

[文章编号] 1000-4718(2019)04-0606-08

HMGA2 在胃癌细胞上皮-间充质转化中的作用*

符亮[△], 潘锐, 陈钊

(三亚市人民医院消化内科, 海南 三亚 572000)

[摘要] 目的: 探讨 HMGA2 在胃癌细胞上皮-间充质转化(EMT)中的作用及机制。方法: 采用 Western blot 和 RT-qPCR 实验检测不同分化程度的人胃癌细胞株 MKN45、MKN28 和 SGC7901 以及人永生胃黏膜上皮细胞株 GES-1 中 HMGA2 的表达水平; 采用脂质体转染法将 pcDNA3.0-HMGA2 质粒转染至 MKN28 细胞中, 将 si-HMGA2 干扰片段转染至 MKN45 细胞中, 并采用 Western blot 和 RT-qPCR 实验检测转染效率; CCK-8 实验检测 HMGA2 上调对 MKN28 细胞活力的影响以及 HMGA2 下调对 MKN45 细胞活力的影响; 采用细胞迁移和侵袭实验检测 HMGA2 上调对 MKN28 细胞迁移和侵袭能力的影响; 采用 Western blot 和 RT-qPCR 实验检测 HMGA2 过表达对 MKN28 细胞 EMT 相关标志蛋白上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)、神经型钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(vimentin)表达的影响以及敲减 HMGA2 表达对 MKN45 细胞 E-cadherin、N-cadherin 和 vimentin 表达的影响; 采用 RT-qPCR 实验检测过表达 HMGA2 的 MKN28 细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路相关分子表达的变化。结果: HMGA2 在不同分化程度的胃癌细胞中的表达水平是不同的($P < 0.05$)。上调 MKN28 细胞 HMGA2 的表达水平能够抑制细胞活力($P < 0.05$); 而在 MKN45 细胞中下调 HMGA2 的表达水平能够增强细胞活力($P < 0.05$)。上调 MKN28 细胞 HMGA2 的表达水平能够促进细胞的迁移和侵袭能力($P < 0.05$), 且 E-cadherin 表达降低, N-cadherin 和 vimentin 表达升高($P < 0.05$); 敲减 HMGA2 在 MKN45 细胞的表达水平使 E-cadherin 表达升高, 而 N-cadherin 和 vimentin 表达降低($P < 0.05$)。上调 MKN28 细胞中 HMGA2 的表达水平, 细胞内 Wnt/ β -catenin 通路的 β -catenin 及其下游分子 c-Myc 和 cyclin D1 的 mRNA 表达水平显著增加($P < 0.05$)。结论: HMGA2 与胃癌细胞迁移和侵袭能力密切相关, 并且能够通过激活细胞内 Wnt/ β -catenin 通路, 促进胃癌细胞 EMT。

[关键词] 胃癌; 上皮-间充质转化; HMGA2 蛋白; Wnt/ β -catenin 信号通路

[中图分类号] R735.2; R285.5 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2019.04.005

Role of HMGA2 in epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells

FU Liang, PAN Rui, CHEN Zhao

(Department of Gastroenterology, The People's Hospital of Sanya, Sanya 572000, China. E-mail: zfandaai@163.com)

[ABSTRACT] **AIM:** To investigate the role of HMGA2 in the epithelial-mesenchymal transition (EMT) in gastric cancer cells. **METHODS:** The expression of HMGA2 in human gastric cancer cell lines with different degrees of differentiation (MKN45, MKN28 and SGC7901) and immortalized human gastric epithelial cell line GES-1 was determined by Western blot and RT-qPCR. pcDNA3.0-HMGA2 plasmid was transfected into the MKN28 cells by liposome method. Transfection of si-HMGA2 interference fragments into MKN45 cells was also performed. The transfection efficiency was evaluated by Western blot and RT-qPCR. The effects of HMGA2 over-expression in the MKN28 cells and knock-down in the MKN45 cells on the cell viability were measured by CCK-8 assay. The effects of HMGA2 over-expression in the MKN28 cells on the cell migration and invasion abilities were detected by wound healing and Transwell invasion assays. The effects of HMGA2 over-expression in the MKN28 cells and knock-down in the MKN45 cells on the expression of EMT-related markers E-cadherin, N-cadherin, vimentin at mRNA and protein levels were determined by RT-qPCR and Western blot. The changes of Wnt/ β -catenin signaling pathway-related molecules in the MKN28 cells with HMGA2 over-expression were also determined by RT-qPCR. **RESULTS:** The expression levels of HMGA2 were quite different in different differentiation levels of gastric cancer cells ($P < 0.05$). The increased expression level of HMGA2 in MKN28 cells inhibited the cell viability ($P < 0.05$), while the decreased expression level of HMGA2 in MKN45 cells promoted the cell viability ($P <$

[收稿日期] 2018-06-05 [修回日期] 2018-10-18

* [基金项目] 海南省自然科学基金资助项目(琼科 817398 号)

 Δ 通讯作者 Tel: 18296696828; E-mail: zfandaai@163.com

0.05)。The increased expression level of HMGA2 in MKN28 cells promoted cell migration and invasion ($P < 0.05$), changed the expression of EMT-related markers ($P < 0.05$), while the decreased expression level of HMGA2 in the MKN45 cells changed the expression of EMT-related markers ($P < 0.05$). The increased expression level of HMGA2 in the MKN28 cells significantly increased the mRNA levels of β -catenin in the Wnt/ β -catenin pathway and the downstream molecules c-Myc and cyclin D1 ($P < 0.05$). **CONCLUSION:** HMGA2 is closely related to the migration and invasion abilities of gastric cancer cells. Moreover, it promotes the EMT process of gastric cancer cells by activating Wnt/ β -catenin pathway.

[**KEY WORDS**] Gastric cancer; Epithelial-mesenchymal transition; HMGA2 protein; Wnt/ β -catenin signaling pathway

胃癌是常见的恶性肿瘤之一,严重威胁着人类的健康和生存质量。临床上,胃癌转移是导致胃癌患者治疗失败和不良预后的主要因素之一^[1]。近年来的研究证实,上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)参与多种肿瘤的转移过程,肿瘤细胞发生EMT的典型特点是上皮细胞表型缺失,其上皮标志蛋白上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)的表达降低,失去极性,并且表现出间质细胞的特性,间质标志蛋白神经型钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(vimentin)的表达增加^[2]。

高迁移率族蛋白(high-mobility group protein, HMG)是在真核生物中广泛存在的一类染色质相关蛋白,主要包括HMGA、HMGB和HMGN家族成员。HMGA2是HMGA家族成员之一,在胚胎期及分化程度低的组织中大量表达,而在分化程度高的组织中几乎不表达^[3]。在胃癌组织中, HMGA2呈现高表达状态,并且与胃癌患者的不良预后密切相关^[4-5],但具体机制尚有待进一步探讨。本研究探讨胃癌细胞EMT过程中, HMGA2的作用及可能机制。

材 料 和 方 法

1 材料

人胃癌细胞株MKN45(低分化)、MKN28(高分化)和SGC7901(中分化)以及人永生化胃黏膜上皮细胞株GES-1购自中国上海科学院细胞库;脂质体Lipofectamine[®] 3000(Invitrogen); HMGA2 siRNA (si-HMGA2)和 siRNA 阳性对照 (siRNA negative control, si-NC)由上海生工生物工程技术有限公司合成; TRIzol (Thermo); RNA 提取试剂盒 (Invitrogen); 紫外分光光度计 (Thermo); 逆转录试剂盒 (大连宝生物工程有限公司); RT-qPCR 引物由上海生工生物工程股份有限公司合成; 定量 PCR 扩增仪 (ABI 7500, Applied Biosystems); RIPA 蛋白裂解液 (上海碧云天生物技术有限公司); BCA 蛋白定量试剂盒 (Thermo); 兔抗人 HMGA2 多克隆抗体 (ab97276)、兔抗人 E-cadherin 单克隆抗体 (ab11512)、兔抗人 vimentin 多克隆抗体 (ab92547) 和兔抗人 N-cadherin 单克隆

抗体 (ab18203) 均购自 Abcam; 兔抗人 GAPDH 单克隆抗体 (sc-367714, Santa); HRP 标记的羊抗鼠 II 抗 (上海英基生物科技有限公司); CCK-8 试剂 (上海翊圣生物科技有限公司); ECL 发光液 (Millipore)。凝胶成像仪 (GelDoc-It, UVP); 显微镜 (BX61, Olympus)。

2 方法

2.1 细胞培养 4种细胞株均培养于含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基中(青霉素 1×10^5 U/L,链霉素100 mg/L), 37 °C、5% CO₂条件下中培养,细胞融合度值80%~90%时,进行消化传代。

2.2 脂质体转染 聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增HMGA2基因编码区(NM_001300918.1), BamH I 和 EcoR I 酶切后,插入pcDNA3.0真核表达载体,经酶切、PCR和测序鉴定,构建pcDNA3.0-HMGA2表达载体。取 4×10^5 个处于对数生长期的MKN28细胞,接种于3.5 cm培养皿中,24 h后,采用脂质体Lipofectamine[®] 3000将pcDNA3.0-HMGA2及空载体对照pcDNA3.0-empty分别转染至MKN28细胞中,操作步骤参照试剂说明书。

取 4×10^5 个处于对数生长期的MKN45细胞,接种于3.5 cm培养皿中,24 h后,采用脂质体Lipofectamine[®] 3000将si-HMGA2(见表1)及si-NC(阴性对照组)分别转染至MKN45细胞中,操作步骤参照试剂说明书。

2.3 RT-qPCR 实验 收集 1×10^5 细胞,各细胞样品中加入1 mL TRIzol,抽提细胞总RNA,按照RNA提取试剂盒的说明书操作。紫外分光光度计检测总RNA浓度及纯度(A_{260}/A_{280}),逆转录试剂盒进行逆转录。HMGA2、E-cadherin、N-cadherin、vimentin、 β -catenin、c-Myc、Cyclin D1及内参照GAPDH的RT-qPCR引物序列见表1。定量PCR扩增仪检测各目的基因的mRNA表达水平。qPCR扩增体系为10 μ L,反应条件为:50 °C 2 min; 95 °C 10 min; 95 °C 15 s; 60 °C 1 min,进行35个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法表示各目的基因的相对表达量,实验重复3次后,进行统计分析。

表1 si-HMGA2 序列及 RT-qPCR 引物序列

Table 1. The sequences of si-HMGA2 and RT-qPCR primers

| Name | Forward (5'-3') | Reverse (5'-3') |
|------------------|------------------------|-----------------------|
| si-HMGA2 | CGGCCAAGAGGCAGACCUATT | UAGGUCUGCCUCUUGGCCGTT |
| GAPDH | GGTCGGAGTCAACGGATTTC | GGAAGATGGTGATGGGATTTC |
| HMGA2 | CCCAAAGGCAGCAAAACAA | GCCTCTTGGCCGTTTTTCTC |
| β -catenin | CCATCATCGTGAGGGCTTAC | TGCTTTCTTGGTTGCCATAAG |
| c-Myc | GAACTTACAACACCCGAGCAAG | TTCTCCTCCTCGTCGCAGTA |
| Cyclin D1 | ATGCCAACCTCTCAACGACC | TCAGGGGGATGGTCTCCTTCA |

2.4 Western blot 实验 收集 $(2 \sim 5) \times 10^5$ 个细胞,加入 RIPA 蛋白裂解液,抽提细胞全蛋白,BCA 蛋白定量试剂盒检测蛋白浓度。10% SDS-PAGE 分离蛋白后,湿转法将蛋白转到 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉室温震荡封闭 1 h, TBS-T 洗膜,加入 I 抗[兔抗人 HMGA2 多克隆抗体(1:1 000 稀释)、兔抗人 E-cadherin 单克隆抗体(1:1 000 稀释)、兔抗人 vimentin 多克隆抗体(1:1 000 稀释)、兔抗人 N-cadherin 单克隆抗体(1:1 000 稀释)和兔抗人 GAPDH 单克隆抗体(1:2 000 稀释)],4 °C 孵育过夜。TBS-T 洗膜后,加入 HRP 标记的羊抗鼠 II 抗(1:10 000 稀释),室温孵育 1 h,加 ECL 发光液进行化学发光显影,凝胶成像仪对蛋白条带进行观察,获取图像,并对图像进行灰度分析(Image Lab 软件),计算目的蛋白与内参蛋白的灰度比值。

2.5 细胞划痕实验(wound healing assay) 取对数生长期细胞 $(5 \sim 7) \times 10^5$ 个,接种于 6 孔板中,24 h 后,细胞汇合度达 90% 以上;使用移液器枪头,垂直于 6 孔板底部,均匀划线,每孔 3 条平行线;PBS 洗涤 3 次,去除漂浮的细胞,加入无血清 RPMI-1640 培养基,37 °C、5% CO₂ 培养箱中正常培养,分别于 0 h 和 24 h 时在显微镜下拍照,并计算细胞间距离。重复 3 次独立实验后,进行统计分析。

2.6 细胞侵袭实验(Transwell assay) 24 孔板中放置 Transwell 小室,在小室上层加入 4.0 g/L Matrigel 50 μ L,37 °C、5% CO₂ 培养箱中过夜,使 Matrigel 凝固;在 24 孔板下室中加入 500 μ L 的含 10% FBS 的 RPMI-1640 培养液,Transwell 小室中加入 100 μ L 的各实验组细胞悬液(细胞总数约 1×10^5 个);48 h 后,去除 24 孔板下室中的培养液,棉签擦去 Transwell 小室内室膜上的细胞,0.1% 结晶紫溶液染色,室温 5 min,显微镜下观察,每孔随机选取 3 个视野拍照,并记录每个视野的细胞数目。实验重复 3 次后,进行统计分析。

2.7 细胞存活实验 处于对数生长期的各实验组细胞,接种于 96 孔板中,每孔接种 $(0.8 \sim 1) \times 10^4$ 个

细胞,设置 3 个复孔,继续培养 48 h。弃去上清,加入 CCK-8 试剂,继续培养 4 h,测定 450 nm 波长的吸光度(A)值。进行 3 次独立实验后,进行统计分析。

3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件分析。计量资料以均数 \pm 标准差(mean \pm SD)表示。多组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用经 Bonferroni 法校正的 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 胃癌细胞和胃黏膜上皮细胞中 HMGA2 的表达水平

RT-qPCR 和 Western blot 结果显示, HMGA2 在低分化的 MKN45 胃癌细胞中表达水平最高,而在永生化的 GES-1 胃黏膜上皮细胞中表达水平最低($P < 0.05$),见图 1。

2 转染效率的测定

RT-qPCR 和 Western blot 结果显示,在 MKN28 细胞中,与空白对照(MKN28-control)组和空载体(MKN28-empty)组相比, HMGA2 过表达(MKN28-HMGA2)组细胞中 HMGA2 的 mRNA 和蛋白水平均显著升高($P < 0.05$),而空白对照组和空载体组之间的差异无统计学显著性,见图 2A、B。在 MKN45 细胞中,与空白对照(MKN45-control)组和阴性对照(MKN45-NC)组相比, HMGA2 干扰(MKN45-si-HMGA2)组 HMGA2 的 mRNA 和蛋白水平均显著降低($P < 0.05$),而空白对照组和阴性对照组比较差异无统计学意义,见图 2C、D。

3 HMGA2 表达水平对胃癌细胞活力的影响

CCK-8 实验结果显示,与 MKN28-control 组和 MKN28-empty 组相比, MKN28-HMGA2 组的细胞活力在第 4 天和第 5 天均显著下降($P < 0.05$),见图 3A;与此同时,与 MKN45-control 组和 MKN45-NC 组相比, MKN45-si-HMGA2 组的细胞活力在第 3 天、第 4 天和第 5 天均显著增加($P < 0.05$),见图 3B。

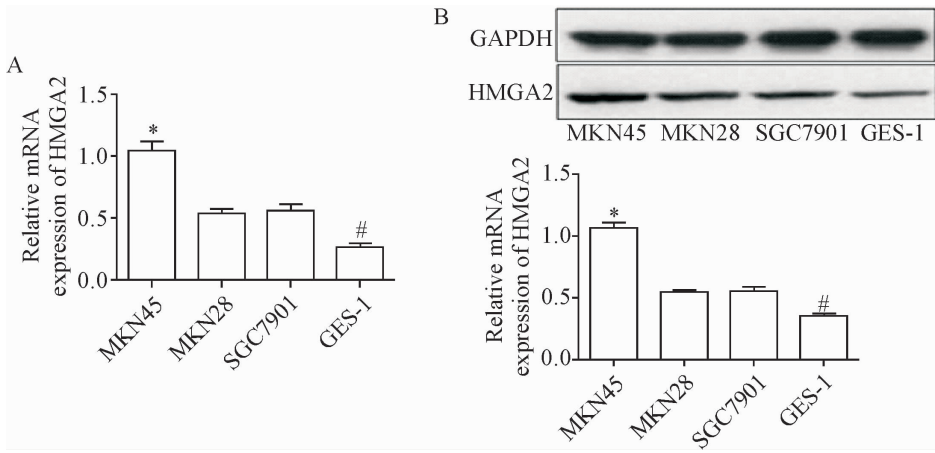


Figure 1. The expression of HMGA2 at mRNA (A) and protein (B) levels in the gastric cancer cell lines and gastric epithelial cell line. Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$ vs MKN28, SGC7901 and GES-1 cells; # $P < 0.05$ vs MKN45, MKN28 and SGC7901 cells.

图 1 胃癌细胞和胃黏膜上皮细胞中 HMGA2 的表达水平

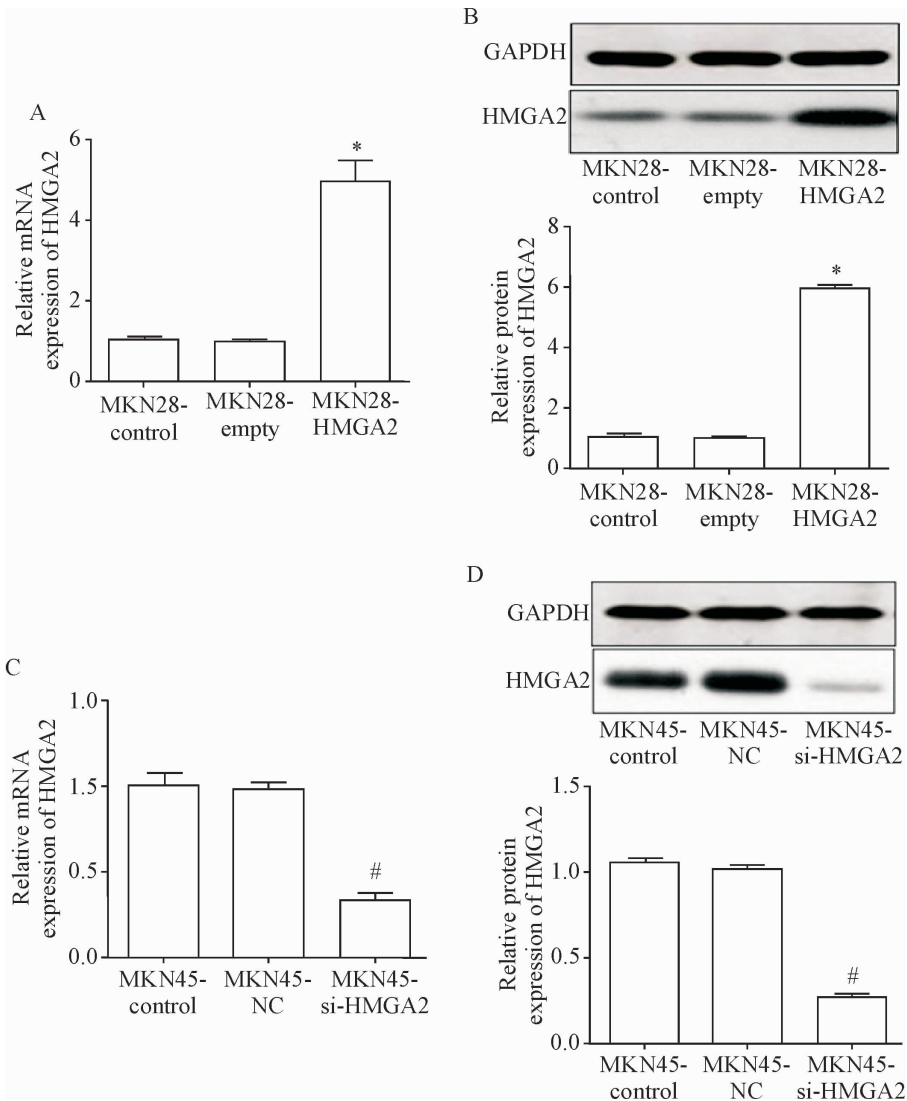


Figure 2. The transfection efficiency of liposomes in the MKN28 (A and B) and MKN45 cells (C and D). Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$ vs MKN28-control group and MKN28-empty group; # $P < 0.05$ vs MKN45-control group and MKN45-NC group.

图 2 脂质体转染 MKN28 及 MKN45 细胞的效率测定

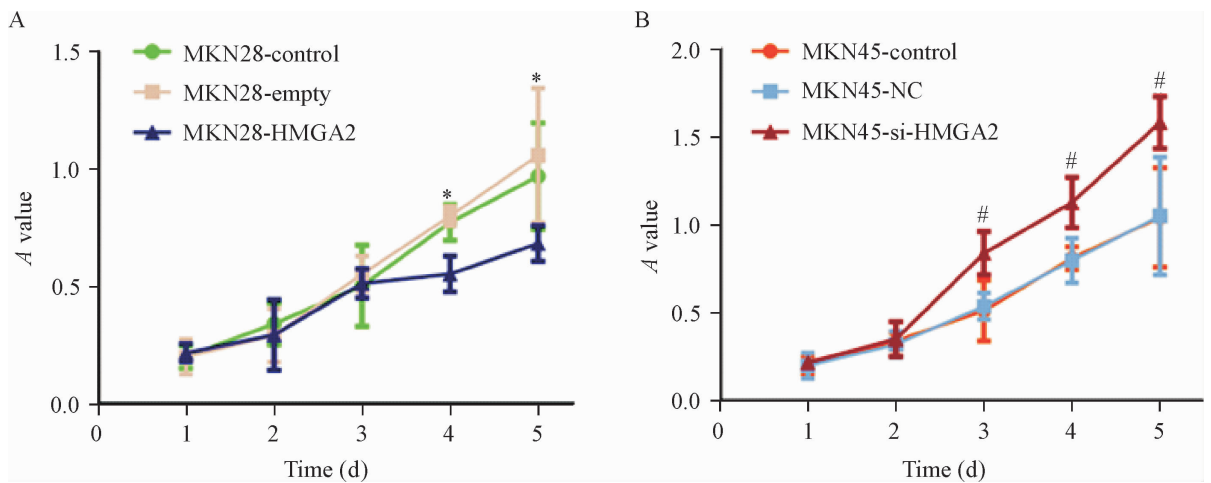


Figure 3. The effects of HMGA2 up- or down-regulation on the viability of MKN28 cells (A) and MKN45 cells (B). Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$ vs MKN28-control group and MKN28-empty group; # $P < 0.05$ vs MKN45-control group and MKN45-NC group.

图3 上调或下调 HMGA2 对 MKN28 和 MKN45 细胞活力的影响

4 HMGA2 过表达对胃癌细胞迁移和侵袭能力的影响

划痕和侵袭小室实验结果显示, MKN28-HMGA2 组的迁移和侵袭能力均显著高于空白对照组和空载体组 ($P < 0.05$), 见图 4。

5 HMGA2 对胃癌细胞 EMT 相关标志蛋白表达的影响

Western blot 结果显示, MKN28-HMGA2 组细胞中 E-cadherin 的蛋白表达量相对于 MKN28-control 组和 MKN28-empty 组均明显降低 ($P < 0.05$), 而 N-cadherin 及 vimentin 的蛋白表达水平均明显升高 ($P < 0.05$); E-cadherin、N-cadherin 及 vimentin 的蛋白表达水平在 MKN28-control 组和 MKN28-empty 组之间比较的差异无统计学显著性, 见图 5A。

在 MKN45-si-HMGA2 组的细胞中, E-cadherin 蛋白的表达量相对于 MKN45-control 组和 MKN45-NC 组均明显增加 ($P < 0.05$), 而 N-cadherin 及 vimentin 蛋白的表达水平明显降低 ($P < 0.05$); E-cadherin、N-cadherin 及 vimentin 蛋白表达水平在 MKN45-control 组和 MKN45-NC 组之间的差异无统计学显著性, 见图 5B。

6 HMGA2 过表达对胃癌细胞 Wnt/ β -catenin 通路相关分子 mRNA 表达的影响

RT-qPCR 结果显示, β -catenin 的 mRNA 相对表达水平在 MKN28-control 组和 MKN28-empty 组之间比较差异无统计学显著性, 而 MKN28-HMGA2 组较这 2 组均明显增加 ($P < 0.05$); MKN28-HMGA2 组 c-Myc 的 mRNA 相对表达水平较 MKN28-control 组和 MKN28-empty 组有明显增加 ($P < 0.05$), 后 2 组之间比较差异无统计学显著性; MKN28-HMGA2 组 cyclin

D1 的 mRNA 相对表达水平较 MKN28-control 组和 MKN28-empty 组明显增加 ($P < 0.05$), 后 2 组之间比较差异无统计学显著性, 见图 6。

讨 论

胃癌是死亡率仅次于肝癌和肺癌的恶性肿瘤之一, 我国每年新发胃癌病例数约占全球每年新发病例数的 41%, 且每年因胃癌死亡人数约占全球因胃癌死亡人数的 35%^[6]。目前临床上胃癌的治疗采用的是以手术为主, 化疗、放疗、分子靶向治疗以及免疫治疗相结合的综合治疗方案。

EMT 在多种生理病理过程中发挥着关键作用, 如胚胎形成、伤口愈合以及肿瘤转移等^[7]; 此外, EMT 在膀胱癌^[8] 和非小细胞肺癌^[9] 等多种肿瘤的转移中也发挥着极其重要的作用。上皮细胞发生 EMT 时, 细胞失去极性, 并出现间充质细胞的表型, 表现出更强的移动性, 然而诱导细胞发生 EMT 的具体分子机制仍未完全明确。HMGA2 最早是在间充质来源的肿瘤中发现的^[10], 作为一种转录因子, 在多种恶性肿瘤的发生发展中发挥作用, 因此, HMGA2 与肿瘤发生转移过程中的 EMT 有关。事实上, 多项研究也证实了此观点, 如 HMGA2 参与了前列腺癌^[11]、乳腺癌^[12] 和直肠癌^[13] 等肿瘤的侵袭和转移。

本研究比较了不同分化程度的胃癌细胞和胃黏膜上皮细胞中 HMGA2 的表达水平, 发现在低分化的胃癌 MKN45 细胞中, HMGA2 的表达水平最高, 而在永生胃黏膜上皮 GES-1 细胞中, HMGA2 表达水平最低。在 MKN28 细胞内过量表达 HMGA2 后, 细胞的活力显著下降, 而在 MKN45 细胞内干扰 HMGA2 的表达后, 明显提高了细胞的活力。以上结果说明,

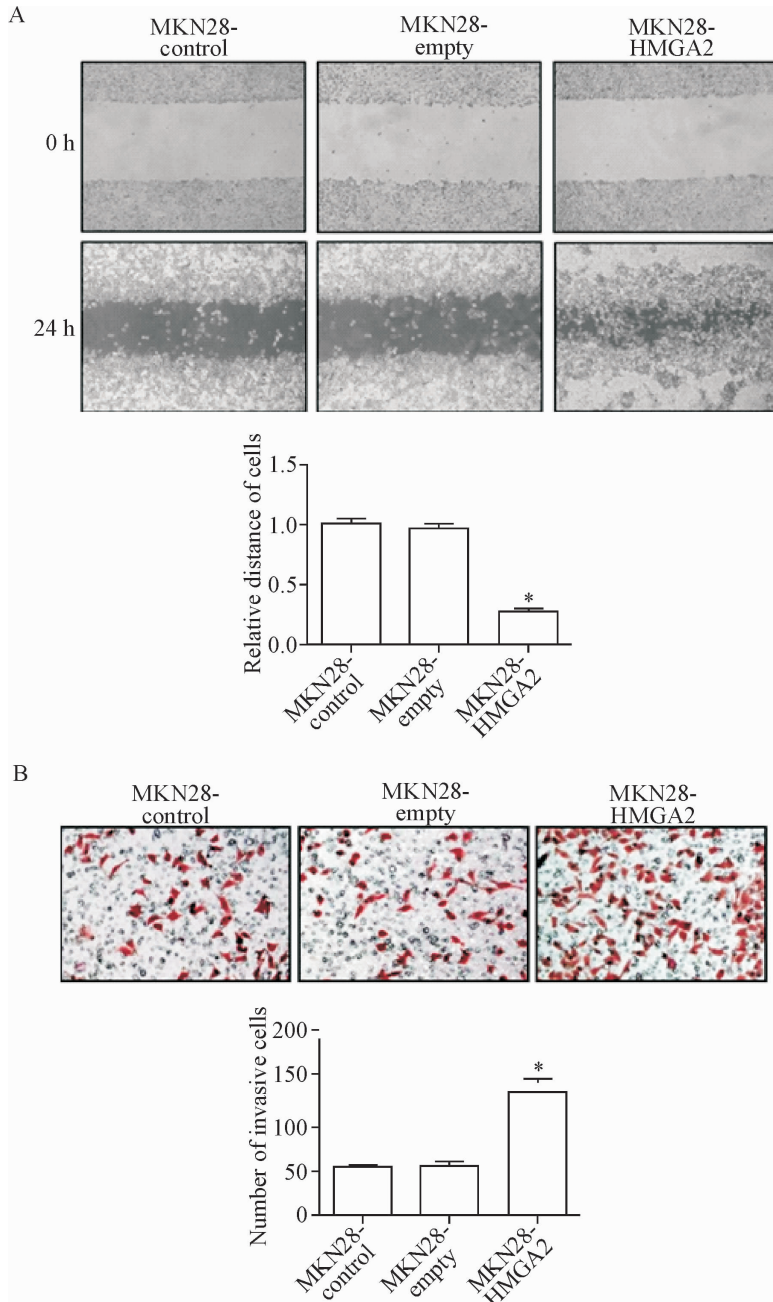


Figure 4. The effects of HMGA2 over-expression on the migration (A, $\times 40$) and invasion (B, $\times 200$) of MKN28 cells. Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$ vs MKN28-control group and MKN28-empty group.

图4 HMGA2 过表达对 MKN28 细胞迁移和侵袭能力的影响

HMGA2 在胃癌细胞中可能参与了细胞生长的调控,并可能存在负相关的联系。进一步研究发现, HMGA2 过量表达之后, MKN28 细胞的迁移和侵袭能力显著增强,以上实验结果表明, HMGA2 的高表达能够促进胃癌细胞发生迁移和侵袭。Zhang 等^[14]在舌癌中发现,过表达 HMGA2 能够通过 EMT 途径促进细胞发生迁移和侵袭。

关于 HMGA2 是否参与胃癌细胞的 EMT 过程,本研究结果发现过表达 HMGA2 所诱导的标志蛋白的表达水平变换与 EMT 过程相一致,如上皮标志蛋

白 E-cadherin 表达降低,间充质标志蛋白 N-cadherin 和 vimentin 表达增加;而在 HMGA2 表达被抑制后, E-cadherin 表达增加, N-cadherin 和 vimentin 表达降低。以上结果验证了本研究的推测, HMGA2 参与并且促进了胃癌细胞的 EMT 过程。本研究结果还发现,在 MKN28 细胞中过表达 HMGA2 后,细胞内的 Wnt/ β -catenin 信号通路被激活,即 β -catenin 及其下游分子 c-Myc 和 cyclin D1 的 mRNA 表达水平显著增加。而多项研究证实, Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,能够促进细胞发生 EMT,所以 HMGA2 可能是通

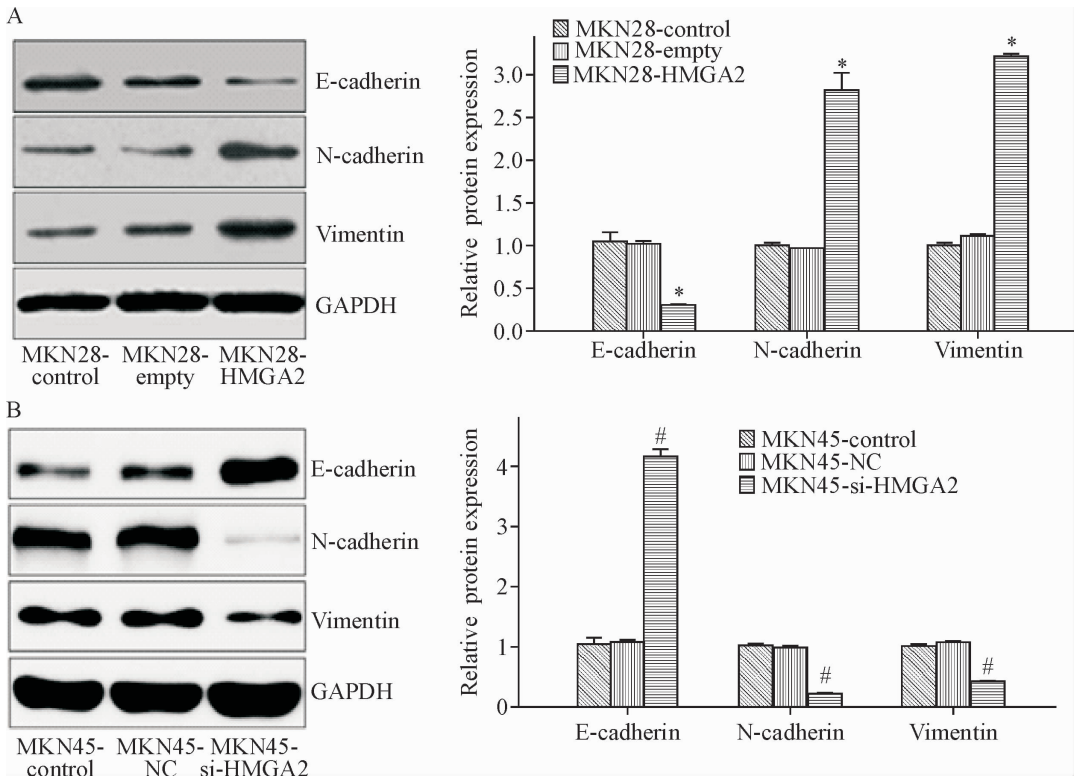


Figure 5. The effects of HMGA2 up- or down-regulation on the expression of EMT-related proteins in MKN28 cells (A) and MKN45 cells (B). Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$ vs MKN28-control group and MKN28-empty group; # $P < 0.05$ vs MKN45-control group and MKN45-NC group.

图 5 上调或下调 HMGA2 对 EMT 标志蛋白表达的影响

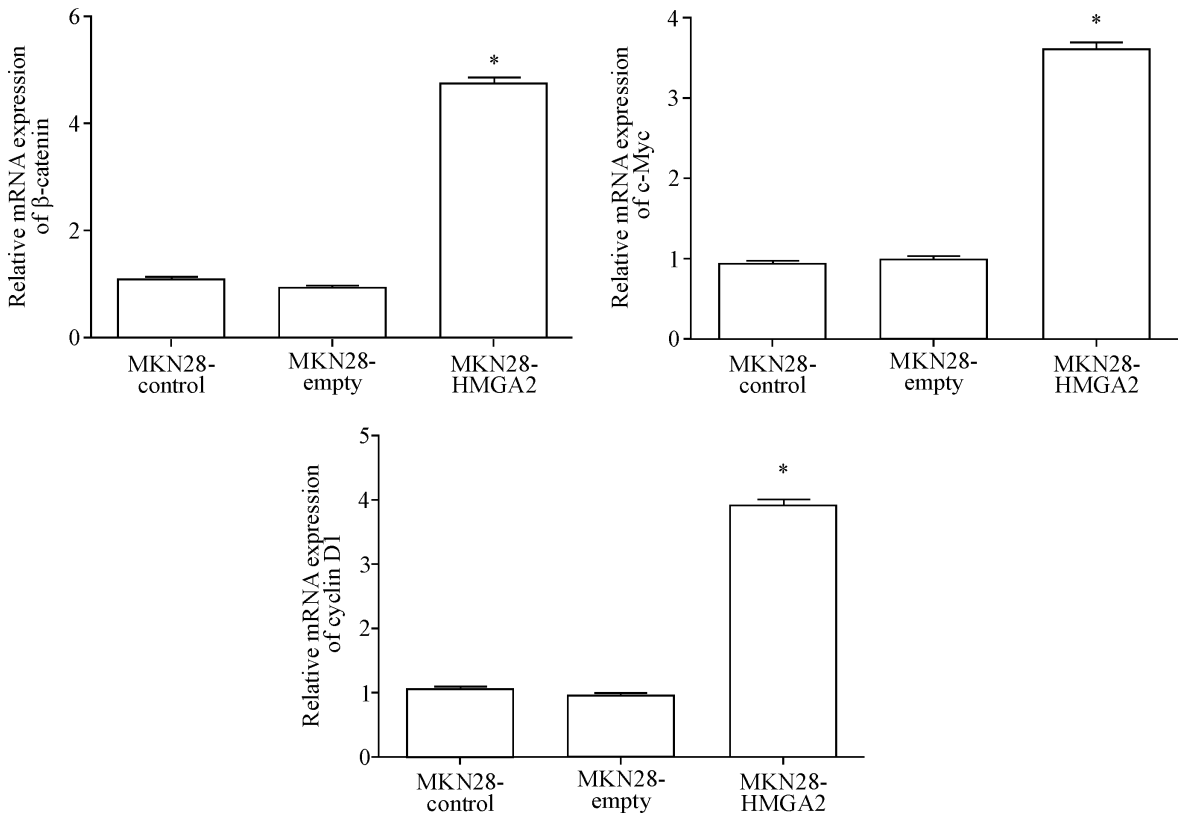


Figure 6. The effects of HMGA2 over-expression on the mRNA expression of Wnt/ β -catenin signal pathway-related molecules in the MKN28 cells. Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$ vs MKN28-control group and MKN28-empty group.

图 6 HMGA2 过表达对 Wnt/ β -catenin 信号通路相关分子 mRNA 表达的影响

过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,诱导胃癌细胞发生 EMT,从而促进了胃癌细胞的迁移和侵袭。本研究通过增加或抑制胃癌细胞中 HMGA2 表达,发现细胞中 β -catenin, c-myc 和 cyclin D1 发生相应变化,初步证实 HMGA2 参与调控 Wnt/ β -catenin 信号转导通路中主要分子 β -catenin 以及下游靶分子 c-Myc 和 cyclin D1 表达,为 HMGA2 作为胃癌靶向治疗基因提供了依据。

综上所述,本研究结果证实, HMGA2 在胃癌细胞中的高表达,能够促进细胞恶性表型的发生,即增强细胞的迁移和侵袭能力,并且 HMGA2 有可能是通过激活细胞内的 Wnt/ β -catenin 信号通路,参与了胃癌细胞 EMT 的发生。本研究的局限性在于没有对 Wnt/ β -catenin 信号通路的其他相关基因及下游基因进行检测,而且 HMGA2 是通过何种机制诱导激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,将在今后的研究中进一步探究。

[参 考 文 献]

- [1] 陈晓宇,黄 陈,裘正军,等. 早期胃癌的治疗现状与进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(12):2352-2354.
- [2] Sun J, Hu J, Wang G, et al. LncRNA TUG1 promoted KIAA1199 expression via miR-600 to accelerate cell metastasis and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37:106.
- [3] Kloth L, Gottlieb A, Helmke B, et al. HMGA2 expression distinguishes between different types of postpubertal testicular germ cell tumour[J]. J Pathol Clin Res, 2015, 1(4):239-251.
- [4] Kong D, Su G, Zha L, et al. Coexpression of HMGA2 and Oct4 predicts an unfavorable prognosis in human gastric cancer[J]. Med Oncol, 2014, 31:130.
- [5] Jun KH, Jung JH, Choi HJ, et al. HMGA1/HMGA2 protein expression and prognostic implications in gastric cancer[J]. Int J Surg, 2015, 24(Pt A):39-44.
- [6] 季加孚,季 鑫. 胃癌治疗的新进展[J]. 循证医学, 2011, 11(2):82-86.
- [7] Yu GH, Fu L, Chen J, et al. Decreased expression of ferritin light chain in osteosarcoma and its correlation with epithelial-mesenchymal transition[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(9):2580-2587.
- [8] Lian S, Shao Y, Liu H, et al. PDK1 induces JunB, EMT, cell migration and invasion in human gallbladder cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(30):29076-29086.
- [9] Lin LC, Hsu SL, Wu CL, et al. TGF- β can stimulate the p³⁸/ β -catenin/PPAR γ signaling pathway to promote the EMT, invasion and migration of non-small cell lung cancer (H460 cells)[J]. Clin Exp Metastasis, 2014, 31(8):881-895.
- [10] Yang Y, Jiang H, Xiao L, et al. MicroRNA-33b-5p is overexpressed and inhibits GLUT4 by targeting HMGA2 in polycystic ovarian syndrome: An *in vivo* and *in vitro* study [J]. Oncol Rep, 2018, 39(6):3073-3085.
- [11] Shi Z, Wu D, Tang R, et al. Silencing of HMGA2 promotes apoptosis and inhibits migration and invasion of prostate cancer cells[J]. J Biosci, 2016, 41(2):229-236.
- [12] Wu J, Zhang S, Shan J, et al. Elevated HMGA2 expression is associated with cancer aggressiveness and predicts poor outcome in breast cancer[J]. Cancer Lett, 2016, 376(2):284-292.
- [13] Wu J, Wang Y, Xu X, et al. Transcriptional activation of FN1 and IL11 by HMGA2 promotes the malignant behavior of colorectal cancer[J]. Carcinogenesis, 2016, 37(5):511-521.
- [14] Zhang H, Tang Z, Deng C, et al. HMGA2 is associated with the aggressiveness of tongue squamous cell carcinoma [J]. Oral Dis, 2017, 23(2):255-264.

(责任编辑:陈妙玲,罗 森)