

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.07.009
文章编号: 1005-8982 (2018) 07-0045-06

白细胞介素增强因子 3 对胃癌细胞 侵袭转移能力的影响及机制

刘羽¹, 李勇¹, 赵雪峰¹, 檀碧波¹, 贾楠¹, 张萌², 王冬¹

(河北医科大学第四医院 1. 外三科, 2. 肝胆外科, 河北 石家庄 050011)

摘要: 目的 探讨白细胞介素增强因子 3 (ILF3) 对胃癌细胞侵袭转移能力的影响及相关机制。**方法** 免疫组织化学技术检测 ILF3 在胃癌组织、转移淋巴结组织、正常胃黏膜组织中表达情况; 收集患者临床资料, 分析 ILF3 与胃癌患者临床病理特征的关系。Western blot 检测不同胃癌细胞株中 ILF3 表达。合成针对 ILF3 的小干扰 RNA 转染人胃癌细胞株 MGC803; MTT 法检测 MGC803 细胞活性; 细胞划痕实验和 Transwell 小室侵袭实验检测细胞的迁移侵袭能力; 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 和 Western blot 检测 MMP-7、MMP-9、TIMP-1 基因的 mRNA 和蛋白表达情况。**结果** 胃癌组织中 ILF3 蛋白阳性率高于癌旁组织; 转移淋巴结中 ILF3 蛋白阳性率高于胃癌组织 ($P < 0.05$)。胃癌组织中 ILF3 蛋白阳性表达与患者的肿瘤浸润深度、分化程度、淋巴结转移、临床分期有关 ($P < 0.05$)。各胃癌细胞株中 MGC803 的 ILF3 蛋白表达最强, 抑制 MGC803 细胞内源性 ILF3 表达后细胞的活性减弱; 迁移和侵袭能力也降低 ($P < 0.05$)。ILF3-siRNA 转染 MGC803 后细胞的 MMP-2、MMP-7 表达减弱, 而 TIMP-1 的表达增高 ($P < 0.05$)。**结论** ILF3 对胃癌的侵袭转移有促进作用, ILF3 可能是通过调节 MMP-7、MMP-9、TIMP-1 基因而参与了胃癌的侵袭转移。

关键词: 胃癌; 白细胞介素增强因子 3; RNA 干扰; 侵袭; 转移

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Effect of ILF3 on metastasis and invasion of gastric cancer cells and mechanism

Yu Liu¹, Yong Li¹, Xue-feng Zhao¹, Bi-bo Tan¹, Nan Jia¹, Meng Zhang², Dong Wang¹

(1. The Third Department of General Surgery, 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the Fourth Affiliated Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of interleukin enhancer-binding factor 3 (ILF3) on metastasis and invasion in gastric cancer cells and the mechanism. **Methods** Immunohistochemical technique was applied to test ILF3 expression in gastric cancer tissues, metastatic lymph node, normal gastric mucosa tissues. The clinical data were also recorded. Then the relationships between ILF3 protein and clinical data were explored. Western blot assay was used to test the ILF3 protein level in different gastric cell lines. ILF3-siRNA was synthesized and transfected into MGC803 cell line. MTT assay was applied to detect the cell activity. The ability of MGC803 migration and invasion was observed via wound healing assay and Transwell chamber assay. The mRNA and protein expressions of MMP7, MMP9 and TIMP1 were also detected by qRT-PCR and Western blot. **Results** The positive rate of ILF3 protein in the gastric cancer tissues was significantly higher than that in the normal gastric mucosa tissues, and the positive rate of ILF3 protein in the metastatic lymph node was higher than that in the gastric cancer tissues ($P < 0.05$). The expression of ILF3 was related to tumor invasion, differentiation, lymph node metastasis and TNM stage ($P < 0.05$). In different gastric cell lines, the strongest ILF3 protein expression was found in MGC803 cell line, and the cell

收稿日期: 2017-02-18

[通信作者] 李勇, E-mail: li_yong_hbth@126.com; Tel: 0311-86095678

activity, migration and invasion ability of MGC803 significantly decreased after ILF3-siRNA was transfected into MGC803 cells ($P < 0.05$). After transfection, the expressions of *MMP7* and *MMP9* decreased, whereas the expression of *TIMP-1* increased ($P < 0.05$). **Conclusions** *ILF3* gene could promote migration and invasion of gastric cancer by regulating *MMP7*, *MMP9* and *TIMP1* genes.

Keywords: gastric cancer; interleukin enhancer-binding factor 3; RNA interference; invasion; metastasis

临床胃癌患者多处于进展期, 就诊时往往已存在局部转移甚至远处转移。胃癌细胞具有较强的侵袭和迁移能力, 这是导致胃癌转移的重要原因^[1-2]。因此, 寻找在胃癌侵袭转移过程中发挥重要调控功能的基因对于抑制肿瘤细胞迁移、延缓肿瘤进展有益。白细胞介素增强因子 3 (interleukin enhancer-binding factor 3, *ILF3*) 是近年来发现的与生理及病理状态有关的新基因, 研究显示一些疾病中 *ILF3* 表达异常^[3-5], 但 *ILF3* 在胃癌转移中的作用及机制迄今报道极少。故本研究通过对临床组织及胃癌细胞株的研究, 探讨了 *ILF3* 基因与胃癌侵袭转移的关系, 并对其中的分子机制进行了初步分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2014 年 1 月 -2015 年 12 月, 于河北医科大学第四医院确诊并行手术治疗的胃癌患者 112 例为研究对象。其中, 男性 74 例, 女性 38 例; 年龄 34 ~ 81 岁, 平均 (56.38 ± 8.79) 岁。所有患者均经手术切除原发肿瘤。患者术前未经过放化疗及生物治疗。取患者的肿瘤原发灶石蜡标本连续 $4 \mu\text{m}$ 切片用于免疫组织化学检测。另于患者中取 62 例阳性淋巴结转移者的淋巴结及 50 例癌旁正常胃黏膜的石蜡标本进行免疫组织化学检测。

1.2 细胞株及主要试剂

人胃癌高分化细胞株 MKN28、中分化胃癌细胞株 SGC7901、低分化胃癌细胞株 BGC823、MGC803 取自本院科研中心; 胃上皮细胞株 GES-1 购自中国科学院上海生科院细胞资源中心。Lipofectamine™ 2000 转染试剂为美国 Invitrogen 公司产品; 改良杜氏伊格尔培养基 (Dulbecco's modified eagle medium, DMEM)、胎牛血清为美国 Gibco 公司产品; 噻唑蓝 (thiazolyl blue tetrazolium bromide, MTT)、Trizol、实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 试剂盒、蛋白提取试剂盒为美国 Sigma 公司产品; 各基因的引物及 *ILF3*-siRNA 由上海生工公司设计合成。*ILF3*、基质

金属蛋白酶 7 (matrix metalloproteinase-7, *MMP-7*)、基质金属蛋白酶 9 (*MMP-9*)、基质金属蛋白酶抑制剂 1 (matrix metallo-proteinase inhibitor-1, *TIMP-1*)、 β -肌动蛋白 (β -actin) 抗体为美国 Santa Cruz 公司产品。

1.3 方法

1.3.1 SP 法检测胃癌组织、癌旁组织、转移淋巴结组织中 *ILF3* 蛋白的表达 临床标本石蜡组织脱蜡水化, 进行 SP 染色。操作步骤严格按照免疫组织化学试剂盒说明书操作。结果判断由 2 位病理专业人员盲法观察切片结果, 切片均随机取 5 个 400 倍视野, 每视野计数 100 个细胞。*ILF3*、*MMP-7*、*MMP-9*、*TIMP-1* 蛋白以细胞质或细胞膜出现黄色或棕色染色为阳性。采用 2 次计分法计算阳性率: ①按染色强度进行计分: 无色计为 0 分, 淡黄色计为 1 分, 棕黄色计为 2 分, 褐色计为 3 分; ②按阳性细胞比例计分: 无阳性细胞计为 0 分, 阳性细胞率 $< 10\%$ 计为 1 分, 阳性细胞率 $11\% \sim 50\%$ 计为 2 分, 阳性细胞率 $51\% \sim 75\%$ 计为 3 分, 阳性细胞率 $> 75\%$ 计为 4 分。细胞染色强度及阳性细胞比例两者相乘, 结果 ≤ 2 为阴性 (-), 结果 > 2 为阳性 (+)。

1.3.2 胃癌细胞株及胃上皮细胞株培养 人胃癌细胞株 MKN28、SGC7901、MGC803 及胃上皮细胞株 GES-1 于含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中常规培养, 取生长期细胞进行实验。

1.3.3 *ILF3*-siRNA 转染 *ILF3*-siRNA 序列: 5'-GCG GAUCCGACUACAACUACG-3'; 无关对照 siRNA 序列: 5'-CGGCUGCAAUCGAUUGAUAGC-3'。转染前将 MGC803 细胞按 4×10^5 个/ml 接种于 6 孔板中 24 h, 用无血清无抗生素的 DMEM 清洗细胞, 按照转染试剂 Lipofectamine™ 2000 试剂说明书, 将 siRNA 转染胃 MGC803 细胞, *ILF3*-siRNA 浓度为 $40 \mu\text{mol/L}$ 。转染 24 h 后, 检测转染效果。

1.3.4 MTT 法检测细胞活性 MGC803 细胞以 5×10^4 个/ml 接种于 96 孔板, 生长至 70% ~ 80% 时转染 *ILF3*-siRNA 或 control siRNA。每组设 6 个复孔,

培养 20 h 后加入 $20\ \mu\text{l}$ ($5\ \text{mg/ml}$) 的 MTT, 继续培养 4 h, 弃去培养液, 各孔加入 $150\ \mu\text{l}$ DMSO, 室温振荡 15 min, 用酶标仪于波长 490 nm 测吸光度值 (A 值)。实验重复 3 次。

1.3.5 细胞划痕实验检测细胞迁移能力 MGC803 细胞消化制成单细胞悬液, 调节浓度为 1×10^6 个 /ml 接种至 6 孔板, 细胞生长至 60% ~ 70% 时分别转染 ILF3-siRNA 或对照 siRNA。待细胞生长至 100% 后弃去培养液, 以 PBS 冲洗。无菌枪头在 6 孔板底部划痕, PBS 洗去刮下的细胞, 镜下观察伤口愈合情况。实验重复 3 次。

1.3.6 Transwell 小室侵袭实验 Transwell 小室上室用 $100\ \mu\text{l}$ Matrigel 胶包被, 紫外线照射。将消化好的 MGC803 细胞以 1×10^6 个 /ml 的浓度接种于 6 孔板, 细胞生长至 60% ~ 70% 时分别转染 ILF3-siRNA 或对照 siRNA。继续培养 24 h, 各组分别取 $200\ \mu\text{l}$ 细胞接种于 Transwell 小室上室, 在下室加入 DMEM 培养基。24 h 后以棉棒拭去上室的 Matrigel 胶和多余 MGC803 细胞, 甲醇固定 10 min, 以结晶紫染色后计数穿膜的细胞数。实验重复 3 次。

1.3.7 qRT-PCR 检测增殖和迁移侵袭相关基因 mRNA 表达 一步法提取 MGC803 细胞的总 RNA, 鉴定 RNA 的完整性、纯度及含量。取 $2\ \mu\text{g}$ 总 RNA 逆转录为 cDNA。进行 qRT-PCR 反应检测 ILF3、MMP-7、MMP-9、TIMP-1 基因的 mRNA 相对表达水平, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行计算。各引物序列如下。ILF3: 5'-GTGTCCAATCACCAGTCCTG-3', 5'-GCTGAAGAA GTGGGAGTGTAGC-3'; MMP-7: 5'-GCTGACATCATGA TTGGCTTT-3', 5'-TCTCCTCCGAGACCTGTCC-3'; MMP-9: 5'-TCTTCCAAGGCCAATCCTAC-3', 5'-ATCA CCGTCGAGTCAGCTC-3'; TIMP-1: 5'-ACTTCCACAGG TCCCACAAC-3', 5'-GCATTCCTCACAGCCAACAG-3'; GAPDH: 5'-GACCCCTTCATTGACCTCAAC-3', (R)

5'-CGCTCCTGGAAGATGGTGAT-3'。

Western blot 检测 ILF3、MMP-7、MMP-9、TIMP-1 蛋白表达: 提取样本的总蛋白, 应用 Bradford 法蛋白定量后, 各样本取 $40\ \mu\text{g}$ 检测。十二烷基磺酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecylsulphate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 分离, 电转移至聚偏氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 膜上, 用 TBST 缓冲液配制的 5% 脱脂奶粉在室温下封闭 1 h, 分别加入稀释好的各一抗抗体。4℃ 孵育过夜, 用 TBST 缓冲液漂洗 3 次, 加入辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 标记的二抗在室温下孵育 1 h, 化学发光法 (Chemiluminescence, ECLA) 显色, 对条带进行吸光度扫描, 以目的蛋白与内参蛋白的比值代表目的蛋白的表达。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 组间两两比较应用 SNK- q 检验; 计数资料以率或百分比表示, 应用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ILF3 在胃癌组织、癌旁组织、转移淋巴结组织中的表达

免疫组织化学检测 (IHC) 结果显示, ILF3 蛋白在转移淋巴结阳性率最高 80.65% (50/62), 在胃癌组织中次之 64.29% (72/112), 在癌旁组织中阳性率最低 24.00% (12/50), 3 组阳性率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 胃癌组织 ILF3 蛋白表达与临床病理特征的关系

结果发现, 肿瘤浸润较深、分化程度低、淋巴结转移及 TNM 分期不同的 ILF3 蛋白阳性率差异有统计

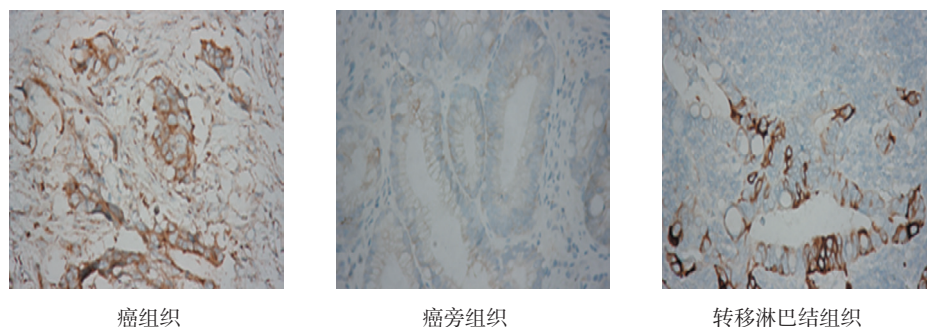


图 1 胃癌组织、癌旁组织、转移淋巴结组织中 ILF3 蛋白表达情况 (IHC $\times 400$)

学意义 ($\chi^2=7.169、4.865、7.009$ 和 $6.728, P=0.007、0.027、0.008$ 和 0.010)。其他病理参数的 ILF3 蛋白表达情况差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.3 不同细胞株中 ILF3 蛋白表达情况

Western blot 结果显示, ILF3 蛋白在 4 株胃癌细胞株表达均高于胃上皮细胞株 GES-1, 差异有统计学意义 ($t=10.196、9.277、6.969$ 和 $4.812, P=0.000、0.000、0.002$ 和 0.009), 在 MGC803 中 ILF3 蛋白表达

表 1 胃癌组织 ILF3 蛋白表达与临床病理特征的关系 例

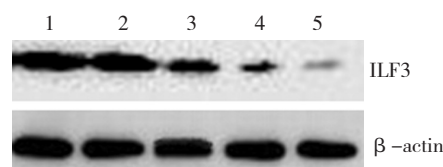
临床病理特征	例数	ILF3 蛋白表达		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性		
性别					
男	74	51	23	2.093	0.153
女	38	21	17		
年龄					
≥ 60 岁	31	17	14	1.666	0.197
<60 岁	81	55	26		
肿瘤部位					
贲门	53	31	22	2.512	0.113
胃体	15	7	8		
胃窦	37	30	7		
全胃	7	4	3		
肿瘤直径					
≥ 5 cm	76	50	26	0.233	0.629
<5 cm	36	22	14		
肿瘤浸润深度					
浆膜内	38	18	20	7.169	0.007
浆膜外	74	54	20		
分化程度					
中高分化	78	45	33	4.865	0.027
低分化	34	27	7		
淋巴结转移					
阳性	84	58	24	7.009	0.008
阴性	28	12	16		
临床分期					
I、II 期	36	17	19	6.728	0.010
III、IV 期	76	55	21		
神经血管侵犯					
有	21	13	8	0.064	0.801
无	91	59	32		
远处转移					
有	18	14	4	1.700	0.192
无	94	58	36		

最强。故选择 MGC803 细胞为后续实验材料。见表 2、图 2。

表 2 不同细胞株中 ILF3 蛋白表达的相对强度
($n=3, \bar{x} \pm s$)

不同细胞株	ILF3 蛋白强度
BGC823	$1.012 \pm 0.092^\dagger$
MGC803	$1.142 \pm 0.131^\dagger$
MKN28	$0.785 \pm 0.084^\dagger$
SGC7901	$0.624 \pm 0.068^\dagger$
GES-1	0.381 ± 0.055

注: \dagger 与 GES-1 比较, $P<0.05$



1: BGC823; 2: MGC803; 3: MKN28; 4: SGC7901; 5: GES

图 2 不同细胞株中 ILF3 蛋白表达情况

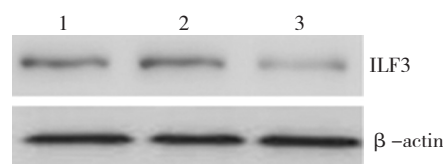
2.4 ILF3-siRNA 转染对 MGC803 细胞 ILF3 表达的影响

Western-blot 结果显示, 以 $40 \mu\text{mol/L}$ 转染 MGC803 细胞 48 h 后, 细胞中 ILF3 蛋白表达低于对照组及空白组, 差异有统计学意义 ($F=20.494, P=0.002$; 对照组与空白组 $q=-2.687$, 对照组与 ILF3-siRNA 组 $q=6.144$, 空白组与 ILF3-siRNA 组 $q=8.831$)。见表 3、图 3。

表 3 干预后各组 ILF3 蛋白表达的相对强度
($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	ILF3 蛋白强度
对照组	0.644 ± 0.084
空白组	0.686 ± 0.072
ILF3-siRNA 组	$0.328 \pm 0.041^\dagger$

注: \dagger 与对照组及空白组比较, $P<0.05$



1: 对照组; 2: 空白组; 3: ILF3-siRNA 组

图 3 ILF3-siRNA 对 MGC803 细胞 ILF3 蛋白表达的影响

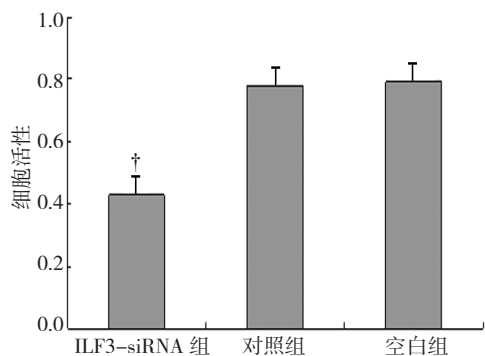
2.5 ILF3-siRNA 转染对 MGC803 细胞活性的影响

40 μmol/L 转染 MGC803 细胞 48 h 后, ILF3-siRNA 组细胞活性 (0.426 ± 0.062) 低于对照组 (0.778 ± 0.079) 及空白组 (0.792 ± 0.081), 3 组比较差异有统计学意义 ($F=56.369, P=0.000$; 对照组与空白组 $q=-2.495$, 对照组与 ILF3-siRNA 组 $q=11.576$, 空白组与 ILF3-siRNA 组 $q=14.071$)。见表 4、图 4。

表 4 干预后各组细胞活性情况 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	细胞活性
对照组	0.778 ± 0.079
空白组	0.792 ± 0.081
ILF3-siRNA 组	0.426 ± 0.062 [†]

注: † 与对照组及空白组比较, $P < 0.05$



† 与对照组及空白组比较, $P < 0.05$

图 4 ILF3-siRNA 转染对 MGC803 细胞活性的影响

2.6 ILF3-siRNA 转染对 MGC803 细胞侵袭转移能力的影响

ILF3-siRNA 转染 MGC803 细胞后, 划痕实验发现转染 ILF3-siRNA 的 MGC803 细胞迁移能力明显低于对照组和空白组, 3 组比较差异有统计学意义 ($F=75.713, P < 0.05$; 对照组与空白组 $q=0.027$, 对照组与 ILF3-siRNA 组 $q=15.085$, 空白组与 ILF3-siRNA 组 $q=15.058$)。Transwell 小室实验发现转染 ILF3-siRNA 的 MGC803 细胞侵袭能力低于对照组和空白组, 3 组比较差异有统计学意义 ($F=52.771, P < 0.05$; 对照组与空白组 $q=-3.001$, 对照组与 ILF3-siRNA 组 $q=10.810$, 空白组与 ILF3-siRNA 组 $q=13.812$)。见表 5。

2.7 ILF3-siRNA 转染对 MGC803 细胞 MMP-7、MMP-9、TIMP-1 基因表达的影响

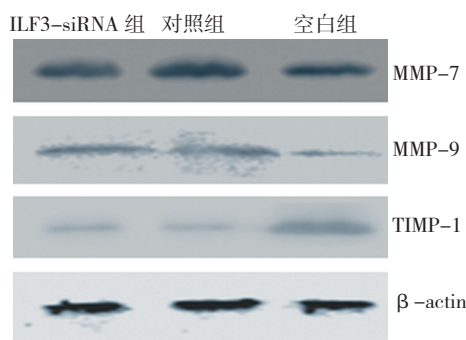
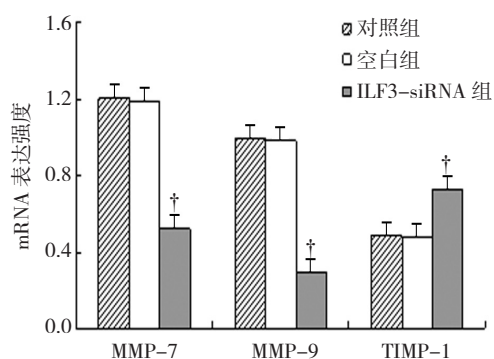
以 40 μmol/L 转染 MGC803 细胞 48 h 后, MMP-7、MMP-9 基因 mRNA 和蛋白表达下调, 而 TIMP-1 基

因 mRNA 和蛋白的表达上调 ($P < 0.05$)。对照组与空白组各基因表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 5。

表 5 ILF3-siRNA 转染对 MGC803 细胞侵袭迁移能力的影响 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	划痕实验结果	Transwell 小室侵袭实验结果
ILF3-siRNA 组	22.17 ± 2.23 [†]	13.33 ± 1.97 [†]
对照组	39.50 ± 4.04	25.17 ± 2.79
空白组	40.67 ± 2.58	26.50 ± 3.02

注: † 与对照组及空白组比较, $P < 0.05$



A: qRT-PCR 结果; B: Western blot 结果; † 与对照组及空白组比较, $P < 0.05$

图 5 ILF3-siRNA 转染对胃癌 MGC803 细胞 MMP-7、MMP-9、TIMP-1 基因表达的影响

3 讨论

胃癌患者的预后较差, 目前进展期胃癌患者 5 年生存率低于 40%^[6]。虽然胃癌的诊治技术已取得了很大进展, 但胃癌治疗的远期效果改善依然不能令人满意。胃癌预后差的重要原因在于胃癌细胞有较强的侵袭及迁移能力^[7], 这种能力使胃癌早期即可发生转移; 而且在转移过程中肿瘤细胞还会发生进一步变化^[8], 导致治疗措施失效, 从而成为胃癌复发及进一步转移的原因。因此, 确定在胃癌侵袭转移中发挥重要的基因对胃癌综合诊治有重要意义。ILF3 是近年来发现

的与肿瘤关系密切的新基因。有研究发现 *ILF3/p21* 通路与调控细胞周期有关, 从而参与 B 细胞慢性淋巴细胞白血病的进展^[9]。还有研究发现 *ILF3* 基因编码的 NF90 蛋白对周期素 E1 (Cyclin E1) 有直接调控作用, 可以通过调节细胞周期而参与肝细胞癌的增殖^[10]。本研究发现, 胃癌组织中 *ILF3* 蛋白的表达比正常胃黏膜明显增强, 且与肿瘤的分化程度、淋巴结转移情况有关, 提示 *ILF3* 蛋白可能在胃癌的进展中发挥了作用。研究还发现转移淋巴结组织中 *ILF3* 蛋白表达阳性率高于原发灶, 说明 *ILF3* 蛋白可能在肿瘤转移过程中通过增强表达促进胃癌的转移。

为了解 *ILF3* 基因在胃癌细胞侵袭转移中发挥的作用, 本研究进行了体外实验。通过 Western blot 筛选, 发现低分化黏液腺癌来源的 MGC803 细胞中 *ILF3* 蛋白表达最强, 故进一步研究中对 MGC803 细胞的 *ILF3* 基因进行了抑制。结果发现, MGC803 细胞中内源性 *ILF3* 基因受到抑制后肿瘤细胞的活性减弱, 侵袭迁移能力也降低。说明 *ILF3* 基因在胃癌细胞的侵袭迁移过程中发挥了促进作用, 抑制 *ILF3* 基因表达可能抑制肿瘤进展。

为初步了解 *ILF3* 基因参与胃癌侵袭转移的机制, 本研究检测了抑制 *ILF3* 基因前后肿瘤侵袭迁移相关基因 *MMP-7*、*MMP-9*、*TIMP-1* 基因的表达变化。*MMPs-TIMPs* 是影响肿瘤侵袭转移的重要基因家族, *MMP-7*、*MMP-9*、*TIMP-1* 是其中重要成员, *MMP-7*、*MMP-9* 对促进胃癌细胞的侵袭迁移有重要作用, 而 *TIMP-1* 则具有抑制 *MMP-9* 等基因的作用^[11-14]。本研究显示, 抑制 MGC803 细胞中 *ILF3* 表达后细胞的 *MMP-7*、*MMP-9* 表达降低, 而 *TIMP-1* 的表达升高, 提示胃癌细胞中 *ILF3* 基因可能通过调节 *MMP-7*、*MMP-9*、*TIMP-1* 参与了胃癌细胞的侵袭转移过程, 但深入的分子机制还有待深入研究。

参 考 文 献:

- [1] YANG Z G, GAO L, GUO X B, et al. Roles of long non-coding RNAs in gastric cancer metastasis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(17): 5220-5230.
- [2] SHI Z, WEI Q, SHE J. MicroRNAs in gastric cancer metastasis[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2014, 24(1): 39-53.
- [3] CASTELLA S, BERNARD R, CORNO M, et al. Iif3 and NF90 functions in RNA biology[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2015, 6(2): 243-256.
- [4] LI Y, MASAKI T, SHIMAKAMI T, et al. hnRNP L and NF90 interact with hepatitis C virus 5'-terminal untranslated RNA and promote efficient replication[J]. J Virol, 2014, 88(13): 7199-7209.
- [5] WEN X, HUANG X, MOK BW, et al. NF90 exerts antiviral activity through regulation of PKR phosphorylation and stress granules in infected cells[J]. J Immunol, 2014, 192(8): 3753-3764.
- [6] LI Y, ZHAO Q, FAN L Q, et al. Analysis of lymph node dissection range-related factors for early gastric cancer operation[J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60(125): 971-974.
- [7] WANG J, QU J, LI Z, et al. A prognostic model in metastatic or recurrent gastric cancer patients with good performance status who received first-line chemotherapy[J]. Transl Oncol, 2016, 9(3): 256-261.
- [8] LI Y, TAN B B, FAN L Q, et al. Heterogeneity for COX-2, multidrugs resistance between primary tumors and regional lymph node metastases of gastric cancer[J]. Tumori, 2012, 98(4): 516-522.
- [9] AGNOLETTI C, BRUNELLI L, MELLONI E, et al. The anti-leukemic activity of sodium dichloroacetate in p53mutated/null cells is mediated by a p53-independent *ILF3/p21* pathway[J]. Oncotarget, 2015, 6(4): 2385-2396.
- [10] JIANG W, HUANG H, DING L, et al. Regulation of cell cycle of hepatocellular carcinoma by NF90 through modulation of cyclin E1 mRNA stability[J]. Oncogene, 2015, 34(34): 4460-4470.
- [11] SUI H, XU H, JI Q, et al. 5-hydroxytryptamine receptor (5-HT1DR) promotes colorectal cancer metastasis by regulating Axin1/ β -catenin/*MMP-7* signaling pathway[J]. Oncotarget, 2015, 6(28): 25975-25987.
- [12] MERDAD A, KARIM S, SCHULTEN H J, et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer: *MMP-9* as a potential biomarker for cancer invasion and metastasis[J]. Anticancer Res, 2014, 34(3): 1355-1366.
- [13] AN H J, LEE Y J, HONG S A, et al. The prognostic role of tissue and serum *MMP-1* and *TIMP-1* expression in patients with non-small cell lung cancer[J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(5): 357-364.
- [14] FAN H, JIANG W, LI H, et al. *MMP-1/2* and *TIMP-1/2* expression levels, and the levels of collagenous and elastic fibers correlate with disease progression in a hamster model of tongue cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 11(1): 63-68.

(张西倩 编辑)