IncRNA CBR3-AS1通过调控miR-145-5p影响胃癌 HGC-27细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡

李海利¹ 高培珍^{2*} 郭卫东¹ 张惠洁¹ (¹内蒙古包钢医院, 肿瘤临床医学部, 包头 014010; ²国药北方医院, 麻醉科, 包头 014030)

摘要 为探讨 lncRNA CBR3-AS1 靶向 miR-145-5p对胃癌细胞 HGC-27恶性生物学行为的 影响,该研究先用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 30 例胃癌患者的癌组织及癌旁组织中 CBR3-AS1和 miR-145-5p的表达水平。然后,将CBR3-AS1干扰表达载体质粒、miR-145-5p模拟物、miR-145-5p抑制剂与 CBR3-AS1干扰表达载体质粒转染至胃癌细胞 HGC-27;用四甲基偶氮唑盐比色 法 (MTT)检测细胞活性;流式细胞术检测细胞凋亡流程;Transwell法检测迁移和侵袭的细胞数;双 荧光素酶报告实验检测 CBR3-AS1和 miR-145-5p的靶向关系。实验结果显示,胃癌组织中 CBR3-AS1表达水平高于癌旁组织,而 miR-145-5p表达水平低于癌旁组织 (P<0.05)。过表达 miR-145-5p 或抑制 lncRNA CBR3-AS1表达可降低 HGC-27 细胞活性,减少迁移侵袭细胞数,而提高细胞凋亡 率(P<0.05)。 lncRNA CBR3-AS1 靶向调控 miR-145-5p;下调 miR-145-5p逆转了抑制 lncRNA CBR3-AS1表达对 HGC-27 细胞的作用。因此,抑制 lncRNA CBR3-AS1表达可能通过上调 miR-145-5p抑制 HGC-27 细胞的迁移侵袭、增殖,促进细胞凋亡。

关键词 lncRNA CBR3-AS1; miR-145-5p; 胃癌; 增殖; 迁移侵袭; 凋亡

IncRNA CBR3-AS1 Affects the Proliferation, Migration, Invasion and Apoptosis of Gastric Cancer HGC-27 Cells by Regulating miR-145-5p

LI Haili¹, GAO Peizhen^{2*}, GUO Weidong¹, ZHANG Huijie¹

(¹Department of Oncology Clinical Medicine, Inner Mongolia Baogang Hospital, Baotou 014010, China; ²Department of Anesthesiology, Sinopharm North Hospital, Baotou 014030, China)

Abstract In order to explore the effect of lncRNA CBR3-AS1 targeting miR-145-5p on the malignant biological behavior of gastric cancer HGC-27 cells, RT-qPCR (real-time fluorescent quantitative PCR) was performed to examine the expression levels of CBR3-AS1 and miR-145-5p in cancerous tissues and adjacent tumors of 30 patients with gastric cancer. Then, the CBR3-AS1 interference expression vector plasmid, miR-145-5p mimic, miR-145-5p inhibitor and CBR3-AS1 interference expression vector plasmid were transfected into gastric cancer cell HGC-27; cell viability was detected by MTT (tetramethylazolium salt colorimetry); flow cytometry was used to detect cell apoptosis rate; Transwell method was used to detect the cells number of migration and invasion; dual luciferase report test was used to detect the targeting relationship between CBR3-AS1 and miR-145-5p. Experiment result showed that the expression level of CBR3-AS1 in gastric cancer tissue was higher than that in adjacent tissues, while the expression level of miR-145-5p was lower than that in adjacent tissues (P<0.05). Overexpression of

收稿日期: 2021-05-25 接受日期: 2021-07-08

*通讯作者。Tel: 13789725446, E-mail: 1139348136@qq.com

Received: May 25, 2021 Accepted: July 8, 2021

*Corresponding author. Tel: +86-13789725446, E-mail: 1139348136@qq.com

中国金属学会冶金安全与健康分会健康卫生科研项目(批准号: jkws201625)资助的课题

This work was supported by the Health Research Project of Metallurgical Safety and Health Branch of China Metal Society (Grant No.jkws201625)

miR-145-5p or inhibition of lncRNA CBR3-AS1 expression can reduce the activity of HGC-27 cells, the number of migration and invasion cells, and increase the apoptosis rate (P<0.05). lncRNA CBR3-AS1 targeted and regulated miR-145-5p. Down-regulation of miR-145-5p reversed the effect of inhibiting the expression of lncRNA CBR3-AS1 on HGC-27 cells. Therefore, inhibiting the expression of lncRNA CBR3-AS1 may inhibit the migration, invasion and proliferation of HGC-27 cells, and promote cell apoptosis by up-regulating miR-145-5p.

Keywords IncRNA CBR3-AS1; miR-145-5p; gastric cancer; proliferation; migration and invasion; apoptosis

胃癌是最常见的胃肠道肿瘤,传统的手术和化学 放射疗法难以提高晚期胃癌患者的总体生存率,需要 新的生物标志物和抗癌分子靶标来改善^[1-2]。lncRNA 是胃癌的公认生物标志物和治疗靶标之一[3]。研究报 道, IncRNA CBR3-AS1在骨肉瘤中表达程度较高, 该 细胞的迁移、增殖等过程可通过IncRNA CBR3-AS1 的下调得到有效抑制,进一步促进细胞的凋亡[45]。在 胆管癌中IncRNA CBR3-AS1高表达,与胆管癌的 恶性临床病理特征及患者的不良预后密切相关[6]。 IncRNA CBR3-AS1在胃癌组织中表达上调^[7]。然而 lncRNA CBR3-AS1对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭 和凋亡的影响及机制尚不清楚。研究报道, miRNA 影响胃癌的发生发展过程,miR-145-5p通过直接靶 向KLF5影响胃癌的分化^[8]。胃癌组织中miR-145-5p 低表达, miR-145-5p是胃癌的独立预后指标¹⁹。Circ-DUSP16通过使miR-145-5p海绵化来促进胃癌的发 生和侵袭^[10]。因此,此次实验旨在研究miR-145-5p与 lncRNA CBR3-AS1对胃癌细胞的增殖、凋亡等过程 的影响,以及miR-145-5p与IncRNA CBR3-AS1的关 系。

1 材料与方法

1.1 材料

选取内蒙古包钢医院2017年6月至2020年6月收 治的经病理检测确诊的30例胃癌患者,其中男17例, 女13例,年龄为29~75岁;通过手术切除其癌组织及 癌旁组织,所有患者术前未进行放、化疗,无合并其 他肿瘤史。本研究程序已获得内蒙古包钢医院伦理 委员会批准,患者和家属均知情同意,且签署知情同 意书。

1.2 细胞与主要试剂

人正常胃黏膜细胞GES-1和胃癌细胞HGC-27、 AGS、N87购自美国ATCC; RPMI-1640培养基购 自美国Gibco公司;荧光定量PCR试剂盒、Trizol试 剂购自日本TaKaRa公司; MTT试剂盒、Annexin V- FITC/PI凋亡检测试剂盒购自日本同仁化学研究所; 蛋白提取试剂盒购自上海贝博生物科技有限公司; 基质胶、Transwell小室购自美国Corning公司;双荧 光素酶报告基因检测试剂盒购自美国BioAssay Systems公司。miR-145-5p模拟物和抑制剂、si-CBR3-AS1、pcDNA-CBR3-AS1质粒均购自广州锐博生物 技术有限公司;CyclinD1、MMP-2、MMP-9、Bcl-2、p21、Bax、GAPDH等一抗及山羊抗兔IgG-HRP 均购自上海恒斐生物科技有限公司。

1.3 细胞处理与分组

采用 RPMI-1640培养基对人正常胃黏膜细胞 GES-1和癌细胞HGC-27、AGS、N87进行培养,取对 数生长期HGC-27细胞,将其分为si-CBR3-AS1组(转染 si-CBR3-AS1质粒)、si-NC组(转染si-NC质粒)、miR-145-5p组(转染miR-145-5p模拟物)、miR-NC组(转染 miR-NC质粒)、si-CBR3-AS1+anti-miR-NC组(转染si-CBR3-AS1和 anti-miR-NC质粒)、si-CBR3-AS1和 anti-miR-145-5p组(转染si-CBR3-AS1和 miR-145-5p抑制 剂),并分别转染相应质粒及抑制剂。

1.4 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 CBR3-AS1和miR-145-5p的表达水平

取适量胃癌组织、癌旁组织,研磨充分后加入 Trizol试剂提取总RNA;收集各组细胞,离心后在细 胞沉淀中直接加入Trizol试剂,提取总RNA;用逆转 录试剂盒合成cDNA,按荧光定量PCR试剂盒说明配 制反应体系,然后在荧光定量PCR仪上进行PCR扩 增,其中CBR3-AS1和miR-145-5p分别以GAPDH和 U6为内参,最后相对表达量用2^{-ddCt}法计算。

1.5 MTT法检测细胞活性

si-CBR3-AS1组、si-NC组、miR-145-5p组、miR-NC组、si-CBR3-AS1+anti-miR-145-5p组、si-CBR3-AS1+anti-miR-NC组细胞分别培养24h、48h、72h后,每孔加入MTT溶液20μL,孵育4h,再注入二甲基亚砜150μL,振荡10min,最后通过酶标仪检测490nm波长处的D值。

1.6 流式细胞术检测细胞凋亡

si-CBR3-AS1组、si-NC组、miR-145-5p组、miR-NC组、si-CBR3-AS1+anti-miR-145-5p组、si-CBR3-AS1+anti-miR-NC组细胞培养48h后,离心收集各组细胞,用预冷的PBS漂洗细胞2次,然后加入200μL结合缓冲液重悬,再注入Annexin V-FITC和PI的染液,在阴暗环境下室温孵育10min,上流式细胞仪检测。

1.7 蛋白质印迹法检测蛋白表达

收集si-CBR3-AS1组、si-NC组、miR-145-5p组、 miR-NC组、si-CBR3-AS1+anti-miR-145-5p组、si-CBR3-AS1+anti-miR-NC组培养48 h的细胞,用试剂盒 提取总蛋白,制备电泳凝胶,进行 SDS-PAGE(80 V为 初始电压,进入分离胶后,将电压提高到180 V,持续 电泳到样品前沿抵达分离胶底端),电泳结束后进行 转膜(150 mA, 2 h),将转移后的膜置于封闭液中,室温 轻摇1 h;将膜置于含有一抗(1:800)的杂交袋中,驱赶 气泡,封严杂交袋,置于摇床上4°C轻摇过夜。剪开 杂交袋,将膜漂洗3次,再将膜置于含二抗(1:1 000)的 杂交袋中,室温轻摇2 h,洗膜后置于显色液中反应, 反应结束后用蒸馏水漂洗,晾干后拍照,对其灰度值 以及相对表达水平进行分析。

1.8 Transwell检测细胞侵袭和迁移

取si-CBR3-AS1组、si-NC组、miR-145-5p组、 miR-NC组、si-CBR3-AS1+anti-miR-145-5p组、si-CBR3-AS1+anti-miR-NC组对数生长期细胞,通过未重 新悬浮的血清培养液,取其悬液接种于Transwell上室, 体积为200 µL,下室加入含趋化因子的培养液,置于培 养箱中培养24 h,将培养液移除,通过4%多聚甲醛固 定细胞30 min,然后注入结晶紫染色,最后漂洗干燥并 在显微镜下观察并拍照,计算迁移细胞数目。用基质 胶覆盖Transwell上室,其余操作与迁移实验相同。

1.9 双荧光素酶报告实验检测miR-145-5p和 CBR3-AS1的靶向关系

分别将CBR3-AS1突变型和野生型荧光素酶载体与miR-NC或miR-145-5p转染至HGC-27细胞,按照试剂盒说明书操作检测荧光素酶活性。将pcDNA、pcDNA-CBR3-AS1、si-NC、si-CBR3-AS1转染至HGC-27细胞,用RT-qPCR法检测miR-145-5p的表达水平。

1.10 统计学分析

用SPSS 20.0软件进行统计学分析,符合正态分 布的计量资料用均数±标准差(x±s)表示,两组比较行 t检验,多组间比较采用单因素方差分析。以P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IncRNA CBR3-AS1和miR-145-5p在胃癌组 织中的表达

如图1所示,与癌旁组织、人正常胃黏膜细胞 GES-1相比,胃癌组织、胃癌细胞HGC-27、AGS、 N87中CBR3-AS1具有更高的表达水平,而miR-145-5p的表达水平相对较低(P<0.05)。因CBR3-AS1在 HGC-27细胞中的表达水平显著高于AGS、N87细胞, 故后续实验选择HGC-27细胞。

2.2 抑制IncRNA CBR3-AS1表达对胃癌HGC-27 细胞凋亡和增殖的影响

如图2所示,转染si-NC、si-CBR3-AS1后,si-CBR3-AS1组CBR3-AS1的表达水平低于si-NC组,说明 转染成功;si-CBR3-AS1组细胞活性低于si-NC组,而细 胞调亡率高于si-NC组,CyclinD1、Bcl-2表达水平低于 si-NC组,p21、Bax表达水平高于si-NC组(P<0.05)。

2.3 抑制IncRNA CBR3-AS1表达对HGC-27细胞 迁移侵袭的影响

如图3所示, si-CBR3-AS1组迁移侵袭细胞数少 于 si-NC组, 且MMP-2、MMP-9表达水平低于 si-NC 组(*P*<0.05)。

2.4 IncRNA CBR3-AS1 靶向调控miR-145-5p的表达

StarBase预测表明, miR-145-5p与CBR3-AS1存 在核苷酸序列互补(图4A)。miR-145-5p与WTCBR3-AS1共转染后,荧光素酶活性降低(P<0.05)(图4B)。 pcDNA-CBR3-AS1组miR-145-5p表达水平低于 pcDNA组; si-CBR3-AS1组miR-145-5p表达水平高于 si-NC组(P<0.05)(图4C)。

2.5 过表达miR-145-5p对胃癌HGC-27细胞增 殖、迁移、侵袭和凋亡的影响

如图5所示,转染miR-NC、miR-145-5p后,miR-145-5p组miR-145-5p表达水平高于miR-NC组,说明转染成功;miR-145-5p组细胞活性低于miR-NC组,迁移侵袭细 胞数少于miR-NC组,细胞凋亡率比miR-NC组高,Cyclin D1、MMP-2、MMP-9、Bcl-2表达水平比miR-NC组低, 而p21、Bax表达水平比miR-NC组高(P<0.05)。

2.6 miR-145-5p表达下调逆转了抑制 lncRNA CBR3-AS1表达对胃癌 HGC-27细胞增殖、迁移侵 袭和凋亡的影响

如图6所示, si-CBR3-AS1+anti-miR-145-5p组细胞



A: CBR3-AS1和miR-145-5p在胃癌组织中的表达, *n*=30; B: CBR3-AS1和miR-145-5p在胃癌细胞中的表达, *n*=9。**P*<0.05, 与癌旁组织相比; **P*<0.05, 与GES-1细胞相比。

A: expression of CBR3-AS1 and miR-145-5p in gastric cancer tissues, n=30; B: expression of CBR3-AS1 and miR-145-5p in gastric cancer cells, n=9. *P<0.05 compared with adjacent tissues; P<0.05 compared with GES-1 cells.







A: CBR3-AS1表达水平; B: 细胞D值; C: 细胞凋亡率; D: 增殖和凋亡相关蛋白表达。n=3; *P<0.05, 与si-NC组比较。

A: CBR3-AS1 expression level; B: cell D value; C: cell apoptosis rate; D: proliferation and apoptosis-related protein expression. n=3; *P<0.05 compared with si-NC group.

图2 抑制IncRNA CBR3-AS1表达对胃癌HGC-27细胞凋亡和增殖的影响

Fig.2 The effects of inhibiting the expression of lncRNA CBR3-AS1 on the apoptosis and proliferation of gastric cancer HGC-27 cell



A:细胞的迁移侵袭; B:迁移侵袭相关蛋白表达。n=3; *P<0.05, 与si-NC组比较。

A: cell migration and invasion; B: migration and invasion related protein expression. n=3; *P<0.05 compared with si-NC group.

图3 抑制IncRNA CBR3-AS1表达对胃癌HGC-27细胞迁移侵袭的影响

Fig.3 The effect of inhibiting the expression of lncRNA CBR3-AS1 on the migration and invasion of gastric cancer HGC-27 cell



A: CBR3-AS1与miR-145-5p互补的核苷酸序列,标红处为突变位点; B: 双荧光素酶报告实验; C: lncRNA CBR3-AS1调控miR-145-5p表达。n=3; *P<0.05, 与miR-NC组比较; *P<0.05, 与pcDNA组比较; &P<0.05, 与si-NC组比较。

A: the complementary nucleotide sequences of CBR3-AS1 and miR-145-5p, the place marked in red is the mutation site; B: dual luciferase reporter experiment; C: lncRNA CBR3-AS1 regulates the expression of miR-145-5p. n=3; *P<0.05 compared with miR-NC group; ${}^{\#}P<0.05$ compared with pcDNA group; ${}^{\&}P<0.05$ compared with si-NC group.

图4 IncRNA CBR3-AS1靶向调控miR-145-5p的表达 Fig.4 IncRNA CBR3-AS1 targets and regulates the expression of miR-145-5p



A: miR-145-5p表达水平; B: D值; C: 细胞的迁移侵袭; D: 细胞凋亡率; E: 增殖、迁移侵袭和凋亡相关蛋白表达。*n*=3; **P*<0.05, 与miR-NC组比较。 A: miR-145-5p expression level; B: D value; C: cell migration and invasion; D: cell apoptosis rate; E: proliferation, migration, invasion and apoptosisrelated protein expression. *n*=3; **P*<0.05 compared with miR-NC group.

> 图5 过表达miR-145-5p对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移侵袭和凋亡的影响 Fig.5 The effects of overexpression of miR-145-5p on the proliferation, migration, invasion and apoptosis of gastric cancer HGC-27 cell

(B)

1.5

1.0 D_{490} 0.5

0

(A)

Relative miR-145-5p expression 0 0 0 0

sir OBR3-ASI

(C)

siceed Sheetingenters





A: miR-145-5p表达水平; B: D值; C: 细胞的迁移侵袭; D: 细胞凋亡率; E: 增殖、迁移侵袭和凋亡相关蛋白表达。n=3; *P<0.05, 与si-CBR3-AS1+anti-miR-NC组相比。

A: miR-145-5p expression level; B: D value; C: cell migration and invasion; D: cell apoptosis rate; E: proliferation, migration, invasion and apoptosisrelated protein expression. n=3; *P<0.05 compared with si-CBR3-AS1+anti-miR-NC group.

图6 下调miR-145-5p表达逆转了抑制lncRNA CBR3-AS1表达对胃癌HGC-27细胞增殖、迁移侵袭和凋亡的影响

Fig.6 Down-regulating the expression of miR-145-5p reverses the effects of inhibiting the expression of lncRNA CBR3-AS1 on the proliferation, migration, invasion and apoptosis of gastric cancer HGC-27 cell

活性高于si-CBR3-AS1+anti-miR-NC组,迁移侵袭细胞 数多于si-CBR3-AS1+anti-miR-NC组,而细胞凋亡率低 于si-CBR3-AS1+anti-miR-NC组,Cyclin D1、MMP-2、 MMP-9、Bcl-2表达水平高于si-CBR3-AS1+anti-miR-NC组,p21、Bax表达水平低于si-CBR3-AS1+anti-miR-NC组(P<0.05)。

3 讨论

近年来,随着对胃癌各种相关分子信号转导通路的认识,在分子水平抑制肿瘤生长的治疗方式受到人们关注,各种靶向药物为晚期胃癌的治疗提供了良好的前景^[11-12]。研究报道,CBR3-AS1在乳腺癌组织和细胞系中过表达,参与乳腺癌细胞增殖、集落形成、凋亡和肿瘤生长的调控,并预测乳腺癌患者的预后^[13]。CBR3-AS1在非小细胞肺癌组织和细胞系中显著上调表达,敲除CBR3-AS1显著抑制体外非小细胞肺癌细胞的细胞增殖、迁移和侵袭^[14]。本实验结果显示,胃癌组织中CBR3-AS1表达水平升高,与前人研究结果一致。本实验进一步抑制CBR3-AS1表达后,胃癌细胞HGC-27的活性降低,迁移和侵袭细胞数减少,而细胞凋亡率升高。这表明抑制CBR3-AS1表达可延缓胃癌细胞迁移、侵袭以及增殖,并对细胞凋亡起到一定的促进作用。

研究表明, miR-145-5p通过靶向N-钙黏蛋白和 ZEB2抑制胃癌细胞的侵袭和迁移^[15]。miR-145-5p 的过表达抑制结肠癌细胞的增殖、迁移,并进一步 促进细胞凋亡^[16]。本研究表明, miR-145-5p在胃癌 组织中表达水平相对较低; 过表达miR-145-5p具有 促进细胞凋亡, 抑制胃癌细胞迁移、侵袭、增殖的 作用。此外, 研究报道 circ_0008934通过靶向miR-145-5p来增强 E2F3表达, 从而促进骨肉瘤细胞的 增殖和迁移^[17]。circTTBK2通过调节miR-145-5p/ CPEB4轴促进神经胶质瘤的发展^[18]。这说明肿瘤 进展受到 circRNA调控miR-145-5p的影响。本实验 结果表明, lncRNA CBR3-AS1靶向调控miR-145-5p; 且下调miR-145-5p表达逆转了抑制 lncRNA CBR3-AS1表达对胃癌 HGC-27细胞增殖、迁移、侵袭和 凋亡的影响。

综上所述,在胃癌组织中lncRNA CBR3-AS1高 表达,抑制lncRNA CBR3-AS1可延缓胃癌细胞的增 殖、迁移、侵袭,并促进细胞凋亡,其机制可能与 miR-145-5p表达的调控存在一定的关系。

参考文献 (References)

- YE D M, XU G, MA W, et al. Significant function and research progress of biomarkers in gastric cancer [J]. Oncol Lett, 2020, 19(1): 17-29.
- [2] 郑锐滨, 李勇. 胃癌的靶向治疗[J]. 实用药物与临床(ZHEN R B, LI Y. Molecular targeted therapy for gastric cancer [J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies), 2019, 22(2): 113-8.
- [3] GHAFOURI-FARD S, TAHERI M. Long non-coding RNA signature in gastric cancer [J]. Exp Mol Pathol, 2019, 113: 104365.
- [4] ZHANG Y, MENG W, CUI H. LncRNA CBR3-AS1 predicts unfavorable prognosis and promotes tumorigenesis in osteosarcoma [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 169-74.
- [5] 黄杰,胡华,蒋林.长链非编码RNA CBR3-AS1在骨肉瘤中的 表达及意义 [J].南京医科大学学报(自然科学版)(HUANG J, HU H, JIANG L. The expression and significance of long noncoding RNA CBR3-AS1 in osteosarcoma [J]. Journal of Nanjing Medical University, Natural Science Edition), 2020, 40(1): 56-61.
- [6] 吕波,朱新锋,蔡常春,等.长链非编码RNA CBR3-AS1在胆管 癌中的表达及其临床意义[J].中国普通外科杂志(LÜ B, ZHU X F, CAI C C, et al. Expression of long non-coding RNA CBR3-AS1 in cholangiocarcinoma and its clinical significance [J]. Chinese Journal of General Surgery), 2020, 28(8): 960-6.
- [7] GAO J, CAO R, MU H. Long non-coding RNA UCA1 may be a novel diagnostic and predictive biomarker in plasma for early gastric cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 12936-42.
- [8] ZHOU T, CHEN S, MAO X. miR-145-5p affects the differentiation of gastric cancer by targeting KLF5 directly [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 7634-44.
- [9] ZHANG Y, WEN X, HU X L, et al. Downregulation of miR-145-5p correlates with poor prognosis in gastric cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(14): 3026-30.
- [10] ZHANG Z, WANG C, ZHANG Y, et al. CircDUSP16 promotes the tumorigenesis and invasion of gastric cancer by sponging miR-145-5p [J]. Gastric Cancer, 2020, 23(3): 437-48.
- [11] 杨帅, 刘相良, 李理, 等. 胃癌分子靶向治疗的研究进展[J]. 现 代肿瘤医学(YANG S, LIU X L, LI L, et al. The newest research progress of gastric cancer molecular targeted therapy [J]. Journal of Modern Oncology), 2018, 26(5): 784-9.
- [12] 刘瑾,高源,徐农. 胃癌靶向治疗的现状和研究进展[J]. 肿 瘤学杂志(LIU J, GAO Y, XU N. Targeted therapy in gastric cancer:current status and prospect [J]. Journal of Chinese Oncology), 2018, 24(12): 1147-52.
- [13] XU L, ZHU H, GAO F, et al. Upregulation of the long non-coding RNA CBR3-AS1 predicts tumor prognosis and contributes to breast cancer progression [J]. Gene X, 2019, 2: 100014.
- [14] GUAN Y, YANG J, LIU X, et al. Long noncoding RNA CBR3 antisense RNA 1 promotes the aggressive phenotypes of nonsmallcell lung cancer by sponging microRNA5093p and competitively upregulating HDAC9 expression [J]. Oncol Rep, 2020, 44(4): 1403-14.
- [15] JIANG S B, HE X J, XIA Y J, et al. MicroRNA-145-5p inhibits gastric cancer invasiveness through targeting N-cadherin and ZEB2 to suppress epithelial-mesenchymal transition [J]. Onco Targets Ther, 2016, doi: 10.2147/OTT.S101853.
- [16] NIU Y, ZHANG J, TONG Y, et al. miR-145-5p restrained cell

growth, invasion, migration and tumorigenesis via modulating RHBDD1 in colorectal cancer via the EGFR-associated signaling pathway [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2019, doi: 10.1016/ j.biocel.2019.105641.

[17] LI S, ZENG M, YANG L, et al. Hsa_circ_0008934 promotes the proliferation and migration of osteosarcoma cells by targeting miR-145-5p to enhance E2F3 expression [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2020, doi: 10.1016/j.biocel.2020.105826.

[18] LIU Y, LI R, WANG X, et al. CircTTBK2 contributes to the progression of glioma through regulating miR-145-5p/CPEB4 axis [J]. Cancer Manag Res, 2020, doi: 10.2147/CMAR. S263586.