

· 基础医学 ·

长链非编码 RNA LINC01197 调节胃癌进展的机制研究

马 佩^{1,2}, 方 圆², 查全斌¹, 束永前^{1,2}, 田声望^{1*}¹江苏大学附属金坛医院肿瘤科, 江苏 常州 213200; ²南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探究长链非编码RNA LINC01197在胃癌中的表达以及调节胃癌细胞进展的相关分子机制。方法:基于GEPID数据库分析胃癌组织中LINC01197的表达。培养人胃黏膜上皮细胞(GES-1)和人胃癌细胞株(SGC-7901、BGC-823、MGC-803、AGS),实时荧光定量PCR(qPCR)法检测LINC01197表达,采用短发夹RNA转染SGC-7901和BGC-823细胞干扰LINC01197的表达,CCK-8、克隆形成实验检测胃癌细胞增殖,Transwell实验检测胃癌细胞侵袭迁移,裸鼠皮下成瘤实验检测胃癌细胞体内增殖。转录组测序技术(mRNA-seq)检测差异基因。qPCR、免疫印迹法分析SERPINA1相对表达水平。结果:LINC01197在胃癌组织和胃癌细胞株中表达上调($P < 0.05$);敲低LINC01197抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移($P < 0.05$),并且抑制裸鼠肿瘤增殖水平($P < 0.01$);LINC01197敲低后SERPINA1表达量降低($P < 0.05$)。结论:LINC01197在胃癌组织和细胞中高表达,下调LINC01197可能通过抑制SERPINA1的表达从而抑制胃癌细胞增殖、侵袭和迁移。

[关键词] 胃癌;LINC01197;增殖;侵袭;迁移**[中图分类号]** R735.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2021)07-992-08

doi:10.7655/NYDXBNS20210709

Long non-coding RNA LINC01197 regulates progression in gastric cancer

MA Pei^{1,2}, FANG Yuan², ZHA Quanbin¹, SHU Yongqian^{1,2}, TIANG Shengwang^{1*}¹Department of Oncology, Affiliated Jintan Hospital of Jiangsu University, Changzhou 213200; ²Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression and role of long non-coding RNA LINC01197 in gastric cancer. **Methods:** The expression of LINC01197 in gastric cancer tissues and paracancerous tissues was analyzed based on GEPID database. Human gastric epithelial cell line (GES-1) and different gastric cancer cell lines (SGC-7901, BGC-823, MGC-803, and AGS) were cultured respectively, and the expression of LINC01197 was examined by real-time fluorescent quantitative PCR (qPCR). Cell lines SGC-7901 and BGC-823 were transfected with short-hairpin RNA targeting LINC01197 (shLINC01197), CCK-8 assays and colony formation assays were carried out to evaluate cell proliferation, transwell assays was performed to evaluate the capability of invasion and migration. Nude mice were implanted with SGC-7901 and BGC-823 subcutaneously to evaluate tumor cell growth *in vivo*. mRNA-seq assay was used to screen the differential expressed genes after LINC01197 knockdown. The expression of SERPINA1 was detected by qPCR and Western blot. **Results:** The expressions of LINC01197 in gastric cancer tissues and cell lines were higher than those in paracancerous tissues and GES-1 cells respectively ($P < 0.05$). The cell proliferation, invasion and migration were significantly suppressed after LINC01197 knockdown in gastric cancer cell lines ($P < 0.05$). The tumor growth *in vivo* was significantly inhibited after LINC01197 knockdown ($P < 0.01$). The knockdown of LINC01197 substantially decreased the expression of SERPINA1 ($P < 0.05$). **Conclusion:** LINC01197 was up-regulated in gastric cancer tissues compared to their paired paracancerous tissues and in gastric cancer cell lines compared to GES-1. Down-regulation of LINC01197 would inhibit cell proliferation, invasion and migration capability in gastric cancer cells through partly inhibiting the expression of SERPINA1.

[Key words] gastric cancer; LINC01197; proliferation; invasion; migration

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(07):992-998, 1014]

[基金项目] 国家自然科学基金(81802381)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: tswjtyy@163.com

胃癌是当前严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一。2018年全球胃癌新发病例1 810万,居恶性肿瘤第5位;新发死亡病例960万,居恶性肿瘤第3位。东亚地区是全世界胃癌发病率最高的地区,远远超过第2位。而我国作为东亚地区最大的国家,胃癌防控形势严峻。据《中国肿瘤登记年报2018》报道,2014年全国胃癌发病率为19.8/10万,居恶性肿瘤第2位;死亡率为13.5/10万,居恶性肿瘤第3位。国家癌症中心预测2020年我国胃癌发病率将高达24.3/10万^[1]。

近年来,随着分子生物学、消化内镜和医学影像、医学病理等技术的发展和健康意识的提升,早期胃癌的诊断和治疗有了很大的改善,但是,靶向药物、免疫检查点抑制剂等新型药物的临床应用并未明显改善进展期胃癌的总体预后,进展期胃癌的诊治仍是一个难点。侵袭和转移是导致晚期胃癌患者死亡的主要原因^[2]。因此,研究胃癌的发生及侵袭、转移机制有助于胃癌的早期诊断、靶向治疗及改善预后,从而提高患者生存率。

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度超过200 bp的非编码RNA。近来研究发现它们能通过调控基因转录、RNA的剪接等方式参与肿瘤等多种重大疾病进展^[3-7]。LINC01197是被发现的lncRNA之一,其位于15q26.2,长度为1 445个碱基。研究发现,LINC01197与胰腺癌进展相关,其低表达提示胰腺癌患者预后差,并且LINC01197的低表达可通过Wnt/ β -catenin信号通路调控抑制胰腺癌细胞增殖^[8-9]。那么,LINC01197在胃癌等其他消化系统肿瘤中有什么作用?本研究通过生物信息学分析发现LINC01197在胃癌组织中高表达,并通过敲低胃癌细胞中LINC01197的表达,进一步探讨LINC01197对胃癌细胞增殖、侵袭与转移能力的影响,并对可能的分子机制进行初步探究。

1 材料和方法

1.1 材料

BLAB/c裸鼠购自北京维通利华。本研究经江苏大学附属金坛医院伦理委员会批准(编号2020001)。RPMI 1640细胞培养基、PBS、胰酶、青链霉素、胎牛血清(Gibco公司,美国),二甲基亚砜、甲醇、吐温-20、氯仿、异丙醇、无水乙醇(Sigma-Aldrich公司,美国),Cell Counting Kit 8(CCK-8)细胞增殖检测试剂盒、PMSF、BCA蛋白定量试剂盒、结晶紫染液、DEPC水(上海Beyotime生物技术有限公司),ECL

显影液(苏州新赛美生物科技有限公司),PAGE凝胶快速制备试剂盒(上海雅酶生物科技有限公司),Lipofectamine 3000 (Termo Fisher公司,美国),LINC01197干扰RNA(shLINC01197)及阴性对照(NC)序列由上海吉玛公司合成。

1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析

GEPIA数据库(Gene Expression Profiling Interactive Analysis, <http://gepia.cancer-pku.cn/>)是一个研究人类各种类型肿瘤及正常组织RNA测序数据的数据库,其整合了TCGA(The Cancer Genome Atlas)和GTEx(The Genotype-Tissue Expression)等数据库,可以对肿瘤的基因表达、病理类型、患者生存期等各方面进行高效、专业的分析^[10]。基于GEPIA数据库,我们选取408个胃癌组织样本和211个正常胃部组织样本,分析LINC01197在胃癌组织中的表达情况,同时,按照Kaplan-Meier Plotter(KM plotter)数据库(<http://kmplot.com/analysis/index.php?p=service&cancer=gastric>)中LINC01197的表达量中位数,将胃癌患者分为高表达组和低表达组,进行预后研究。

1.2.2 细胞培养

人胃癌细胞株SGC-7901、BGC-823、MGC-803、AGS及人胃黏膜上皮细胞GES-1均购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库,传代培养于低糖生长液RPMI1640中,生长于提供37℃和5% CO₂环境的培养箱。取对数生长的细胞用于后续实验。

1.2.3 RNA提取和实时荧光定量PCR(qPCR)

用TRIzol提取RNA,使用Prime Script RT Master Mix反转录试剂盒将RNA逆转成cDNA,并按照qPCR反应体系配制反应溶液,加入荧光定量用384孔板中,ABI 7900HT Real-Time PCR System 7900高通量快速实时荧光定量PCR仪收纳384板进行PCR。程序包括预变性和循环。收集并处理数据,结果用2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法计算。qPCR引物见表1。

1.2.4 细胞转染

取生长活跃的细胞2×10⁵~4×10⁵个接种至6孔板中,生长24 h。按照Lipofectamine 3000说明书进行转染,6 h后换液。干扰片段序列如下:阴性对照(NC)5'-GTTCTCCGAACGTGTCACGT-3',干扰片段1(shLINC01197-1)5'-GGTCGTACTTCTCCATGTTCT-3',干扰片段2(shLINC01197-2)5'-GGACATAAAGTTCCTGGTTGA-3'。

1.2.5 细胞增殖实验

取对数生长期细胞1×10⁵个,制成单细胞悬液,

表1 PCR引物序列
Table 1 Primer sequences for PCR

基因	引物序列(5'→3')
LINC01197	F:TTTAAGCACACAGAGGCGGA R:GGGAATGGAATGGAGGACTGG
β-actin	F:CATGTACGTTGCTATCCAGGC R:CTCCTTAATGTCACGCACGAT
SERPINA1	F:TATGATGAAGCGTTTAGGC R:TTTCCAGGTGCTGTAGTTT
APOA2	F:CTGTGCTACTCCTCACCATCT R:CTCTCCACACATGGCTCCTTT
IGF2	F:TGCTGCATTGCTGCTTACC R:CCACAGACGAAGTGGAGGG

接种于96孔培养板,每孔200 μL细胞悬液,分别置于培养箱培养24~120 h后,吸去培养液,每孔加入提前配制的10% CCK-8溶液100 μL,1~2 h后于波长450 nm测各孔吸光度值(每组设5个平行孔,独立重复3次)。每日加CCK-8和加液后测吸光度时间相同,重复5 d后绘制增殖曲线。

1.2.6 Transwell 侵袭实验

取出Transwell 侵袭小室置于24孔板中,小室上层加入无血清RPMI1640 200 μL,下层加入有血清RPMI1640 600 μL。消化目的细胞后计数,取4×10⁴个细胞滴入小室上层,置于培养箱孵育24 h,取出小室,4%多聚甲醛固定20 min,用棉签擦去上层细胞,结晶紫染色15 min,蒸馏水轻轻冲洗,在显微镜下计数5个高倍镜视野下的穿膜细胞数,计算穿膜细胞平均值,评估细胞侵袭能力。

1.2.7 克隆形成实验

取对数生长期1×10⁵个细胞,制成单细胞悬液,每孔100 μL加入6孔板,3 d换1次液,培养10~14 d后,用结晶紫粉末和甲醛配成0.5%结晶紫染色液染色15~30 min,PBS冲洗后拍照。

1.2.8 裸鼠皮下成瘤实验

于4周BALB/C裸鼠皮下分别注射BGC-823 NC和BGC-823 shLINC01197细胞,每只接种细胞5×10⁶个,每3 d观察肿瘤大小,2周后取出肿瘤并称重、测量大小。包埋肿瘤并做免疫组化切片。

1.2.9 蛋白免疫印迹实验

当胃癌细胞状态良好时,吸取培养液,PBS漂洗2遍。加入细胞裂解液,低温离心5 min,取上清,并进行蛋白定量。蛋白行聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),湿转法转膜,并用5%脱脂奶粉溶液封闭后,分别孵育β-actin、SERPINA1抗体过夜,次日用PBST洗膜,常温孵育二抗2 h,PBST漂洗后用ECL

法显影并拍照。

1.3 统计学方法

应用SPSS 20.0进行数据的统计分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,两组间均数比较采用*t*检验,多组计量资料比较先采用单因素方差分析再以LSD检验进行两两比较,CCK-8实验结果采用重复测量的方差分析,生存数据采用Kaplan-Meier方法分析,*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 LINC01197在胃癌组织中表达增高且与胃癌患者预后差相关

对GEPID数据库中408个胃癌组织样本和211个正常胃部组织样本的分析结果表明,LINC01197在胃癌组织中的表达量明显增高(图1A)。分析发现LINC01197低表达的患者总生存期(中位时间:低表达组75.5个月,高表达组40.0个月)、首次进展时间(中位时间:低表达组50.0个月,高表达组24.3个月)和进展后生存期(中位时间:低表达组13.8个月,高表达组9.7个月)均显著长于高表达患者,且差异均具有统计学意义(图1B~D)。选取21对胃癌和匹配的癌旁组织,通过qPCR实验证实LINC01197在胃癌组织中的表达量明显高于癌旁组织(图1E)。最后,我们分析了LINC01197在胃癌细胞内的表达水平,结果显示LINC01197在人胃黏膜上皮细胞GES-1中的表达显著低于人胃癌细胞株SGC-7901、BGC-823、MGC-803和AGS(图1F)。

2.2 在体外和体内实验中敲减LINC01197能抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移

为了研究LINC01197在胃癌细胞中的作用,我们在SGC-7901和BGC-823细胞系中通过短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)敲减了LINC01197的表达(图2A)。相比较NC组,shLINC01197组胃癌细胞增殖减缓(图2B)。克隆形成实验的结果进一步证明了这一现象(图2C)。与此同时,Transwell实验的结果表明敲减LINC01197也抑制了胃癌细胞SGC-7901和BGC-823的侵袭及迁移能力(图2D)。

为了进一步验证LINC01197在胃癌中的功能,我们研究了LINC01197在动物体内肿瘤形成中的作用。敲减了LINC01197后的BGC-823 shLINC01197细胞及阴性对照BGC-823 NC细胞分别被注射到裸鼠皮下,定期测量肿瘤生长变化,2周后将皮下肿瘤取出测量并进行了Ki-67免疫组化分析。结果显示,相比较NC组,shLINC01197组胃癌细胞体内增

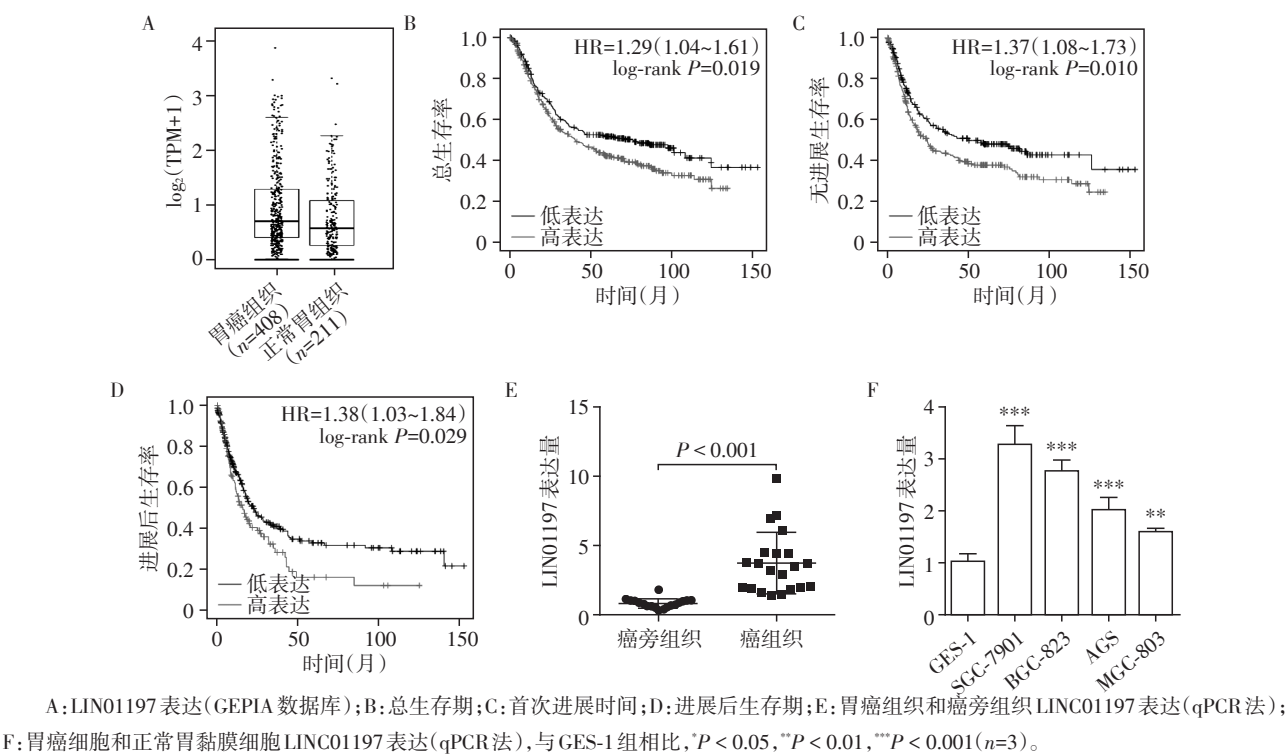


图1 lncRNA LINC01197的表达与胃癌预后的关联分析

Figure 1 Analysis of the association between lncRNA LINC01197 and prognosis in gastric cancer

殖速度减缓(图3A、B),在皮下荷瘤15 d后最终成瘤的体积和重量也较小(图3C)。免疫组化结果也显示,实验组Ki-67的表达水平显著下降(图3D)。这些结果都证实了敲减LINC01197在体内和体外均可以抑制胃癌的发生和发展。

2.3 LINC01197在胃癌细胞中促进下游分子SERPINA1的表达

为了深入探索LINC01197促进胃癌发生发展的机制,首先我们对LINC01197的亚细胞定位进行了检测,发现LINC01197在SGC-7901和BGC-823两株胃癌细胞中均主要分布于细胞核内(图4A),提示其可能通过转录水平调控发挥功能。对敲减了LINC01197后的BGC-823 shLINC01197细胞及阴性对照BGC-823 NC细胞进行转录组高通量测序(high-throughout transcriptome sequencing of mRNA, mRNA-seq)以寻找差异表达基因。差异基因结果分析表明,在敲减LINC01197后,5个基因表达上调,95个基因表达下调。qPCR实验验证了在敲减LINC01197后, SERPINA1、APOA2、IGF2的表达水平明显下降,其中SERPINA1最为明显(图4B)。蛋白免疫印迹实验也证明了在SGC-7901和BGC-823两个细胞系中,敲减LINC01197后会降低SERPINA1蛋白的表达(图4C)。这些结果表明,

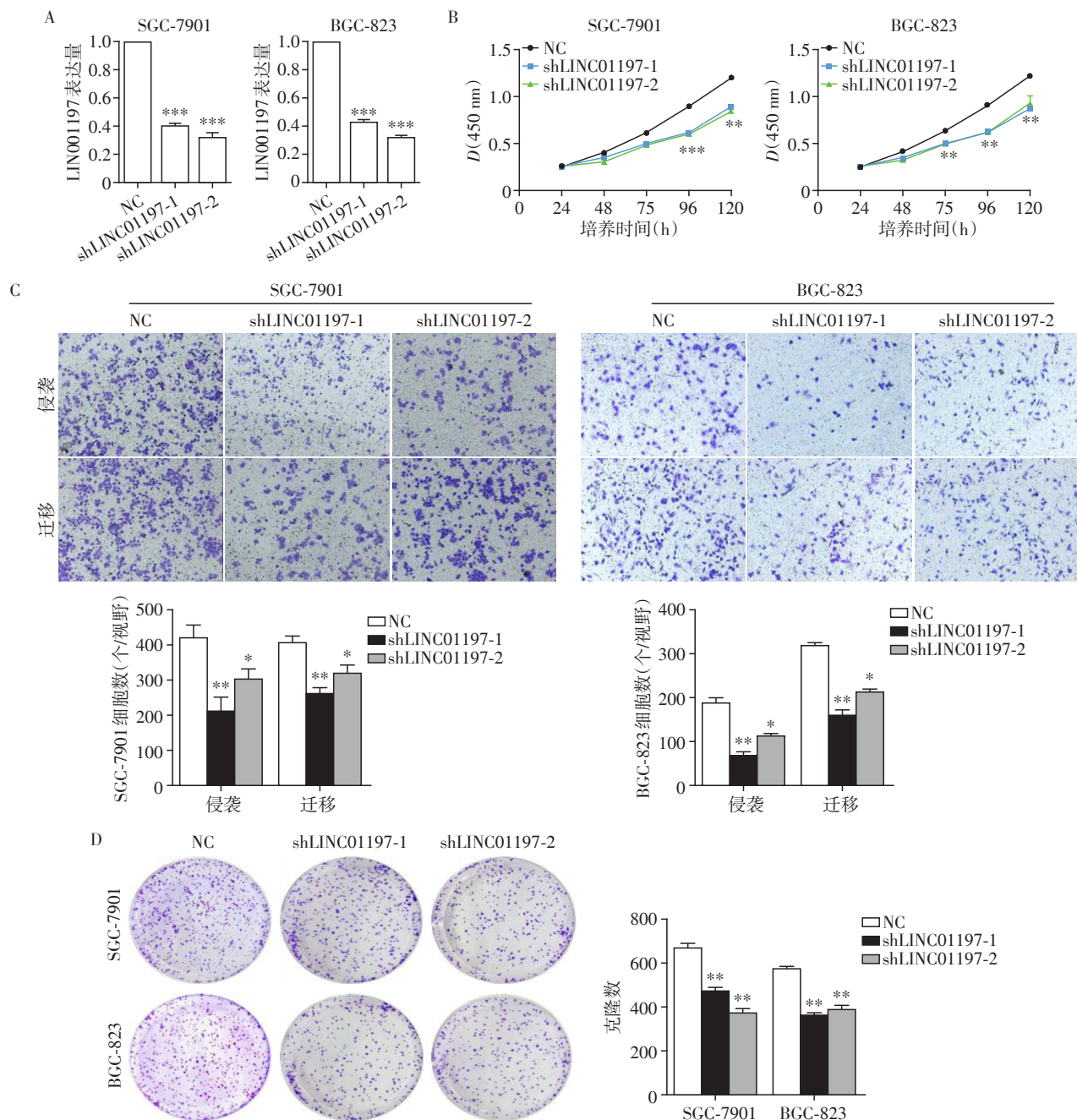
LINC01197有可能是通过影响SERPINA1的表达水平,从而进一步影响胃癌的进展。

2.4 LINC01197通过调节SERPINA1表达促进胃癌进展

为进一步探究LINC01197促进胃癌进展是否是通过调节SERPINA1实现的,我们在已经稳定转染shLINC01197的SGC-7901和BGC-823两株胃癌细胞株中再转染SERPINA1过表达质粒。相较于NC组和shLINC01197组,CCK-8实验表明shLINC01197组胃癌细胞再过表达SERPINA1可恢复胃癌细胞部分增殖能力(图5A)。Transwell实验也表明稳转shLINC01197的胃癌细胞再过表达SERPINA1可恢复部分胃癌细胞侵袭迁移能力(图5B)。上述结果表明,LINC01197促进胃癌细胞增殖和侵袭转移的实现部分是通过调节SERPINA1表达而实现的。

3 讨论

越来越多的实验表明,lncRNA在恶性肿瘤的发生发展发挥了很多作用,而造成它们在肿瘤细胞中异常表达的靶标和通路机制还未完全阐明^[11-14]。本研究发现,LINC01197在胃癌细胞中呈高表达,且与胃癌的不良预后正相关。体外和体内实验均证实,敲减LINC01197基因后,胃癌细胞的增殖、侵袭



A: LINC01197 敲低效率; B: 细胞增殖能力 (CCK-8); C: 细胞侵袭和迁移能力 (Transwell, ×100); D: 细胞克隆形成能力; 与 NC 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ ($n=3$)。

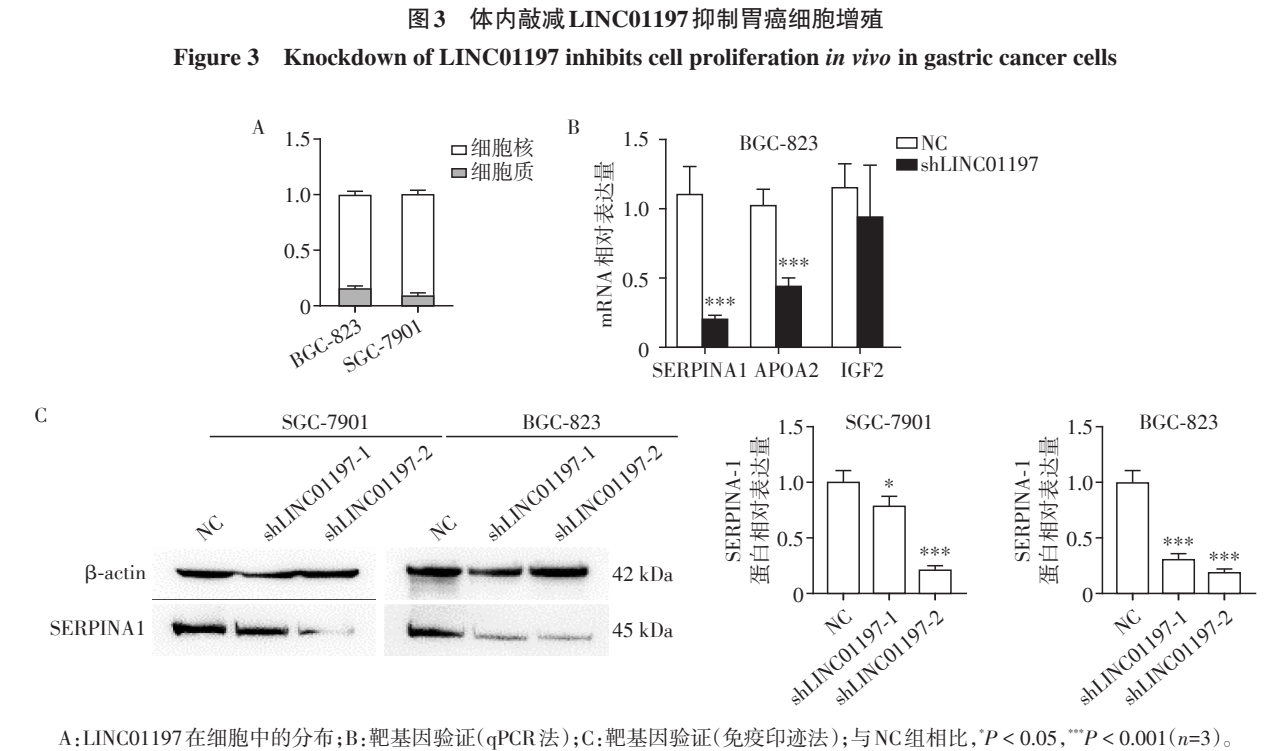
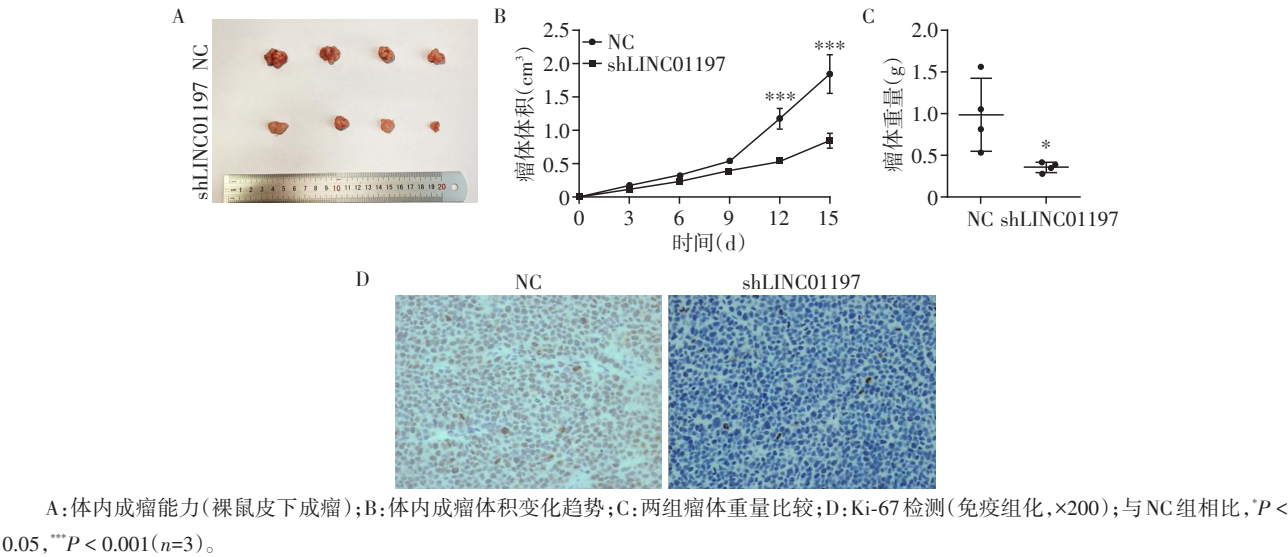
图2 体外敲减 LINC01197 抑制胃癌细胞增殖和侵袭、迁移

Figure 2 Knockdown of LINC01197 inhibits cell proliferation, invasion and migration *in vitro* in gastric cancer cells

和迁移均会受到抑制,这说明 LINC01197 能促进胃癌的发生发展。然而, Ling^[8]和 Jia^[9]的研究证实了 LINC01197 在胰腺癌细胞和组织中呈低表达,会抑制胰腺癌的发生发展。这些实验结果提示了 LINC01197 在特定种类的肿瘤细胞中可以发挥不同的功能。本研究首次明确了 LINC01197 在胃癌中的作用,其肿瘤异质性还有待进一步研究。

丝氨酸蛋白酶抑制剂 (SERPINS) 属于蛋白酶抑

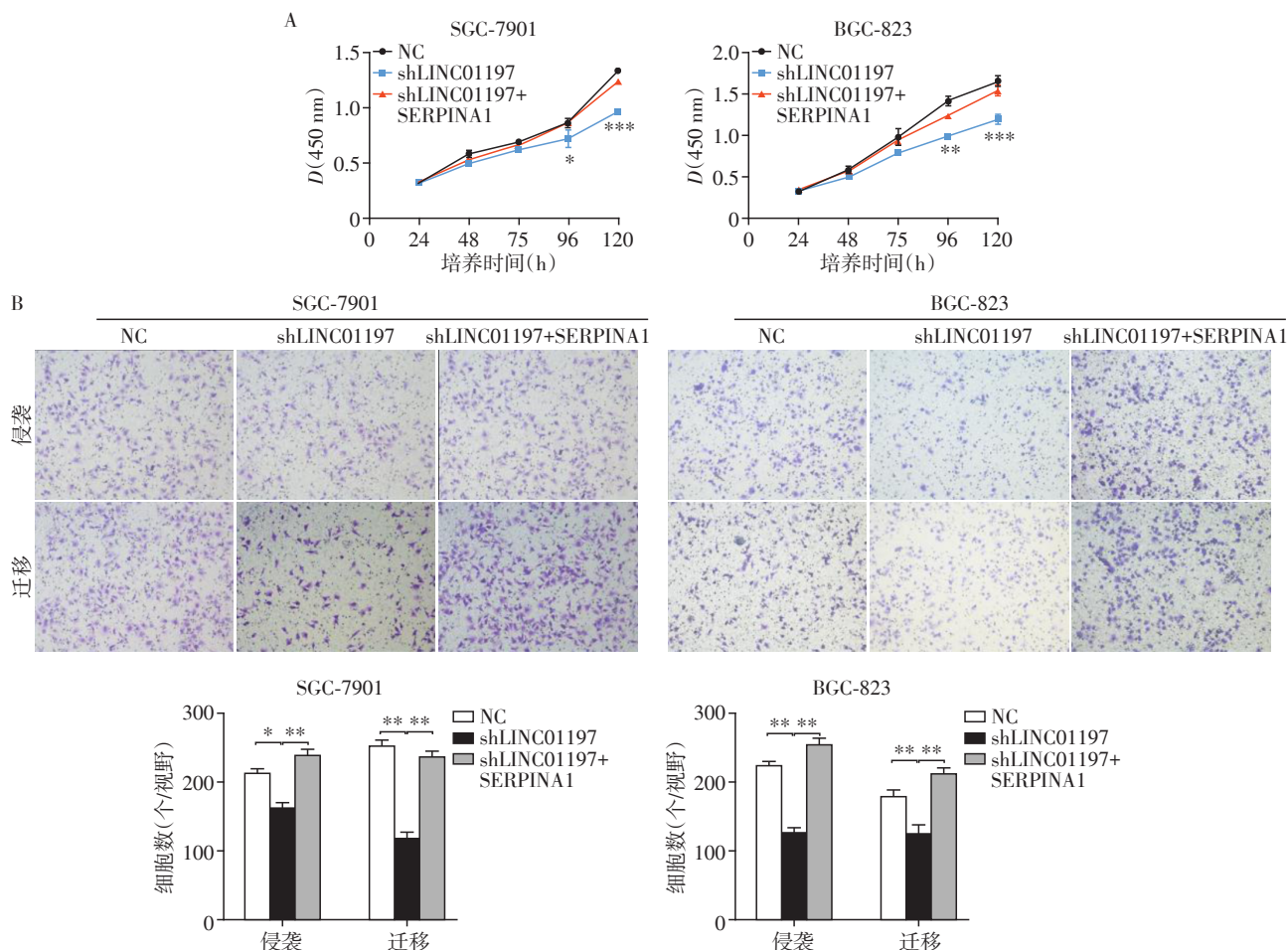
制剂家族,可被分类为位于细胞外的 SERPINA 和位于细胞内的 SERPINB^[15]。SERPINA1 也被称为 1-蛋白酶抑制剂或 1-抗胰蛋白酶 (AAT)。SERPINA1 主要在肝脏合成,也在某些细胞,如胃癌、结肠癌以及肺癌细胞^[16]中产生。肿瘤细胞不仅能合成和释放原生形式的 SERPINA1,也能生成各种裂解或降解形式的 SERPINA1^[17]。这些蛋白酶抑制剂在生理和病理过程均能起重要作用,如血管生成、血管内纤维



蛋白溶解、伤口愈合和肿瘤侵袭和转移等^[18]。据报道, SERPINA1 的表达在肺癌、结肠癌和鳞状细胞癌中与肿瘤转移和预后不良相关^[16]。SERPINA1 在胃癌中也被发现表达增高, 以及和高分化腺癌预后差密切相关^[19]。然而, SERPINA1 在胃癌进展和转移中的作用机制仍然未知, 与胃癌各种临床特征之间的相关性也没有清晰阐明。本研究证实了长非编码 RNA LINC01197 可能通过促进下游分子 SERPINA1 的表达促进胃癌的发生发展。今后将通过实验进一步研究和证实 LINC01197 调控 SERPINA1 表

达的具体机制。

综上所述, 我们发现 lncRNA LINC01197 在胃癌组织和细胞中表达增高, 并与胃癌患者的预后不良相关。我们在胃癌细胞系中进行了体外实验, 并构建了裸鼠成瘤模型进行体内实验, 结果均证实 LINC01197 可以促进胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移, 从而促进胃癌的发生发展。通过 mRNA-seq 测序、后续的 qPCR 和蛋白免疫印迹实验, 我们发现 LINC01197 通过影响下游分子 SERPINA1 的表达促进胃癌进展, 提示了胃癌发生中可能存在新的信号



A:细胞增殖拯救实验(CCK-8);B:细胞侵袭和迁移(Transwell,×100),与NC组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ ($n=3$)。

图5 LINC01197通过调节SERPINA1表达促进胃癌细胞增殖和侵袭迁移

Figure 5 LINC01197 promotes cell proliferation and invasion via regulating SERPINA1 expression

机制。本实验结果表明,LINC01197可能成为全新的胃癌诊断标志物,并且也将成为胃癌治疗的新靶标。

参考文献

- [1] 杨之洵,郑荣寿,张思维,等. 中国胃癌发病趋势及预测[J]. 中国肿瘤,2019,28(5):321-326
- [2] LORDICK F,JANJIGIAN Y Y. Clinical impact of tumour biology in the management of gastroesophageal cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol,2016,13(6):348-360
- [3] GOODALL G J,WICKRAMASINGHE V O. RNA in cancer[J]. Nat Rev Cancer,2021,21(1):22-36
- [4] HUANG D,CHEN J,YANG L,et al. NKILA lncRNA promotes tumor immune evasion by sensitizing T cells to activation-induced cell death[J]. Nat Immunol,2018,19(10):1112-1125
- [5] KIM J,PIAO H L,KIM B J,et al. Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis[J]. Nat Genet,2018,50(12):1705-1715
- [6] PANG Y,LIU Z,HAN H,et al. Peptide SMIM30 promotes

- HCC development by inducing SRC/YES1 membrane anchoring and MAPK pathway activation[J]. J Hepatol,2020,73(5):1155-1169
- [7] KOPP F,MENDELL J T. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. Cell,2018,172(3):393-407
- [8] LING J,WANG F,LIU C,et al. FOXO1-regulated lncRNA LINC01197 inhibits pancreatic adenocarcinoma cell proliferation by restraining Wnt/ β -catenin signaling[J]. J Exp Clin Cancer Res,2019,38(1):179
- [9] JIA Y H,ZHENG W W,YE Z H. Clinical significance of CA 19.9 and LINC01197 in pancreatic cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(5):2358-2367
- [10] TANG Z,LI C,KANG B,et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. Nucleic Acids Res,2017,45(W1):W98-W102
- [11] PADMANABHAN N,USHIJIMA T,TAN P. How to stom-

(下转第1014页)

- (7):928-933
- [26] SUN G Z, MENG F J, CAI H Q, et al. Ginsenoside Rg3 protects heart against isoproterenol - induced myocardial infarction by activating AMPK mediated autophagy [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(2): 153-160
- [27] LIU H C, ZHANG Y, ZHANG S, et al. Correlation research on the protein expression (p75NTR, bax, bcl - 2, and caspase - 3) and cortical neuron apoptosis following mechanical injury in rat [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(18): 3459-3467
- [28] 张伟萍, 江建军, 陈晓锋, 等. 栀子苷通过抑制 VPO1/ERK1/2 信号通路减轻糖尿病心肌病大鼠的心肌细胞凋亡 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(2): 129-136
- [收稿日期] 2021-03-13

(上接第 998 页)

- ach an epigenetic insult: the gastric cancer epigenome [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8): 467-478
- [12] CHIA N Y, TAN P. Molecular classification of gastric cancer [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5): 763-769
- [13] 刘 佩, 陈臻瑶, 于山珣, 等. 长链非编码 RNA BANCR 与非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药的相关性研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(7): 975-980
- [14] 金星星, 徐 伟, 张文灵, 等. LncRNA HOTAIR 通过 COX-2 调控胃癌细胞增殖与侵袭 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(6): 739-744
- [15] LAW R H, ZHANG Q W, MCGOWAN S, et al. An overview of the serpin superfamily [J]. *Genome Biol*, 2006, 7(5): 216
- [16] KWON C H, PARK H J, LEE J R, et al. Serpin peptidase inhibitor clade A member 1 is a biomarker of poor prognosis in gastric cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(10): 1993-2002
- [17] ZELVYTE I, SJÖGREN H O, JANCIAUSKIENE S. Effects of native and cleaved forms of alpha1-antitrypsin on ME 1477 tumor cell functional activity [J]. *Cancer Detect Prev*, 2002, 26(4): 256-265
- [18] JANCIAUSKIENE S. Conformational properties of serine proteinase inhibitors (serpins) confer multiple pathophysiological roles [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1535(3): 221-235
- [19] TAHARA E, ITO H, TANIYAMA K, et al. Alpha 1-antitrypsin, alpha 1-antichymotrypsin, and alpha 2-macroglobulin in human gastric carcinomas: a retrospective immunohistochemical study [J]. *Hum Pathol*, 1984, 15(10): 957-964
- [收稿日期] 2020-11-17