



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.05

文章编号: 2095-1264(2022)05-0584-08

miR-578 调控长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 表达对胃癌细胞增殖、侵袭的影响^{*}

关李稳, 周真真, 刘真义, 吴开李, 陈志国^{*}
(三亚中心医院/海南省第三人民医院, 海南 三亚, 572000)

摘要: **目的** 探讨 miR-578 调控长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4) 对胃癌细胞增殖及侵袭的影响。**方法** 选取人胃癌细胞 MKN-45、SNU-1、MKN-7、KTAO3、N87 及人正常胃黏膜细胞 GES-1 为研究对象, 将 MKN-45 细胞分为对照组、miR-578 NC 组、miR-578 mimic 组、miR-578 mimic+pc-ACSL4 组, 测定各组 MKN-45 细胞活力及凋亡、侵袭、迁移能力, 测定细胞中 miR-578、ACSL4、凋亡相关蛋白 (Bax、Caspase-3、Bcl-2)、侵袭相关蛋白 (MMP-9、MMP-2) 的表达, 验证 miR-578 与 ACSL4 的靶向关系。**结果** miR-578 在人胃癌细胞中低表达; 与对照组相比, miR-578 mimic 组 MKN-45 细胞活力、侵袭、迁移能力、MMP-2、MMP-9、Bcl-2 蛋白表达水平均显著降低 ($P<0.05$), 凋亡能力、Caspase-3、Bax 蛋白表达水平均显著升高 ($P<0.05$); 与 miR-578 mimic 组相比, miR-578 mimic+pc-ACSL4 组 MKN-45 细胞活力、侵袭、迁移能力、MMP-2、MMP-9、Bcl-2 蛋白表达水平均显著升高 ($P<0.05$), 凋亡能力、Caspase-3、Bax 蛋白表达水平均显著降低 ($P<0.05$); 荧光素酶实验结果显示, miR-578 与 ACSL4 存在靶向调节关系。**结论** miR-578 可抑制人胃癌细胞 MKN-45 的增殖及迁移能力, 可能是通过抑制 ACSL4 表达实现的。

关键词: miR-578; 长链脂酰辅酶 A 合成酶 4; 胃癌; 增殖; 侵袭

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A

Effects of miR-578 regulating the expression of long-chain acyl-CoA synthetase 4 on the proliferation and invasion of gastric cancer cells^{*}

GUAN Liwen, ZHOU Zhenzhen, LIU Zhenyi, WU Kaili, CHEN Zhiguo^{*}
(Sanya Central Hospital/Hainan Third People's Hospital, Sanya, 572000, Hainan, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of miR-578 regulating long-chain acyl-CoA synthetase 4 (ACSL4) on the proliferation and invasion of gastric cancer cells. **Methods** Human gastric cancer cells MKN-45, SNU-1, MKN-7, KTAO3, N87, and human normal gastric mucosal cells GES-1 were selected as the objects of the study. The MKN-45 cells were divided into control group, miR-578 NC group, miR-578 mimic group, miR-578 mimic + pc-ACSL4 group. Detect the viability, apoptosis ability, invasion ability, migration ability of MKN-45 cells in each group, and determine the expressions of miR-578, ACSL4, apoptosis-related proteins (Bax, Caspase-3, Bcl-2) and invasion-related proteins (MMP-9, MMP-2) in cells, and verify the targeting relationship between miR-578 and ACSL4. **Results** miR-578 showed low expression in human gastric cancer cells. Compared with the control group, the viability, invasion and migration abilities of MKN-45 cells in the miR-578 mimic group was attenuated significantly, and the expression levels of MMP-2, MMP-9 and Bcl-2 proteins were decreased significantly ($P<0.05$), while the apoptosis ability and the expression levels of Caspase-3 and Bax proteins were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the miR-578 mimic group, the MKN-45 cell viability, inva-

^{*}基金项目: 三亚市医疗卫生科技创新项目(2017YW08); 海南省卫生计生行业科研项目(16A200142)。

作者简介: 关李稳, 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 消化内科。

^{*}通信作者: 陈志国, 男, 副主任医师, 研究方向: 消化内科。

sion and migration abilities of MKN-45 cells in the miR-578 mimic+pc-ACSL4 group was enhanced significantly, and the expression levels of MMP-2, MMP-9 and Bcl-2 proteins were increased ($P<0.05$), while the apoptosis ability and the expression levels of Caspase-3 and Bax proteins were decreased ($P<0.05$). The results of luciferase assay showed that miR-578 and ACSL4 had a targeted regulation relationship. **Conclusion** miR-578 can inhibit the proliferation and migration of human gastric cancer cell MKN-45 by suppressing the expression of ACSL4.

Keywords: miR-578; Long-chain acyl-CoA synthetase 4; Gastric cancer; Proliferation; Invasion

前言

胃癌是临床常见的发病率及死亡率均较高的恶性肿瘤之一,与遗传、不良饮食及生活习惯等因素关系密切。胃癌前期症状并不明显,患者确诊时多已发展至晚期,常有吞咽困难、恶病质、贫血、体重减轻等不良表现,对患者的生活质量及生命安全造成巨大影响^[1-2]。肿瘤细胞的恶性增殖、凋亡抵抗、侵袭、迁移等恶性生物学行为均为恶性肿瘤疾病的特点,对于胃癌的发生、发展具有促进作用。因此,探究胃癌细胞增殖、侵袭等生物学行为的可能机制对于临床缓解胃癌症状具有重要意义。微小RNA(miRNA)是1993年发现的一种长度为17~25个核苷酸的内源性单链非编码小RNA,广泛存在于各种生物体内,主要通过与其靶基因的3'-UTR区互补配对调控靶基因的表达,进而参与多种肿瘤细胞的增殖、侵袭等生物学活动。近年来研究发现,miR-27A、miR-155等miRNAs与胃癌细胞的转移、增殖、耐药等密切相关^[3]。miR-578在人脑胶质瘤组织及细胞中呈低表达,过表达的miR-578可显著抑制胶质瘤细胞的增殖并促进其凋亡^[4]。Chen等^[5]研究发现,miR-578在乳腺癌细胞中呈低表达,提高miR-578水平可显著抑制乳腺癌细胞的增殖、侵袭及迁移能力。但关于miR-578对胃癌细胞增殖、侵袭的影响目前尚无报道。长链脂酰辅酶A合成酶4(long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4)是ACSL家族成员,在宫颈癌^[6]、卵巢癌^[7]等多种肿瘤细胞中呈高表达,张旺清等^[8]研究发现,ACSL4在人胃癌组织中表达升高,且与患者的肿瘤大小和肿瘤转移情况相关,靶基因预测显示miR-578与ACSL4存在相应的结合位点。因此,本研究通过探究miR-578调控ACSL4表达对胃癌细胞增殖、侵袭的影响及其可能机制,以期抑制胃癌细胞的增殖、侵袭提供新靶点。

1 材料与方法

1.1 细胞 人胃黏膜细胞GES-1及人胃癌细胞MKN-45、SNU-1、MKN-7、KTAO3、N87(货号:CL-

0563、CL-0292、CL-0474、CL-0574、CL-0372、CL-0292、CL-0169)均购自武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.2 主要试剂及仪器 RPMI1640培养基(货号:PYG0066)购自武汉博士德生物公司;Entranster™-R4000(RNA转染试剂,货号:4000-3)购自北京英格恩生物有限公司;pc-ACSL4由上海晶风生物科技有限公司构建;兔源ACSL4、MMP-2、MMP-9、Caspase-3、Bax、Bcl-2、GAPDH一抗、羊抗兔IgG二抗(货号:ab155282、ab194583、ab32503、ab181286、ab76003、ab184787、ab9485、ab150077)购自英国Abcam。NC-100细胞计数器购自丹麦ChemimeteC;DMi8倒置显微镜购自德国徕卡;XELx800酶标仪购自美国Perkin Elmer;Accuri C6流式细胞仪购自美国BD;GIS-500凝胶成像仪购自杭州米欧仪器有限公司。

1.3 细胞培养 将人胃黏膜细胞GES-1及人胃癌细胞MKN-45、SNU-1、MKN-7、KTAO3、N87用RPMI1640培养基培养,贴壁后消化处理。

1.4 胃癌细胞中miR-578表达的测定 采用qRT-PCR法测定人胃黏膜细胞GES-1及人胃癌细胞MKN-45、SNU-1、MKN-7、KTAO3、N87中miR-578的表达。提取细胞总RNA,合成cDNA,进行PCR扩增。以U6为内参。反应体系:2.5 μL SYBR Mix、0.1 μL上游引物、0.1 μL下游引物、1 μL cDNA、1.3 μL去核糖核酸酶水等。反应条件:95℃预变性3 min、95℃变性15 s、65℃退火20 s、75℃延伸15 s,共40个循环。实验重复3次,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算miR-578的相对表达量。

1.5 细胞分组、转染及各组胃癌细胞中miR-578表达的测定 收集人胃癌细胞MKN-45,分为对照组(正常培养)、miR-578 NC组(转染miR-578阴性对照)、miR-578p mimic组(转染miR-578模拟物)、miR-578 mimic+pc-ACSL4组(共转染miR-578模拟物和pc-ACSL4),各组细胞中miR-578表达水平的测定方法同1.4。

1.6 胃癌细胞活力测定 收集各组MKN-45细胞,

以 1 500 个/孔接种于 96 孔板,培养 24 h,加入 CCK-8,4 h 后用酶标仪测定吸光度(A),设定对照孔(不含细胞),计算细胞活力。细胞活力(%)=(A_{测定}-A_{对照})/A_{对照}×100%。

1.7 胃癌细胞凋亡率测定 收集各组 MKN-45 细胞,调整为 1×10⁶ 个/mL,取 100 μL 置于流式管中,加入 AnnexinV、PI 10 μL,室温避光孵育 15 min,加入 400 μL PBS,流式细胞仪检测细胞凋亡。

1.8 胃癌细胞侵袭、迁移能力测定 MKN-45 细胞的侵袭能力采用 Transwell 小室实验^[9]测定:Transwell 小室预铺设 Matrigel 胶,收集各组 MKN-45 细胞,调整为 1×10⁵ 个/mL,取 200 μL 加入上室,下室加入 RPMI1640 培养液,培养 24 h,冲去上室细胞,多聚甲醛固定 20 min,结晶紫染色,干燥后于显微镜下观察,计数侵袭细胞。MKN-45 细胞的迁移能力采用划痕实验^[10]测定:收集各组 MKN-45 细胞接种至 6 孔板,待细胞融合达 90% 时,用移液枪头划痕,培养 24 h 后,置于显微镜下观察,采用 Image J 软件计算划痕愈合率。划痕愈合率(%)=(0 h 划痕宽度-24 h 划痕宽度)/0 h 划痕宽度×100%。

1.9 胃癌细胞中 ACSL4 及凋亡、侵袭相关蛋白的测定 收集各组 MKN-45 细胞,预冷 PBS 洗涤,裂解液提取蛋白质,离心取上清,BCA 定量。将各组蛋白浓度调至相等后加热变性,SDS-PAGE 电泳分离蛋白,湿转法移至 NC 膜,5% 脱脂奶粉封闭 1 h,加兔源 ACSL4、Caspase-3、Bax、Bcl-2、MMP-2、MMP-9、GAPDH 一抗,4 ℃ 孵育过夜,加入羊抗兔二抗,摇床孵育 1 h,TBST 洗涤,显色、曝光、定影后进行分析。

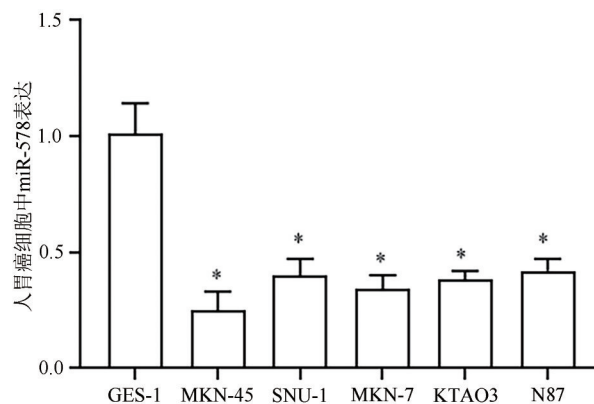
1.10 miR-578 与 ACSL4 的靶向关系验证 在 Targetscan 数据库查询 miR-578 和 ACSL4 的结合位点,取 MKN-45 细胞,构建突变型(ACSL4-MUT)、野生型(ACSL4-WT)基因靶点的 ACSL4 3'-UTR 荧光素酶表达载体,分别与 miR-578 mimic NC、miR-578 mimic 共转染至 MKN-45 细胞中,培养 24 h 后,测定相对荧光素酶活性,实验重复 3 次。

1.11 统计学分析 实验数据的统计分析采用 GraphPad Prism 8 软件,计量资料表示形式为平均数±标准差($\bar{x} \pm s$),组间比较采用单因素方差分析,进一步两组间比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人胃癌细胞中 miR-578 表达水平

与人胃癌细胞 GES-1 相比,人胃癌细胞 MKN-45、SNU-1、MKN-7、KTAO3、N87 中 miR-578 表达水平显著降低($P < 0.05$),其中 MKN-45 细胞中 miR-578 表达水平相对较低(图 1),因此选取 MKN-45 细胞用于后续研究。



注:与 GES-1 细胞相比,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with GES-1 cells, * $P < 0.05$.

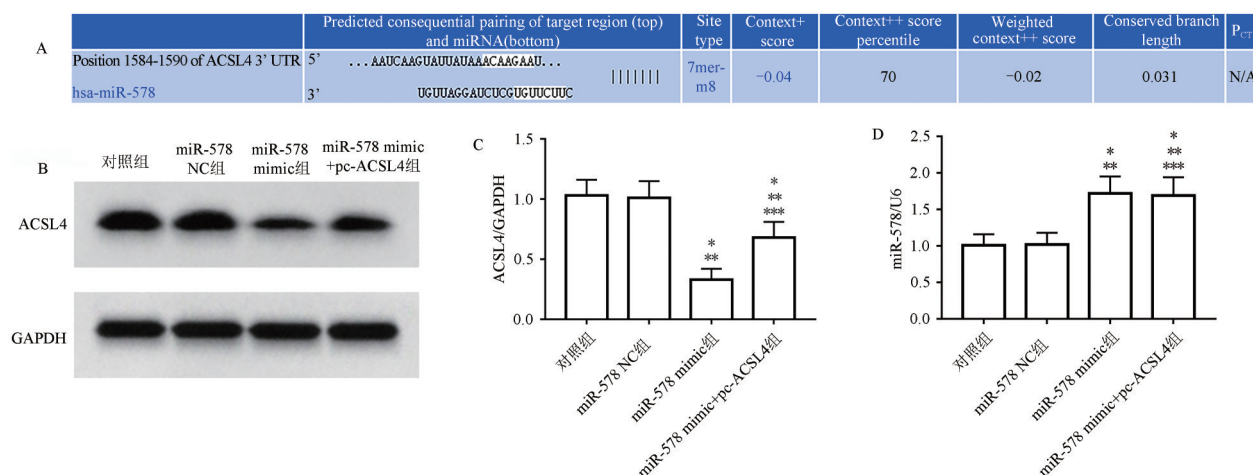
图 1 各组细胞中 miR-578 表达水平比较

Fig. 1 Comparison of miR-578 expressions between groups

2.2 各组 MKN-45 细胞中 miR-578、ACSL4 表达水平比较 因前期 TargetScan 数据库分析结果显示 miR-578 可与 ACSL4 的 3'-UTR 区结合,提示 miR-578 可能通过靶向下调 ACSL4 表达发挥作用。因此,后续实验设置了如下分组,即对照组、miR-578 NC 组、miR-578 mimic 组、miR-578 mimic+pc-ACSL4 组,并对各组 MKN-45 细胞中 miR-578、ACSL4 的表达水平进行了检测。与对照组相比,miR-578 NC 组 miR-578、ACSL4 表达水平无明显变化($P > 0.05$),miR-578 mimic 组 miR-578 表达显著升高($P < 0.05$),ACSL4 蛋白表达显著降低($P < 0.05$);与 miR-578 mimic 组相比,miR-578 mimic+pc-ACSL4 组 ACSL4 蛋白表达显著升高($P < 0.05$)(图 2)。

2.3 各组 MKN-45 细胞活力比较 与对照组(81.22±6.23)相比,miR-578 NC 组 MKN-45 细胞活力(79.56±5.57)无明显变化($P > 0.05$),miR-578 mimic 组 MKN-45 细胞活力(30.89±4.17)显著降低($P < 0.05$);与 miR-578 mimic 组相比,miR-578 mimic+pc-ACSL4 组 MKN-45 细胞活力(47.94±4.65)显著升高($P < 0.05$)(图 3)。

2.4 各组 MKN-45 细胞凋亡情况比较 与对照组相比,miR-578 NC 组 MKN-45 细胞凋亡率及凋亡相关蛋白表达水平无明显变化($P > 0.05$),miR-

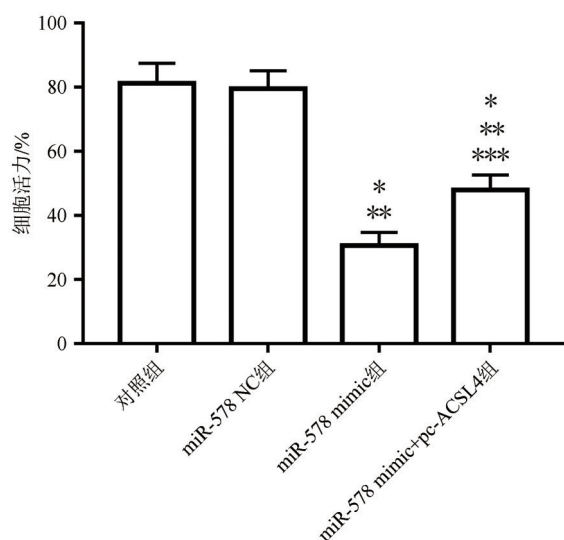


注：(A) miR-578、ACSL4 结合位点图；(B) ACSL4 蛋白条带图；(C) ACSL4 柱形图；(D) miR-578 蛋白柱形图。n=3。与对照组相比，*P<0.05；与 miR-578 NC 组相比，**P<0.05；与 miR-578 mimic 组相比，***P<0.05。

Note: (A) The binding sites of miR-578 and ACSL4; (B) ACSL4 protein bands; (C) Histogram of ACSL4; (D) Histogram of miR-578 protein. n=3. Compared with the control group, *P<0.05; Compared with miR-578 NC group, **P<0.05; Compared with miR-578 mimic group, ***P<0.05.

图 2 各组 MKN-45 细胞中 miR-578、ACSL4 表达比较

Fig. 2 Comparison of miR-578 and ACSL4 expressions in MKN-45 cells between groups



注：n=3。与对照组相比，*P<0.05；与 miR-578 NC 组相比，**P<0.05；与 miR-578 mimic 组相比，***P<0.05。

Note: n=3. Compared with the control group, *P<0.05; Compared with miR-578 NC group, **P<0.05; Compared with miR-578 mimic group, ***P<0.05.

图 3 各组 MKN-45 细胞活力比较

Fig. 3 Comparison of the viability of MKN-45 cells between groups

578 mimic 组 MKN-45 细胞凋亡率、Caspase-3、Bax 蛋白表达显著升高 (P<0.05), Bcl-2 蛋白表达显著降低 (P<0.05)；与 miR-578 mimic 组相比，miR-578 mimic+pc-ACSL4 组 MKN-45 细胞凋亡率、Caspase-3、Bax 蛋白表达显著降低 (P<0.05), Bcl-2 蛋白

表达显著升高 (P<0.05) (图 4)。

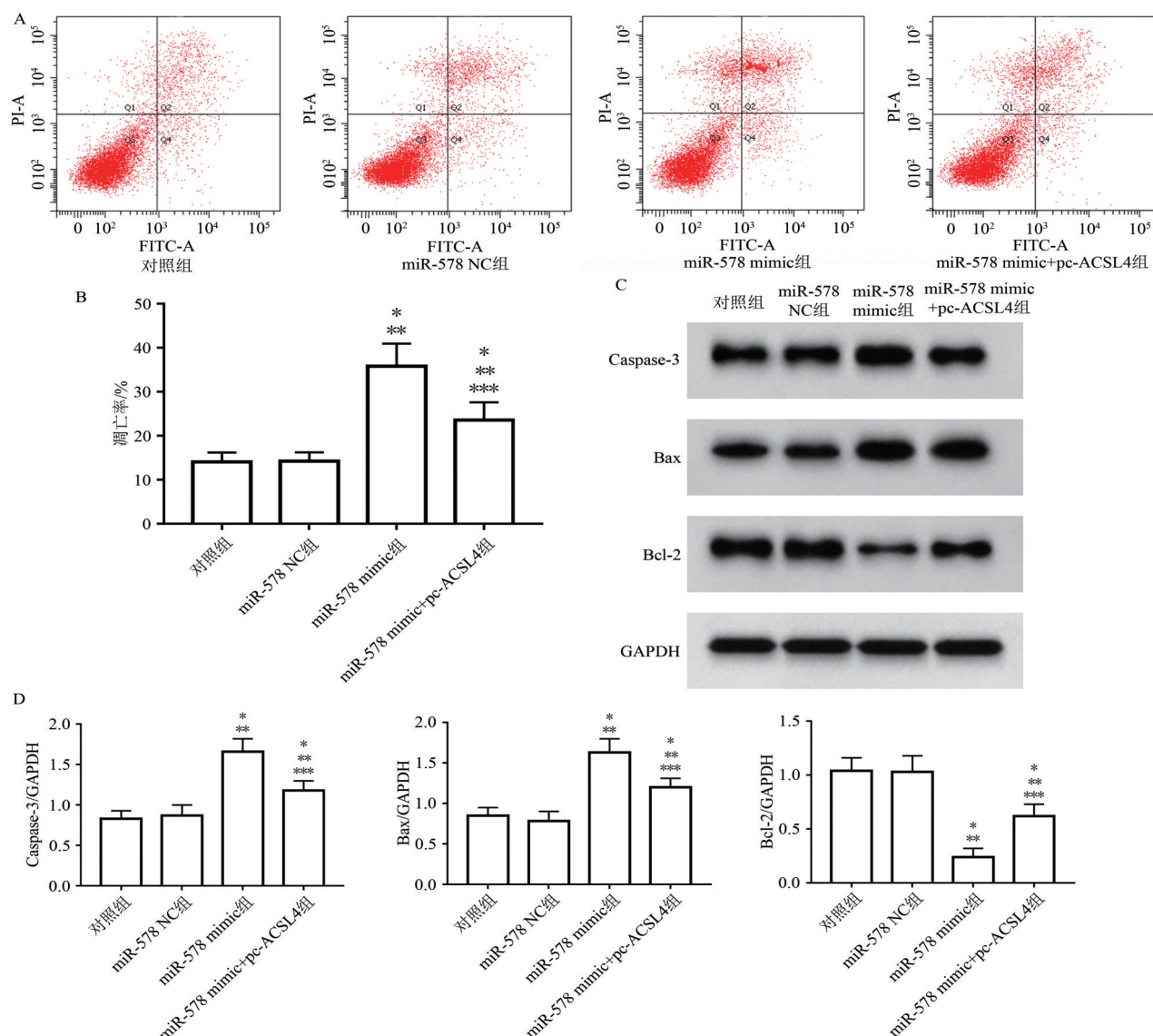
2.5 各组 MKN-45 细胞侵袭、迁移能力比较 与对照组相比，miR-578 NC 组 MKN-45 细胞侵袭数 [(148.54±12.63) vs. (149.03±12.28)] 及迁移能力均无明显变化 (P>0.05)，miR-578 mimic 组 MKN-45 细胞侵袭数 (83.01±7.52)、迁移能力、MMP-2、MMP-9 蛋白表达均显著降低 (P<0.05)；与 miR-578 mimic 组相比，miR-578 mimic+pc-ACSL4 组 MKN-45 细胞侵袭数 (114.05±10.97)、迁移能力、MMP-2、MMP-9 蛋白表达均显著升高 (P<0.05) (图 5)。

2.6 miR-578 与 ACSL4 靶向关系验证 荧光素酶实验显示，与 ACSL4 WT+miR-578 NC 组相比，ACSL4 WT+miR-578 mimic 组 MKN-45 细胞中荧光素酶活性显著降低 (P<0.05)，ACSL4 MUT+miR-578 NC 组及 ACSL4 MUT+miR-578 mimic 组荧光素酶活性无明显变化 (P<0.05) (图 6)。

3 讨论

胃癌具有较高的发病率及死亡率，其中进展期胃癌的侵袭及迁移能力较强，治疗效果较差，导致患者术后预后不良、生存率较低。靶向治疗被认为是胃癌治疗中较为有效的治疗手段，但目前胃癌相关治疗靶点并不能满足临床的需求。因此，继续探究新的治疗靶点对于胃癌的临床治疗具有重要意义 [11-12]。

miR-578 是 miRNAs 家族成员，多项研究表明



注：(A) 流式细胞图；(B) 凋亡率柱形图；(C) Caspase-3、Bax、Bcl-2 蛋白条带图；(D) Caspase-3、Bax、Bcl-2 蛋白柱形图。与对照组相比，* $P < 0.05$ ；与 miR-578 NC 组相比，** $P < 0.05$ ；与 miR-578 mimic 组相比，*** $P < 0.05$ 。

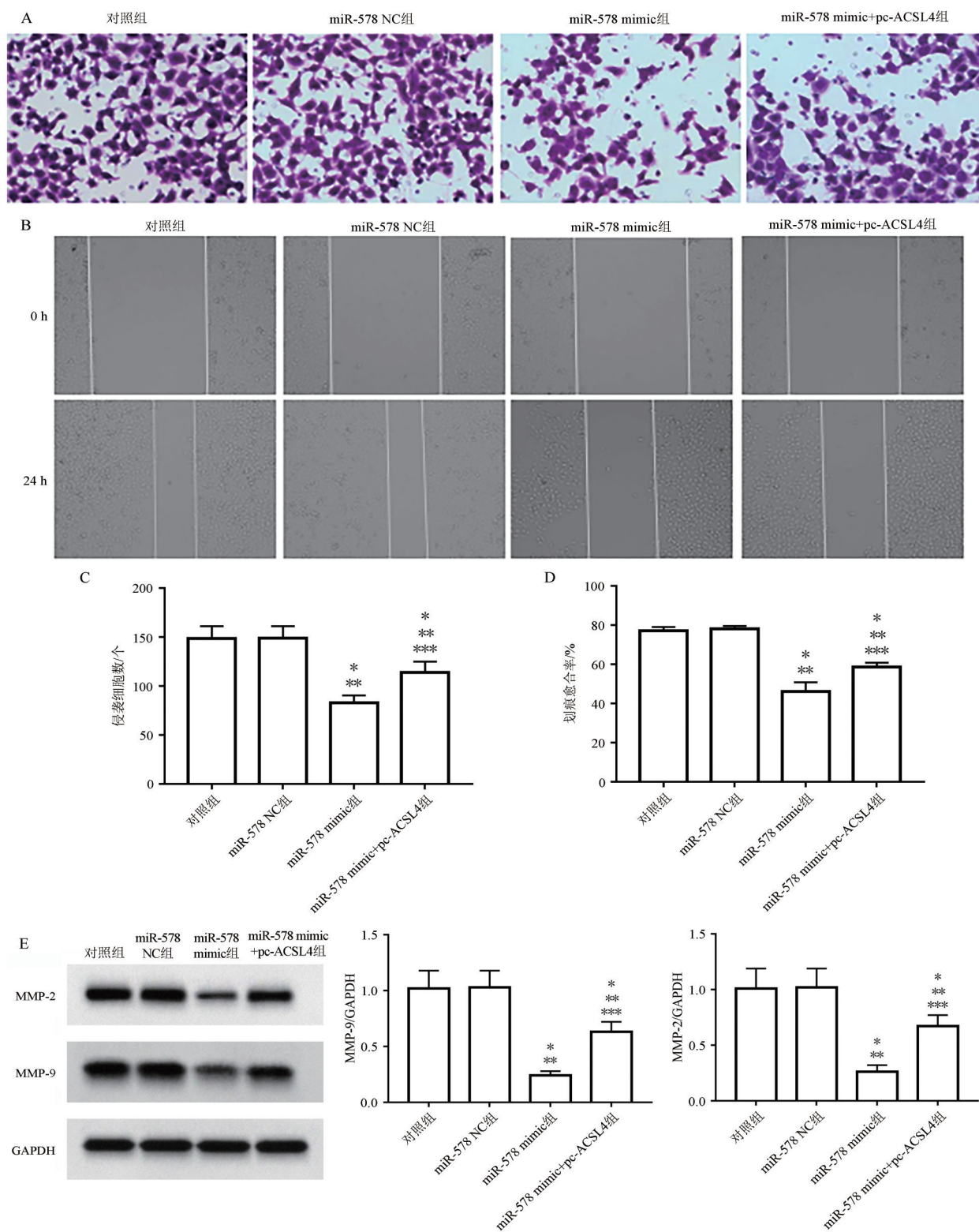
Note: (A) Flow cytometry results; (B) Histogram of apoptosis rate; (C) Protein bands of caspase-3, Bax and Bcl-2; (D) Histogram of Caspase-3, Bax and Bcl-2 proteins. Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with miR-578 NC group, ** $P < 0.05$; Compared with miR-578 mimic group, *** $P < 0.05$.

图 4 各组 MKN-45 细胞凋亡率及凋亡相关蛋白表达水平比较

Fig. 4 Comparison of apoptosis rate and expression levels of apoptosis-related proteins in MKN-45 cells between groups

其具有一定的抑癌作用。Danza 等^[13]研究发现，miR-578 在乳腺癌中表达下调；Wu 等^[14]研究发现，miR-578 可减少肝癌细胞的恶性行为学活动，抑制肝癌的进展；Ji 等^[15]研究发现，miR-578 在骨肉瘤组织及细胞中呈低表达，抑制 miR-578 表达可促进骨肉瘤细胞的增殖及迁移。然而，miR-578 在胃癌中尚未见研究报道。本研究结果显示，人胃癌细胞 MKN-45、SNU-1、MKN-7、KTAO3、N87 中 miR-578 的表达水平均显著低于正常胃黏膜细胞，提示 miR-

578 可能参与了胃癌的发生、发展进程，与其在乳腺癌、骨肉瘤中的表达趋势一致^[13, 15]。Bcl-2 具有抑制细胞凋亡的作用，是重要的抗凋亡蛋白，而 Bax 主要通过上调 Caspase-3 表达发挥促凋亡作用，二者均属于促凋亡因子，研究中常通过测定上述三种蛋白的表达水平反映细胞的凋亡能力^[16]。MMP-2、MMP-9 为基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 家族成员，与肿瘤细胞的侵袭活动密切相关，具有促进肿瘤细胞侵袭及转移的作用，常用于反映

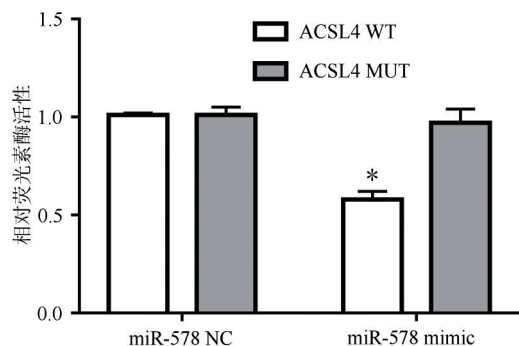


注:(A)细胞侵袭实验;(B)细胞迁移实验;(C)侵袭细胞数;(D)划痕愈合率;(E)MMP-2、MMP-9表达情况。与对照组相比,* $P<0.05$;与miR-578 NC组相比,** $P<0.05$;与miR-578 mimic组相比,*** $P<0.05$ 。

Note: (A) Cell invasion assay; (B) Cell migration assay; (C) The number of invasive cells; (D) Scratch healing rate; (E) Expressions of MMP-2 and MMP-9. Compared with the control group, * $P<0.05$; compared with miR-578 NC group, ** $P<0.05$; compared with miR-578 mimic group, *** $P<0.05$.

图5 各组MKN-45细胞侵袭、迁移及相关蛋白表达水平比较

Fig. 5 Comparison of the migration and invasion of MKN-45 cells and the expressions of invasion-related proteins between groups



注: $n=3$ 。与 ACSL4 WT+miR-578 NC 组相比, $*P<0.05$ 。

Note: $n=3$. Compared with ACSL4 WT+miR-578 NC group, $*P<0.05$.

图 6 荧光素酶报告实验检测结果

Fig. 6 The results of luciferase assay

细胞的侵袭能力^[17]。为进一步探究 miR-578 对胃癌细胞增殖、侵袭的影响,本研究选取 miR-578 表达水平相对较低的 MKN-45 细胞用于后续实验,结果显示,过表达的 miR-578 可显著降低 MKN-45 细胞的细胞活力及侵袭、迁移能力,下调 MMP-2、MMP-9、Bcl-2 蛋白表达,提高细胞凋亡率及 Caspase-3、Bax 蛋白表达水平,提示上调 miR-578 表达可抑制 MKN-45 细胞的增殖及侵袭能力,并促进其凋亡,可能是通过调节凋亡及侵袭相关因子的表达来发挥作用,但其具体作用机制仍不清晰。

ACSL4 是 ASCL 家族的重要成员之一,广泛表达于多种组织中,具有储存细胞内脂质、转运胆固醇、调控代谢产物等多种功能,在乳腺癌^[18]、软组织肿瘤^[19]、前列腺癌^[20]中呈高表达,下调其表达可显著抑制前列腺癌细胞的侵袭及迁移,并导致细胞凋亡。此外,有研究发现,胃癌组织中 ACSL4 表达异常增加,并与肿瘤大小、pTNM 分期及患者预后相关,推测 ACSL4 在胃癌中发挥促癌作用^[8]。TargetScan 数据库预测 miR-578 与 ACSL4 的 3'-UTR 区存在结合位点,提示 miR-578 与 ACSL4 可能存在靶向关系。荧光素酶实验结果显示,过表达 miR-578 能显著下调野生型 ACSL4-3'UTR 荧光素酶活性,表明 miR-578 在胃癌细胞 MKN-45 中可直接靶向调节 ACSL4 的表达,提示 miR-578 抑制胃癌细胞 MKN-45 的增殖、侵袭、迁移能力可能是通过下调 ACSL4 的表达实现的,这与既往研究发现 ACSL4 在胃癌中发挥促癌作用的结果一致^[8]。

综上所述,miR-578 过表达可抑制胃癌细胞 MKN-45 的增殖、侵袭能力,可能是通过靶向抑制 ACSL4 来实现的,但 MKN-45 细胞增殖、侵袭行为的

发展机制十分复杂,影响因素多样,因此未来仍需进一步研究进行验证。

参考文献

- [1] KOUSHYAR S, POWELL A G, VINCAN E, et al. Targeting Wnt signaling for the treatment of gastric cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3927. DOI: 10.3390/ijms21113927.
- [2] RUSSO A E, STRONG V E. Gastric cancer etiology and management in Asia and the west [J]. *Annu Rev Med*, 2019, 70: 353-367. DOI: 10.1146/annurev-med-081117-043436.
- [3] LI Y Q, TIAN Z F, TAN Y, et al. Bmi-1-induced miR-27a and miR-155 promote tumor metastasis and chemoresistance by targeting RKIP in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 109. DOI: 10.1186/s12943-020-01229-y.
- [4] 张祥, 王垒垒, 姚俊朝, 等. miR-578 表达上调对胶质瘤细胞增殖和凋亡的影响及其与 PREX2a 的相关性分析[J]. *重庆医学*, 2019, 48(5): 752-755. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.007.
- [5] CHEN Z, WANG F, XIONG Y Y, et al. CircZFR functions as a sponge of miR-578 to promote breast cancer progression by regulating HIF1A expression [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 400. DOI: 10.1186/s12935-020-01492-5.
- [6] JIANG X F, SHI M Q, SUI M, et al. Oleonic acid inhibits cervical cancer Hela cell proliferation through modulation of the ACSL4 ferroptosis signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 545: 81-88. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.01.028.
- [7] MA L L, LIANG L, ZHOU D, et al. Tumor suppressor miR-424-5p abrogates ferroptosis in ovarian cancer through targeting ACSL4 [J]. *Neoplasia*, 2021, 68(1): 165-173. DOI: 10.4149/neo_2020_200707N705.
- [8] 张旺清, 刘娟. 胃癌组织中 ACSL4 的表达情况及其与预后的相关性[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2019, 42(6): 474-478. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4181.2019.06.004.
- [9] ZHANG Y J, JIN X T, WANG Z, et al. Downregulation of SNHG1 suppresses cell proliferation and invasion by regulating Notch signaling pathway in esophageal squamous cell cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 21(1): 89-96. DOI: 10.3233/CBM-170286.
- [10] PANG Y S, ZHANG Z H, WANG Z, et al. Platelet endothelial aggregation receptor-1 regulates bovine muscle satellite cell migration and differentiation via integrin beta-1 and focal adhesion kinase [J]. *Cell Adh Migr*, 2019, 13(1): 192-202. DOI: 10.1080/19336918.2019.1619434.
- [11] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCHE H I, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
- [12] ASPLUND J, KAUPPILA J H, MATTSOON F, et al. Survival trends in gastric adenocarcinoma: a population-based study in Sweden [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(9): 2693-2702. DOI: 10.1245/s10434-018-6627-y.
- [13] DANZA K, DE SUMMA S, PINTO R, et al. miR-578 and miR-573 as potential players in BRCA-related breast cancer angiogenesis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(1): 471-483. DOI: 10.18632/oncotarget.2509.
- [14] WU A Q, LI Y, KONG M Z, et al. Upregulated hsa_circ_0005785 facilitates cell growth and metastasis of hepatocellular carcinoma through the miR-578/APRIL axis [J]. *Front Oncol*,

- 2020, 10: 1388. DOI: 10.3389/fonc.2020.01388.
- [15] JI X L, SHAN L P, SHEN P, et al. Circular RNA circ_001621 promotes osteosarcoma cells proliferation and migration by sponging miR-578 and regulating VEGF expression [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(1): 18. DOI: 10.1038/s41419-019-2204-y.
- [16] LIN D Q, LI X X, XU L Y, et al. Apogossypolone (ApoG2) induces ROS-dependent apoptosis and reduces invasiveness of PC12 cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Am J Transl Res, 2017, 9 (9): 3990-4002.
- [17] YE C L, YU X L, LIU X Q, et al. Erratum: Beclin-1 knockdown decreases proliferation, invasion and migration of Ewing sarcoma SK-ES-1 cells via inhibition of MMP-9 [J]. Oncol Lett, 2021, 21(2): 111. DOI: 10.3892/ol.2020.12372.
- [18] DINARVAND N, KHANAHMAD H, HAKIMIAN S M, et al. Evaluation of long-chain acyl-coenzyme A synthetase 4 (ACSL4) expression in human breast cancer [J]. Res Pharm Sci, 2020, 15(1): 48-56. DOI: 10.4103/1735-5362.278714.
- [19] RADIF Y, NDIAYE H, KALANTZI V, et al. The endogenous subcellular localisations of the long chain fatty acid-activating enzymes ACSL3 and ACSL4 in sarcoma and breast cancer cells [J]. Mol Cell Biochem, 2018, 448(1/2): 275-286. DOI: 10.1007/s11010-018-3332-x.
- [20] WU X Y, DENG F M, LI Y R, et al. ACSL4 promotes prostate cancer growth, invasion and hormonal resistance [J]. Oncotarget, 2015, 6(42): 44849-44863. DOI: 10.18632/oncotarget.6438.

收稿日期: 2022-06-20 校稿: 李征 于静

本文引用格式: 关李稳, 周真真, 刘真义, 等. miR-578 调控长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 表达对胃癌细胞增殖、侵袭的影响[J]. 肿瘤药 学, 2022, 12(5): 584-591. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.05.

Cite this article as: GUAN Liwen, ZHOU Zhenzhen, LIU Zhenyi, et al. Effects of miR-578 regulating the expression of long-chain acyl-CoA synthetase 4 on the proliferation and invasion of gastric cancer cells [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(5): 584-591. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.05.