

· 基础研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.09.005

lncRNA MAFG-AS1 通过调控 miR-11181-3p/GLG1 轴促进胃癌 AGS 细胞迁移、侵袭和有氧糖酵解

钱翠娟^{ab}, 许朱榕^a, 陈璐彦^a, 孙耀^a, 姚军^{ab} (台州学院 a. 医学院; b. 肿瘤研究所, 浙江 台州 318000)

[摘要] **目的:** 探讨 lncRNA MAFG-AS1/miR-11181-3p/GLG1 分子轴对胃癌 (gastric cancer, GC) 细胞迁移、侵袭和有氧糖酵解的影响及其可能的机制。**方法:** 选取 MAFG-AS1 相对高表达的 GC 细胞系 AGS 作为研究对象, 采用 qPCR 法检测其 MAFG-AS1、miR-11181-3p、GLG1 的 RNA 表达水平, Transwell 实验、糖酵解分析等检测细胞迁移、侵袭和有氧糖酵解的变化, 利用生物信息学分析及双荧光素酶报告基因验证 MAFG-AS1、miR-11181-3p、GLG1 之间的相互作用关系。**结果:** 敲减 MAFG-AS1 显著上调 miR-11181-3p 及下调 GLG1 的表达 (均 $P < 0.01$), 并可显著抑制 GC 细胞迁移、侵袭和有氧糖酵解 (均 $P < 0.01$); 荧光素酶报告基因证实 MAFG-AS1 竞争性吸附 miR-11181-3p ($P < 0.01$); 抑制 miR-11181-3p 或过表达 GLG1 可部分逆转敲减 MAFG-AS1 对 GC 细胞迁移、侵袭和有氧糖酵解的抑制作用 (均 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论:** MAFG-AS1 通过 miR-11181-3p/GLG1 分子轴增强 GC 迁移、侵袭和有氧糖酵解, 可能是 GC 诊疗的潜在分子靶点。

[关键词] 胃癌; AGS 细胞; 长链非编码 RNA; MAFG-AS1; 有氧糖酵解; 侵袭

[中图分类号] R730.5; R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)09-0992-07

lncRNA MAFG-AS1 promotes migration, invasion and aerobic glycolysis of gastric cancer AGS cells by regulating miR-11181-3p/GLG1 axis

QIAN Cuijuan^{ab}, XU Zhurong^a, CHEN Luyan^a, SUN Yao^a, YAO Jun^{ab} (a. Medical College, b. Institute of Tumor, Taizhou University, Taizhou 318000, Zhejiang, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of lncRNA MAFG-AS1/ miR-11181-3p/GLG1 axis on cell migration, invasion and aerobic glycolysis of gastric cancer (GC) cells and its possible mechanism. **Methods:** AGS, a GC cell line with relatively high expression of MAFG-AS1, was selected as the study object. qPCR was used to detect RNA expression levels of MAFG-AS1, miR-11181-3p and GLG1. Transwell and glycolysis analysis were used to investigate cell migration, invasion and aerobic glycolysis. Bioinformatics analysis and Dual luciferase reporter gene assay were used to analyze the interaction among MAFG-AS1, miR-11181-3p and GLG1. **Results:** Knockdown of MAFG-AS1 significantly up-regulated miR-11181-3p and down-regulated GLG1 expression (both $P < 0.01$), and significantly inhibited migration, invasion and aerobic glycolysis of GC cells (all $P < 0.01$). Luciferase reporter gene assay confirmed that MAFG-AS1 competitively sponged miR-11181-3p ($P < 0.01$). Inhibition of miR-11181-3p or overexpression of GLG1 partially reversed the inhibitory effect of MAFG-AS1 knockdown on GC cell migration, invasion, and aerobic glycolysis (all $P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** MAFG-AS1 promotes cell migration, invasion and aerobic glycolysis of GC cells via miR-11181-3p/GLG1 axis, and may be a potential molecular target for GC diagnosis and therapy.

[Key words] gastric cancer; AGS cells; lncRNA; MAFG-AS1; aerobic glycolysis; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(9): 992-998. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.09.005]

[基金项目] 浙江省自然科学基金资助项目 (No. LY16H160033); 浙江省医药卫生科技计划资助项目 (No. 2019RC314); 国家级大学生创新创业训练计划项目 (No. 201910350008); 台州市科技计划项目 (No. 20ywa61)。Project supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. LY16H160033), the Medical and Health Science and Technology Project of Zhejiang Province (No. 2019RC314), the National College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program of China (No. 201910350008), and the Science and Technology Project of Taizhou City (No. 20ywa61)

[作者简介] 钱翠娟 (1982-), 女, 博士, 讲师, 主要从事肿瘤细胞信号转导的基础及临床研究, E-mail: qiancuijuan2007@163.com

[通信作者] 姚军 (YAO Jun, corresponding author), 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤细胞信号转导的基础研究, E-mail: yaojuntzu@yeah.net

尽管早期胃癌(gastric cancer, GC)的疗效取得了很大的进展,但中晚期GC的疗效仍然不尽如人意,肿瘤细胞高度的增殖活性和侵袭性导致了中晚期GC患者预后不良^[1-2]。因此,探讨GC侵袭转移的机制,并寻求新的早期诊断和预后判断的生物标志物以及治疗靶点,是GC的临床诊疗亟需解决的难题。

近年来,科学界发现长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)是影响GC等恶性肿瘤发生发展的重要因素,甚至是决定性因素^[3-5]。MAFG-AS1是新近发现的一个lncRNA,一系列的研究^[6-8]表明,MAFG-AS1促进肝细胞癌、乳腺癌、结直肠癌等癌细胞的增殖和侵袭,并增强肿瘤对放疗的抗性。2020年3月发表的一篇研究论文^[9]表明,MAFG-AS1在GC组织中高表达,且MAFG-AS1高表达提示GC患者预后不良。然而,MAFG-AS1在GC中的具体作用及上下游调控机制尚待进一步阐明。

即使在氧气充足的条件下,多种癌细胞依然优先通过糖酵解途径来供能,这种作用被称为有氧糖酵解^[10]。lncRNAs可通过影响有氧糖酵解调控肿瘤的侵袭和转移^[11];lncRNAs能特异性地与相应microRNAs(miRNAs)结合,从而发挥“分子海绵”的作用而影响miRNAs对其靶基因的调控^[12-14];miRNAs以癌基因或抑癌基因的表现形式,在GC中发挥促癌或抑癌作用^[15-17]。至今为止,尚无MAFG-AS1在GC糖代谢中的作用及miR-11181-3p在GC中的作用的研究报道。因此,本研究初步探讨了MAFG-AS1通过调控miR-11181-3p/GLG1分子轴对GC细胞迁移、侵袭和有氧糖酵解的影响及作用机制,为寻求新的GC诊疗靶点提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞系、主要试剂与仪器

人GC细胞系AGS购自中科院上海细胞研究所。MAFG-AS1小干扰RNA(MAFG-AS1 siRNA, si-MAFG-AS1; 5'-GGGCAAUCCAACCAAGAAAC-3')、siRNA阴性对照(negative control siRNA, si-NC; 5'-AAUUCUCCGAACGUGUCACGU-3')^[6]、miR-11181-3p模拟物(miR-11181-3p mimic)、模拟物对照(control mimic)、miR-11181-3p抑制物(miR-11181-3p inhibitor)和PCR引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。转染试剂Lipofectamine 2000、RNA提取试剂盒Trizol均购自Invitrogen公司,逆转录试剂盒、SYBR Green qPCR试剂盒均购自TaKaRa公司,葡萄糖摄取与乳酸产生检测试剂盒购自南京建成生物公司,双荧光素酶报告基因试剂盒购自Promega公司, GeneArt™定点诱变系统购自Thermo Fish-

er Scientific公司。荧光显微镜(IX71)购自日本Olympus公司,酶标仪(550)、WB检测用电泳仪和转印仪均购自美国Bio-Rad公司,Transwell侵袭小室购自美国Corning公司。

1.2 细胞培养、分组及转染

胃癌AGS细胞置于DMEM培养液中(含10%胎牛血清和青链霉素双抗),常规培养于37℃、5%CO₂培养箱。待细胞进入对数生长期,用胰酶消化后取2ml细胞悬液接种到6孔板中(保持细胞密度为1×10⁵个/ml)。实验分组:空白对照组(Blank control)、siRNA阴性对照组(si-NC)、MAFG-AS1 siRNA组(si-MAFG-AS1)、miR-11181-3p inhibitor组、miR-11181-3p mimic组、control mimic组、si-MAFG-AS1+miR-11181-3p inhibitor组、空载体对照组(pcDNA3.1, Vector control)、GLG1过表达载体组(pcDNA3.1-GLG1, p-GLG1)、si-MAFG-AS1+p-GLG1组等。培养24h后,按照Lipofectamine 2000说明书方法进行转染,转染物包括si-NC、空载体、si-MAFG-AS1、miR-11181-3p inhibitor、miR-11181-3p mimic、control mimic、p-GLG1等,转染48h后进行下一步检测。

1.3 qPCR检测AGS细胞中MAFG-AS1、miR-11181-3p和GLG1的表达

收集转染后48h的AGS细胞,采用TRIzol试剂提取细胞总RNA,随后按RNA逆转录试剂盒行逆转录合成cDNA。引物序列设计参照参考文献^[6,18],相应引物序列见表1。按照qPCR试剂盒说明建立PCR反应体系(包括2μl cDNA、10μl SYBR Green Mix、上下游引物),以U6和GAPDH作为内参照。PCR运行参数设置:95℃ 3 min,然后进行下列反应:92℃变性30 s,60℃退火30 s,共进行35个循环。PCR检测结果采用2^{-ΔΔCt}法计算目的物的表达水平。

表1 qPCR引物序列
Tab.1 Primer sequences for qPCR

Name	Primer sequence
MAFG-AS1	F: 5'-ATGACGACCCCCAATAAAGGA-3' R: 5'-CACCGACATGGTTACCAGC-3'
miR-11181-3p	F: 5'-GTCTGACCAACCTCCTCCCG-3' R: 5'-ATGCCTGACCTCCTCCTCC-3'
GLG1	F: 5'-GTGGAGTGTAGAGATATAGTTGGC-3' R: 5'-ATCAGGTCCCCAGAGTCTATC-3'
GAPDH	F: 5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3' R: 5'-GCCTTCTCCATGGTGGTGAA-3'
U6	F: 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3' R: 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'

1.4 Transwell法检测 AGS 细胞的迁移及侵袭能力

迁移实验: 收集对数生长期的 AGS 细胞, 用含 1% 胎牛血清的培养液调整细胞密度至 2×10^5 个/ml, 取 250 μ l 细胞悬液加入 Transwell 小室, 下室加入 500 μ l 含 15% 胎牛血清的培养液。培养 24 h 后取出小室, 用棉签擦去上室内的细胞, 甲醇固定后 DAPI (0.5 μ g/ml) 染色 5 min。将 insert 膜切下后贴于干净载玻片上, 封片; 荧光显微镜 ($\times 200$) 观察及拍照, 随机选 5 个视野计数细胞数, 取平均数。

侵袭实验: Transwell 小室内预铺好基质胶, 室温水化 30 min; 用含 1% 胎牛血清的培养液调整细胞密度至 4×10^5 个/ml, 细胞接种方法同上。细胞固定后加入 400 μ l 细胞染料染色 30 min; 染色后的 insert 膜中加入 200 μ l 裂解试剂裂解染料, 最后取 100 μ l 裂解液至 96 孔板, 使用酶标仪检测 560 nm 处光密度 (D) 值。

1.5 葡萄糖摄取与乳酸产生水平的检测

将 AGS 细胞以 1×10^5 个细胞/孔接种至 6 孔板中, 常规培养 24 h 后收集各组 AGS 细胞培养上清液, 各组上清液中葡萄糖与乳酸浓度检测均严格按相应试剂盒说明书进行。

1.6 双荧光素酶报告基因检测验证 miR-11181-3p 和 MAFG-AS1/GLG1 之间的互作关系

将含有 miR-11181-3p 结合位点的 MAFG-AS1 或 GLG1 3'-非翻译区 (UTR) 的部分序列进行 PCR 扩增, 构建到 pmirGLO 荧光素酶载体 (Promega, Madi-

son, WI, USA) 中, 产生野生型 MAFG-AS1 报告基因 (MAFG-AS1-WT) 或 GLG1 报告基因 (GLG1-WT)。使用 GeneArt™ 定点诱变系统构建突变型 MAFG-AS1 (miR-11181-3p 结合位点突变的 MAFG-AS1, MAFG-AS1-MUT) 报告基因或突变型 GLG1 (miR-11181-3p 结合位点突变的 GLG1 3'UTR, GLG1-MUT) 报告基因。通过 DNA 测序验证所有重组构建体, 随后将荧光素酶报告基因和 miR-11181-3p 模拟物或对照模拟物共转染到 AGS 细胞中。转染 48 h 后, 根据制造商的说明书, 使用双荧光素酶报告分析系统检测荧光素酶活性。

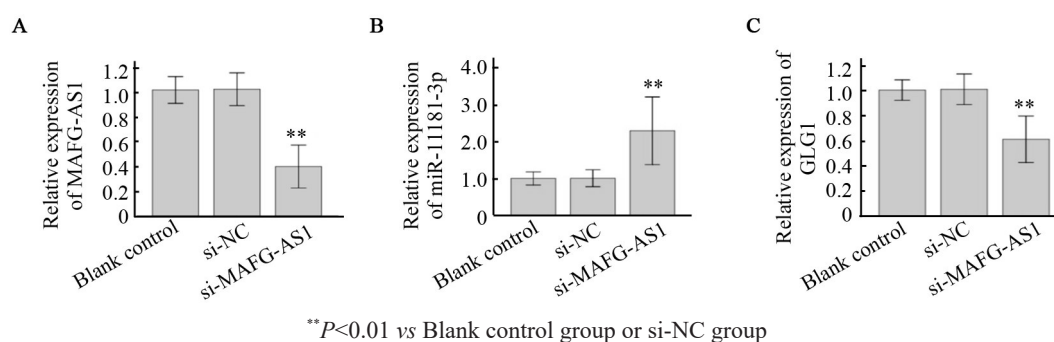
1.7 统计学处理

上述每组实验均重复 3 次。采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 t 检验, 多组均数间比较先行方差齐性检验后再行单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AGS 细胞转染 si-MAFG-AS1 前后 MAFG-AS1、miR-11181-3p 和 GLG1 表达水平的变化

qRT-PCR 检测结果显示, si-MAFG-AS1 转染显著敲减了 AGS 细胞中 MAFG-AS1 的表达 (图 1A), 并显著上调 miR-11181-3p (图 1B) 和下调 GLG1 (图 1C) 的表达。



A: The effect of si-MAFG-AS1 transfection on the expression of MAFG-AS1; B: The effect of MAFG-AS1 knockdown on the expression of miR-11181-3p; C: The effect of MAFG-AS1 knockdown on the expression of GLG1

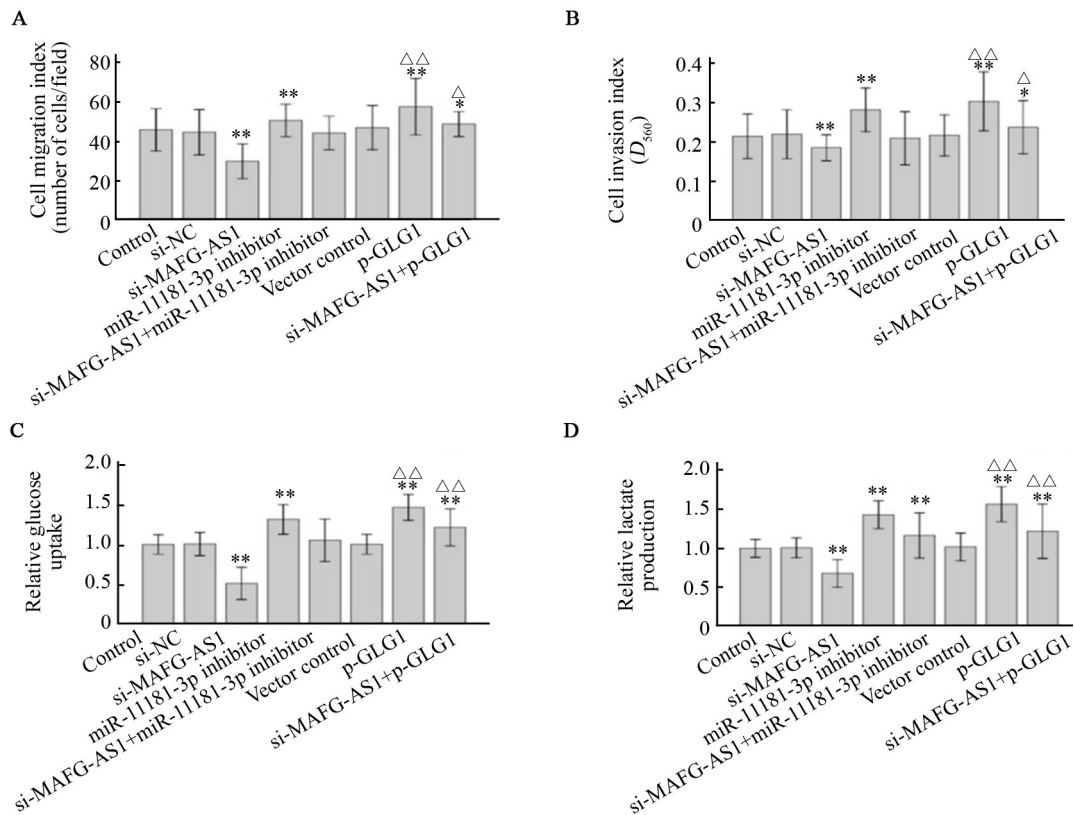
图1 si-MAFG-AS1 转染对 AGS 细胞中 MAFG-AS1、miR-11181-3p 和 GLG1 表达的影响

Fig.1 Effects of si-MAFG-AS1 transfection on the expression of MAFG-AS1, miR-11181-3p and GLG1 of AGS cells

2.2 敲减 MAFG-AS1 能显著抑制 AGS 细胞迁移、侵袭和糖酵解

为了探讨 MAFG-AS1 表达在 AGS 细胞迁移、侵袭和糖酵解中的作用, 采用 Transwell 和糖酵解分析检测 AGS 细胞迁移、侵袭、葡萄糖摄取和乳酸生成水平。无基质凝胶和有基质凝胶的 Transwell 实验检测结果 (图 2A、B) 显示, 转染 si-MAFG-AS1 导致的

MAFG-AS1 敲减显著抑制 AGS 细胞的迁移 ($P < 0.01$) 和侵袭 ($P < 0.01$)。糖酵解分析实验结果 (图 2C、D) 显示, 在敲减 MAFG-AS1 表达后, AGS 细胞葡萄糖摄取 ($P < 0.01$) 和乳酸生成 ($P < 0.01$) 的相对水平均显著降低。以上结果提示 MAFG-AS1 可促进 AGS 细胞的迁移、侵袭和糖酵解。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs si-NC group; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ vs Vector control group

A: Transwell assay without matrigel was performed to detect the cell migration in AGS cells; B: Transwell assay with matrigel was performed to detect the cell invasion in AGS cells; C: Glycolysis assay was used to detect glucose uptake level of AGS cells; D: Glycolysis assay was used to detect lactate production level of AGS cells

图2 敲减 MAFG-AS1 对 AGS 细胞迁移、侵袭和糖酵解的影响

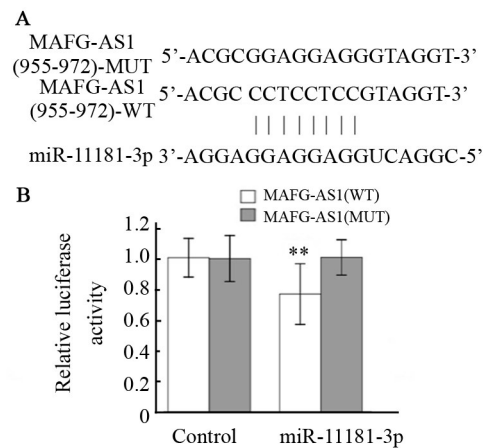
Fig.2 Effects of MAFG-AS1 knockdown on cell migration, invasion and glycolysis of AGS cells

2.3 MAFG-AS1 靶向调控 miR-11181-3p 在 AGS 细胞中的表达

利用生物信息学 miRDB 数据库 (<http://mirdb.org/>) 预测 miR-11181-3p 可能是 MAFG-AS1 的靶基因, 其预测序列如图 3A 所示。双荧光素酶报告基因验证实验结果 (图 3B) 显示, 通过共转染 miR-11181-3p mimic 和靶向位点无突变的 pmirGLO-MAFG-AS1-WT 载体使 AGS 细胞中荧光素酶活性显著下降 ($P < 0.01$), 而共转染 miR-11181-3p mimic 和靶向位点发生突变的 pmirGLO-MAFG-AS1-MUT 载体对荧光素酶活性无显著作用。qPCR 检测结果 (图 1B) 显示, 敲减 MAFG-AS1 能显著增强 miR-11181-3p 的表达 ($P < 0.01$)。以上结果提示 MAFG-AS1 与 miR-11181-3p 存在直接作用, MAFG-AS1 负调控 miR-11181-3p 的表达。

2.4 miR-11181-3p 靶向调控 GLG1 在 AGS 细胞中的表达

通过生物信息学 miRDB 数据库 (<http://mirdb.org/>) 对 miR-11181-3p 的靶基因预测发现 GLG1 是 miR-11181-3p 的候选靶基因 (图 4A)。荧光素酶报告



** $P < 0.01$ vs Control mimic group

A: Bioinformatics analysis demonstrated a complementary relationship between MAFG-AS1 and miR-11181-3p; B: Luciferase experiments confirmed the interaction between MAFG-AS1 and miR-11181-3p

图3 MAFG-AS1 靶向调控 miR-11181-3p 的表达

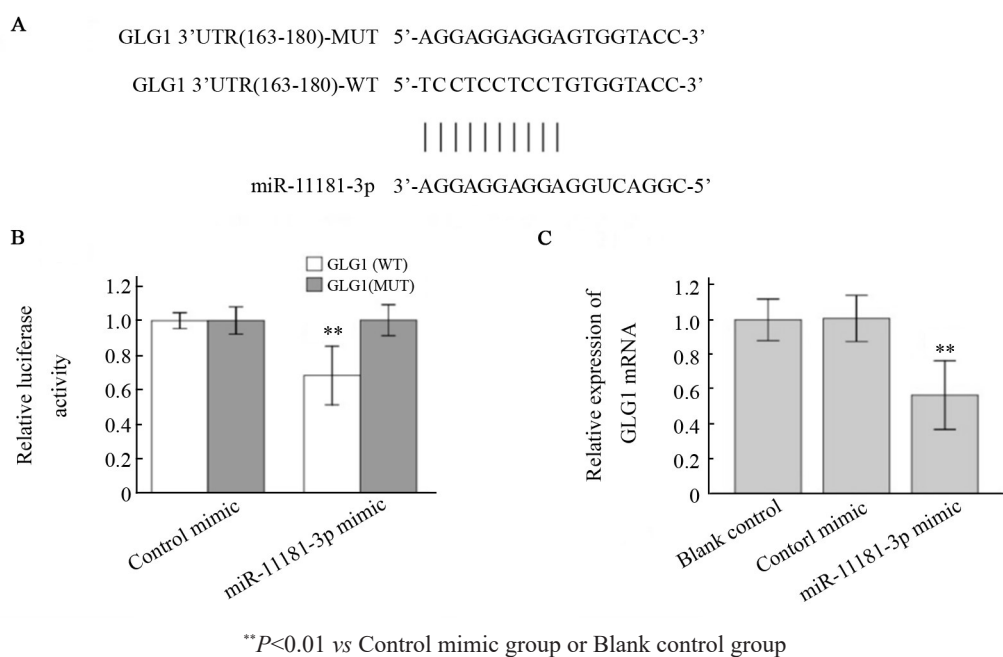
Fig.3 MAFG-AS1 targetedly regulated miR-11181-3p expression

基因验证结果(图4B)显示,miR-11181-3p可结合GLG1的3'UTR靶序列。qPCR检测结果(图4C)显示,miR-11181-3p过表达显著抑制GLG1 mRNA在AGS细胞中的表达($P<0.01$)。上述结果表明,GLG1是miR-11181-3p的靶基因,并且miR-11181-3p负调控GLG1的表达。

2.5 抑制miR-11181-3p或过表达GLG1可部分逆转敲减MAFG-AS1对AGS细胞的抑制作用

为深入探讨miR-11181-3p和GLG1在MAFG-AS1调控细胞迁移、侵袭和糖酵解中的作用,本实验进一步通过调节miR-11181-3p或GLG1在转染了

MAFG-AS1 siRNA的AGS细胞中的表达进行了回复实验。敲减MAFG-AS1可显著抑制AGS细胞的侵袭和迁移能力,然而,抑制miR-11181-3p或过表达GLG1可部分逆转该抑制作用(图2A、B)。同时,MAFG-AS1敲减显著抑制葡萄糖摄取和乳酸生成水平,然而抑制miR-11181-3p或过表达GLG1亦可部分逆转该抑制作用(图2C、D)。因此,上述结果表明,抑制miR-11181-3p或过表达GLG1可部分逆转MAFG-AS1敲减对AGS细胞迁移、侵袭和糖酵解的影响,提示MAFG-AS1可能通过miR-11181-3p/GLG1轴调控AGS细胞的恶性行为。



A: Bioinformatics analysis demonstrated a complementary relationship between GLG1 3'UTR and miR-11181-3p;

B: Luciferase experiments confirmed the interaction between GLG1 and miR-11181-3p;

C: The effect of miR-11181-3p overexpression on the expression of GLG1 mRNA

图4 miR-11181-3p靶向调控GLG1的表达

Fig.4 miR-11181-3p targetedly regulated GLG1 expression

3 讨论

目前,人们对MAFG-AS1在肿瘤中的作用机制的认识越来越深入。研究^[19]发现,MAFG-AS1在胰腺癌组织中表达上调,其与患者预后不良相关。一项最新的研究^[9]表明,MAFG-AS1在GC组织中呈现高表达,且其高表达预示着GC患者预后不良。然而,MAFG-AS1在GC中的具体功能及其下游调控机制尚未阐明。本研究发现,MAFG-AS1通过miR-11181-3p/GLG1轴调控GC细胞迁移和侵袭,且MAFG-AS1可调控GC细胞的有氧糖酵解。

有氧糖酵解不仅加速肿瘤细胞的生长,而且也

加速肿瘤的侵袭转移^[20]。糖酵解产生的乳酸增加了细胞的运动性,乳酸在肿瘤中的表达强烈提示肿瘤转移的发生^[21]。本研究发现,敲减MAFG-AS1在抑制GC细胞迁移及侵袭的同时,也抑制了细胞中葡萄糖摄取和乳酸的生成水平,这意味着GC转移潜能的获得可能受益于葡萄糖代谢;因此推测MAFG-AS1可能通过调节糖酵解而增强GC的恶性生物学行为。多项研究^[22-23]表明,lncRNAs-miRNAs网络可调节肿瘤细胞中的有氧糖酵解作用。本研究发现,MAFG-AS1通过负调控miR-11181-3p激活了GLG1,最终导致葡萄糖摄取和乳酸生成增加。据此推测,MAFG-AS1可通过“吸附”miR-11181-3p上调GLG1表达,

进而促进 AGS 细胞中的有氧糖酵解, 导致细胞迁移及侵袭能力增强。

既往的研究^[24]表明, MAFG-AS1 可以作为 miR-136-5p 的“分子海绵”调控三阴性乳腺癌的发生发展。本实验通过生物信息学分析预测 MAFG-AS1 和 miR-11181-3p、以及 miR-11181-3p 和 GLG1 3'UTR 中存在潜在的结合位点。实验进一步通过荧光素酶报告基因检测结果显示, MAFG-AS1 共价靶向 miR-11181-3p, 而 miR-11181-3p 共价靶向 GLG1 3'UTR。qPCR 检测结果显示, 敲减 MAFG-AS1 可显著促进 miR-11181-3p 的表达, 而过表达 miR-11181-3p 可显著抑制 GLG1 的表达。以上实验结果提示, MAFG-AS1 可能作为 miR-11181-3p 的“分子海绵”调节 GLG1 表达水平, 进而调控 GC 的发生发展进程。在回复实验中, 抑制 miR-11181-3p 或过表达 GLG1 可部分逆转 MAFG-AS1 敲减对细胞迁移、侵袭和糖酵解的抑制作用。以上实验结果表明, MAFG-AS1 可通过 miR-11181-3p/GLG1 轴调控 GC 细胞的恶性生物学行为。

综上, 本研究通过功能检测及其回复实验证实, lncRNA MAFG-AS1 通过下调 miR-11181-3p 促使 GLG1 表达上调, 进而促进 GC 细胞迁移、侵袭和有氧糖酵解, 从而增强 GC 的恶性表型。本研究初步验证了 MAFG-AS1、miR-11181-3p、GLG1 之间存在相互作用关系, 表明了 MAFG-AS1/miR-11181-3p/GLG1 轴有可能成为 GC 诊疗的有效靶点。但是, 更具体的分子机制和 GC 靶向诊疗效果, 有待今后进一步更细致深入的分子机制和体内实验来证实。

[参考文献]

- [1] SITARZ R, SKIERUCHA M, MIELKO J, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 239-248. DOI:10.2147/CMAR.S149619.
- [2] VENERITO M, VASAPOLLI R, ROKKAS T, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, and therapy[J/OL]. *Helicobacter*, 2018, 23: e12518[2020-06-10]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hel.12518>. DOI:10.1111/hel.12518.
- [3] FU T, JI X, BU Z D, et al. Identification of key long non-coding RNAs in gastric adenocarcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(4): 541-553. DOI:10.3233/CBM-192389.
- [4] WANG H, XU T, WU L, et al. Molecular mechanisms of MCM3AP-AS1 targeted the regulation of miR-708-5p on cell proliferation and apoptosis in gastric cancer cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5): 2452-2461. DOI:10.26355/eurrev_202003_20512.
- [5] 刘士平, 谢俊锋, 吴小娟, 等. 长链非编码 RNA TUG1 对胃癌 AGS 细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(11): 1256-1261. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.11.012.
- [6] OUYANG H, ZHANG L, XIE Z, et al. Long noncoding RNA MAFG-AS1 promotes proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells through downregulation of miR-6852[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 2547-2553[2020-06-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6755438/>. DOI: 10.3892/etm.2019.7850.
- [7] LI H, ZHANG G Y, PAN C H, et al. LncRNA MAFG-AS1 promotes the aggressiveness of breast carcinoma through regulating miR-339-5p/MMP15[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(7): 2838-2846. DOI:10.26355/eurrev_201904_17561.
- [8] CUI S S, YANG X, ZHANG L H, et al. LncRNA MAFG-AS1 promotes the progression of colorectal cancer by sponging miR-147b and activation of NDUFA4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(1): 251-258. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.10.112.
- [9] LI C, WU R F, XING Y Z. MAFG-AS1 is a novel clinical biomarker for clinical progression and unfavorable prognosis in gastric cancer[J/OL]. *Cell Cycle*, 2020, 19(5): 601-609[2020-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7100986/>. DOI: 10.1080/15384101.2020.1728017.
- [10] KOBLIAKOV V A. The mechanisms of regulation of aerobic glycolysis (Warburg effect) by oncoproteins in carcinogenesis[J]. *Biochemistry Mosc*, 2019, 84(10): 1117-1128. DOI:10.1134/S0006297919100018.
- [11] LIU H, LUO J Y, LUAN S Y, et al. Long non-coding RNAs involved in cancer metabolic reprogramming[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 495-504. DOI:10.1007/s00018-018-2946-1.
- [12] TORNESELLO M L, FARAONIO R, BUONAGURO L, et al. The role of microRNAs, long non-coding RNAs, and circular RNAs in cervical cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 150[2020-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044410/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.00150.
- [13] GHAFOURI-FARD S, ESMAEILI M, TAHERI M. Expression of non-coding RNAs in hematological malignancies[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 875: 172976. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.172976.
- [14] REN Z H, SHANG G P, WU K, et al. WGCNA Co-expression network analysis reveals ILF3-AS1 functions as a lncRNA to regulate PTBP1 expression by sponging miR-29a in gastric cancer[J/OL]. *Front Genet*, 2020, 11: 39[2020-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7033569/>. DOI:10.3389/fgene.2020.00039.
- [15] BHAT S A, MAJID S, REHMAN M U. Scenario and future prospects of microRNAs in gastric cancer: a review[J/OL]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(4):345-352[2020-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6535194/>. DOI:10.22038/ijbms.2019.32399.7765.
- [16] HE X H, ZOU K J. MiRNA-96-5p contributed to the proliferation of gastric cancer cells by targeting FOXO3[J]. *J Biochem*, 2020, 167(1): 101-108. DOI:10.1093/jb/mvz080.
- [17] HOU J J, ZHUO H Q, CHEN X, et al. MiR-139-5p negatively regulates PMP22 to repress cell proliferation by targeting the NF- κ B signaling pathway in gastric cancer[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(7): 1218-1229[2020-06-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7053325/>. DOI:10.7150/ijbs.40338.
- [18] ORTH M F, HÖLTING T L B, DALLMAYER M, et al. High specificity of BCL11B and GLG1 for EWSR1-FLI1 and EWSR1-ERG positive ewing sarcoma[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): E644[2020-06-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139395/>. DOI: 10.3390/cancers12030644.
- [19] SUI Y, LIN G Y, ZHENG Y S, et al. LncRNA MAFG-AS1 boosts the proliferation of lung adenocarcinoma cells via regulating miR-744-5p/MAFG Axis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 859: 172465. DOI:

- 10.1016/j.ejphar.2019.172465.
- [20] YANG J S, REN B, YANG G, et al. The enhancement of glycolysis regulates pancreatic cancer metastasis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(2): 305-321. DOI:10.1007/s00018-019-03278-z.
- [21] DE LA CRUZ-LÓPEZ K G, CASTRO-MUÑOZ L J, REYES-HERNÁNDEZ D O, et al. Lactate in the regulation of tumor micro-environment and therapeutic approaches[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1143[2020-0612]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839026/>. DOI:10.3389/fonc.2019.01143.
- [22] WANG Y, ZHANG X J, WANG Z, et al. LncRNA-p23154 promotes the invasion-metastasis potential of oral squamous cell carcinoma by regulating Glut1-mediated glycolysis[J]. *Cancer Lett*, 2018, 434: 172-183. DOI:10.1016/j.canlet.2018.07.016.
- [23] ZHANG L L, FU Y Y, GUO H. C-myc-induced long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 7 regulates glycolysis in breast cancer[J/OL]. *J Breast Cancer*, 2019, 22(4): 533-547 [2020-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6933030/>. DOI:10.4048/jbc.2019.22.e54.
- [24] HAN C Y, FU Y W, ZENG N, et al. LncRNA FAM83H-AS1 promotes triple-negative breast cancer progression by regulating the miR-136-5p/metadherin Axis[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4): 3594-3616[2020-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7066879/>. DOI:10.18632/aging.102832.

[收稿日期] 2020-06-25

[修回日期] 2020-08-10

[本文编辑] 阮芳铭