

SMPD1 基因多态性与帕金森病发病关系的研究

熊小琴¹, 张琳静¹, 陈元东²

(黄州区人民医院; 1. 检验科; 2. 肿瘤内科, 湖北黄冈 438000)

摘要:目的 分析 SMPD1 基因多态性与帕金森病(PD)发病的关系, 为 PD 患者的治疗提供新的靶点。方法 收集 2017 年 6 月至 2019 年 1 月该院神经内科收治的 216 例 PD 患者(PD 组)和同期在本院体检的 216 名健康者(健康组)作为研究对象, 参照 SMPD1 基因序列及相关文献设计引物序列, 采用 PCR 和限制性内切酶酶切技术检测两组 SMPD1 基因多态性。结果 PD 组 rs1050228 位点 TT、CT、CC 基因频率、等位基因 T、C 频率(分别为 73.15%、5.56%、21.30%、76.07%、23.93%)与健康组(分别为 72.22%、6.02%、21.76%、78.03%、21.97%)相比较差异均无统计学意义($P>0.05$); rs7951904 位点的 CC、CT 基因频率、等位基因 C、T 频率(分别为 99.07%、0.93%、99.64%、0.36%)与健康组(分别为 99.54%、0.46%、99.81%、0.19%)相比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); rs202081954 位点的 CC、CG 基因频率、等位基因 C、G 频率(分别为 99.07%、0.93%、99.64%、0.36%)与健康组(分别为 99.54%、0.46%、99.81%、0.19%)相比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); rs1050239 位点的等位基因 G、A 频率(分别为 81.43%、18.57%)与健康组(分别为 91.62%、8.38%)相比较差异有统计学意义($P<0.05$); PD 组和健康组均发现缬氨酸重复次数的多态, 且 PD 组缬氨酸重复次数分布概率与健康组相比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 SMPD1 基因突变型 p. G508R 及缬氨酸 <7 个重复多态在 PD 的诊断或预防中可提供有用参考信息。

关键词: 帕金森病; SMPD1; 基因多态性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.011

中图法分类号: R742.5

文章编号: 1673-4130(2019)24-2986-05

文献标识码: A

The relationship between SMPD1 gene polymorphism and onset of Parkinson's disease

XIONG Xiaoqin¹, ZHANG Linjing¹, CHEN Yuandong²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Medical Oncology, Huangzhou District People's Hospital, Huanggang, Hubei 438000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between SMPD1 gene polymorphism and the onset of Parkinson's disease (PD), so as to provide new targets for the treatment of PD. **Methods** A total of 216 patients with PD (PD group) who were admitted to the neurology department of the hospital from June 2017 to January 2019 and 216 healthy people (healthy group) who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the study subjects. Primer sequences were designed referring to SMPD1 gene sequences and related literature. The SMPD1 gene polymorphism in both groups was detected by PCR and restriction endonuclease technology. **Results** The TT, CT and CC gene frequencies, allele T and C frequencies at rs1050228 locus in PD group were 73.15%, 5.56%, 21.30%, 76.07% and 23.93%. Compared with those in the healthy group (72.22%, 6.02%, 21.76%, 78.03% and 21.97%), there was no statistical significance ($P>0.05$). The CC and CT gene frequencies, allele C and T frequencies at rs7951904 locus in PD group were 99.07%, 0.93%, 99.64% and 0.36%. Compared with those in the healthy group (99.54%, 0.46%, 99.81%, 0.19%), there was no statistical significance ($P>0.05$). The CC and CG gene frequencies, allele C and G frequencies at rs202081954 locus in PD group were 99.07%, 0.93%, 99.64% and 0.36%. Compared with those in the healthy group (99.54%, 0.46%, 99.81%, 0.19%), there was no statistical significance ($P>0.05$). The alleles G and A frequencies at rs1050239 locus between PD group (81.43% and 18.57%) and the healthy group (91.62% and 8.38%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was valine repeat polymorphism in both PD group and the healthy group. Besides, there was a significant difference in the distribution probability of valine repeat between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** SMPD1 gene mutant p. G508R and valine less than 7 repeat polymorphisms can provide useful reference information for di-

作者简介: 熊小琴, 女, 主管技师, 主要从事分子生物基因检测方面研究。

本文引用格式: 熊小琴, 张琳静, 陈元东. SMPD1 基因多态性与帕金森病发病关系的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(24): 2986-2990.

agnosis and prevention of PD.

Key words: Parkinson's disease; SMPD1; gene polymorphism

帕金森病(PD)系指黑质和黑质-纹状体通路变性所引发的一种锥体外系疾病,好发于老年人,以静止性震颤、行动迟缓、姿势不稳及肌强直等为主要临床表现,目前对 PD 发病机制仍未完全明确,普遍认为与遗传、环境及衰老等因素有关^[1];近来有研究证实 PD 发病与一些基因突变密切相关,目前国内外学者已克隆出约 18 个 PD 致病基因,其中 SMPD1 基因被证实 PD 发病中起到一定作用^[2-3],研究报道 SMPD1 基因突变最早出现在尼曼-匹克病中,尼曼-匹克病是一种隐性溶酶体贮积病^[4],而国外学者研究已证实 SMPD1 基因突变会导致溶酶体功能丧失,引发体内 α 突触核蛋白聚合及路易小体沉积,从而导致 PD 发病^[5]。然而,目前国内有关 SMPD1 基因多态性与 PD 发病的关系尚不完全明确,本文比较 PD 患者及体检健康者 SMPD1 基因多态性,旨在探究 SMPD1 基因多态性在 PD 疾病诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 6 月至 2019 年 1 月本院神经内科收治的 216 例 PD 患者(PD 组)和同期在本院体检的 216 例体检健康者(健康组)作为研究对象,PD 患者入选标准:(1)符合英国 BrainBank 标准^[6]有关 PD 诊断标准;(2)排除有 PD 家族病史;(3)本研究获得入选 PD 患者及健康体检者知情同意;(4)年龄 35~85 岁。排除标准:(1)继发性 PD 患者;(2)合并有脑血管疾病或其他全身严重疾病;(3)其他椎体外系疾病或神经系统疾病;(4)健康组既往无 PD 家族史。PD 组 216 例,男 116 例,女 100 例,年龄 35~84 岁,平均(59.68±4.26)岁,病程 1~12 年,平均病程(5.26±1.03)年;健康组中男性 115 例,女性 101 例,年龄 36~85 岁,平均(60.08±4.19)岁,PD 组和健康组性别、年龄基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。PD 组和健康组都来自同一地区且均为汉族。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取 纳入受试者均采集 2 mL 肘静脉血,采用血液基因组 DNA 提取试剂盒对全血基因组的 DNA 进行提取,并溶于 50~100 μ L 的无菌双氧水中,采用超微量分光光度计检测 DNA 的纯度及浓度,保存于-20 $^{\circ}$ C 冰箱待测。

1.2.2 SMPD1 基因多态性分析 其中 PD 组患者采用 PCR 扩增及 DNA 测序,PCR 扩增条件及具体操作步骤参照文献^[7]设计 SMPD1 基因引物序列,引物序列:(1)SMPD1-1F 的引物序列:CCG AGA GAT CAG CTG TCA GA,碱基数 20;(2)SMPD1-1R 的引物序列:TAG ATG CCA CCC TCT CCA TC,碱基数 20;(3)SMPD1-2F 的引物序列:GTT ACA GGG

CAA TAT CTG GAA G,碱基数 22;(4)SMPD1-2R 的引物序列:ACA CCA TAT CAA AAG GGC CG,碱基数 20;(5)SMPD1-3F 的引物序列:ACT GTG AGC TCC TTG CAG GT,碱基数 20;(6)SMPD1-3R 的引物序列:TGC TCA AGG GAA TTT TCA GC,碱基数 20;(7)SMPD1-4F 的引物序列:GGG GAG GCT CCT CAC TAG AA,碱基数 20;(8)SMPD1-4R 的引物序列:AGC TCC AGG AAA GGA GAA GG,碱基数 20;PCR 反应体系共包含 25 μ L,1 μ L Taq DNA 聚合酶,1 μ L DNA 模板(30 ng/ μ L),上下游引物各 0.5 μ L,2.5 μ L 10 $\times$ PCR 缓冲液(含有 $MgCl_2$)和 15 μ L 2.5 mmol/L dNTP,无菌双蒸馏水补足至 30 μ L。PCR 反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,66 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共 15 个循环;94 $^{\circ}$ C 20 s,51 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,共循环 25 次;72 $^{\circ}$ C 7 min,4 $^{\circ}$ C 保持。取 PCR 产物及负载染料混匀,行 1%琼脂糖凝胶电泳,D100 标志物为标准对照,在紫外分光光度计明确扩增产物质量,将质量符合要求的未纯化 PCR 产物,引物合成和测序都由北京大华大基因研究中心有限公司完成。健康组受试者在 PCR 扩增产物中加入 AlwNI 内切酶,在 37 $^{\circ}$ C 酶切过夜,采用 2.5%琼脂糖凝胶电泳将酶切产物分开,采用 EB 染色后于紫外灯下进行观察和分析。

1.2.3 基因序列对比及生物信息学分析 在美国国立生物技术信息中心(NCBI)网站中利用 Blast 软件进行比对,参照对比结果判断基因是否存在突变。生物信息学分析在 SIFT、IMutant2.0 及 MUpro 网站中进行,分析 SMPD1 基因上新的突变点对其编码溶酶体酶 SMase 稳定性的影响。运用 Mutation Taster 及 PolyPhen2 检测突变点的致病性。

1.2.4 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律吻合度检验 温伯格定律系指在一个不发生基因突变、人口迁移和自然选择的,无限大的且相互交配的群体当中,基因频率和基因型频率将保持不变,是群体遗传学中重要原理之一,解释了生物繁殖如何影响群体基因及基因型频率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 对研究数据进行分析,计数资料采取率(%)表示,采用 χ^2 检验验证两组受试者是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,同时检验 PD 组与健康组等位基因不同基因型频率分布差异, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基因的 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律吻合度检验 PD 组基因型与健康组基因型均符合 Hardy-Weinberg 定律。

2.2 SMPD1 各基因位点在 PD 组和健康组中的最小

等位基因频率分布 研究发现在 PD 组和健康组均发现 4 个已知的多态位点 (p. A36V、p. D212D、p. P332R、p. G508R), 仅 rs1050239 位点中, 两组等位基

因频率比较差异有统计学意义 ($OR = 1.270, 95\%CI: 1.028 \sim 1.572, P = 0.000$), 见表 1。

表 1 SMPD1 各基因位点在 PD 组和健康组中的最小等位基因频率分布

rs 号	cDNA	氨基酸	最小等位基因频率(%)			
			PD 组	健康组	OR(95%CI)	P
rs1050228	c. 107T>C	p. A36V	0.246	0.225	1.096(0.936~1.283)	0.592
rs7951904	c. 636C>T	p. D212D	0.005	0.002	2.415(0.470~12.368)	0.588
rs202081954	c. 995C>G	p. P332R	0.005	0.002	2.415(0.470~12.368)	0.588
rs1050239	c. 1522G>A	p. G508R	0.167	0.131	1.270(1.028~1.572)	0.000

2.3 各多态位点基因型频率及等位基因频率在两组中分布检测结果 rs1050228 位点两组均有 TT、CT、CC 这 3 种基因, PD 组 TT、CT、CC 基因频率、等位基因 T、C 频率 (分别为 73.15%、5.56%、21.30%、76.07%、23.93%) 与健康组 (分别为 72.22%、6.02%、21.76%、78.03%、21.97%) 相比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); rs7951904 位点的 CC、CT 基因频率、等位基因 C、T 频率 (分别为 99.07%、0.93%、99.64%、0.36%) 与健康组 (分别为 99.54%、0.46%、99.81%、0.19%) 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); rs202081954 位点的 CC、CG 基因频率、等位基因 C、G 频率 (分别为 99.07%、0.93%、99.64%、0.36%) 与健康组 (分别为 99.54%、0.46%、99.81%、0.19%) 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); rs1050239 位点的等位基因 G、A 频率 (分别为 81.43%、18.57%) 与健康组 (分别为 91.62%、8.38%) 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2、3。各多态性位点 DNA 测序图见图 1~4。

表 2 多态位点基因型频率在两组中分布检测结果

rs 号	基因型	PD 组[n(%)]	健康组[n(%)]	P
rs1050228	TT	158(73.15)	156(72.22)	0.969
	CT	12(5.56)	13(6.02)	
	CC	46(21.30)	47(21.76)	
rs7951904	CC	214(99.07)	215(99.54)	0.562
	CT	2(0.93)	1(0.46)	
rs202081954	CC	214(99.07)	215(99.54)	0.562
	CG	2(0.93)	1(0.46)	
rs1050239	GG	162(75.00)	194(89.81)	0.000
	GA	48(22.22)	11(5.09)	
	AA	6(2.78)	11(5.09)	

表 3 各多态位点等位基因频率在两组中分布检测结果

rs 号	基因型	PD 组[n(%)]	健康组[n(%)]	P
rs1050228	T	426(76.07)	419(78.03)	0.592
	C	134(23.93)	118(21.97)	

续表 3 各多态位点等位基因频率在两组中分布检测结果

rs 号	基因型	PD 组[n(%)]	健康组[n(%)]	P
rs7951904	C	558(99.64)	536(99.81)	0.588
	T	2(0.36)	1(0.19)	
rs202081954	C	558(99.64)	536(99.81)	0.588
	G	2(0.36)	1(0.19)	
rs1050239	G	456(81.43)	492(91.62)	0.000
	A	104(18.57)	45(8.38)	

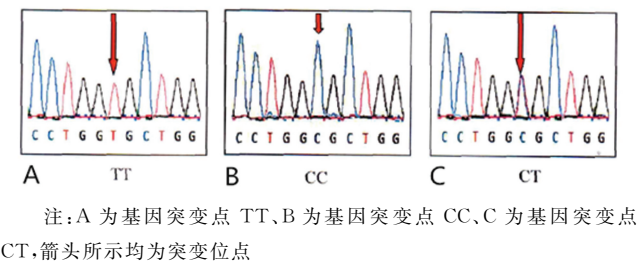


图 1 rs1050228 多态性位点 DNA 测序图

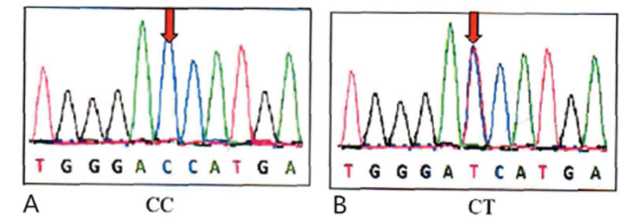


图 2 rs7951904 多态性位点 DNA 测序图

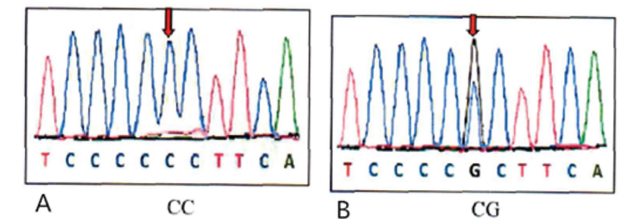
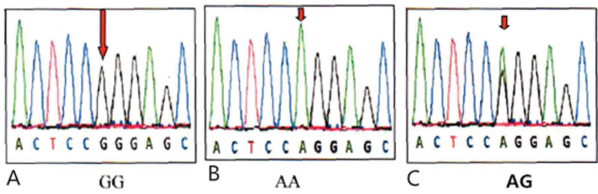


图 3 rs202081954 多态性位点 DNA 测序图

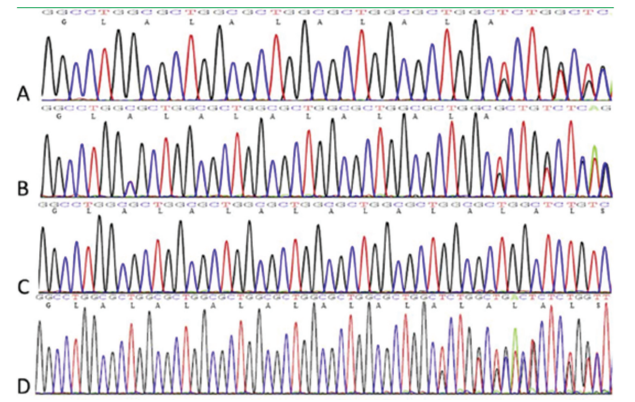
2.4 缬氨酸重复次数多态分析 研究发现在 PD 组和健康组均发现缬氨酸重复次数的多态。发现 PD 组缬

氨酸重复次数分布概率与健康组相比较,差异有统计学意义($\chi^2=25.264, P<0.05$),见表 4。缬氨酸重复次数的多态见图 5。



注:A 为突变位点 GG、B 为突变位点 AA、C 为突变位点 AG
图 4 rs1050239 多态性位点 DNA 测序图

表 4 缬氨酸重复多态在 PD 组和健康组的分布情况[n(%)]			
组别	重复次数<7	重复次数=7	重复次数>7
PD 组	152(27.14)	386(68.93)	22(3.93)
健康组	91(16.94)	397(73.93)	49(9.12)
χ^2	25.264		
P	0.000		



注:A 表示 $n=5$ (c. 107-118delITGCTGGCGCTGG)、B 表示 $n=6$ (c. 108-113delGCTGGC)、C 表示 $n=7$ 、D 表示 $n=9$ (c. 143-144insGTGGCGCTGGC)

图 5 缬氨酸重复次数的多态

3 讨 论

黑质致密部多巴胺能神经元变性、脱失及细胞内泛素、 α 突触核蛋白为主要成分路易小体形成等是 PD 主要病理学特征,到目前为止 PD 病因及发病机制尚未完全明确,国内外不少学者研究证实许多易感基因通过不同路径损害细胞新陈代谢从而导致 PD 发病风险明显升高^[8-9],细胞溶酶体自我吞噬通路是 PD 发病机制中一种重要的途径,有研究指出 SMPD1 参与了神经酰胺产生,其表达缺陷会引发自噬溶酶体功能障碍,与溶酶体贮积症密切相关,提示 SMPD1 可能对 PD 诊断有一定价值^[10];马艳等^[11]学者研究证实原发性 PD 患者 AMPD1 基因存在 p. A402T 位点突变,并且这一位点突变会增加 PD 发病风险;FOO 等^[12]学者研究从 198 名受试者的序列中,发现了 4 种罕见的 SMPD1(p. p332r、p. y500h、p. p533l 和 p. r591c)突变体,并且这些突变体只出现在 PD 患者中,并未在对照

组受试者中出现。

一直以来临床对 PD 诊断主要依据患者临床症状,尚缺乏客观的诊断 PD 的实验室诊断依据,而 SMPD1 在 PD 发病中有一定作用,考虑 SMPD1 基因多态性可能在 PD 诊断中有一定价值。SMPD1 主要位于 11 号染色体上,其蛋白产物为酸性鞘磷脂酶,为一种溶酶体酶(可产生神经酰胺),SMPD1 基因突变后其产物活性明显降低,引发溶酶体底物积聚,中枢神经系统及其他器官细胞功能丧失^[13]。本研究对 216 例 PD 患者及 216 例健康体检者的 SMPD1 基因进行了测序,两组均检出 4 个已知单核苷酸多态(SNP)及缬氨酸重复次数多态,4 个 SNP 中 p. A36V、p. P332R、p. G508R 3 个是错义的,p. D212D 为同义,并发现 PD 组和健康组 p. G508R 等位基因频率比较,差异有统计学意义($OR=1.270, 95\% CI: 1.028\sim 1.572, P=0.000$),此外 PD 组缬氨酸重复次数分布概率与健康组相比较差异有统计学意义,尤其是当缬氨酸重复次数<7 时 PD 发病风险更高。SMPD1 基因全长共 4 685 bp,含有 6 个外显子和 5 个内含子,编码产物由 629 个氨基酸组成的鞘磷脂酸性二酯酶 1,属于一种溶酶体酶,其可裂解鞘磷脂胆碱磷酸头基,产物神经酰胺在压力作用下作为第二信使从而启动凋亡反应,促进 PD 病理发展^[14],此外以往有研究在 NPD 患者中同样发现了缬氨酸重复次数的多态^[15],并且缬氨酸序列位于酸性鞘磷脂酶的疏水核心区域,而本研究初步证实了 SMPD1 基因多态性在 PD 和健康者中比较差异有统计学意义($P<0.05$),SMPD1 基因多态性在 PD 诊断中有积极作用,与李芳^[16]学者的研究报道的观点大体上相符。

本研究中共检出 4 种已知的 SMPD1 基因位点,其中 p. G508R 基因及缬氨酸重复次数<7 可作为预测 PD 是否发生的有效指标,为 PD 的实验室诊断提供可靠依据。

4 结 论

本文通过对 SMPD1 基因多态性与 PD 发病关系的研究,初步明确了 SMPD1 基因突变型 p. G508R 及缬氨酸<7 个重复多态在 PD 发病中的重要作用,为 PD 临床诊治提供更多的决策支持,为 PD 患者解除疾病困扰。

参考文献

- [1] 何屹,余刚,郑鹏,等. 肠脑轴与帕金森病发病机制研究进展[J]. 中国全科医学,2018,21(9):1020-1023.
- [2] 崔璨,刘卫国,华平,等. BST1 基因多态性与中国人群帕金森病发病风险的相关性研究[J]. 中国临床神经科学,2018,26(1):1-8.
- [3] PLANKEN A, KURVITS L, REIMANN E, et al. Looking beyond the brain to improve the pathogenic understanding of Parkinson's disease: implications of whole

- 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)