

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.09.003

文章编号: 1005-8982(2020)09-0013-07

长链非编码 RNA HSA LNT0000015 对结直肠癌 细胞生物学行为的影响

张正卫¹, 杨一君²

(南京医科大学附属淮安第一医院 1. 病理科, 2. 妇产科, 江苏 淮安 223001)

摘要: **目的** 探讨长链非编码 RNA (lncRNA) HSA LNT0000015 对结直肠癌细胞生物学行为的影响及其作用机制。**方法** 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测 80 例结直肠癌组织及配对的 15 例癌旁组织, 同时检测人结直肠癌细胞 (Lovo、SW480、HT-29、HCT116) 和正常人肠黏膜上皮细胞 HIEC 中 lncRNA HSA LNT0000015 的表达水平; 将 HCT116 细胞分为空白组、对照组及实验组, 分别不感染慢病毒、只感染空载质粒及感染 sh-HSA LNT0000015-慢病毒, 采用 MTT 法检测细胞增殖能力, Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭能力, 免疫印迹法检测转录因子 Slug、上皮钙黏素 (E-Cadherin) 及波形蛋白 (Vimentin) 的表达。**结果** 结直肠癌组织 lncRNA HSA LNT0000015 表达水平高于癌旁组织 ($P < 0.05$)。结直肠癌细胞中 lncRNA HSA LNT0000015 的表达水平均高于正常人肠黏膜上皮细胞 ($P < 0.05$)。细胞培养 12、24、48 及 72 h 后, 实验组光密度值 (490 nm) 低于空白组和对照组 (均 $P < 0.05$)。敲减 lncRNA HSA LNT0000015 后, HCT116 迁移及侵袭能力下降 (均 $P < 0.05$), E-cadherin 表达水平上升 ($P < 0.05$), 转录因子 Slug 和 Vimentin 表达水平下降 (均 $P < 0.05$)。**结论** lncRNA HSA LNT0000015 可能通过上皮间质转化过程促进结直肠癌细胞迁移及侵袭。

关键词: 结直肠肿瘤; 增殖; 迁移; 侵袭

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

Effect of lncRNA HSA LNT0000015 on the biological behavior of colorectal cancer cells

Zheng-wei Zhang¹, Yi-jun Yang²

(1. Department of Pathology, 2. Department of Gynecology, The Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian, Jiangsu 223001, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of lncRNA HSA LNT0000015 on the biological behavior of colorectal cancer cells. **Methods** Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression level of lncRNA HSA LNT0000015 in 80 samples of colorectal cancer tissue and 15 adjacent tissues. And in colorectal cancer cell lines Lovo, SW480, HT-29, HCT116, and normal human mammary epithelium cell line HIEC. The HCT116 cells were divided into negative control (NC) group, negative shRNA-Lenti (vector group) or Lenti-sh-HSA LNT0000015 (sh-HSA LNT0000015 group). The cell proliferation ability was determined by MTT assay experiment; migration and invasion ability were measured by transwell assay; the transcription factor Slug, epithelial marker E-cadherin and interstitial marker vimentin were detected by western blotting. **Results** The expression of HSA LNT0000015 in the colorectal cancer tissues was significantly higher than that in the adjacent tissues ($P < 0.05$). The relative expression levels of lncRNA HSA LNT0000015 in colorectal cancer cell lines were significantly higher than that in normal human mammary epithelium cell line ($P < 0.05$). MTT assay experiment demonstrated that the proliferation ability of sh-HSA LNT0000015 group was lower than NC group and sh-vector group 12, 24, 48 and 72 h after cell

收稿日期: 2019-10-10

[通信作者] 杨一君, E-mail: yyjfk@163.com

culture ($P < 0.05$). After HSA LNT0000015 was knocked down, transwell assay showed that the migration and invasion ability of sh-HSA LNT0000015 group was lower than NC group and sh-vector group ($P < 0.05$) the epithelial marker E-cadherin in HCT116 was increased significantly ($P < 0.05$), but the transcription factor Slug and interstitial marker vimentin decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** lncRNA HSA LNT0000015 may promote invasion and migration of colorectal cancer cells through epithelial-mesenchymal transition (EMT) process.

Keywords: colorectal neoplasms; proliferation; migration; invasion

结直肠癌是目前世界上常见的恶性肿瘤之一, 每年约有 120 万新发病例, 同时约有 60 万患者死于该病^[1]。及时诊断和治疗虽然降低了结直肠癌患者的病死率, 但是患者的 5 年生存率仍然停留在 60% ~ 70%^[2], 一大部分结直肠癌患者被确诊时已经处于进展期, 局部侵袭和远处转移是结直肠癌患者死亡的重要原因, 因此预防和缓解结直肠癌的进展和转移对改善患者的预后意义重大。

长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNA) 属于长度 >200 个核苷酸的非编码 RNA, 越来越多的研究报道 lncRNAs 与细胞凋亡、增殖、迁移、侵袭等密切相关, 在肿瘤发生、发展中的作用也愈发受到关注^[3-5], lncRNA 在多种类型肿瘤中异常表达, 通过多种途径影响肿瘤进展和转移^[6-8]。lncRNA HSA LNT0000015 是一个编码 289 个核苷酸的 lncRNA, 本研究通过检测 lncRNA HSA LNT0000015 在结直肠癌组织和人结直肠癌细胞中的表达, 分析其对结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 探讨 lncRNA HSA LNT0000015 与结直肠癌进展、转移及预后的关系。

1 材料与方法

1.1 实验材料

DMEM 培养基和胎牛血清 (FBS) 购自美国 Gibco 公司, 人结直肠癌细胞 Lovo、SW480、HT-29、HCT 116 和正常人肠黏膜上皮细胞 HIEC 购自上海中国科学院细胞库, 敲减 lncRNA HSA LNT0000015 的质粒和空载质粒购自上海吉凯生物有限公司, Lipofectamine 2000 脂质体、MTT 试剂盒和实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 试剂盒和引物购自上海生工生物工程股份有限公司, Transwell 小室和 Matrigel 基质购自美国 Corning 公司, 抗转录因子 Slug、上皮钙黏素 (E-cadherin)、波形蛋白 (Vimentin) 及 GAPDH 抗体购自美国 CST 公司, 生存期结肠癌 cDNA-HCoLA095Su02 芯片购自上海芯超生物有限公司, 手术标本取自南京医科大学附属淮安第一医院结直肠癌患者, 包括癌组织 80 例, 癌旁组织 15 例。手术时间 2006

年 2 月—2010 年 2 月, 随访时间截至 2015 年 9 月。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养和转染 人结直肠癌细胞 Lovo、SW480、HT-29、HCT116 和正常人肠黏膜上皮细胞 HIEC 培养于含 5% FBS 的 DMEM 培养基, 置于 5% 二氧化碳、37℃ 培养箱中培养, 由于结直肠癌细胞系 HCT116 中 lncRNA HSA LNT0000015 表达最高, 选取对数生长期的 HCT116 细胞进行转染, 参照转染说明书进行操作, 将 HCT116 细胞以 2×10^5 个/孔接种于 6 孔板, 当融合度达 50% ~ 60% 时, 分别将空白对照、阴性对照质粒、siRNA 转染 HCT116 细胞设为空白组、对照组及实验组, 继续培养 12 h 后更换培养基。

1.2.2 qRT-PCR 检测 lncRNA HSA LNT0000015 水平 使用 Trizol 试剂提取细胞 RNA, 将 RNA 逆转录为 cDNA 后进行检测, 以 GAPDH 为内参, 检测 lncRNA HSA LNT0000015 相对表达水平, lncRNA HSA LNT0000015 表达量取中位数, 高于中位数定义为 lncRNA HSA LNT0000015 高表达, 低于中位数定义为 lncRNA HSA LNT0000015 低表达。qRT-PCR 反应体系为: cDNA 模板 2 μ l, 正、反向引物各 1 μ l, 10 \times 混合试剂 2 μ l, 双蒸水 15 μ l, 反应条件为 94℃ 预变性 3 min, 94℃ 变性 30 s, 55℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 30 s, 共 30 个循环。见表 1。

1.2.3 MTT 法检测细胞增殖能力 取转染后状态良好的空白组、对照组及实验组 HCT116 细胞, 消化收集细胞后将密度调整为 0.5×10^4 个/ml, 以 3×10^3 个/孔接种于 96 孔板。使用 MTT 试剂盒检测细胞的增殖能力, 每孔加入 MTT 溶液 10 μ l, 继续培养 4 h, 酶标仪检测 490 nm 波长处的光密度 (OD) 值, 检测第 0、12、24、36 及 72 小时的细胞增殖能力。实验重复 5 次。

1.2.4 Transwell 迁移/侵袭实验检测细胞迁移/侵袭能力 取转染后状态良好的空白组、对照组及实验组 HCT116 细胞, 消化收集细胞, 使用无血清培养基调整细胞密度为 2×10^4 个/ml, 以 0.4×10^3 个/孔加入 Transwell 小室, 在下室中加入 10% FBS 的 500 μ l 培养基, 继续培养 12 h 后, 使用甲醇固定, 0.2% 结晶紫

表 1 qRT-PCR 引物及 siRNA 寡核苷酸序列

引物	引物序列	长度 /bp
GAPDH	正向: 5'-TCCACAGTCAGCCGCTTCTTGT-3'	24
	反向: 5'-ACCAAATCTGTTGATTCCGACCTT-3'	
HSA LNT0000015	正向: 5'-GTGCTGAACGAGGGTAGCTG-3'	20
	反向: 5'-AGATGGTGTGTGCACAGGAT-3'	
siRNAs 寡核苷酸		
si_HSA LNT0000015-1 (si-1)	5'-CTTCAGGTACAGGTAGGTCT-3'	20
si_HSA LNT0000015-2 (si-2)	5'-CTACTTCATCCAGTCTTCC-3'	19
si_HSA LNT0000015-3 (si-3)	5'-AGGTACAGGTGTTCTCAAGTG-3'	21

染色,倒置显微镜下观察,取 4 个视野 (100 倍) 计数,实验重复 4 次。侵袭实验:在迁移实验的基础上在上室铺 Matrigel 基质,其余操作同迁移实验。

1.2.5 免疫印迹法检测细胞迁移相关蛋白表达水平
取转染后状态良好的空白组、对照组及实验组 HCT116 细胞,提取蛋白后进行聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE),一抗孵育过夜,二抗孵育 1 h 后显影。GAPDH 为内参,检测 E-cadherin、Slug 和 Vimentin 蛋白。实验重复 4 次。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。比较采用成组 t 检验、单因素方差分析或重复测量设计的方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例表示,比较用 χ^2 检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线,组间比较采用 Log-rank χ^2 检验;多因素分析采用 Cox 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌组织和癌旁组织中 lncRNA HSA LNT0000015 的表达及与临床病理特征的关系

lncRNA HSA LNT0000015 在结直肠癌组织中相对

表达量 (6.890 ± 0.180) 与癌旁组织 (2.127 ± 0.242) 比较,差异有统计学意义 ($t = 11.062, P = 0.000$);结直肠癌组织中 lncRNA HSA LNT0000015 高、低表达的淋巴结转移和临床分期比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表达越高,肿瘤越趋于淋巴结转移,临床分期越高;而年龄、性别及 T 分期比较,差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.2 肿瘤组织中 lncRNA HSA LNT0000015 的表达与结直肠癌患者预后的关系

结直肠癌患者术后随访 5 ~ 9 年,死亡 43 例,生存分析结果显示,在 I、II 期 (42 例)、III、IV 期 (38 例) 和 I ~ IV 期 (80 例) 的结直肠癌患者中,lncRNA HSA LNT0000015 高表达患者的总体生存率均低于 lncRNA HSA LNT0000015 低表达患者 ($\chi^2 = 60.241, 14.820$ 和 65.232 , 均 $P = 0.000$)。多因素 Cox 回归分析结果表明,结直肠癌组织中 lncRNA HSA LNT0000015 高表达是结直肠癌患者预后不良的危险因素 [$OR = 16.289$ (95% CI: 6.950, 38.179), $P = 0.000$]。见图 1 和表 3、4。

2.3 空白组、对照组及实验组细胞增殖能力比较

结直肠癌细胞 Lovo、SW480、HT-29、HCT116 中 lncRNA HSA LNT0000015 表达高于正常人肠黏膜上

表 2 结直肠癌组织中 lncRNA HSA LNT0000015 表达与临床病理特征的关系 例

因素	男 / 女 / 例	年龄		T 分期		淋巴结转移		临床分期	
		>60 岁	≤ 60 岁	T ₁ 、T ₂	T ₃ 、T ₄	N ₀	N ₁ ~ N ₃	I、II 期	III、IV 期
lncRNA HSA LNT0000015 低表达	24/16	22	18	5	35	32	8	31	9
lncRNA HSA LNT0000015 高表达	23/17	28	12	1	39	12	28	11	29
χ^2 值	0.052	1.920		2.883		20.202		22.175	
P 值	0.820	0.166		0.090		0.000		0.000	

皮细胞 HIEC ($F = 153.942, P = 0.000$), 选择 HCT116 细胞作为实验细胞敲减 lncRNA HSALNT0000015 的表达 (见图 2A)。由于 si-1 敲减效率最高 ($F = 40.760, P = 0.000$), 因此选择 si-1 作为实验组细胞 (见图 2B)。第 0、12、24、48 和 72 小时, 空白组 HCT116 细胞的 OD 值分别为 (0.221 ± 0.011) 、 (0.423 ± 0.032) 、 (0.615 ± 0.041) 、 (1.021 ± 0.092) 和 (1.434 ± 0.124) , 对照组 HCT116 细胞的 OD 值分别为 (0.223 ± 0.022) 、 (0.434 ± 0.042) 、 (0.652 ± 0.033) 、 (0.963 ± 0.122) 、

(1.432 ± 0.114) , 实验组 HCT116 细胞的 OD 值分别为 (0.201 ± 0.032) 、 (0.184 ± 0.022) 、 (0.291 ± 0.062) 、 (0.383 ± 0.032) 、 (0.501 ± 0.042) 。3 组不同时间点 OD 值比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ① 不同时间点 OD 值有差异 ($F = 589.198, P = 0.001$); ② 组间 OD 值比较有差异 ($F = 790.000, P = 0.001$), 实验组低于空白组和对照组; ③ 3 组 OD 值变化趋势有差异 ($F = 168.913, P = 0.000$)。见图 2C。

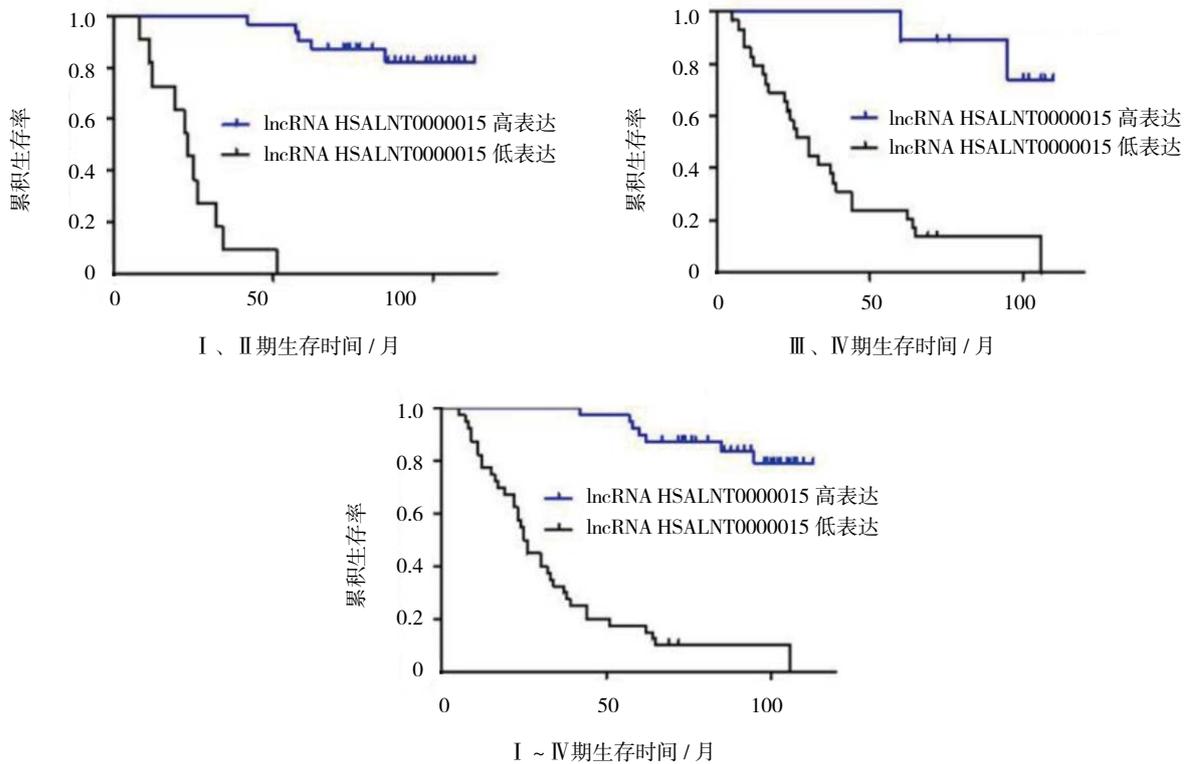


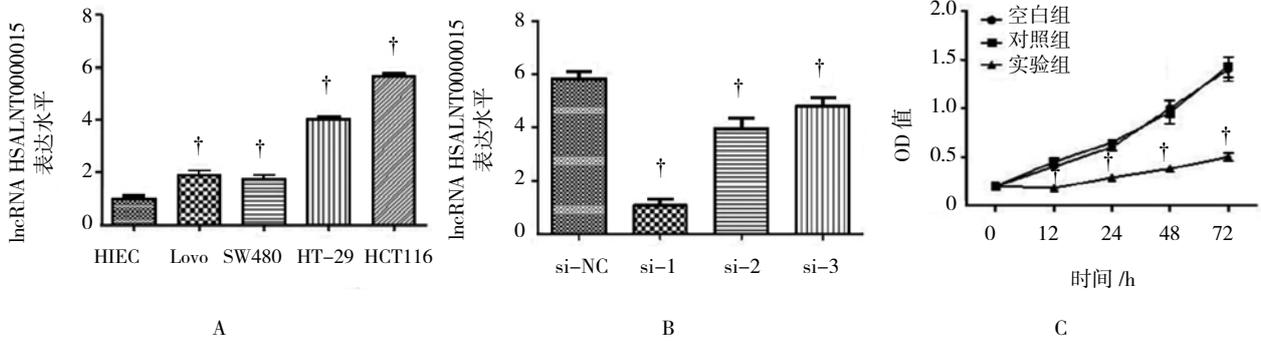
图 1 lncRNA HSALNT0000015 不同表达水平结直肠癌患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 结直肠癌患者预后因素的单因素分析参数

因素	b	S_0	Wald χ^2	P 值	\hat{RR}	95% CI	
						下限	上限
年龄	0.055	0.337	0.027	0.870	1.057	0.546	2.046
性别	-0.323	0.379	0.726	0.394	0.724	0.344	1.522
肿瘤大小	-0.335	1.098	0.093	0.760	0.715	0.083	6.148
淋巴结转移	-0.574	0.370	2.406	0.121	0.563	0.273	1.163
TNM 分期	-0.361	0.321	0.631	0.498	0.768	0.334	1.564
lncRNA HSALNT0000015 高表达	3.239	0.558	33.631	0.000	25.498	8.534	76.183

表 4 结直肠癌患者预后因素的多因素分析参数

因素	<i>b</i>	<i>S_e</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{RR}	95%CI	
						下限	上限
lncRNA HSALNT0000015 高表达	2.790	0.435	41.226	0.000	16.289	6.950	38.179



A: lncRNA HSALNT0000015 在 Lovo、SW480、HT-29、HCT116 和 HIEC 中的相对表达量; † 与 HIEC 比较, $P < 0.05$; B: HCT116 细胞转染 si-HSALNT0000015 (si-1、si-2 和 si-3) 后效率比较; † 与 si-NC 比较, $P < 0.05$; C: 敲减 HSALNT0000015 后 HCT116 细胞增殖能力比较; † 与空白组和对照组比较, $P < 0.05$ 。

图 2 敲减 HSALNT0000015 后抑制 HCT116 细胞的增殖能力

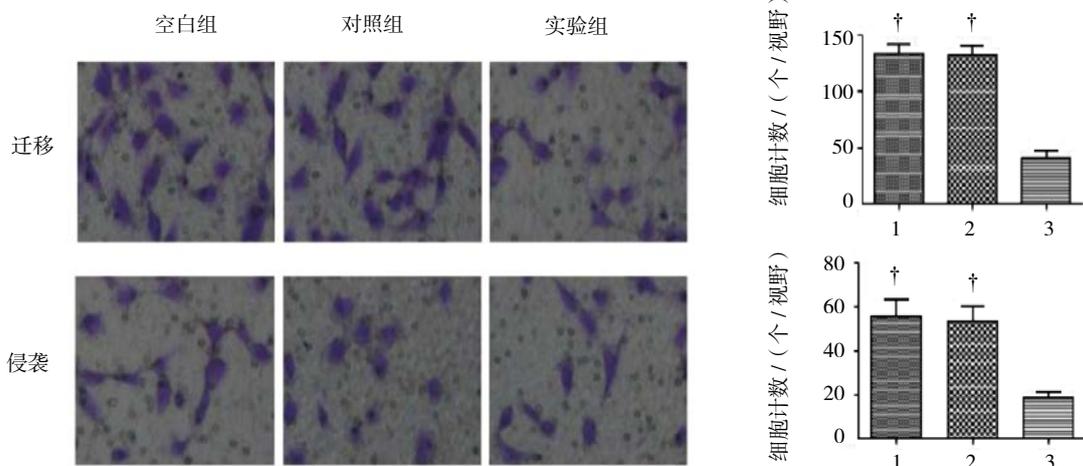
2.4 空白组、对照组及实验组细胞迁移和侵袭能力比较

迁移实验中, HCT116 细胞穿膜细胞数, 实验组为 (40.442 ± 7.481) 个 / 视野、空白组为 (133.812 ± 7.473) 个 / 视野、对照组为 (132.442 ± 8.623) 个 / 视野, 3 组比较, 差异有统计学意义 ($F = 737.991, P = 0.000$)。侵袭实验中, HCT116 细胞穿膜细胞数, 实验组为 (18.562 ± 2.941) 个 / 视野、空白组为 (55.942 ± 7.683) 个 / 视野和对照组为 (54.313 ± 7.684) 个 / 视野,

3 组比较, 差异有统计学意义 ($F = 191.223, P = 0.000$)。见图 3。

2.5 空白组、对照组及实验组细胞转移相关蛋白比较

3 组 E-cadherin、Slug 和 Vimentin 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。实验组 HCT116 细胞 E-cadherin 蛋白相对表达量高于空白组和对照组 ($P < 0.05$), 而 Slug 和 Vimentin 蛋白相对表达量低于空白组和对照组 ($P < 0.05$)。见表 5 和图 4。

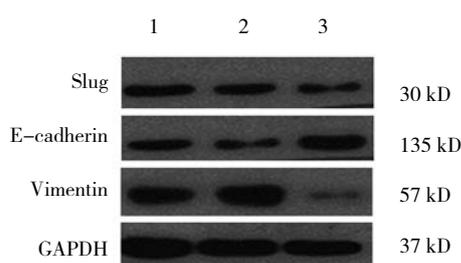


1: 空白组; 2: 对照组; 3: 实验组。† 与实验组比较, $P < 0.05$ 。

图 3 敲减 HSALNT0000015 后抑制 HCT116 细胞迁移和侵袭能力 (× 100)

表 5 3 组 Slug、E-cadherin 和 Vimentin 蛋白
相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Slug	E-cadherin	Vimentin
空白组	0.693 ± 0.035	0.550 ± 0.030	0.997 ± 0.180
对照组	0.600 ± 0.062	0.427 ± 0.031	0.897 ± 0.045
实验组	0.267 ± 0.055	1.377 ± 0.172	0.260 ± 0.046
F 值	55.445	76.812	39.514
P 值	0.000	0.000	0.000



1: 空白组; 2: 对照组; 3: 实验组。

图 4 在 HCT116 细胞中敲减 lncRNA HSA LNT0000015
后对相关蛋白的影响

3 讨论

lncRNA 可以作为 miRNA 海绵结合并调控 miRNA 的功能,除此之外, lncRNA 也可以与蛋白质相互作用增强或削弱其功能^[4], lncRNA 在肿瘤早期诊断和治疗方面的潜力越来越受到关注^[9-11], lncRNA 可能在肿瘤的发生、发展过程中起到重要作用。许多 lncRNA 如 LINC01354、CPS1-IT1、RP11 在结直肠癌组织中异常高表达或低表达,发挥促癌作用或抑癌作用^[6, 12-13]。HSA LNT0000015 是一种新发现的尚不清楚功能的 lncRNA。

本研究结果表明, lncRNA HSA LNT0000015 在结直肠癌组织和结直肠癌细胞中的表达水平高于癌旁组织和正常人肠上皮细胞,且随着 TNM 分期越高相对表达更高;此外, lncRNA HSA LNT0000015 在有淋巴结转移结直肠癌组织中较无淋巴结转移结直肠癌组织中相对表达更高。敲减结直肠癌 HCT116 细胞中 lncRNA HSA LNT0000015 的表达水平后,细胞增殖、迁移和侵袭能力均被抑制,以上结果提示 lncRNA HSA LNT0000015 可能参与调控结直肠癌的进展和转移。

上皮间质转化过程将上皮细胞重新编程使其具有间充质表型,是增强肿瘤细胞侵袭和转移的关键步骤^[14]。已有许多研究报道 lncRNA 通过上皮间质

转化过程促进结直肠癌迁移和侵袭^[15-17],上皮间质转化过程由一系列转录因子介导,如 Slug、Snail、Twist 和 Zed1/2 等,转录因子可以抑制 E-cadherin 并诱导间充质标志物如 N 型钙黏蛋白、Vimentin 和纤连蛋白的表达^[18-20]。本研究敲减结直肠癌细胞 HCT116 细胞中 lncRNA HSA LNT0000015 的表达后,转化因子 Slug 和 Vimentin 表达下调,E-cadherin 表达上升,表明 lncRNA HSA LNT0000015 可能是通过上皮间质转化过程促进结直肠癌细胞的迁移和侵袭。

生存分析发现, lncRNA HSA LNT0000015 与结直肠癌患者的不良预后呈正相关,Cox 回归分析结果显示,肿瘤组织中 lncRNA HSA LNT0000015 的异常高表达是结直肠癌患者总体生存时间的危险因素,以上结果表明 lncRNA HSA LNT0000015 可以作为判断结直肠癌患者的不良预后标志物。

综上所述, HSA LNT0000015 在结直肠癌组织和细胞中异常高表达,且其高表达可能与肿瘤增殖、淋巴结转移、TNM 分期相关,敲减 lncRNA HSA LNT0000015 的表达可以抑制结直肠癌细胞系 HCT116 的增殖、迁移和侵袭能力,其作用机制可能为 lncRNA HSA LNT0000015 通过上皮间质转化过程促进结直肠癌细胞的迁移和侵袭, lncRNA HSA LNT0000015 可能会为结直肠癌患者预后判断和治疗提供新的方向。

参考文献:

- [1] BRENNER H, KLOOR M, POX C P. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2014, 383(9927): 1490-1502.
- [2] SIEGEL R, DESANTIS C, JEMAL A. Colorectal cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(2): 104-117.
- [3] ZHAO L J, JI G L, LE X B, et al. Long noncoding RNA LINC00092 acts in cancer-associated fibroblasts to drive glycolysis and progression of ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2017, 77(6): 1369-1382.
- [4] ZHAI W Z, ZHU R J, MA J J, et al. A positive feed-forward loop between lncRNA-URRCC and EGFL7/P-AKT/FOXO3 signaling promotes proliferation and metastasis of clear cell renal cell carcinoma[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 81.
- [5] ZHOU M, ZHAO H Q, XU W Y, et al. Discovery and validation of immune-associated long non-coding RNA biomarkers associated with clinically molecular subtype and prognosis in diffuse large B cell lymphoma[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 16.
- [6] LI J, HE M R, XU W, et al. LINC01354 interacting with hnRNP-D contributes to the proliferation and metastasis in colorectal cancer through activating Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 161.

- [7] LI J, MENG H, BAI Y, et al. Regulation of LncRNA and its role in cancer metastasis[J]. *Oncol Res*, 2016, 23(5): 205-217.
- [8] WEIDLE U H, BIRZELE F, KOLLMORGEN G, et al. Long non-coding RNAs and their role in metastasis[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2017, 14(3): 143-160.
- [9] YUAN J H, YANG F, WANG F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF-beta promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 666-681.
- [10] WANG P, XU J F. An interferon-independent LncRNA promotes viral replication by modulating cellular metabolism[J]. *Science*, 2017, 358(6366): 1051-1055.
- [11] ZHANG Y, TANG L. The application of LncRNAs in cancer treatment and diagnosis[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2018, 13(3): 292-301.
- [12] ZHANG W, YUAN W T, SONG J M, et al. LncRna CPS1-IT1 suppresses cell proliferation, invasion and metastasis in colorectal cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(2): 567-580.
- [13] WU Y M, YANG X L, CHEN Z J, et al. m⁶A-induced LncRNA RP11 triggers the dissemination of colorectal cancer cells via upregulation of Zeb1[J]. *Molecular Cancer*, 2019, 18(1): 87.
- [14] YU J Y, LEI R, ZHUANG X Q, et al. MicroRNA-182 targets SMAD7 to potentiate TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis of cancer cells[J]. *Nature Communications*, 2016, 7(2): 13884.
- [15] BIAN Y, GAO G, ZHANG Q, et al. KCNQ1OT1/miR-217/ZEB1 feedback loop facilitates cell migration and epithelial mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(6): 886-896.
- [16] WANG X, LAI Q, HE J, et al. LncRNA SNHG6 promotes proliferation, invasion and migration in colorectal cancer cells by activating TGF-beta/Smad signaling pathway via targeting UPF1 and inducing EMT via regulation of ZEB1[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(1): 51-59.
- [17] LIU A, LIU L, LU H. LncRNA XIST facilitates proliferation and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells through targeting miR-486-5p and promoting neuropilin-2[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(8): 13747-13761.
- [18] ZHOU M, LIU X, LI Z, et al. Caspase-3 regulates the migration, invasion and metastasis of colon cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(4): 921-930.
- [19] CHATTERJEE A, KOSMACEK E A, OBERLEY-DEEGAN R E. MnTE-2-PyP Treatment, or NOX4 inhibition, protects against radiation induced damage in mouse primary prostate fibroblasts by inhibiting the TGF-beta 1 signaling pathway[J]. *Radiat Res*, 2017, 187(3): 367-381.
- [20] TONG Q, WEAVER M R, KOSMACEK E A, et al. MnTE-2-PyP reduces prostate cancer growth and metastasis by suppressing p300 activity and p300/HIF-1/CREB binding to the promoter region of the PAI-1 gene[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 94(1): 185-194.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 张正卫, 杨一君. 长链非编码 RNA HSALNT000015 对结直肠癌细胞生物学行为的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(9): 13-19.