见图 2。流式细胞术检测不同组凋亡细胞数量, 结果显示 miR-572 抑制剂组的凋亡细胞比例均降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

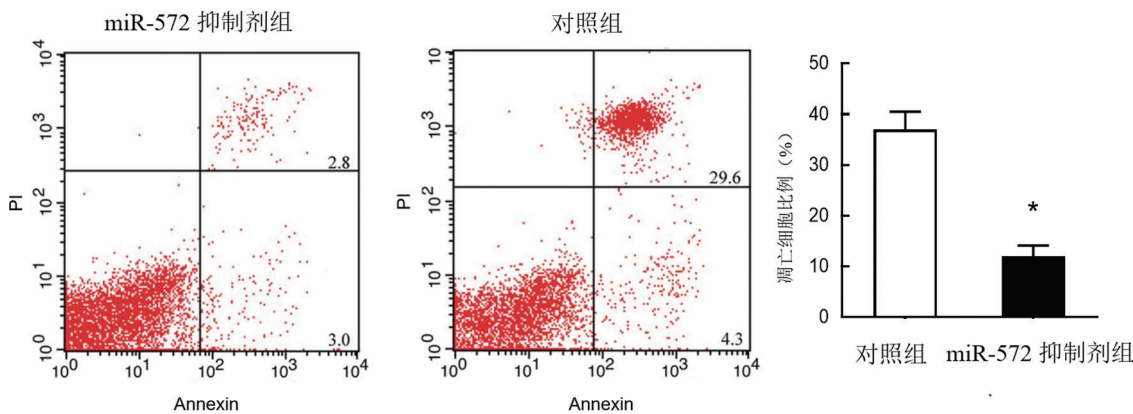


图 2 下调 miR-572 对胃癌细胞凋亡的影响

2.5 下调 miR-572 对 PTEN, AKT2 表达的影响 PCR 检测不同组 miR-572, PTEN 和 AKT2 的表达量, 结果显示, 与对照组相比, miR-572 抑制剂组的 miR-572 (0.51 ± 0.12 vs 1.01 ± 0.09) 和 AKT2 (0.43 ± 0.09 vs 1.01 ± 0.11) 的表达量降低, 而 PTEN 的表达量升高 (3.29 ± 0.14 vs 1.02 ± 0.08), 差异均具有统计学意义 ($t=12.21, 6.87, 23.76$, 均 $P < 0.05$)。

3 讨论

胃癌是世界上最常见和最致命的肿瘤之一 [7]。

全球每年约超过 950 000 个新增病例。近年来, 随着肠镜和外科技术的发展, 早期胃癌的 5 年死亡率显著降低 [8]。然而, 对于晚期胃癌, 5 年死亡率仍为 30% ~ 50% [9]。胃癌给患者及社会带来了沉重的负担, 因此急需从流行病学、病理学、分子机制等方面进行深入探索, 以寻找新的治疗策略。

已经有大量文献报道了 miRNA 在肿瘤的发生、进展、转移中发挥了重要的作用 [10]。miRNA 是高度保守的非编码 RNA 序列, 长度通常为 18 ~ 24

个核苷酸^[11]。miRNA 编码基因首由 RNA 聚合酶转录为 pri-miRNA, 后在细胞核中由 Drosha 和 DGCR8 酶加工后剪切为 pre-miRNA, 最后在细胞质中被加工成为成熟的 miRNA^[12]。成熟的 miRNA 与 Ago 蛋白结合形成 RNA 诱导沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC), 能特异识别靶基因 mRNA 的 5'UTR, ORF 或 3'UTR 区域以抑制其翻译或诱导其降解^[13]。以往的研究已经报道了 miR-572 在多种肿瘤中的异常表达, 如 ZHANG 等^[14]发现 miR-572 在人卵巢癌细胞系和癌组织中表达增加, 其可通过靶向细胞因子信号抑制物 (Suppressor of cytokine signaling, SOCS) 1 和蛋白 p21 促进卵巢癌的发生和进展。ZANG 等^[15]研究发现在前列腺癌中, miR-572 的升高可以促进肿瘤细胞的增殖和侵袭能力, 并可用来预测肿瘤细胞对多西他赛的耐药性。已有文献报道, 在胃癌中 miR-572 高表达, 且靶向负调控含 WW 域的氧化还原酶 (WW Domain-containing Oxidoreductase, WWOX), 从而促进胃癌细胞增殖, 阻滞细胞周期并诱导细胞凋亡^[16]。因此, miR-572 可能是一个促癌分子, 并有望成为胃癌治疗的靶点, 但目前尚缺乏针对 miR-572 促癌机制的研究。本研究结果表明, 相比正常胃上皮细胞, 不同的胃癌细胞株中的 miR-572 表达均升高, 而下调 miR-572 的水平可以抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力, 促进胃癌细胞的凋亡。

为进一步探究 miR-572 促进胃癌发生发展的机制, 本研究检测了 PTEN/AKT2 信号通路的变化。PTEN 是人类癌症中最常发生突变的抑癌基因之一, 在体细胞癌中, 如子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌和胶质母细胞瘤, 已经发现了 PTEN 包括一系列失活突变形式, 包括错义和无义突变、基因组位点的单或双等位基因缺失、启动子甲基化沉默, 或靶向的 microRNA 高表达等^[17]。PTEN 失活通常与 PI3K/Akt 通路的活跃状态相关, PTEN 具有磷酸酶活性, 可以使 PI3K 去磷酸化而负向调控 Akt 通路^[18]。另一方面, AKT 通路是调控细胞存活和增殖的关键, 被发现在多种癌症中发生过度表达或激活, 包括胃癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌^[19]。AKT 家族包括 AKT1, AKT2 和 AKT3 三个成员, 其中 AKT1 和 AKT2 在人类器官中广泛表达, 而 AKT3 主要表达于脑组织中^[20]。此外, AKT2 在多种肿瘤, 包括胃癌组织中异常表达, 且与肿瘤细胞的代谢、增殖、存活、转移、血管生成和耐药性关系更为密切^[21]。本研究的结果表明, 不同胃癌细胞株的 PTEN 表达量下降而 AKT2 表达增高, 说明抑癌分子受到抑制, 而促癌分子激活; 下调 miR-572 后, 抑癌因子 PTEN 的表达量得到恢复, 且胃癌细

胞株的侵袭和迁移能力下降, 凋亡细胞比例减少, 也佐证了 miR-572 为促癌分子。以往的研究数据表明, miR-572 可以与 PTEN mRNA 的 3' UTR 区结合, 从而介导其转录后沉默, 下调细胞内 PTEN 的水平, 这从分子水平解释了下调 miR-572 能够抑制胃癌进展的原因。

综上, 本研究表明下调 miR-572 能够抑制胃癌细胞株的增殖、迁移和侵袭, 促进其发生凋亡, 其作用机制与 PTEN/Akt2 通路有关, 为临床研究提供了细胞层面的证据。但胃癌发生机制复杂, 参与的信号通路众多。因此 miR-572 促进胃癌发生发展的机制需要进一步的探索。

参考文献:

- [1] BLAIR V R, MCLEOD M, CARNEIRO F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines[J]. *The Lancet Oncology*, 2020, 21(8): e386-e397.
- [2] ALI SYEDA Z, LANGDEN S S S, MUNKHZUL C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(5): 1723.
- [3] WANG J K, WANG Zhe, LI Guideng. MicroRNA-125 in immunity and cancer[J]. *Cancer Letters*, 2019, 454: 134-145.
- [4] PAN Xiang, LI Zuwei, ZHAO Liwei, et al. MicroRNA-572 functions as an oncogene and a potential biomarker for renal cell carcinoma prognosis[J]. *Oncology Reports*, 2018, 40(5): 3092-3101.
- [5] CHEN CY, CHEN Jingyu, HE Lina, et al. PTEN: tumor suppressor and metabolic regulator[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, 9: 338.
- [6] ÁLVAREZ-GARCIA V, TAWIL Y, WISE H M, et al. Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2019, 59: 66-79.
- [7] SITARZ R, SKIERUCHA M, MIELKO J A, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment [J]. *Cancer Management and Research*, 2018, 10: 239-248.
- [8] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(11): 4012.
- [9] JOHNSTON F M, BECKMAN M. Updates on management of gastric cancer[J]. *Current Oncology Reports*, 2019, 21(8): 67-75.
- [10] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16(3): 203-221.
- [11] MATSUYAMA H, SUZUKI H I. Systems and synthetic microRNA biology: from biogenesis to disease pathogenesis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 21(1): 132.
- [12] HASHEMI A, GORJI-BAHRI G. MicroRNA: promising roles in cancer therapy[J]. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2020, 21(12): 1186-1203.

- [13] ZHANG Xin, LIU Junling, ZANG Dan, et al. Upregulation of miR-572 transcriptionally suppresses SOCS1 and p21 and contributes to human ovarian cancer progression[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17): 15180-15193.
- [14] ZANG Mingcui, GUO Xun, CHEN Manqiu. The role of microRNA-572 in the proliferation and chemotherapeutic treatment of prostate cancer[J]. *The Journal of International Medical Research*, 2021, 49(5): 3000605211014363.
- [15] 阮庆芬, 杨德祥, 杨理伟, 等. miR-572 对胃癌细胞增殖和凋亡影响及其作用机制研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(3): 82-88.
RUAN Qingfen, YANG Dexiang, YANG Liwei. Effects and mechanism of miR-572 on proliferation and apoptosis of gastric cancer cells[J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2021, 31(3): 82-88.
- [16] PAPA A, PANDOLFI P P. The PTEN-PI3K axis in cancer[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(4): 153.
- [17] YEHA L, KEEL E, ENG C. The clinical spectrum of PTEN mutations[J]. *Annual Review of Medicine*, 2020, 71: 103-116.
- [18] REVATHIDEVI S, MUNIRAJAN A K. Akt in cancer: Mediator and more[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2019, 59: 80-91.
- [19] HONARDOOST M, RAD S. Triangle of AKT2, miRNA, and tumorigenesis in different cancers[J]. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2018, 185(2): 524-540.
- [20] HINZ N, JÜCKER M. Distinct functions of AKT isoforms in breast cancer: a comprehensive review[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2019, 17(1): 154.
- [21] BASU A, LAMBRING C B. Akt isoforms: a family affair in breast cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(14): 3445.

收稿日期: 2021-08-11 修回日期: 2021-12-17

(上接第109页)

- [6] 狄文玉, 康小红, 张景航, 等. 赖氨酸羟化酶 2 在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其对食管鳞状细胞癌细胞迁移和侵袭的影响 [J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(2):102-107.
DI Wenyu, KANG Xiaohong, ZHANG Jinghang, et al. Expression of PLOD2 in esophageal squamous cell carcinoma and its correlation with invasion and metastasis [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2019, 48(2):102-107.
- [7] 李奕萱, 邓敏鑫, 李韵娴, 等. PLOD2 蛋白在喉癌组织中的表达及其与预后的关系 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2019, 26(1):9-12.
LI Yixuan, DENG Minxin, LI Yunxian, et al. PLOD2 expression and its prognosis in laryngeal cancer [J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2019, 26(1):9-12.
- [8] 曹飞, 康小红, 崔艳慧, 等. 赖氨酸羟化酶 2 在骨肉瘤组织中的表达及其对骨肉瘤细胞迁移和侵袭的影响 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(6): 435-440.
CAO Fei, KANG Xiaohong, CUI Yanhui, et al. Upregulation of PLOD2 promotes invasion and metastasis of osteosarcoma cells [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2019, 41(6):435-440.
- [9] ANDREOLI M T, CHAU F Y, SHAPIRO M J, et al. Epidemiological trends in 1 452 cases of retinoblastoma from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry[J]. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 2017, 52(6): 592-598.
- [10] 渠继芳, 李谐, 赵培泉, 等. 新生儿视网膜母细胞瘤筛查手段及化学治疗方法的临床研究 [J]. *肿瘤药学*, 2018, 8(3):354-357.
QU Jifang, LI Xie, ZHAO Peiquan, et al. Clinical screening tests for neonates with retinoblastoma and curative effect study of carboplatin, vincristine and etoposide [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2018, 8(3):354-357.
- [11] EBLE J A, NILAND S. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis[J]. *Clinical & Experimental Metastasis*, 2019, 36(3): 171-198.
- [12] PENG D H, UNGEWISS C, TONG P, et al. ZEB1 induces LOXL2-mediated collagen stabilization and deposition in the extracellular matrix to drive lung cancer invasion and metastasis [J]. *Oncogene*, 2017, 36(14):1925-1938.
- [13] 王安琪, 刘云鹏, 卢文卿, 等. PLOD 家族在肿瘤中的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(24):29-31,39.
WANG Anqi, LIU Yunpeng, LU Wenqing, et al. Research progress on PLOD family in tumor [J]. *China Medical Herald*, 2019, 16(24):29-31,39.
- [14] XU Yangyang, ZHANG Lin, WEI Yuzhen, et al. Procollagen-lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2 promotes hypoxia-induced glioma migration and invasion[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 23401-23413.
- [15] KIYOZUMI Y, IWATSUKI M, KURASHIGE J, et al. PLOD2 as a potential regulator of peritoneal dissemination in gastric cancer [J]. *International Journal of Cancer*, 2018, 143(5):1202-1211.
- [16] LI Linwei, WANG Wenyu, LI Xiaoyan, et al. Association of ECRG4 with PLK1, CDK4, PLOD1 and PLOD2 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *American Journal of Translational Research*, 2017, 9(8): 3741-3748.
- [17] 李丹, 余涛, 曾智, 等. 基于数据挖掘分析 PLOD2 基因在肺腺癌中的表达及临床意义 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(16):1629-1633.
LI Dan, YU Tao, ZENG Zhi, et al. Expression and clinical significance of PLOD2 gene in lung adenocarcinoma: Analysis based on the data-mining of bioinformatic database [J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2019, 39(16):1629-1633.
- [18] WAN Junhui, QIN Junli, CAO Qinyue, et al. Hypoxia-induced PLOD2 regulates invasion and epithelial-mesenchymal transition in endometrial carcinoma cells[J]. *Genes & Genomics*, 2020, 42(3): 317-324.
- [19] NAGARAJA S S, NAGARAJAN D. Radiation-induced pulmonary Epithelial-mesenchymal transition: a review on targeting molecular pathways and mediators[J]. *Current Drug Targets*, 2018, 19(10): 1191-1204.

收稿日期:2021-03-23

修回日期:2021-08-13