

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.06.004
文章编号: 1005-8982(2019)06-0016-06

LncRNA-MEG3 对胃癌生物学特性 及铂类化疗敏感性的研究*

郭苹¹, 程鹏¹, 王鹏飞¹, 陈小兵²

(1. 南阳医学高等专科学校第一附属医院 肿瘤内科, 河南 南阳 473007; 2. 河南省
肿瘤医院 消化内科, 河南 郑州 450022)

摘要: **目的** 探讨 LncRNA-MEG3 对胃癌增殖、凋亡及顺铂化疗敏感性的影响。**方法** 以人正常胃黏膜上皮细胞 GES1 作为对照细胞, 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测胃癌 MKN28、SGC7901、AGS 及 BGC823 细胞中 LncRNA-MEG3 的表达; 将过表达 MEG3 的质粒转染 BGC823 细胞作为 pcDNA3.1-MEG3 组, 转染空白质粒的阴性对照作为 pcDNA3.1 组, 同时设置 Control 组; 将 BGC823 细胞分为 pcDNA3.1 组、pcDNA3.1-MEG3 组、顺铂组及 pcDNA3.1-MEG3+ 顺铂组。qRT-PCR 检测转染 48 h 后细胞中 LncRNA-MEG3 的表达; pcDNA3.1-MEG3、顺铂单独或共同处理 BGC823 细胞, 细胞计数试剂盒法及流式细胞仪分别检测细胞活力及凋亡率; Western blotting 检测 STAT3、磷酸化的信号转导与转录因子 3 (p-STAT3)、Cyclin D1 和 Bcl-2 的表达。**结果** 胃癌细胞中 LncRNA-MEG3 的表达均低于 GES1 细胞 ($P < 0.05$); 4 组 LncRNA-MEG3 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); pcDNA3.1-MEG3 组和顺铂组 Cyclin D1、Bcl-2 及 p-STAT3 的蛋白表达低于 pcDNA3.1 组 ($P < 0.05$), 细胞凋亡率高于 pcDNA3.1 组 ($P < 0.05$)。**结论** 胃癌细胞中 LncRNA-MEG3 表达降低, 过表达 LncRNA-MEG3 可降低胃癌细胞活力并诱导细胞凋亡, 增加顺铂的化疗敏感性, 其机制与下调 STAT3 信号通路有关。

关键词: 胃肿瘤; LncRNA-MEG3 基因 / 基因; 细胞凋亡; 顺铂

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Effect of LncRNA-MEG3 on proliferation and apoptosis of gastric cancer and chemosensitivity of cisplatin*

Ping Guo¹, Peng Cheng¹, Peng-fei Wang¹, Xiao-bing Chen²

(1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang, Henan 473007, China; 2. Department of Gastroenterology, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, Henan 450022, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of LncRNA-MEG3 on the proliferation and apoptosis of gastric cancer and the chemosensitivity of cisplatin. **Methods** Using human normal gastric epithelial cell GES1 as control cells, the expressions of LncRNA-MEG3 in MKN28, SGC7901, AGS and BGC823 gastric cancer cells were detected by qRT-PCR; the plasmid that overexpressed MEG3 was transfected into BGC823 cells (pcDNA3.1-MEG3 group), and blank plasmid was added as negative control (pcDNA3.1 group), and blank control group was set up, and the expression of LncRNA-MEG3 was detected by qRT-PCR cells transfected with 48h; BGC823 cells were treated by pcDNA3.1-MEG3 and cisplatin alone or together, and CCK8 assay and flow cytometry were used to

detect cell viability and apoptosis rate; the expression of STAT3, p-STAT3, Cyclin D1 and Bcl-2 protein were detected by western blotting. **Results** The expression of LncRNA-MEG3 in gastric cancer cells was lower than that in GES1 cells ($P < 0.05$); the relative expression of LncRNA-MEG3 in four groups was significantly different ($P < 0.05$); the expressions of Cyclin D1, Bcl-2 and p-STAT3 protein were significantly lower in pcDNA3.1-MEG3 group and cisplatin group than those in pcDNA3.1 group, but apoptosis rate was significantly higher ($P < 0.05$). **Conclusions** The expression of LncRNA-MEG3 decreases in gastric cancer cells. Overexpression of LncRNA-MEG3 can reduce gastric cancer cell viability and induce cell apoptosis, and increase the chemosensitivity of cisplatin, which is related to downregulation of STAT3 signaling pathway.

Keywords: stomach neoplasms; LncRNA-MEG3/ genes; apoptosis; cisplatin

长链非编码 RNA (long noncoding RNA, LncRNA) 长度 <200 nt, 其表达失调可引起多种疾病的发生和发展^[1-2]。母系表达基因 3 (maternal expression gene 3, MEG3) 属于非编码 RNA, 在多种肿瘤中表达降低或缺失, 而其高表达可抑制多种肿瘤的增殖和生长^[3-7]。胃癌中 LncRNA-MEG3 的研究相对较少。有研究表明, LncRNA-MEG3 在胃癌细胞及组织中表达降低, 而过表达 LncRNA-MEG3 可抑制癌细胞增殖, 阻滞细胞周期, 但目前 LncRNA-MEG3 对胃癌细胞凋亡及其化疗敏感性尚不清楚^[8-9]。因此, 本研究旨在研究过表达 LncRNA-MEG3 对胃癌细胞生长及顺铂化疗敏感性的影响。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器

RPMI 1640 培养基 (美国 Gibco 公司), 胎牛血清、Lipofectamine™2000 及 Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡试剂盒 (美国 Invitrogen 公司), 顺铂 (美国 Sigma 公司), 细胞计数试剂盒 (cell counting kit-8, CCK8) (美国 Coring 公司), 二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid, BCA) 试剂盒 (上海碧云天公司), STAT3、磷酸化的信号转导与转录因子 3 (phosphorylated signal transducers and activators of transcription 3, p-STAT3)、Cyclin D1 及 Bcl-2 抗体 (美国 Abcam 公司), 酶标仪 (美国 Thermo 公司), 流式细胞仪 (美国 Beckman Coulter 公司)。

1.2 细胞培养

人正常胃黏膜上皮细胞 GES1 和胃癌 MKN28、SGC7901、AGS 及 BGC823 细胞购自中国科学院上海细胞库。将在液氮罐中保存的 GES1、MKN28、SGC7901、AGS 及 BGC823 细胞解冻, 解冻后的细胞置于含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中, 于

37℃、5% 二氧化碳 CO₂ 培养箱中传代培养。

1.3 实时荧光定量聚合酶链反应

采用 Trizol 法提取 MKN28、SGC7901、AGS 及 BGC823 细胞总 RNA, 紫外分光光度计检测 RNA 质量, 逆转录为 cDNA, 以 cDNA 为模板进行实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR), 反应体系为 20 μl, 反应条件: 95℃ 预变性 30 s, 95℃ 变性 5 s, 60℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 30 s, 共 40 个循环, LncRNA-MEG3 正向引物: 5' -GCCTGCTGCCCATCTACAC-3', 反向引物: 5' -CCTCTTCATCCTTTGCCATC-3'; 内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶正向引物: 5' -AGCCACA TCGCTCAGACAC-3', 反向引物: 5' -GCCCAATAC GACCAAATCC-3'。引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。qRT-PCR 所得 Ct 值通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 MEG3 mRNA 相对表达量。

1.4 转染及效果检测

通过 Lipofectamine™2000 进行瞬时转染。采用 pcDNA3.1-MEG3 上调 BGC823 细胞中 LncRNA-MEG3 的表达。转染前接种 1 ml/孔 (1×10^5 个/ml) 接种 BGC823 细胞悬液于 6 孔板, 观察细胞的生长状态, 细胞达 70% 生长密度时将构建好的过表达 MEG3 的质粒转染细胞作为 pcDNA3.1-MEG3 组, 同时转染空白质粒作为 pcDNA3.1 组, 并设置空白对照 Control 组。严格参照 Lipofectamine™2000 转染试剂说明书转染。转染后将细胞培养板于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养 6 h, 吸出转染试剂, 加入细胞培养基后常规培养。收集转染 48 h 的细胞并通过 qRT-PCR 检测细胞中 LncRNA-MEG3 的表达。

1.5 细胞活力检测

将 BGC823 细胞分为 pcDNA3.1 组、pcDNA3.1-MEG3 组、顺铂组 (50 μmol/L 顺铂处理细胞) 及

pcDNA3.1-MEG3+ 顺铂组 (pcDNA3.1-MEG3 处理细胞后加入 50 $\mu\text{mol/L}$ 顺铂)。以 100 μl / 孔 (5×10^3 个细胞) 接种生长至对数期的 BGC823 细胞于 96 孔板, 在培养箱内常规培养 24 h 后, 将 pcDNA3.1-MEG3、pcDNA3.1 转染细胞 24、48、72 及 96 h, 并按照分组情况处理细胞 48 h, 每组设置 5 个平行孔, 在每个待测孔中加入 CCK8 试剂 10 μl , 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养 1 h, 酶标仪测定各组细胞在 450 nm 波长下的光密度 (optical density, OD) 值, OD 值反映细胞活力, 可以间接反映出细胞的增殖能力。实验重复 3 次。

1.6 细胞凋亡检测

采用预冷的磷酸盐缓冲液洗涤处理后的细胞, 胰酶消化后悬浮细胞于 500 μl Binding 缓冲液中, 充分混匀后分别加入 Annexin V-FITC 和 PI 各 5 μl 进行荧光染色, 室温避光条件下孵育细胞 10 ~ 15 min, 1 h 内上机, 流式细胞仪检测凋亡率。实验重复 3 次。

1.7 Western blotting 检测

各组细胞中加入适量细胞裂解液, 冰上裂解反应 30 min 后离心取上清, 上清即为提取的总蛋白, BCA 试剂盒检测蛋白浓度, 蛋白样品与上样缓冲液混匀后于 100 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅中变性 5 min, 每泳道中等量变性蛋白进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 电泳结束后切下目的蛋白胶, 通过电转移蛋白至聚偏二氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 膜, 将转好的 PVDF 膜在 5% 脱脂奶粉封闭液中, 于摇床中室温轻摇 2 h, 洗膜, 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育稀释好的 STAT3、p-STAT3、Cyclin D1 及 Bcl-2 一抗, 洗膜, 加入二抗, 室温孵育 1 h, 洗膜, 增强型化学法显色, 化学发光仪内曝光并保存图像。

1.8 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析, 进一步的两两比较用 LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌和正常细胞的 LncRNA-MEG3 mRNA 相对表达量比较

以人正常胃黏膜上皮细胞 GES1 作为对照细胞。以 GES1 细胞为 1, MKN28、SGC7901、AGS 及 BGC823 细胞中 LncRNA-MEG3 的相对表达量分别为 (0.521 ± 0.056)、(0.626 ± 0.061)、(0.443 ± 0.039)

和 (0.301 ± 0.032), 各细胞 LncRNA-MEG3 mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($F = 111.116$, $P = 0.000$), LncRNA-MEG3 在 BGC823 细胞中的表达最低, 因此选择 BGC823 细胞作为研究对象。见图 1。

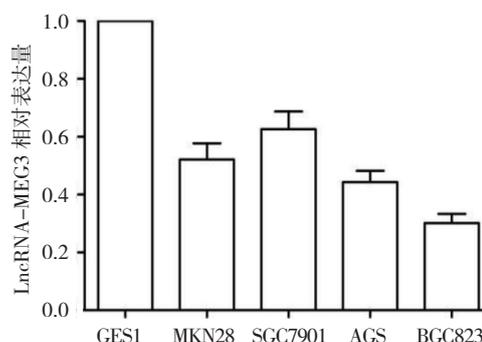


图 1 胃癌和正常细胞中的 LncRNA-MEG3 mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

2.2 3 组转染后的细胞中 LncRNA-MEG3 相对表达量比较

Control 组、pcDNA3.1 组及 pcDNA3.1-MEG3 组 LncRNA-MEG3 相对表达量分别为 1、(1.018 ± 0.111) 和 (8.458 ± 0.526), 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 576.004$, $P = 0.000$); pcDNA3.1-MEG3 组 LncRNA-MEG3 表达量高于 Control 组 ($P < 0.05$), pcDNA3.1 组 LncRNA-MEG3 相对表达量与 Control 组比较, 差异无统计学意义 ($t = 0.281$, $P = 0.793$)。见图 2。

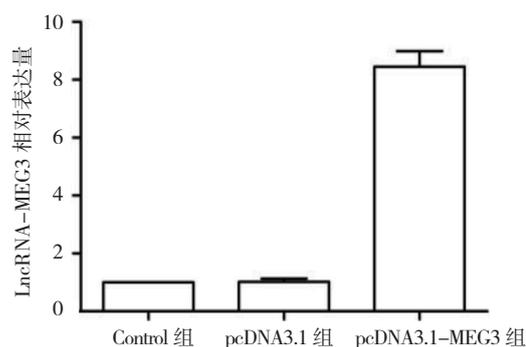


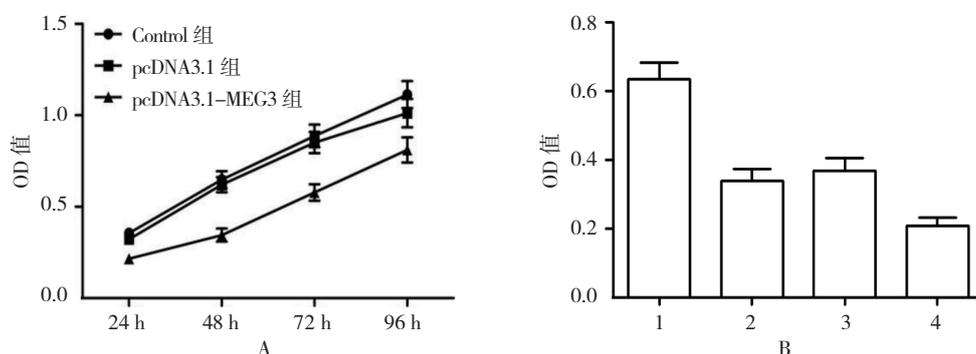
图 2 3 组转染后的细胞中 LncRNA-MEG3 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

2.3 各组不同时间点 OD 值比较

Control 组、pcDNA3.1 组及 pcDNA3.1-MEG3 组在 24 h 的 OD 值分别为 (0.356 ± 0.028)、(0.322 ± 0.026)

和(0.215 ± 0.020), 48 h 的 OD 值分别为(0.648 ± 0.047)、(0.621 ± 0.041) 和 (0.345 ± 0.036), 72 h 的 OD 值分别为 (0.887 ± 0.062)、(0.851 ± 0.058) 和 (0.578 ± 0.045), 96 h 的 OD 值分别为 (1.113 ± 0.074)、(1.012 ± 0.078) 和 (0.811 ± 0.069), 经重复测量设计的方差分析: ①不同时间点 OD 值比较, 差异有统计学意义 ($F=102.713, P=0.000$); ② 3 组 OD 值比较, 差异有统计学意义 ($F=57.198, P=0.000$); ③ 3 组 OD 值变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($F=11.919, P=0.000$) (见图 3A)。pcDNA3.1 组、pcDNA3.1-MEG3 组、顺铂组

及 pcDNA3.1-MEG3+ 顺铂组处理 48 h 的 OD 值分别为 (0.636 ± 0.046)、(0.339 ± 0.035)、(0.367 ± 0.038) 和 (0.209 ± 0.023), 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F=72.553, P=0.000$)。pcDNA3.1-MEG3 组和顺铂组 OD 值分别与 pcDNA3.1 组比较, 差异有统计学意义 ($t=9.980$ 和 $9.039, P=0.000$), pcDNA3.1 组的细胞活力较高; 分别与 pcDNA3.1-MEG3+ 顺铂组比较, 差异有统计学意义 ($t=4.368$ 和 $5.309, P=0.002$ 和 0.001); pcDNA3.1-MEG3+ 顺铂组细胞活力较低 (见图 3B)。



A: 各组 OD 值的变化趋势; B: 4 组 OD 值比较; 1: pcDNA3.1 组; 2: pcDNA3.1-MEG3 组; 3: 顺铂组; 4: pcDNA3.1-MEG3+ 顺铂组

图 3 各组不同时间点 OD 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

2.4 过表达 LncRNA-MEG3 或顺铂对胃癌细胞凋亡的影响

pcDNA3.1 组、pcDNA3.1-MEG3 组、顺铂组及 pcDNA3.1-MEG3+ 顺铂组的细胞凋亡率分别为 (1.36 ± 0.35) %、(13.48 ± 1.13) %、(10.02 ± 1.04) %

和 (18.19 ± 1.22) %, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F=152.679, P=0.000$); pcDNA3.1-MEG3 组和顺铂组细胞凋亡率高于 pcDNA3.1 组 ($P < 0.05$), 但低于 pcDNA3.1-MEG3+ 顺铂组 ($P < 0.05$)。见图 4、5。

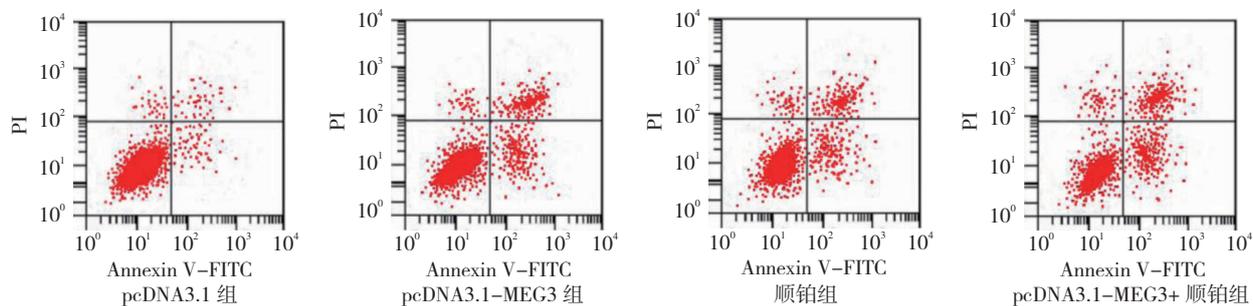
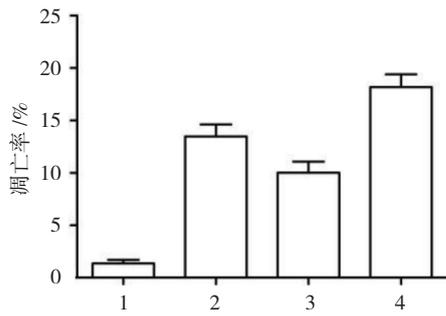


图 4 过表达 LncRNA-MEG3 或顺铂对胃癌细胞凋亡的影响

2.5 过表达 LncRNA-MEG3 增强顺铂对胃癌细胞 STAT3 信号通路的影响

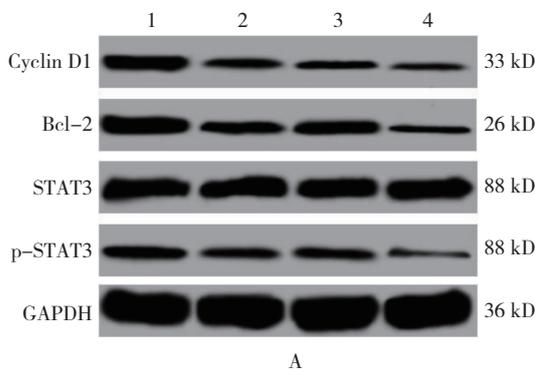
pcDNA3.1 组、pcDNA3.1-MEG3 组、顺铂组及 pcDNA3.1-MEG3+ 顺铂组 Cyclin D1 的蛋白相对

表达量分别为 (0.273 ± 0.032)、(0.121 ± 0.018)、(0.134 ± 0.016) 和 (0.061 ± 0.008), Bcl-2 的蛋白相对表达量分别为 (0.425 ± 0.045)、(0.172 ± 0.019)、(0.231 ± 0.023) 和 (0.120 ± 0.009), STAT3 的蛋白相

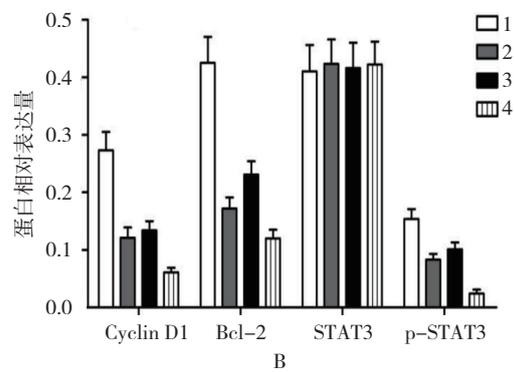


1: pcDNA3.1 组; 2: pcDNA3.1-MEG3 组; 3: 顺铂组; 4: pcDNA3.1-MEG3+ 顺铂组

图 5 4 组胃癌细胞凋亡率比较 ($\bar{x} \pm s$)



对表达量分别为 (0.410 ± 0.046)、(0.423 ± 0.043)、(0.416 ± 0.044) 和 (0.422 ± 0.040), p-STAT3 的蛋白相对表达量分别为 (0.154 ± 0.017)、(0.083 ± 0.010)、(0.101 ± 0.012) 和 (0.024 ± 0.007), 4 组细胞 Cyclin D1、Bcl-2 及 p-STAT3 比较, 差异有统计学意义 ($F=57.834$ 、 67.890 和 59.251 , 均 $P=0.000$), pcDNA3.1-MEG3 组和顺铂组细胞 Cyclin D1、Bcl-2 和 p-STAT3 表达低于 pcDNA3.1 组 ($P<0.05$), 但高于 pcDNA3.1-MEG3+ 顺铂组 ($P<0.05$)。4 组 STAT3 比较, 差异无统计学意义 ($F=0.058$, $P=0.980$)。见图 6。



A: 各组 STAT3、p-STAT3、Cyclin D1 和 Bcl-2 的蛋白表达; B: 各组 STAT3、p-STAT3、Cyclin D1 和 Bcl-2 蛋白相对表达量比较。1: pcDNA3.1; 2: pcDNA3.1-MEG3 组; 3: 顺铂组; 4: pcDNA3.1-MEG3+ 顺铂组

图 6 过表达 LncRNA-MEG3 增强顺铂对胃癌细胞 STAT3 信号通路的影响

3 讨论

随着科学技术的发展, 研究者发现非编码蛋白的 RNA 在基因调控方面发挥重要作用 LncRNA 是非编码 RNA 中较为重要的一类, 参与肿瘤的生长、侵袭及转移等过程, 胃癌中已发现多个 LncRNA 通过一些复杂的形式影响其发生、发展^[10-11]。MEG3 是具有肿瘤抑制功能的 LncRNA, 在正常和肿瘤细胞的发生、发展中发挥重要作用, 目前已发现多种人类恶性肿瘤细胞系中 MEG3 的表达缺失, 如前列腺、肝脏等。其表达缺失可促进肿瘤细胞的增殖和生长, 而其高表达可抑制肿瘤的生长, 如宫颈癌、肺癌中 MEG3 的高表达可促进癌细胞的凋亡, 这提示 MEG3 在肿瘤发生、发展中的重要作用, 但 LncRNA-MEG3 对胃癌的影响尚不清楚^[12-14]。有研究显示, 胃癌中 MEG3 表达下调, 与是否发生远处转移密切相关, 过表达 MEG3 可降低细胞增殖能力, 阻滞细胞周期^[8-9]。

本研究旨在研究 MEG3 对胃癌细胞凋亡的影响, 以人正常胃黏膜上皮细胞 GES1 作为对照, 通过

qRT-PCR 检测 LncRNA-MEG3 在人胃癌高分化细胞 MKN28、中分化细胞 SGC7901 和 AGS 及低分化细胞 BGC823 中的表达, 发现 LncRNA-MEG3 在 BGC823 细胞的表达最低, 因此选择作为研究对象。将过表达 MEG3 质粒转染 BGC823 细胞后, LncRNA-MEG3 的表达明显升高, 说明可用于后续的实验研究。顺铂是肿瘤治疗中联合化疗常用的一个药物。有研究显示, 多种药物或分子靶点联合顺铂可增强顺铂对肿瘤的化疗敏感性^[15-16]。本研究中通过对过表达 LncRNA-MEG3 和顺铂单独或联合处理 BGC823 细胞, 发现两者均降低癌细胞活力, 且诱导细胞凋亡。这提示过表达 LncRNA-MEG3 可增强顺铂对胃癌的化疗敏感性。STAT3 是重要的细胞内信号转导通路, 大量研究显示, 在多种肿瘤细胞及组织中 STAT3 呈现高表达, 其高表达可伴随多种抑制凋亡的基因表达上调, 从而促进肿瘤发生、发展^[17-18]。也有研究发现, 利用抑制剂抑制 STAT3 活性可明显提高肿瘤细胞的凋亡率, 因此在多种人类肿瘤的干预治疗中, STAT3 途径成为有效的分子靶靶^[19]。STAT3 本身不能激活癌细胞, 但可通过对

多个靶基因的调控影响癌细胞的生理及病理功能,如 CyclinD1、Bcl-2 及 Survivin^[20]。CyclinD1 与细胞增殖密切相关,Bcl-2 是 Bcl-2 家族一员,发挥抑凋亡作用。目前有研究发现,可通过降低 CyclinD1 和 Bcl-2 的表达抑制胃癌细胞增殖和诱导凋亡^[21]。本研究结果显示,过表达 LncRNA-MEG3 和顺铂可下调磷酸化 STAT3、CyclinD1 及 Bcl-2 的表达,两者联合的抑制作用更强,这提示 LncRNA-MEG3 可通过下调 STAT3 信号增强顺铂胃癌化疗敏感性。

综上所述,胃癌细胞中 LncRNA-MEG3 表达降低,过表达 LncRNA-MEG3 可降低胃癌细胞活力,诱导细胞凋亡,并提高顺铂的化疗敏感性,其机制与下调 STAT3 信号通路有关。本研究可能为胃癌的治疗提供新的方法,但本研究内容有限,还需更多的实验研究作为支撑。

参 考 文 献:

- [1] XU T P, LIU X X, XIA R, et al. SP1-induced upregulation of the long noncoding RNA TINCR regulates cell proliferation and apoptosis by affecting KLF2 mRNA stability in gastric cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5648-5661.
- [2] CAI X, LIU Y, YANG W, et al. Long noncoding RNA MALAT1 as a potential therapeutic target in osteosarcoma[J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2016, 34(6): 932-941.
- [3] SCHMITT A M, CHANG H Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 452-463.
- [4] YIN D, LIU Z, ZHANG E, et al. Decreased expression of long noncoding RNA MEG3 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(6): 4851-4859.
- [5] CHAK W P, LUNG R W M, TONG J H M, et al. Downregulation of long non-coding RNA MEG3 in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2017, 56(3): 1041-1054.
- [6] 罗杨婧婷,唐圣松.长链非编码 RNA MEG3 对肿瘤细胞调控作用的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(2): 185-189.
- [7] BRACONI C, KOGURE T, VALERI N, et al. microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer[J]. *Oncogene*, 2011, 30(47): 4750-4756.
- [8] 张川,张新晨.长链非编码 RNA MEG3 在消化道肿瘤中的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(9): 1057-1060.
- [9] SUN M, XIA R, JIN F, et al. Downregulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer[J]. *Tumor Biology*, 2014, 35(2): 1065-1073.
- [10] ZHUANG M, GAO W, XU J, et al. The long non-coding RNA H19-derived miR-675 modulates human gastric cancer cell proliferation by targeting tumor suppressor RUNX1[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 448(3): 315-322.
- [11] LI Q, SHAO Y, ZHANG X, et al. Plasma long noncoding RNA protected by exosomes as a potential stable biomarker for gastric cancer[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(3): 2007-2012.
- [12] 尹艳桃,倪亚光,覃丽. LncRNA 在肿瘤中的表达及作用机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2014, 31(4): 352-359.
- [13] ZHANG J, YAO T, WANG Y, et al. Long noncoding RNA MEG3 is downregulated in cervical cancer and affects cell proliferation and apoptosis by regulating miR-21[J]. *Cancer Biology Therapy*, 2016, 17(1): 104-113.
- [14] LIU J, WAN L, LU K, et al. The long noncoding RNA MEG3 contributes to cisplatin resistance of human lung adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): DOI: 10.1371/journal.pone.0114586.
- [15] 李霞,史惠蓉,邓佑兴,等.沉默 MACC1 的表达对卵巢癌细胞系 SKOV-3 顺铂化疗敏感性的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2016, 51(1): 92-95.
- [16] 冯冰霜,雷张涛,张春华,等.姜黄素联合顺铂对宫颈癌 Hela 细胞化疗敏感性的影响及机制探讨[J]. *中国医学前沿杂志*, 2015, 7(3): 148-151.
- [17] ZHOU J, QU Z, YAN S, et al. Differential roles of STAT3 in the initiation and growth of lung cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(29): 3804-3814.
- [18] WANG Y X, CAI H, JIANG G, et al. Silibinin inhibits proliferation, induces apoptosis and causes cell cycle arrest in human gastric cancer MGC803 cells via STAT3 pathway inhibition[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(16): 6791-6798.
- [19] LEE D H, SUNG K S, BARTLETT D L, et al. HSP90 inhibitor NVP-AUY922 enhances TRAIL-induced apoptosis by suppressing the JAK2-STAT3-Mcl-1 signal transduction pathway in colorectal cancer cells[J]. *Cellular Signalling*, 2015, 27(2): 293-305.
- [20] LI W, SAUD S M, YOUNG M R, et al. Cryptotanshinone, a Stat3 inhibitor, suppresses colorectal cancer proliferation and growth in vitro[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2015, 406(1/2): 63-73.
- [21] MANU K A, SHANMUGAM M K, RAMACHANDRAN L, et al. Isorhamnetin augments the anti-tumor effect of capecitabine through the negative regulation of NF- κ B signaling cascade in gastric cancer[J]. *Cancer Letters*, 2015, 363(1): 28-36.

(李科 编辑)