

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.03.012

· 临床研究 ·

LincRNA Linc01296 对卵巢癌细胞 OVCAR-3 顺铂耐药的影响及其与临床病理特征的关系

黄宇, 谢尧(四川省医学科学院 四川省人民医院 妇产科, 四川 成都 610071)

[摘要] **目的:** 探究 LincRNA Linc01296 对卵巢癌细胞顺铂(cisplatin, DDP)抵抗的影响及其作用机制。**方法:** 收集 2017 年 10 月至 2018 年 10 月四川省人民医院妇科卵巢癌组织样本 53 例、交界性卵巢肿瘤样本 22 例及良性卵巢肿块组织样本 17 例, qPCR 检测 3 种样本 Linc01296 mRNA 表达的差异, 并分析其与患者临床病理特征的关系。培养人卵巢癌细胞系 OVCAR-3 (OVCAR-3 Control) 及其 DDP 耐药细胞系 (OVCAR-3 DR), 慢病毒转染表达靶向 Linc01296 siRNA 的载体及对照随机靶向序列载体于 OVCAR-3 DR 细胞中, 作为 siLinc01296 和 siControl 组, CCK-8 实验检测各组细胞系 DDP 半抑制浓度 (IC_{50}) 及耐药指数, qPCR 检测 OVCAR-3 Control、DR、DR siControl 及 siLinc01296 组细胞系中 Linc01296 及肿瘤干细胞相关基因 Oct-4 及 Sox-2 的 mRNA 表达水平, WB 检测各组细胞系 Oct-4 及 Sox-2 的蛋白表达水平。**结果:** OVCAR-3 DR 组细胞 DDP IC_{50} 及耐药指数显著高于 OVCAR-3 Control 组 (均 $P < 0.01$), siLinc01296 组细胞 DDP IC_{50} 及耐药指数显著低于 DR siControl 组 ($P < 0.01$), 且显著高于 OVCAR-3 Control 组 ($P < 0.01$); DR 组细胞 Linc01296、Oct-4 及 Sox-2 mRNA 及蛋白表达均高于 OVCAR-3 Control 组 (均 $P < 0.01$), siLinc01296 组 Linc01296、Oct-4 及 Sox-2 mRNA 及蛋白表达显著低于 DR siControl 组 (均 $P < 0.01$), 而 Oct-4 及 Sox-2 mRNA 及蛋白均高于 OVCAR-3 Control 组 (均 $P < 0.01$); Linc01296 在卵巢癌组织中的表达显著高于交界性卵巢肿瘤及良性卵巢组织 (均 $P < 0.01$), 且与患者淋巴结转移及临床分期呈正相关 (均 $P < 0.05$)。**结论:** Linc01296 可通过提高卵巢癌肿瘤干细胞标志物的表达促进细胞 DDP 抵抗的发生, 且高表达于卵巢癌组织中, 与患者病情进展密切相关。

[关键词] 长链非编码 RNA; Linc01296; 卵巢癌; OVCAR-3 细胞; 顺铂; 化疗抵抗; 肿瘤干细胞

[中图分类号] R737.31; R392.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)03-0323-05

Effect of long non-coding RNA Linc01296 on cisplatin resistance of ovarian cancer OVCAR-3 cells and its correlation to clinicopathological characteristics

HUANG Yu, XIE Yao (Department of Gynecology, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610071, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of long non-coding RNA (lncRNA) Linc01296 on cisplatin (DDP) resistance in ovarian cancer cells and the mechanism. **Methods:** Fifty-three cases of ovarian cancer tissues, 22 cases of borderline ovarian tumor tissues and 17 cases of benign ovarian mass tissues were collected from Department of Gynecology, Sichuan Provincial People's Hospital during October 2017 to October 2018. The differential expression of Linc01296 mRNA in above tissue samples was detected by qPCR, and its relationship with clinicopathological data was analyzed. Human ovarian cancer cell line OVCAR-3 (OVCAR-3 Control) and its DDP-resistant cell line (OVCAR-3 DR) were cultured. Lentiviral vectors expressing siRNA that targeting Linc01296 or siRNA control were transfected into OVCAR-3 DR cells respectively, as siLinc01296 group and siControl group. CCK-8 assay was used to detect DDP semi-inhibitory concentration (IC_{50}) and drug resistance index of each group; real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) was used to detect the mRNA expressions of Linc 01296 and tumor stem cell related genes (Oct-4 and Sox-2) in cell lines of OVCAR-3 control, DR, DR siControl and siLinc 01296; and the protein expressions of Oct-4 and Sox-2 in each group were detected by Wb. **Results:** DDP IC_{50} and drug resistance index in OVCAR-3 DR group was significantly higher than that in Control group (all $P < 0.01$), and DDP IC_{50} and drug resistance index in siLinc01296 group was significantly lower than that in DR siControl group (all $P < 0.01$), but significantly higher than that in Control group (all $P < 0.01$). The mRNA and protein expressions of Linc01296, Oct-4 and Sox-2 in DR group were significantly higher than that in Control group (all $P < 0.01$), while those expressions in siLinc01296 group were significantly lower than

[基金项目] 四川省科技厅资助项目 (No.2016JY0189)。Project supported by the Department of Science and Technology of Sichuan Province (No.2016JY0189)

[作者简介] 黄宇 (1973-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤治疗的研究, E-mail: jitmw32@163.com

[通信作者] 谢尧 (XIE Yao, corresponding author), 硕士, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤治疗的研究, E-mail: yaoxiehp@163.com

those in DR siControl group ($P<0.01$), and the mRNA and protein expressions of Oct-4 and Sox-2 in siLinc01296 group were higher than that in control group ($P<0.01$). The expression of Linc01296 in ovarian cancer tissues was significantly higher than that in borderline ovarian tumor tissues and benign ovarian mass tissues ($P<0.01$), which was positively correlated with lymph node metastasis and clinical stage ($P<0.05$). **Conclusion:** Linc01296 can promote the occurrence of DDP resistance via promoting the expression of cancer stem cell markers in ovarian cancer; Linc01296 is highly expressed in ovarian cancer tissues and closely related to disease progression of patients.

[Key words] long non-coding RNA; Linc01296; ovarian cancer; OVCAR-3 cell; cisplatin; chemotherapy resistance; cancer stem cell

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(3): 323-327. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.03.013]

卵巢癌是我国女性最常见的恶性肿瘤之一, 2015年我国卵巢癌新发病例5.21万, 病死2.25万, 其发病率仅次于宫颈癌, 女性生殖器官恶性肿瘤位居第二, 但病死率居首位^[1], 是我国恶性肿瘤防治工作的重点。卵巢癌起病隐匿, 进展迅速, 多数患者初诊时已发生转移, 因此, 手术联合化疗就成为卵巢癌患者主要治疗方式, 初始有效率较高, 但绝大多数患者在2年左右发生复发^[2], 化疗抵抗是导致复发的重要因素^[3]。顺铂(cisplatin, DDP)作为常用的抗肿瘤药物, 在卵巢癌化疗方案中占据极其关键的位置, 而引起肿瘤细胞化疗抵抗的因素尚未完全明确。肿瘤干细胞是肿瘤组织中具有干细胞特征的细胞群, 其数量稀少, 但却具有自我更新、多向分化和无限增殖的潜能, 是肿瘤细胞恶性行为及治疗抵抗形成的关键^[4], 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)作为转录及转录后调控的一类重要表观调控分子, 在机体内发挥广泛的生物学作用, 近年有研究^[5-6]显示, lncRNA成员之一Linc01296参与多种恶性肿瘤的发生发展, 但其对于卵巢癌细胞化疗抵抗的影响仍不清楚。本研究通过对Linc01296与卵巢癌细胞OVCAR-3体外顺铂抵抗的关系进行了探究, 并分析了其在卵巢癌组织中的表达及临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床材料

收集2017年10月至2018年10月四川省人民医院妇科卵巢癌临床样本53例、交界性卵巢肿瘤样本22例及良性卵巢组织样本17例, 其中卵巢癌患者年龄37~77岁, 平均(51.7±6.9)岁, 卵巢浆液性囊腺癌患者33例, 黏液性囊腺癌13例, 子宫内膜样癌7例; 手术病理分期: I期6例、II期11例、III期27例、IV期9例; WHO组织学分级: G1级9例、G2级25例、G3级19例, 术前均未行任何形式的抗肿瘤治疗。所有患者对于本研究知情同意, 并经医院伦理委员会批准。

1.2 细胞系与主要试剂

人卵巢癌细胞系OVCAR-3、人胚肾上皮细胞系293T均为ATCC公司来源细胞。DMEM高糖培养基、RPMI 1640培养基及胎牛血清(fetal bovine se-

rum, FBS)(美国Gibco公司), 注射用DDP(山东齐鲁制药有限公司), RNAiso Plus提取试剂、PrimeScript Strand cDNA Synthesis Kit逆转录试剂盒及SYBR Green I核酸荧光染料(日本TaKaRa公司), 引物合成(上海生工生物工程技术有限公司)、慢病毒包装试剂盒、siLinc01296序列靶向载体及对照载体(上海吉凯基因股份有限公司), 转染脂质体Lipofectamine™ 2000(美国Thermo fisher scientific), Ripa裂解液及BCA蛋白定量试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司), CCK-8试剂盒(日本同仁化学研究所), Oct-4(ab134218)及Sox-2(ab97959)抗体(美国Abcam公司), ECL化学发光底物(美国Thermo Pierce)。

1.3 细胞培养及卵巢癌DDP抵抗细胞系(DR)的构建

人胚肾上皮细胞系293T采用10%FBS+DMEM高糖培养基培养, OVCAR-3采用10%FBS+RPMI-1640培养基培养, 培养环境37℃、5%CO₂, 相对湿度100%, DR组细胞采用0.5、1、2、4、8 μg/ml DDP进行梯度诱导, 每个浓度梯度诱导时间约2周, 待细胞呈对数生长, 逐级增加DDP剂量, 至细胞在8 μg/ml DDP中呈对数生长, 常规培养1周后进行实验, 对照组OVCAR-3 Control采用等量生理盐水处理相同时长。

1.4 慢病毒介导siRNA干扰DR细胞系Linc01296的表达

培养对数生长期293T细胞, 脂质体介导对照载体及siLinc01296序列靶向载体转染至293T细胞中, 加入慢病毒包装载体, 无血清条件下处理6 h, 再采用10%FBS+DMEM高糖培养基培养48 h, 收集病毒上清液, 1 200×g室温离心5 min, 0.22 μm滤器过滤病毒悬液, 1:1与RPMI 1640培养基混合均匀, 培养对数生长期的OVCAR-3细胞, 连续培养3 d后, 1 μg/ml嘌呤霉素筛选细胞, 完成siControl及siLinc01296细胞系的构建。

1.5 CCK-8实验检测各组细胞DDP半抑制浓度(IC₅₀)及耐药指数

培养对数生长期各组细胞, 以1×10⁴个/孔细胞密度接种至96孔板中, 设置5个重复样本, 37℃, 5%CO₂培养过夜, 以0、1、2、4、8、16及32 μg/ml DDP处理各组细胞24 h, 1:9混合CCK-8试剂与10%FBS+RPMI 1640培养基, 孵育2 h后检测各组细

胞450 nm处光密度(D)值,以每组细胞0 μg/ml DDP浓度D值做标准化基线,计算各组细胞IC₅₀。实验重复3次。

1.6 qPCR检测各组细胞系Linc01296及肿瘤干细胞标志物Oct-4及Sox-2 mRNA的表达

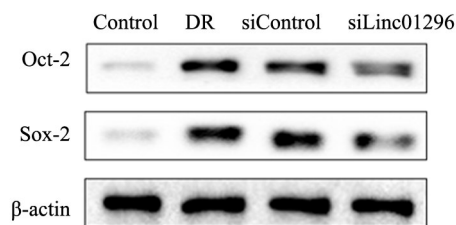
TRIzol法抽提组织及细胞中总RNA,取1 μg RNA逆转录,逆转录产物为cDNA模板,稀释合成引物至0.5 μmol/L,引物序列如下:Linc01296上游引物为5'-AAGTGGCACCAGCCTCACT-3',下游引物为5'-CGGCCAAGTTCTTTACCATC-3';Oct-4上游引物为5'-GCAGAGTGGTGACGGAGACA-3',下游引物为5'-CCAGAGTGGTGACGGAGACA-3';Sox-2上游引物为5'-CATCACCCACAGCAAATGACA-3',下游引物为5'-GCTCCTACCGTACCCTAGAACTT-3';β-actin上游引物为5'-CTCCATCCTGGCCTCGCTGT-3',下游引物为5'-GCTGTCACCTTCACCGTTCC-3';20 μl SYBR Green I体系上样后进行qPCR反应,反应条件:95 °C、5 min;95 °C 15 s,60 °C 30 s,40个循环。设置3个重复孔,循环完成后采集各孔ΔCT值,以β-actin为内参基因,2^{-ΔΔCt}法计算相对表达量。实验重复3次。

1.7 Wb检测各组细胞系Oct-4及Sox-2蛋白的表达

裂解细胞并收集总蛋白,BCA法对蛋白进行定量检测,取40 μg蛋白上样,稳压100 V在10%聚丙烯酰胺凝胶中电泳2 h,稳流260 mA湿转至PVDF,10%脱脂牛奶室温封闭2 h,1:1 000抗体4 °C脱色摇床孵膜过夜,新鲜配制的PBST洗膜3次,二抗室温孵膜2h,PBS洗膜3次,ECL A及B液1:1混合,均匀孵膜10 s以上,GelDoc XR Biorad凝胶成像系统进行灰度扫描,以各条带与内参条带β-actin的灰度比值作为各蛋白的相对表达量。实验重复3次。

1.9 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用t检验,多组间的均数比较采用单因素方差分析,多组内的两两比较采用SNK-q检验,以P<0.05或P<0.01表示差异有统计学意义。



**P<0.01 vs Control group; ΔΔP<0.01 vs siControl group

图2 各组细胞系Oct-4及Sox-2蛋白表达水平

Fig.2 The Protein expressions of Oct-4 and Sox-2 in different cell lines

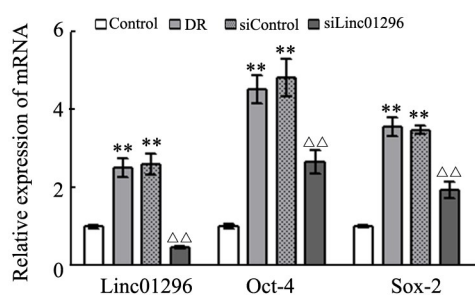
2 结果

2.1 各组细胞DDP IC₅₀值比较

CCK-8法检测检测结果显示,OVCAR-3 Control、DR、DR siControl及siLinc01296组细胞DDP IC₅₀值分别为2.634±0.374、14.835±1.247、13.632±1.095及7.235±0.854,DR耐药指数为5.632,DR siControl耐药指数为5.175,siLinc01296耐药指数为2.746,DR组细胞DDP IC₅₀显著高于Control组(P<0.01),siLinc01296组DDP IC₅₀显著低于DR siControl组(P<0.01),而显著高于Control组(P<0.01)。

2.2 各组细胞Linc01296、Oct-4及Sox-2 mRNA表达水平比较

qPCR检测结果(图1)显示,DR组细胞Linc01296、Oct-4及Sox-2 mRNA表达均高于Control组(P<0.01);siLinc01296组Linc01296、Oct-4及Sox-2 mRNA显著低于siControl组(P<0.01),而Linc01296显著低于Control组,Oct-4及Sox-2 mRNA显著高于Control组(P<0.01)。



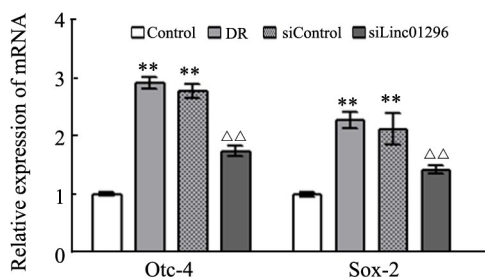
**P<0.01 vs Control group; ΔΔP<0.01 vs siControl group

图1 各组细胞Linc01296、Oct-4及Sox-2 mRNA表达水平

Fig.1 mRNA expressions of Linc01296, Oct-4 and Sox-2 in each group of cells

2.3 各组细胞系Oct-4和Sox-2蛋白表达水平

WB检测结果(图2)显示,DR组细胞Oct-4及Sox-2蛋白表达水平显著高于Control组,而siLinc01296组细胞Oct-4及Sox-2蛋白表达相比siControl组显著降低,但仍高于Control组(均P<0.01)。



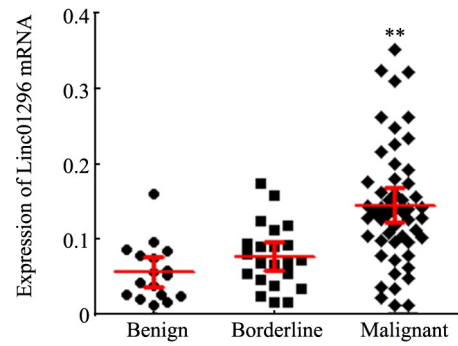
**P<0.01 vs Control group; ΔΔP<0.01 vs siControl group

2.4 卵巢肿瘤及卵巢癌组织 Linc01296 mRNA 表达水平明显增高

qPCR 检测结果(图3)显示,良性卵巢肿瘤、交界性卵巢肿瘤及卵巢癌组织 Linc01296 表达水平分别为 0.055 ± 0.009 、 0.076 ± 0.009 及 0.144 ± 0.011 , 卵巢癌组织 Linc01296 表达显著高于良性卵巢肿瘤、交界性卵巢肿瘤 ($P < 0.01$)。

2.5 Linc01296 表达水平与卵巢癌患者淋巴结转移及临床分期呈正相关

Linc01296 表达水平与卵巢癌患者年龄及组织学分级无明显相关 ($P > 0.05$), 而与患者淋巴结转移及临床分期呈正相关 (均 $P < 0.05$)。见表1。



** $P < 0.01$ vs Benign or Borderline group

图3 良性卵巢肿瘤、交界性卵巢肿瘤及卵巢癌组织 Linc01296 表达水平比较

Fig.3 Comparison of Linc01296 expression levels among benign ovarian mass, borderline ovarian tumors and ovarian cancer

表1 Linc01296 表达水平与卵巢癌患者临床病理特征的关系(n)

Tab.1 The relationship between the expression of Linc01296 and clinicopathological features of ovarian cancer patients(n)

Clinical index	N	Expression level of Linc01296		χ^2	P
		High expression(n=25)	Low expression(n=28)		
Age(t/a)				1.481	0.276
>50	28	11	17		
≤50	25	14	11		
Lymphnode metastasis				4.493	0.034
Yes	14	10	4		
No	39	15	24		
TNM stage				5.975	0.015
I~II	22	6	16		
III~IV	31	19	12		
Histological grad				3.038	0.081
G1/G2	34	13	21		
G3	19	12	7		

3 讨论

Linc01296 编码基因位于人染色体 14q11.2, 是 Duxa 同源盒基因家族的成员, 被认为与早期胚胎发育有关^[7]。近年许多研究指出, Linc01296 在多种恶性肿瘤中表达上调, 并影响肿瘤细胞的恶性行为。QIU 等^[5]通过转录组研究发现, Linc01296 在结直肠癌组织中显著高表达, 且高表达 Linc01296 的结直肠癌患者预后生存时间显著缩短, Linc01296 的高表达是影响患者预后的独立危险因素, 提示 Linc01296 对于结直肠癌的诊断价值及其潜在的促癌作用; SEITZ 等^[6]通过 RNA 测序技术发现, Linc01296 高表达于膀胱癌组织, 体外敲低 Linc01296 可通过影响 eIF2 及 mTOR 等多种信号通路, 抑制细胞增殖及转移能力; WU 等^[7]在前列腺癌组织及细胞系中发现 Linc01296

的高表达状态, 其表达与患者治疗前的前列腺特异性抗原、淋巴结转移、Gleason 评分及肿瘤分期显著相关, 体外敲低前列腺癌细胞 Linc01296 表达可抑制细胞增殖、迁移和侵袭能力; QIN 等^[8]研究显示, Linc01296 高表达于胃癌组织中, 敲降 Linc01296 同样抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并促进凋亡, 通过生物信息学分析发现 Linc01296 可通过与 miR-122 结合, 促进细胞 MMP-9 的表达, 进而增强胃癌细胞的恶性行为; 同时, Linc01296 还被发现在肺癌、乳腺癌及食管癌组织中过表达, 且可通过影响 KLF2、Twist1 及 miR-21a 等多种重要的肿瘤相关基因的功能, 在其中发挥着促癌作用^[9-13]。然而, Linc01296 在卵巢癌组织中的表达特征及其对卵巢癌细胞 DDP 抵抗的影响仍不明确。本研究通过多种分子生物学手段, 在卵巢癌患者肿瘤组织及 DDP 抵抗的人卵巢癌细胞系

OVCAR-3细胞中检测了Linc01296的表达水平,并对影响肿瘤细胞恶性表型的干细胞标志物进行了分析。

本研究结果发现,DDP抵抗的OVCAR-3细胞中Linc01296显著高表达,同时发现肿瘤干细胞标志物Oct-4^[14]及Sox-2^[15]表达显著增高,表明卵巢癌细胞DDP抵抗的发生与其肿瘤干细胞的比例增加密切相关,并提示Linc01296可能参与DDP抵抗的形成,为了进一步明确Linc01296与卵巢癌细胞DDP抵抗的关系,本研究通过siRNA干扰载体下调了DDP抵抗的OVCAR-3细胞中Linc01296的表达,发现抑制Linc01296可显著增强细胞DDP的敏感性,耐药指数明显降低,且伴随Oct-4及Sox-2两种肿瘤标志物mRNA及蛋白水平的下调,表明Linc01296可逆转肿瘤干细胞介导的卵巢癌细胞DDP抵抗;但本研究同样显示,干扰Linc01296表达后,抵抗细胞DDP耐药指数(2.746)仍显著高于亲本细胞,且Oct-4及Sox-2 mRNA及蛋白表达相比亲本细胞也处于较高水平,表明Linc01296仅作为众多影响卵巢癌细胞介导DDP抵抗的一部分而发挥作用。基于肿瘤干细胞在肿瘤发生发展中的重要地位,本课题组在临床样本中对Linc01296的表达及其意义进行了探究,发现与良性卵巢肿瘤及交界性卵巢肿瘤相比,卵巢癌组织Linc01296显著高表达,且与患者淋巴结转移及临床分期呈正相关,从宏观的角度提示了Linc01296在卵巢癌中的促癌作用及潜在的应用价值。

综上所述,本研究表明,Linc01296可通过促进卵巢癌肿瘤干细胞标志物的表达,促进细胞DDP抵抗的发生,且高表达于卵巢癌组织中,与患者病情进展密切相关。

[参考文献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] 白萍,舒桐,孙慧. 靶向治疗对复发性耐药性卵巢癌的治疗价值[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(3): 211-216. DOI: 10.7504/fk2015020108.
- [3] 孙丽丽,贾薇,常彬. 卵巢癌化疗耐药机制研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(11):1229-1231.
- [4] 王昊,李佩玲. 肿瘤干细胞标志物在卵巢癌中应用研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(9): 840-841. DOI:10.13507/j.issn.1674-3474.2015.09.004.
- [5] QIU J J, YAN J B. Long non-coding RNA LINC01296 is a potential prognostic biomarker in patients with colorectal cancer[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(9): 7175-7183. DOI: 10.1007/s13277-015-3448-5.
- [6] SEITZ A K, CHRISTENSEN L L, CHRISTENSEN E, et al. Profiling of long non-coding RNAs identifies LINC00958 and LINC01296 as candidate oncogenes in bladder cancer[J]. *Scientific Rep*, 2017, 7(1): 395-399. DOI:10.1038/s41598-017-00327-0.
- [7] WU J, CHENG G, ZHANG C, et al. Long noncoding RNA LINC01296 is associated with poor prognosis in prostate cancer and promotes cancer-cell proliferation and metastasis[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 27(10): 1843-1852. DOI:10.2147/OTT.S129928.
- [8] QIN Q H, YIN Z Q, LI Y, et al. Long intergenic noncoding RNA 01296 aggravates gastric cancer cells progress through miR-122/MMP-9[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 16(97): 450-457. DOI: 10.3892/ijo.2018.4362.
- [9] WANG K, ZHANG M, WANG C, et al. Long noncoding RNA LINC01296 harbors miR-21a to regulate colon carcinoma proliferation and invasion[J]. *Oncol Res*, 2018, 19(1): 25-34. DOI: 10.3727/096504018X15234931503876.
- [10] XU L, WEI B, HUI H, et al. Positive feedback loop of lncRNA LINC01296/miR-598/Twist1 promotes non-small cell lung cancer tumorigenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 21(1):51-58. DOI:info:doi/10.3892/ijmm.2018.3187.
- [11] WANG B, LIANG T, LI J. Long noncoding RNA LINC01296 is associated with poor prognosis in ESCC and promotes ESCC cell proliferation, migration and invasion[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 22(14): 4524-4531. DOI:10.1042/BSR20171019.
- [12] WANG L, MENG D, WANG Y, et al. Long non-coding RNA LINC01296 promotes esophageal squamous cell carcinoma cell proliferation and invasion by epigenetic suppression of KLF2[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(10):2020-2029. DOI:10.2147/OTT.S129928.
- [13] MIN J, YU X, DESHUI L, et al. Overexpression of long noncoding RNA LINC01296 indicates an unfavorable prognosis and promotes tumorigenesis in breast cancer[J]. *Gene*, 2018, 67(5):217-224. DOI: 10.1016/j.gene.2018.07.004.
- [14] KARMAKAR S, SESHACHARYULU P, LAKSHMANAN I, et al. hPaf1/PD2 interacts with OCT3/4 to promote self-renewal of ovarian cancer stem cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14806-14820. DOI: 10.18632/oncotarget.14775.
- [15] BAREISS P M, PACZULLA A, WANG H, et al. SOX2 expression associates with stem cell state in human ovarian carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(17): 5544-5555. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-4177.

[收稿日期] 2018-12-06

[修回日期] 2019-02-01

[本文编辑] 王映红