

论著·基础研究

长链非编码 RNA CTD-3162L10.1 调节 SEMA3B 表达对卵巢癌细胞增殖和侵袭的影响

魏 峰, 张 锦, 张逸群, 郑 蓉[△]

(湖北医药学院附属太和医院妇科, 湖北十堰 442000)

摘要:目的 分析卵巢癌中长链非编码 RNA CTD-3162L10.1 对信号素 3B(SEMA3B)表达的调节作用及对卵巢癌细胞增殖和侵袭的影响。方法 实时定量聚合酶链式反应(qPCR)检测 23 对卵巢癌和癌旁组织中 CTD-3162L10.1 的表达。qPCR 检测卵巢癌细胞株 A2780、SKOV-3、HO-8910、OC3、OVCAR-3 和人健康卵巢上皮细胞 IOSE80 中 CTD-3162L10.1 的表达。以 CTD-3162L10.1 表达水平最低的卵巢癌细胞株为转染对象,分别转染空载质粒和表达 CTD-3162L10.1 的质粒,命名为对照组和实验组。qPCR 检测转染效率。四甲基偶氮唑蓝(MTT)法和 Transwell 侵袭实验分别检测高表达 CTD-3162L10.1 对卵巢癌细胞增殖和侵袭能力的影响。qPCR 检测 SEMA3B mRNA 的表达,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 SEMA3B、胰岛素样生长因子结合蛋白-6(IGFBP-6)、磷酸化的蛋白激酶 B(p-AKT)蛋白的表达。结果 CTD-3162L10.1 在卵巢癌和癌旁组织中的表达量分别为 (1.05 ± 0.35) 和 (7.28 ± 1.67) ,卵巢癌组织中 CTD-3162L10.1 呈低表达($P < 0.05$)。与人健康卵巢上皮细胞相比,卵巢癌细胞株中 CTD-3162L10.1 呈低表达($P < 0.05$),OVCAR-3 细胞中的表达量最少($P < 0.05$)。与对照组相比,实验组 OVCAR-3 细胞中 CTD-3162L10.1 表达明显增加($P < 0.05$),表明转染成功。与对照组相比,CTD-3162L10.1 可明显抑制实验组 OVCAR-3 细胞的增殖能力和侵袭能力($P < 0.05$)。与对照组相比,实验组 OVCAR-3 细胞中 SEMA3B mRNA 表达明显增加($P < 0.05$)。SEMA3B、IGFBP-6 蛋白表达增加,p-AKT 蛋白表达降低。结论 CTD-3162L10.1 在卵巢癌中呈低表达,高表达 CTD-3162L10.1 可抑制卵巢癌细胞 OVCAR-3 的增殖能力和侵袭能力,其分子机制可能是通过促进 SEMA3B 基因表达实现。

关键词:CTD-3162L10.1; 卵巢癌; 细胞增殖; 细胞侵袭**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.010**中图法分类号:**R737.31**文章编号:**1673-4130(2019)24-2982-05**文献标识码:**A

Effect of long-chain non-coding RNA CTD-3162L10.1 on the proliferation and invasion of ovarian cancer cells by regulating the expression of SEMA3B

WEI Feng, ZHANG Jin, ZHANG Yiqun, ZHENG Rong[△]

(Department of Gynecology, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the regulation of long-chain non-coding RNA CTD-3162L10.1 in ovarian cancer on the expression of semaphorin 3B (SEMA3B) and its effect on proliferation and invasion of ovarian cancer cells. **Methods** qPCR was used to detect the expression of CTD-3162L10.1 in ovarian cancer and adjacent tissues. qPCR was used to detect the expression of CTD-3162L10.1 in ovarian cancer cell lines A2780, SKOV-3, HO-8910, OC3, OVCAR-3 and human normal ovarian epithelial cells IOSE80. The ovarian cancer cell line with the lowest expression level of CTD-3162L10.1 was transfected and transfected with empty plasmid and plasmid expressing CTD-3162L10.1, named as control group and experimental group. qPCR was used to detect transfection efficiency. Methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay and Transwell invasion assay were used to detect the effect of high expression of CTD-3162L10.1 on the proliferation and invasion of ovarian cancer cells. The expression of SEMA3B mRNA was detected by qPCR. The expressions of SEMA3B, E-cadherin, N-cadherin, zinc finger transcription factor Snail and zinc finger transcription factor Slug protein were detected by Western blot. **Results** The expression levels of CTD-3162L10.1 in ovarian cancer and adjacent

作者简介:魏峰,男,主治医师,主要从事 lncRNA 在卵巢癌中的作用机制研究。[△] **通信作者,** E-mail: 6673370@qq.com。

本文引用格式:魏峰,张锦,张逸群,等.长链非编码 RNA CTD-3162L10.1 调节 SEMA3B 表达对卵巢癌细胞增殖和侵袭的影响[J].国际检验医学杂志,2019,40(24):2982-2985.

tissues were (1.05 ± 0.35) and (7.28 ± 1.67) respectively. CTD-3162L10.1 was lowly expressed in ovarian cancer tissues ($P < 0.05$). Compared with normal ovarian epithelial cells, CTD-3162L10.1 was down-regulated in ovarian cancer cell lines ($P < 0.05$), and OVCAR-3 cells were least expressed ($P < 0.05$). Compared with the control group, the expression of CTD-3162L10.1 in the OVCAR-3 cells of the experimental group was significantly increased ($P < 0.05$), indicating successful transfection. Compared with the control group, CTD-3162L10.1 significantly inhibited the proliferation ability and invasion ability of the OVCAR-3 cells in the experimental group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the expression of SEMA3B mRNA in the OVCAR-3 cells of the experimental group was significantly increased ($P < 0.05$). The expression of SEMA3B and IGFBP-6 proteins was increased, and the expression of p-AKT was decreased. **Conclusion** CTD-3162L10.1 is lowly expressed in ovarian cancer, and high expression of CTD-3162L10.1 can inhibit the proliferation and invasion of ovarian cancer cell line OVCAR-3. The molecular mechanism may be achieved by promoting the expression of SEMA3B gene.

Key words: CTD-3162L10.1; ovarian cancer; cell proliferation; cell invasion

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌^[1]。卵巢癌患者确诊时多为晚期,且复发率很高,预后较差^[2]。长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类转录本长度超过 200 个核苷酸的长链 RNA,由 RNA 聚合酶 II 参与合成^[3]。近年的研究表明,lncRNA 具有影响基因表达的功能,广泛参与调控增殖、分化、侵袭等细胞形态和功能的改变。lncRNA 与肿瘤特别是卵巢癌的发生发展密切相关^[4]。CTD-3162L10.1 是一种新发现的 lncRNA,其在卵巢癌中的作用机制尚不明确。本研究旨在检测 CTD-3162L10.1 在卵巢癌组织和细胞株的表达,分析 CTD-3162L10.1 与卵巢癌发生的相关性,并通过高表达 CTD-3162L10.1,观察 CTD-3162L10.1 对卵巢癌细胞增殖和侵袭能力的影响及探讨其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 组织标本 23 对卵巢癌组织及相应癌旁组织(距癌灶边缘 > 5 cm)取自 2016—2018 年于妇科行手术切除的卵巢癌患者,术后经两位以上病理医生确诊为卵巢癌。年龄 43~71 岁,平均 (48.92 ± 7.23) 岁。所有卵巢癌患者术前均未接受放、化疗或生物靶向治疗。研究方案经本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.1.2 细胞株和主要试剂 人正常卵巢上皮细胞 IOSE80 和卵巢癌细胞株 A2780、SKOV-3、HO-8910、OC3、OVCAR-3 购自中国科学院上海细胞库。Lipofectamine™2000、RPMI-1640 培养基、DMEM 培养基和基质胶购自美国 Invitrogen 公司;胎牛血清购自美国 Gibco 公司;空载质粒和表达 CTD-3162L10.1 的质粒购自广州锐博生物科技有限公司;实时定量聚合酶链式反应(qPCR)引物购自北京擎科生物科技有限公司;qPCR 试剂盒购于日本 TaKaRa 公司;四甲基

偶氮唑蓝(MTT)试剂盒和细胞裂解液 NP40 购自上海碧云天生物技术有限公司;Transwell 小室购自美国 Corning 公司; β -肌动蛋白(β -Actin)、信号素 3B (SEMA3B)、胰岛素样生长因子结合蛋白 6(IGFBP-6)、蛋白激酶 B(AKT)、磷酸化的蛋白激酶 B(p-AKT)蛋白抗体购自美国 Becton Dickinson 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与转染 在 37 °C、5% CO₂ 饱和湿度的培养箱中,OC3、OVCAR-3 细胞株培养在含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中,A2780、SKOV-3、HO-8910、IOSE80 细胞株培养在含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中。接种对数生长期的 OVCAR-3 细胞至 6 孔板,将细胞分为对照组和实验组,分别转染空载质粒和表达 CTD-3162L10.1 的质粒,以 50 ng/mL 的浓度进行转染,转染操作严格依据 Lipofectamine™2000 说明书。转染 12 h 后弃去转染培养基,添加新鲜培养基。

1.2.2 qPCR 检测细胞中 CTD-3162L10.1 和 SEMA3B mRNA 的表达 采用 TRIzol 法提取组织和细胞总 RNA,紫外分光光度法检测 RNA 浓度和纯度,逆转录合成 cDNA。依据 qPCR 说明书进行检测,反应条件为 95 °C 预变性 10 min,95 °C 变性 5 s,60 °C 30 s,70 °C 30 s,共 40 个循环。qPCR 引物见表 1。CTD-3162L10.1 和 SEMA3B mRNA 表达量检测以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参。Ct 值以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法进行计算,代表 CTD-3162L10.1 和 SEMA3B mRNA 的相对表达量。

1.2.3 MTT 法检测两组 OVCAR-3 细胞的增殖能力 将对照组和实验组 OVCAR-3 细胞以 5×10^3 个/孔接种于 96 孔板,分别于接种后第 1、2、3、4、5 天采用 MTT 法检测细胞的增殖能力。检测时在每孔,加 16 μ L MTT 试剂,在培养箱中培养 4 h 后,弃上清后加 200 μ L 二甲基亚砷,摇床振荡 20 min,采用酶标仪

检测每孔在 490 nm 波长处的吸光度(A)值。检测 5 次后,绘制生长曲线。

1.2.4 Transwell 侵袭实验检测两组 OVCAR-3 细胞的侵袭能力 在 Transwell 小室上室底部加 50 μ L 浓度为 0.2 μ g/ μ L 的基质胶,在培养箱中孵育 30 min,保证基质胶凝固。将对照组和实验组 OVCAR-3 细胞消化、离心后,采用无血清 RPMI-1640 培养基

重悬细胞,并调整细胞密度为 2×10^5 个/mL。将 OVCAR-3 细胞以 4×10^4 个/孔接种于 Transwell 上室,在 Transwell 下室加 600 μ L 含血清 RPMI-1640 培养基,培养箱中培养 24 h。次日,采用甲醛固定 30 min,采用结晶紫染液染色 30 min,流水冲去多余染液,采用棉签擦去未穿过底膜的细胞。在倒置显微镜下,随机选 5 个视野下,计数穿膜细胞数并取均值。

表 1 qPCR 引物序列

基因	序列 (5'-3')	大小(bp)
CTD-3162L10.1	上游:CTG GAC CCG AGA CGT ATG A	19
	下游:TGC ATG GTT TCC CGA GTC	18
GAPDH	上游:ACA ACT TTG GTA TCG TGG AAG G	22
	下游:GCC ATC ACG CCA CAG TTT C	19
SEMA3B	上游:GGG AGG AGC TAT ACT CAG GGG	21
	下游:TTC GGA GAC TTG GAC GTT GC	20

1.2.5 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测 SEMA3B 及下游蛋白表达 采用细胞裂解液 NP40 裂解对照组和实验组 OVCAR-3 细胞并提取总蛋白,对照组和实验组分别以 50 μ g 的蛋白上样量行聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳 2 h,硝酸纤维膜转膜 2 h,5%脱脂牛奶在室温下封闭 2 h,一抗在 4 $^{\circ}$ C 冰箱内内孵育 12 h,二抗在室温下孵育 1 h,滴加增强化学发光液,显影、拍照。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件分析数据,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

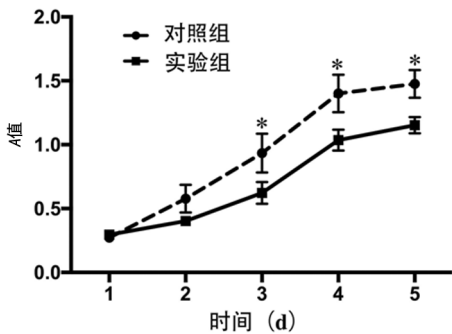
2.1 卵巢癌组织和癌旁组织中 CTD-3162L10.1 表达量 采用 qPCR 测得卵巢癌组织和癌旁组织中 CTD-3162L10.1 的表达量分别为 (1.05 ± 0.35) 和 (7.28 ± 1.67) ,CTD-3162L10.1 在卵巢癌组织中呈低表达($P < 0.05$)。

2.2 卵巢癌细胞株和人健康卵巢上皮细胞 CTD-3162L10.1 表达量 与人健康卵巢上皮细胞 IOSE80 相比,卵巢癌细胞株 A2780、SKOV-3、HO-8910、OC3、OVCAR-3 中 CTD-3162L10.1 均呈低表达($P < 0.05$),OVCAR-3 细胞表达量最低($P < 0.05$)。

2.3 CTD-3162L10.1 转染效率测定 对照组和实验组 OVCAR-3 细胞中 CTD-3162L10.1 相对表达量分别为 (1.00 ± 0.03) 和 (6.91 ± 0.58) ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,实验组细胞中 CTD-3162L10.1 的表达量增加。

2.4 高表达 CTD-3162L10.1 对 OVCAR-3 细胞增殖能力的影响 MTT 法结果显示,与对照组相比,实验组 OVCAR-3 细胞从 3 d 开始,增殖能力明显降低

($P < 0.05$)。见图 1。



注:与对照组比较,* $P < 0.05$

图 1 CTD-3162L10.1 对卵巢癌细胞 OVCAR-3 增殖的影响

2.5 过表达 CTD-3162L10.1 对细胞侵袭影响 对照组和实验组 OVCAR-3 细胞侵袭细胞数分别为 (99.95 ± 11.50) 个和 (47.65 ± 10.62) 个,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,转染 CTD-3162L10.1 后的卵巢癌细胞侵袭能力明显降低。

2.6 CTD-3162L10.1 对两组细胞中 SEMA3B mRNA 表达的影响 对照组和实验组 OVCAR-3 细胞中 SEMA3B mRNA 相对表达量分别为 (1.01 ± 0.07) 和 (4.16 ± 0.34) ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,实验组细胞中 SEMA3B mRNA 的表达显著降低。

2.7 过表达 CTD-3162L10.1 对 SEMA3B 蛋白及 AKT 通路蛋白表达的影响 Western blot 结果显示,与对照组相比,转染 CTD-3162L10.1 后,SEMA3B、IGFBP-6 蛋白的表达量增加,AKT 蛋白表达无明显改变,p-AKT 蛋白表达量降低。见图 2。

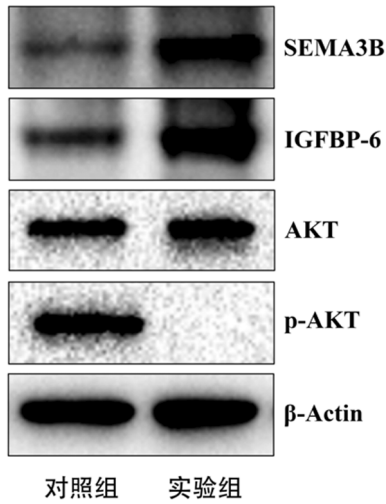


图 2 Western blot 检测 CTD-3162L10.1 下游蛋白的表达

3 讨 论

卵巢癌具有易转移和易复发的特点,患者 5 年生存率小于 30%^[5]。寻找潜在的分子标志物及针对卵巢癌增殖和迁移分子机制的研究非常重要。lncRNA 长久以来被认为是基因转录过程的随机产物,不具有调控细胞活动的功能^[6]。然而,最近的研究发现,ln-cRNA 可通过调控靶基因的表达,在卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌等多种肿瘤的发生、发展进程中发挥重要调控作用^[7-10]。有研究表明,SNHG3、CCAT1、TP73-AS1、EBIC 等多种 lncRNA 在卵巢癌中表达增加,作为癌基因促进卵巢癌细胞生长、浸润和转移,与卵巢癌患者的不良预后密切相关^[11-14]。另有研究表明,TUBA4B 等 lncRNA 在卵巢癌中表达降低,作为抑癌基因抑制卵巢癌细胞的增殖和侵袭^[15]。CTD-3162L10.1 是一种新发现的 lncRNA,由 2 304 个核苷酸组成,CTD-3162L10.1 在卵巢癌中的研究未见报道。

本研究结果发现,CTD-3162L10.1 在卵巢癌组织和细胞株中均呈低表达,表明 CTD-3162L10.1 可能作为抑癌基因参与卵巢癌的发生、发展,CTD-3162L10.1 可能具有分子诊断标志物的潜力。MTT 法和 Transwell 侵袭实验进一步表明,高表达 CTD-3162L10.1 可抑制卵巢癌 OVCAR-3 细胞的增殖能力和侵袭能力,CTD-3162L10.1 在卵巢癌中发挥抑癌基因的作用。SEMA3B 定位于染色体 3p21.3,属于信号素家族成员,是一种分泌型蛋白质,由 749 个氨基酸构成^[16]。SEMA3B 是一种肿瘤抑制基因,在多种恶性肿瘤的发生、发展中发挥重要作用^[17]。SEMA3B 可通过促进 IGFBP-6 的表达,抑制 AKT 信号通路的磷酸化,发挥肿瘤抑制作用^[16-18]。有研究表明,SEMA3B 在卵巢癌中表达明显降低^[19]。本研究结果发现,OVCAR-3 细胞高表达 CTD-3162L10.1 后,SEMA3B 蛋白的表达增加,表明 CTD-3162L10.1 可直接间接促进 SEMA3B 蛋白的表达。SEMA3B

蛋白表达增加后,IGFBP-6 蛋白的表达增加,AKT 信号通路的磷酸化程度降低。AKT 信号通路的磷酸化程度可明显促进肿瘤的增殖和侵袭^[20]。高表达 CTD-3162L10.1 通过上调 SEMA3B 基因的表达,抑制 AKT 信号通路的磷酸化,导致卵巢癌细胞增殖和侵袭能力降低。本研究的不足之处在于,CTD-3162L10.1 调控 SEMA3B 的具体作用机制尚不明确,有待进一步的研究。

4 结 论

综上所述,本研究发现 CTD-3162L10.1 在卵巢癌组织和细胞株中均呈低表达,CTD-3162L10.1 通过靶向 SEMA3B 干扰 AKT 信号通路的磷酸化,抑制卵巢癌的增殖和侵袭,表明 CTD-3162L10.1 在卵巢癌中作为抑癌基因发挥调节作用,为卵巢癌的分子靶向治疗提供了新的思路。

参考文献

- [1] DU W, FENG Z, SUN Q. LncRNA LINC00319 accelerates ovarian cancer progression through miR-423-5p/NACC1 pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 507(1/4):198-202.
- [2] WANG A, JIN C, LI H, et al. LncRNA ADAMTS9-AS2 regulates ovarian cancer progression by targeting miR-182-5p/FOXF2 signaling pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 120(1):1705-1713.
- [3] CHEN S, WANG L L, SUN K X, et al. LncRNA PC-GEM1 induces ovarian carcinoma tumorigenesis and progression through RhoA pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(4):1578-1588.
- [4] YAN H, LI H, LI P, et al. Long noncoding RNA MLK7-AS1 promotes ovarian cancer cells progression by modulating miR-375/YAP1 axis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1):237.
- [5] ZHAO X, CHENG Z, WANG J. Long Noncoding RNA FEZF1-AS1 Promotes proliferation and inhibits apoptosis in ovarian cancer by activation of JAK-STAT3 Pathway[J]. Med Sci Monit, 2018, 24(1):8088-8095.
- [6] LI T, CHEN Y, ZHANG J, et al. LncRNA TUG1 promotes cells proliferation and inhibits cells apoptosis through regulating AURKA in epithelial ovarian cancer cells[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(36):12131.
- [7] CHEN Y, DU H, BAO L, et al. LncRNA PVT1 promotes ovarian cancer progression by silencing miR-214[J]. Cancer Biol Med, 2018, 15(3):238-250.
- [8] WU B, WANG K, FEI J, et al. Novel three lncRNA signature predicts survival in patients with pancreatic cancer[J]. Oncol Rep, 2018, 40(6):3427-3437.
- [9] YANG J, LI C, MUDD A, et al. LncRNA PVT1 predicts prognosis and regulates tumor growth in prostate cancer[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2017, 81(12):2301-2306.
- [10] WEI G H, WANG X. lncRNA MEG3 (下转第 2990 页)

- transcriptome profiling of Patients' skin[J]. *Bmc Neurol*, 2017, 17(1):6.
- [4] 程璐,徐盈,郑娇,等. 我国 SMPD1 基因突变与尼曼匹克病的研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(1): 6-7.
 - [5] CHOUDHRY H, PERLMUTER L C. Non-CNS pathogenic origin of Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2017, 18(6):1-4.
 - [6] DA VEIGA PEREIRA L, DESNICK R J, ADLER D A, et al. Regional assignment of the human acid sphingomyelinase gene (SMPD1) by PCR analysis of somatic cell hybrids and in situ hybridization to 11p15. 1-p15[J]. *Genomics*, 1991, 9(2):229-234.
 - [7] SIMONARO C M, DESNICK R J, MCGOVERN M M, et al. The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(6):1413-1419.
 - [8] 李燕新,王全全,荆小马,等. SEPT14 基因单核苷酸多态性与散发性帕金森病的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(3):263-267.
 - [9] CHOUDHRY H, PERLMUTER L C. Non-CNS pathogenic origin of Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2017, 19(6):1-4.
 - [10] GANOR Z, ORRURTREGER A, ALCALAY R N, et al. The emerging role of SMPD1 mutations in Parkinson's disease: Implications for future studies[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(10):1294-1295.
 - [11] 马艳,宋娜,牛建一,等. 原发性 PD 患者 SMPD1 基因 3,4 号外显子突变及其临床意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(20):79-81.
 - [12] FOO J N, LIANY H, BEI J X, et al. A rare lysosomal enzyme gene SMPD1 variant (p. R591C) associates with Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(12):2890.
 - [13] SHI Y, LIN P, WANG X, et al. Sphingomyelin phosphodiesterase 1 (SMPD1) mediates the attenuation of myocardial infarction-induced cardiac fibrosis by astaxanthin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2):637-643.
 - [14] MCGOVERN M M, AVETISYAN R, SANSON B J, et al. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1):41.
 - [15] DENG S, DENG X, SONG Z, et al. Systematic genetic analysis of the SMPD1 gene in Chinese patients with Parkinson's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7):5025-5029.
 - [16] 李芳. SMPD1 基因多态性与帕金森病发病风险的相关性研究[D]. 郑州:郑州大学, 2018.
- (收稿日期:2019-04-18 修回日期:2019-07-22)
-
- (上接第 2985 页)
- inhibit proliferation and metastasis of gastric cancer via p53 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17):3850-3856.
- [11] HONG L, CHEN W, WU D, et al. Upregulation of SNHG3 expression associated with poor prognosis and enhances malignant progression of ovarian cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22(3):367-374.
 - [12] LAI X J, CHENG H F. LncRNA colon cancer-associated transcript 1 (CCAT1) promotes proliferation and metastasis of ovarian cancer via miR-1290[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(2):322-328.
 - [13] WANG X, YANG B, SHE Y, et al. The lncRNA TP73-AS1 promotes ovarian cancer cell proliferation and metastasis via modulation of MMP2 and MMP9[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9):7790-7799.
 - [14] XU Q F, TANG Y X, WANG X. LncRNA EBIC promoted proliferation, metastasis and cisplatin resistance of ovarian cancer cells and predicted poor survival in ovarian cancer patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(14):4440-4447.
 - [15] ZHU F F, ZHENG F Y, WANG H O, et al. Downregulation of lncRNA TUBA4B is associated with poor prognosis for epithelial ovarian cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(2):419-425.
 - [16] GUO W, LIANG X, LIU L, et al. MiR-6872 host gene SEMA3B and its antisense lncRNA SEMA3B-AS1 function synergistically to suppress gastric cardia adenocarcinoma progression[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4):705-722.
 - [17] PANG C H, DU W, LONG J, et al. Mechanism of SEMA3B gene silencing and clinical significance in glioma [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(1):1-8.
 - [18] SHAHI P, WANG C Y, CHOU J, et al. GATA3 targets semaphorin 3B in mammary epithelial cells to suppress breast cancer progression and metastasis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(40):5567-5575.
 - [19] PRONINA I V, LOGINOV V I, BURDENYY A M, et al. Expression and DNA methylation alterations of seven cancer-associated 3p genes and their predicted regulator miRNAs (miR-129-2, miR-9-1) in breast and ovarian cancers[J]. *Gene*, 2016, 576(1):483-491.
 - [20] MENG X, DONG Y, YU X, et al. MREG suppresses thyroid cancer cell invasion and proliferation by inhibiting Akt-mTOR signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(1):72-78.
- (收稿日期:2019-03-18 修回日期:2019-07-21)