

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.14.007

文章编号: 1005-8982(2017)14-0033-07

LncRNA-ATB 促进结肠癌细胞 侵袭与转移的机制研究

李薇¹, 孙锋², 吴雪松², 唐浩然², 何水旺³

(昆明医科大学第二附属医院 1.检验科,2.胃肠外科一病区,云南 昆明 650101;
3.中国科学院昆明动物研究所 分子与病理实验室,云南 昆明 650223)

摘要:目的 研究被转化生长因子 β 活化的长链非编码 RNA(LncRNA-ATB)对人结肠癌细胞侵袭和转移的影响及其潜在机制。**方法** 通过荧光实时定量聚合酶链反应检测 LncRNA-ATB 在结肠癌细胞系及人正常结肠上皮细胞中的表达、LncRNA-ATB shRNA 沉默效果和 pcDNA3.1-LncRNA-ATB 的过表达效果,以及 LncRNA-ATB 和白介素 11(IL-11)mRNA 的表达;细胞侵袭和转移实验检测 LncRNA-ATB 对结肠癌细胞侵袭和转移能力的影响;RNA 结合蛋白免疫沉淀实验检测 LncRNA 与 IL-11 mRNA 的结合能力;酶联免疫吸附法检测结肠癌细胞上清中 IL-11 蛋白的表达。**结果** LncRNA-ATB 在结肠癌细胞系中的表达较人正常上皮细胞增高;LncRNA-ATB-shRNA 可有效沉默 HT29 细胞中 LncRNA-ATB 的表达,pcDNA3.1-LncRNA-ATB 可有效上调 SW620 细胞中 LncRNA-ATB 的表达;LncRNA-ATB 可促进结肠癌细胞的侵袭和转移能力。LncRNA-ATB 可与 IL-11 mRNA 结合并调控其表达,增强其 mRNA 稳定性,促进其分泌。**结论** LncRNA-ATB 可通过介导炎症因子 IL-11 的分泌,在结肠癌细胞的侵袭和转移过程中发挥重要作用。

关键词: 被转化生长因子 β 活化长链非编码 RNA;白介素-11;侵袭;转移

中图分类号: R735.35

文献标识码: A

LncRNA-ATB promotes invasion and metastasis of colon cancer cells

Wei Li¹, Feng Sun², Xue-song Wu², Hao-ran Tang², Shui-wang He³

(1. Clinical Laboratory; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China; 3. Molecular and Pathological Laboratory, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming, Yunnan 650223, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of long non-coding RNA activated by TGF- β (LncRNA-ATB) on the migration and invasion of human colorectal cancer cells and the underlying mechanism. **Methods** The efficiency of LncRNA-ATB shRNA and pcDNA3.1-LncRNA-ATB, and the expressions of LncRNA-ATB and IL-11 mRNA were detected by quantitative real time PCR (qRT-PCR). The effect of LncRNA-ATB on migration and invasion abilities of colorectal cells were analyzed by cell migration and cell invasion assays. The binding ability of LncRNA-ATB and IL-11 mRNA was analyzed by RNA immunoprecipitation (RIP). The expression of IL-11 protein was analyzed by ELISA. **Results** The expression of LncRNA-ATB in the colorectal cells was higher than that in the normal human colon epithelial cells. LncRNA-ATB expression in the HT29 cells could be effectively silenced by LncRNA-ATB shRNA and LncRNA-ATB expression in the SW620 cells could be efficiently upregulated by pcDNA3.1-LncRNA-ATB. LncRNA-ATB could significantly promote the migration and invasion of colorectal cells. Binding to IL-11 mRNA, LncRNA-ATB could upregulate IL-11

收稿日期:2016-06-15

[通信作者] 孙锋.E-mail:SunFeng1971@163.com

mRNA expression, enhance the mRNA stability of IL-11 and promote its secretion in colorectal cancer cells.

Conclusions LncRNA-ATB may play an important role in the migration and invasion of colorectal cells by enhancing the secretion of IL-11.

Keywords: long non-coding RNA activated by TGF- β ; interleukin-11; migration; invasion

结肠癌发病率居所有肿瘤的第 3 位^[1]。结肠癌多为细胞增殖机制渐进性失控所致^[2-3]。因此,有必要寻找结肠癌早期诊断和治疗的分子靶点。

非编码 RNA 在疾病进程中发挥至关重要的作用^[4]。LncRNA 为转录本 >200 nt 但不编码蛋白质的 RNA^[5]。LncRNA 通过对细胞增殖调控,发挥癌基因或抑癌基因的作用^[6-10]。结肠癌中已鉴定出一些在肿瘤进展中起关键作用的 lncRNAs^[11]。LncRNA-ATB 是新发现的 lncRNA^[12],可通过与 miR-200 家族结合促进肝癌的侵袭^[12]。

1 材料与方法

1.1 一般材料

Trizol 试剂购自北京碧云天生物技术研究所, RNA 反转录试剂购自日本 TaKaRa 公司, LncRNA-ATB-shRNA 和 NC 由上海吉玛公司设计并合成, Lipofectamine™ 2000 试剂购于美国 Invitrogen 公司, 实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 试剂 SYBR® Premix Ex Taq™ II 购自日本 TaKaRa 公司, Transwell 小室购自美国 Millipore 公司, 真核表达质粒 pCDNA 3.1 购自美国 Invitrogen 公司, DNA 聚合酶 pfu Ultra II Fusion HS DNA polymerase 购自美国 Stratagene 公司, pMS2-GFP 购自美国 Addgene 公司, Magna RIP™ RNA-Binding protein Immunoprecipitation Kit 购自美国 Millipore 公司, 人白介素 11 (Interleukin-11, IL-11) 酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒购自美国 Ray Biotech 公司, 人结肠癌细胞系 HCT116、HT29、SW620 及人正常结肠上皮细胞 NM460 购自中国科学院上海细胞库。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染 人结肠癌细胞系和人结肠正常上皮细胞用含 100 ml/L 胎牛血清的 1640 培养基, 置于 37℃、50 ml/L 二氧化碳 CO₂ 细胞培养箱。当细胞密度达 70% 后, 将 LncRNA-ATB-shRNA 和 LncRNA-ATB-NC 经 Lipofectamine™ 2000 转入结肠癌细胞中, 具体操作步骤参见脂质体试剂盒说明书。将转染后结肠癌细胞分别为 LncRNA-ATB-shRNA

组和 LncRNA-ATB NC 组。

1.2.2 qRT-PCR 待细胞转染 48 h 后, 收集细胞, 用 Trizol 裂解结肠癌细胞, 分别提取细胞总 RNA, 反转录为 cDNA 作为模板。qRT-PCR 反应条件为: 95℃ 预变性 5 min, 95℃ 变性 10 s, 60℃ 退火 30 s, 共 35 个循环, 实验重复 3 次。

1.2.3 细胞转移与侵袭 Transwell 实验检测结肠癌细胞的侵袭和转移能力。胰酶消化处理细胞, 无菌磷酸盐缓冲溶液 (phosphate buffer saline, PBS) 洗 2 遍, 10 g/L 牛血清白蛋白无血清培养液重悬细胞, 调整细胞密度为 1×10^5 个/ml, 预先用 Matrigel 包被小室上室的基底膜, 加入细胞悬液 150 μ l, 下室中加入 500 μ l 含 200 ml/L 血清的培养基, 培养 48 h 后, 取出小室, 无菌 PBS 冲洗, 并用棉签小心擦去微孔膜内层的细胞, 用 95% 乙醇固定细胞 6 min, 4 g/L 结晶紫溶液染色后, 倒置显微镜下计数染色细胞并拍照。随机选取 5 个视野的平均值, 分析各组间的差异并绘制柱状图。检测细胞转移时, Transwell 小室的上室中无 Matrigel 包被, 其他操作同细胞侵袭实验。

1.2.4 载体构建 用 DNA 聚合酶 pfu Ultra II Fusion HSDNA polymerase PCR 扩增获得编码 LncRNA-ATB 的全场 cDNA。通过 HindIII、EcoRI 酶切位点, 将扩增片段接入真核表达质粒 pCDNA3.1, 而后测序鉴定。

1.2.5 RNA 结合蛋白免疫沉淀 (RNA Binding Protein Immunoprecipitation, RIP) 将 pcDNA3.1-MS2、pcDNA3.1-MS2-LncRNA-ATB、pcDNA3.1-MS2-LncRNA-ATB-mut(IL-11) 与 pMS2-GFP 共转染入 SW620 细胞, 培养 48 h。RIP 具体操作步骤参见 Magna RIP™ RNA-Binding Protein Immunoprecipitation Kit 说明书。

1.2.6 ELISA 收集各组细胞连续培养 48 h 后的细胞上清液, 参照人 IL-11 ELISA 试剂盒说明书检测细胞上清液 IL-11 的表达水平。

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, 多组间比较用方差分析, 两两比较用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LncRNA-ATB 在结肠癌细胞系中的表达

分别提取正常结肠上皮细胞系 NCM460 及结肠癌细胞系 HCT116、SW620、HT29 细胞的总 RNA,各自反转录为 cDNA。qRT-PCR 检测各组间 LncRNA-ATB 的表达,发现正常结肠上皮细胞系 LncRNA-ATB 相对表达量为(1.00±0.05),HCT116 细胞为(3.75±0.15),SW620 细胞为(3.17±0.07),HT29 细胞为(4.14±0.11),经方差分析,差异有统计学意义($F=13.125, P=0.008$)。进一步分析显示,结肠癌细胞系与正常结肠上皮细胞系 LncRNA-ATB 表达比较,差异有统计学意义($P<0.05$),结肠癌细胞系 LncRNA-ATB 表达水平高于 NCM460 细胞。见图 1。

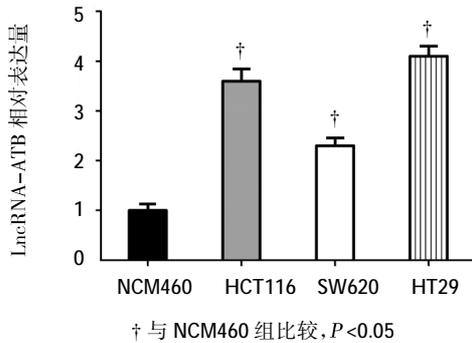
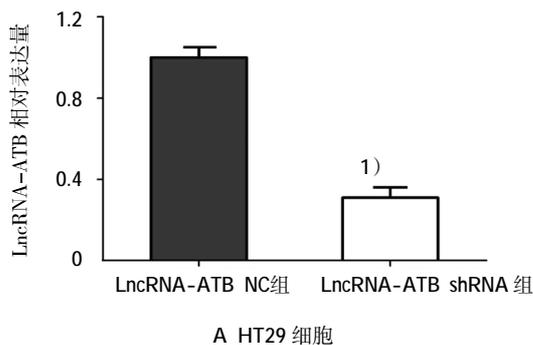


图 1 NCM460、HCT116、SW620 及 HT29 细胞 LncRNA-ATB 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

2.2 LncRNA-ATB shRNA 和 pcDNA3.1-LncRNA-ATB 的效率转染

利用 LncRNA-ATB-NC、LncRNA-ATB-shRNA 转染 HT29 细胞,利用 pcDNA3.1、pcDNA3.1-LncRNA-ATB 转染 SW620 细胞。培养 48 h 后,分别提取各组细胞总 RNA,各自反转录为 cDNA,qRT-PCR 检测各组 LncRNA-ATB 的表达水平,结果显示,LncRNA-ATB-NC 组 LncRNA-ATB 相对表达量为



A HT29 细胞

(1.99±0.05),Lnc RNA-ATB-shRNA 组为 (0.31±0.07),经 t 检验,差异有统计学意义($t=8.148, P=0.008$),LncRNA-ATB-shRNA 组 LncRNA-ATB 表达水平较低。pcDNA3.1 组 LncRNA-ATB 相对表达量为(1.00±0.05),pcDNA3.1-LncRNA-ATB 组为(2.27±0.14),经 t 检验,差异有统计学意义($t=9.757, P=0.009$),pcDNA3.1-LncRNA-ATB 组 LncRNA-ATB 表达水平较高。见图 2。

2.3 LncRNA-ATB 对结肠癌细胞迁移能力的影响

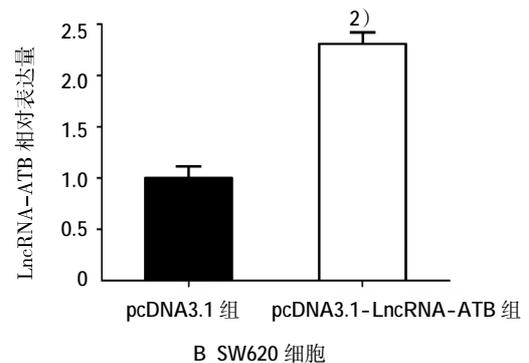
LncRNA-ATB-NC 组细胞迁移数为(127.413±21.115)个,LncRNA-ATB-shRNA 组为(53.287±24.551)个,经 t 检验,差异有统计学意义($t=8.327, P=0.017$),沉默 LncRNA-ATB 表达的 HT29 细胞穿过微孔膜的细胞数目减少。pcDNA3.1 组细胞迁移数为(45.453±23.414)个,pcDNA3.1-LncRNA-ATB 组为(107.517±27.486)个,经 t 检验,差异有统计学意义($t=11.531, P=0.021$),上调 LncRNA-ATB 表达的 SW620 细胞穿过微孔膜的数目增加。见图 3。

2.4 LncRNA-ATB 对结肠癌细胞侵袭能力的影响

LncRNA-ATB-NC 组侵袭细胞数目为(159.198±29.251)个,LncRNA-ATB-shRNA 组为(69.781±21.892)个,经 t 检验,差异有统计学意义($t=3.721, P=0.017$)个,沉默 LncRNA-ATB 表达的 HT29 细胞穿过微孔膜的细胞数目减少。pcDNA3.1 组侵袭细胞数目为(54.419±21.671)个,pcDNA3.1-LncRNA-ATB 组为(129.671±24.586)个,经 t 检验,差异有统计学意义($t=5.119, P=0.021$),上调 LncRNA-ATB 表达的 SW620 细胞穿过微孔膜的数目增加。见图 4。

2.5 LncRNA-ATB 与炎症因子 IL-11 mRNA 相互结合

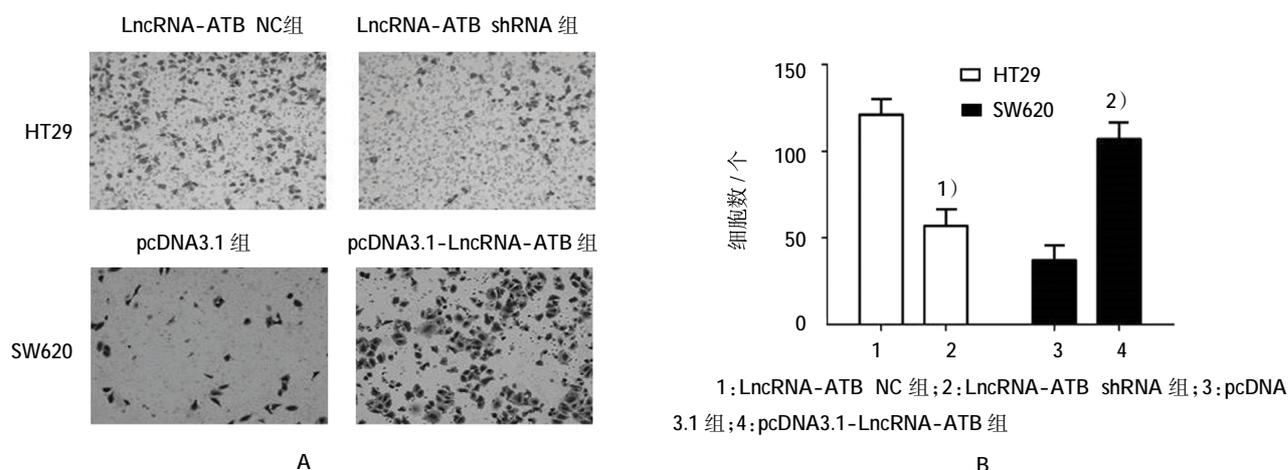
既往研究显示,炎症因子 IL-11 可活化 STAT3 信号通路,促进结肠癌的发生、发展,而药物抑制 IL-11



B SW620 细胞

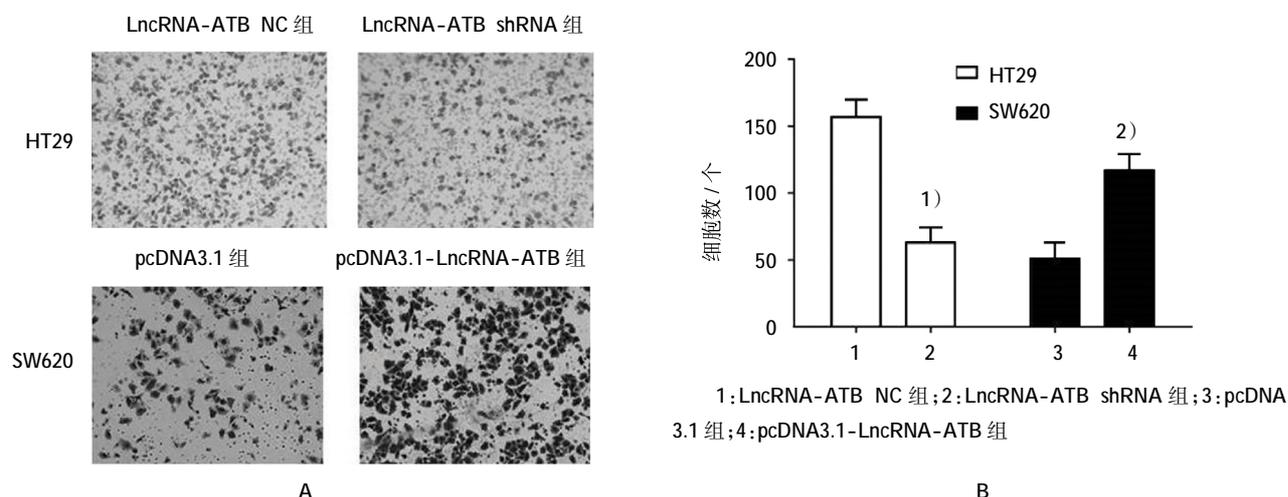
1)与 LncRNA-ATB NC 组比较, $P<0.05$;2)与 pcDNA3.1 组比较, $P<0.05$

图 2 转染 LncRNA-ATB-shRNA 或 pcDNA3.1-LncRNA-ATB 结肠癌细胞的 LncRNA-ATB 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)



1)与 LncRNA-ATB NC 组比较, $P < 0.05$; 2)与 pcDNA3.1 组比较, $P < 0.05$

图 3 LncRNA-ATB 对结肠癌细胞迁移能力的影响 ($\times 200$)



1)与 LncRNA-ATB NC 组比较, $P < 0.05$; 2)与 pcDNA3.1 组比较, $P < 0.05$

图 4 LncRNA-ATB 对结肠癌细胞侵袭能力的影响 ($\times 200$)

信号通路可降低 STAT3 的活化,从而抑制结肠癌细胞的增殖和侵袭能力^[13]。另有研究发现,LncRNA-ATB 在肝癌细胞中可与 IL-11 mRNA 结合^[12],因此笔者进一步检测结肠癌细胞系中 IL-11 mRNA 与 LncRNA-ATB 的关系。RIP 结果显示,SW620 细胞转染 pcDNA3.1-MS2-LncRNA-ATB 组富集 IL-11 mRNA,而 pcDNA3.1-MS2-LncRNA-ATB-mut 组和 pcDNA3.1-MS2 组不富集 IL-11 mRNA ($t=3.891, P=0.021$)。进一步研究显示,在 HT29 细胞中沉默 LncRNA-ATB 的表达可下调 IL-11 的表达 ($t=4.116, P=0.015$),在 SW620 细胞中过表达 LncRNA-ATB 可上调 IL-11 的表达 ($t=3.119, P=0.027$)。见图 5。

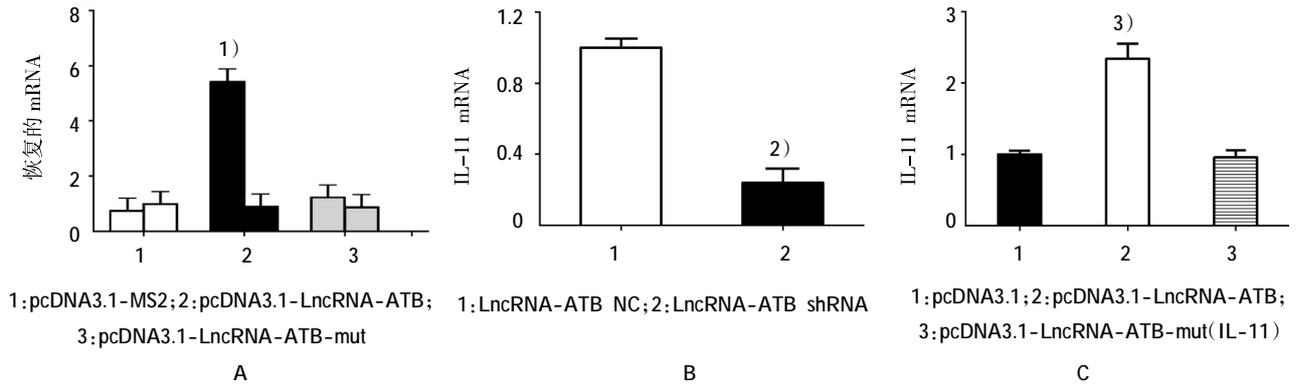
2.6 LncRNA-ATB 增强炎症因子 IL-11 mRNA 的稳定性

为进一步阐明 LncRNA-ATB 与 IL-11 mRNA

的关系,笔者用 $50 \mu\text{mol/L}$ α -鹅膏蕈碱处理 HT29 和 SW620 细胞,阻止 IL-11 mRNA 的转录,并利用 qRT-PCR 检测 IL-11 mRNA 的表达水平。结果显示,沉默 LncRNA-ATB 的 TH29 细胞中 IL-11 mRNA 的半衰期较 LncRNA-ATB NC 组缩短 ($t=3.989, P=0.014$),而过表达 LncRNA-ATB 的 SW620 细胞中 IL-11 mRNA 的半衰期较 pcDNA3.1 组延长 ($t=2.981, P=0.035$)。见图 6。

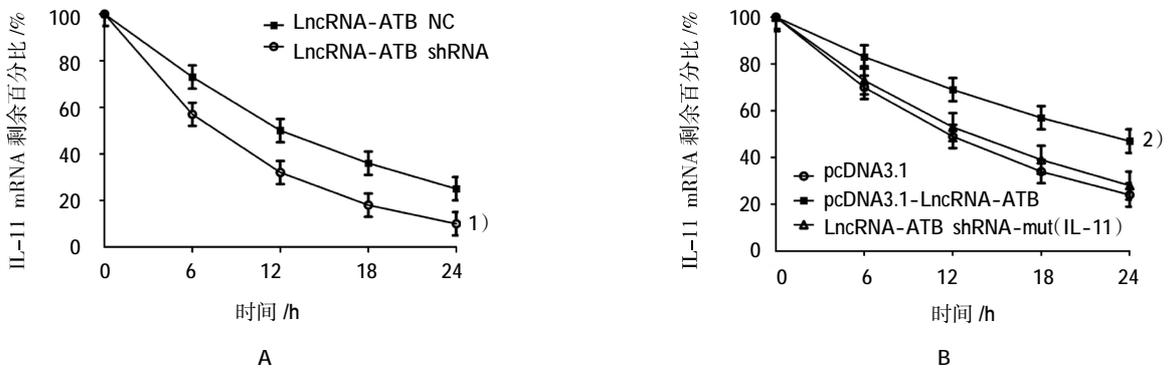
2.7 LncRNA-ATB 促进炎症因子 IL-11 自分泌

沉默 HT29 细胞中 LncRNA-ATB 的表达可降低细胞上清液中 IL-11 的分泌水平 ($t=2.189, P=0.041$),上调 SW620 细胞中 LncRNA-ATB 的表达,可促进细胞上清液中 IL-11 的分泌 ($t=3.297, P=0.035$)。见图 7。



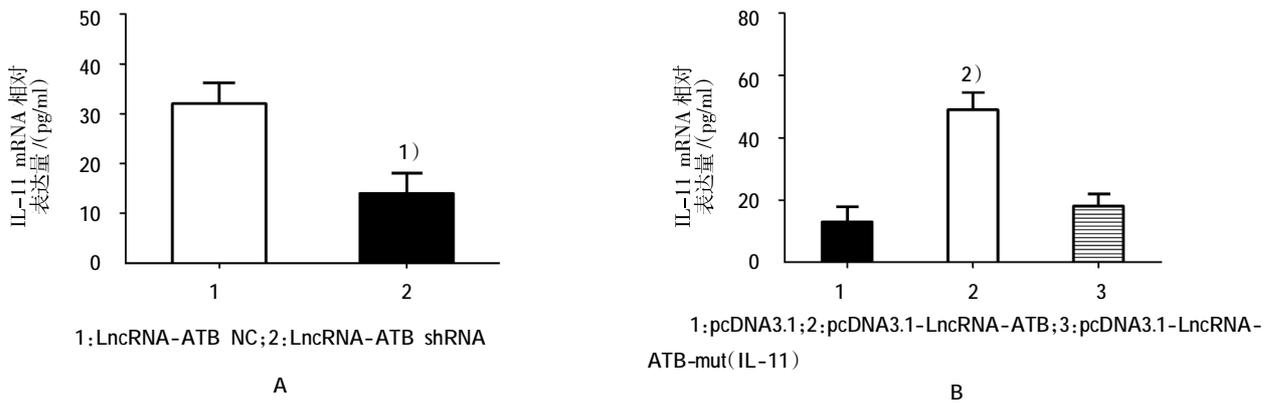
1)与 pcDNA3.1-MS2 组比较, $P < 0.05$; 2)与 LncRNA-ATB NC 组比较, $P < 0.05$; 3)与 pcDNA3.1 组比较, $P < 0.05$

图 5 结肠癌细胞中 LncRNA-ATB 与 IL-11 mRNA 相互作用关系



1)与 LncRNA-ATB NC 组比较, $P < 0.05$; 2)与 pcDNA3.1 组比较, $P < 0.05$

图 6 结肠癌细胞中 LncRNA-ATB 增强 IL-11 mRNA 的稳定性



1)与 LncRNA-ATB NC 组比较, $P < 0.05$; 2)与 pcDNA3.1 组比较, $P < 0.05$

图 7 结肠癌细胞中 LncRNA-ATB 促进 IL-11 的分泌

3 讨论

越来越多的研究证实, lncRNA 的异常表达与多种肿瘤的发生、发展密切相关, lncRNA 通过不同机制在不同的水平发挥调节作用, 从而发挥癌基因或抑癌基因的功能^[14-15]。随着二代测序技术的发展, 越来越多的长链非编码 RNA 被证实同结肠癌的恶性表型密切相关。研究表明, 同源基因转录反义 RNA

可调控多梳蛋白依赖性染色质状态, 从而促进结肠癌的转移^[9]。MALAT-1 在结肠癌组织中异常高表达, 并通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进结肠癌的侵袭和迁移^[6]。肿瘤易感候选基因 11 通过调控 hnRNP-K 的表达, 以及活化 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而促进结肠癌的增殖和转移^[7]。尽管越来越多 lncRNA 被证实多种肿瘤的发生、发展中发挥重要作用, 但

由于 LncRNA 具有高度组织特异性和时空特异性,目前急需进一步挖掘更多的与结肠癌发生、发展密切相关的 LncRNA。LncRNA-ATB 是新近鉴定出的可被 TGF- β 活化的长链非编码 RNA,在肝癌中其可介导 TGF- β 的促转移作用^[12]。更为重要的是最新文献显示,LncRNA-ATB 在胰腺癌^[10]、结直肠癌^[19]及前列腺癌等^[20]多种实体肿瘤内异常高表达,且与恶性肿瘤的不良预后密切相关,提示其可参与调控肿瘤的发生、发展,但其生理功能和作用机制尚不完全清楚。因此,本课题进一步检测 LncRNA-ATB 在结肠癌侵袭和转移中的作用及其潜在机制。

本研究发现,LncRNA-ATB 在结肠癌细胞系中的表达高于人结肠正常上皮细胞 NM460。进一步的实验研究表明,沉默 HT29 细胞中 LncRNA-ATB 的表达可抑制结肠癌细胞的侵袭和转移,而过表达 SW620 细胞中 LncRNA-ATB 的表达可促进结肠癌细胞的侵袭和转移。为阐明 LncRNA-ATB 在结肠癌细胞系调控结肠癌细胞侵袭和转移的分子机制,笔者重点研究结肠癌细胞中 LncRNA-ATB 与 IL-11 的关系。

IL-11 属于 IL-6 超家族成员,最初发现于纤维母细胞上清液中,该上清液可刺激 IL-6 依赖性的浆细胞增殖及 IgG 生成^[21]。此后 IL-11 被发现具有多种生物学功能,尤其与肿瘤的发生、发展关系密切。研究显示,乳腺癌细胞可分泌 IL-11,其在乳腺癌骨转移和不良预后中起至关重要的作用^[22-23]。另有研究显示,IL-11 及其受体 IL-11R 在结肠癌组织中异常高表达,IL-11 可通过 PI3K 信号通路促进结肠癌细胞的侵袭和转移,通过 p44/p42 MAPK 通路促进结肠癌细胞的增殖^[24]。而 LncRNA-ATB 被证实在肝细胞癌中可与 IL-11 结合并促进其分泌^[12],因此笔者进一步检测结肠癌细胞中 LncRNA-ATB 与 IL-11 的关系。结果显示,沉默 HT29 细胞中 LncRNA-ATB 的表达可下调 IL-11mRNA 的表达,降低 IL-11 mRNA 的稳定性,并抑制其分泌;过表达 SW620 细胞中 LncRNA-ATB 的表达可上调 IL-11 mRNA 的表达,增强 IL-11 mRNA 的稳定性,并促进其自分泌。因此,笔者认为 LncRNA-ATB 在结肠癌细胞中促进结肠癌细胞侵袭和转移的部分机制为上调 IL-11 的表达,并促进其分泌而激活其下游信号通路。

综上所述,本研究检测 LncRNA-ATB 在结肠癌细胞侵袭和转移中的作用及潜在机制。研究发现,LncRNA-ATB 促进结肠癌细胞的侵袭和转移。其可

能的潜在机制为 LncRNA-ATB 与 IL-11mRNA 结合并调控其表达,增强其 mRNA 稳定性,促进其分泌。本研究为 LncRNA-ATB 在结肠癌细胞侵袭和转移过程中的分子机制相关研究提供一定的前期基础,为进一步研究 LncRNA-ATB 在结肠癌发生、发展中的作用提供理论基础,为结肠癌的治疗提供新的分子靶标。

参 考 文 献:

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] CALVERT P M, FRUCHT H. The genetics of colorectal cancer[J]. Ann Intern Med, 2002, 137(7): 603-612.
- [3] RUPNARAIN C, DLAMINI Z, NAICKER S, et al. Colon cancer: genomics and apoptotic events[J]. Biol Chem, 2004, 385(6): 449-464.
- [4] WAPINSKI O, CHANG H Y. Long noncoding RNAs and human disease[J]. Trends Cell Biol, 2011, 21(6): 354-361.
- [5] KOGO R, SHIMAMURA T, MIMORI K, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers[J]. Cancer Res, 2011, 71(20): 6320-6326.
- [6] CUI Z, REN S, LU J, et al. The prostate cancer-up-regulated long noncoding RNA PlncRNA-1 modulates apoptosis and proliferation through reciprocal regulation of androgen receptor[J]. Urol Oncol, 2013, 31(7): 1117-1123.
- [7] LU K H, LI W, LIU X H, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 461.
- [8] YANG F, ZHANG L, HUO X S, et al. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans[J]. Hepatology, 2011, 54(5): 1679-1689.
- [9] GUPTA R A, SHAH N, WANG K C, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. Nature, 2010, 464(7291): 1071-1076.
- [10] WANG T H, YU C C, LIN Y S, et al. Long noncoding RNA CPS1-IT1 suppresses the metastasis of hepatocellular carcinoma by regulating HIF-1 alpha activity and inhibiting epithelial-mesenchymal transition[J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 43588-43603.
- [11] XIE X, TANG B, XIAO Y F, et al. Long non-coding RNAs in colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(5): 5226-5239.
- [12] 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.
- [13] PUTOCZKI T L, THIEM S, LOVING A, et al. Interleukin-11 is the dominant IL-6 family cytokine during gastrointestinal tumorigenesis and can be targeted therapeutically[J]. Cancer Cell,

- 2013, 24(2): 257-271.
- [14] BARTONICEK N, MAAG J L, DINGER M E. Long noncoding RNAs in cancer: mechanisms of action and technological advancements[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1): 43.
- [15] SCHMITT A M, CHANG H Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 452-463.
- [16] JI Q, LIU X, FU X, et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/beta-catenin signal pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8 (11): DOI: 10.1371/journal.pone.0078700.
- [17] ZHANG Z, ZHOU C, CHANG Y, et al. Long non-coding RNA CASC11 interacts with hnRNP-K and activates the WNT/beta-catenin pathway to promote growth and metastasis in colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 376(1): 62-73.
- [18] QU S, YANG X, SONG W, et al. Downregulation of lncRNA-ATB correlates with clinical progression and unfavorable prognosis in pancreatic cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3933-3938.
- [19] IGUCHI T, UCHI R, NAMBARA S, et al. A long noncoding RNA, lncRNA-ATB, is involved in the progression and prognosis of colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(3): 1385-1388.
- [20] XU S, YI X M, TANG C P, et al. Long non-coding RNA ATB promotes growth and epithelial-mesenchymal transition and predicts poor prognosis in human prostate carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(1): 10-22.
- [21] PAUL S R, BENNETT F, CALVETTI J A, et al. Molecular cloning of a cDNA encoding interleukin 11, a stromal cell-derived lymphopoietic and hematopoietic cytokine[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(19): 7512-7516.
- [22] JOHNSTONE C N, CHAND A, PUTOCZKI T L, et al. Emerging roles for IL-11 signaling in cancer development and progression: focus on breast cancer[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(5): 489-498.
- [23] REN L, WANG X, DONG Z, et al. Bone metastasis from breast cancer involves elevated IL-11 expression and the gp130/STAT3 pathway[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(3): 634.
- [24] YOSHIZAKI A, NAKAYAMA T, YAMAZUMI K, et al. Expression of interleukin (IL)-11 and IL-11 receptor in human colorectal adenocarcinoma: IL-11 up-regulation of the invasive and proliferative activity of human colorectal carcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2006, 29(4): 869-876.

(童颖丹 编辑)