

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.09.007

· 基础研究 ·

circ_0023642 通过调控 miR-508-3p/ERBB4 分子轴促进胃癌 GMC-803 细胞的恶性生物学行为

施兵^a, 徐健^a, 张秀兵^a, 徐春华^b (南通市第二人民医院 a. 肿瘤科; b. 药剂科, 江苏 南通 226002)

[摘要] **目的:** 探讨 circ_0023642 通过调控 miR-508-3p/ERBB4 分子轴对胃癌 GMC-803 细胞增殖和转移的影响及其作用机制。**方法:** 选取 2015 年 5 月至 2018 年 3 月南通市第二人民医院手术切除的 31 例胃癌患者癌组织及配对的癌旁组织标本和胃癌细胞系, 使用 qPCR 检测胃癌组织、癌旁组织和细胞系中 circ_0023642 和 miR-508-3p 的表达情况; WB 实验检测 MGC-803 细胞中 ERBB4、E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 的表达; CCK-8 和 Transwell 实验检测调控 circ_0023642 和 miR-508-3p 的表达对 MGC-803 细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响; 双荧光素酶报告基因验证 miR-508-3p 是否能够结合 circ_0023642 和 ERBB4 的 3' UTR。**结果:** circ_0023642 在胃癌组织和细胞系中的表达水平分别显著高于癌旁组织和正常胃黏膜细胞 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且在 MGC-803 细胞中表达水平最高。敲降 circ_0023642 后 MGC-803 细胞增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 受到明显抑制 (均 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); circ_0023642 与 ERBB4 均可以靶向结合 miR-508-3p 的作用位点, 并进一步实验证实 circ_0023642 通过海绵吸附 miR-508-3p 促进 MGC-803 细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论:** circ_0023642 通过与 ERBB4 竞争性结合 miR-508-3p 的作用位点, 进而促进胃癌 MGC-803 细胞增殖和转移, 其可作为胃癌临床诊断的标志物。

[关键词] 胃癌; MGC-803 细胞; circ_0023642; miR-508-3p; ERBB4; 增殖; 转移; EMT**[中图分类号]** R739.12; R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)09-0976-07

circ_0023642 promotes malignant biological behaviors of gastric cancer cells via regulating miR-508-3p/ERBB4 axis

SHI Bing^a, XU, Jian^a, ZHANG Xiubing^a, XU Chunhua^b (a. Department of Oncology; b. Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Nantong City, Nantong 226002, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the influence of circ_0023642 on the proliferation and metastasis of gastric cancer GMC-803 cells by modulating miR-508-3p/ERBB4 axis. **Methods:** Cancer tissues and corresponding para-cancer normal tissues from 31 gastric cancer patients, who underwent surgical resection at the Second People's Hospital of Nantong City from May 2015 to March 2018, were collected for this study; meanwhile, gastric cancer cell lines (MGC-803, MKN-45 and MKN-28) were also collected. qPCR was performed to determine the expression levels of circ_0023642 and miR-508-3p in above mentioned tissues and cell lines. WB was applied to measure the expressions of ERBB4, E-cadherin, N-cadherin and Vimentin in MGC-803 cells. CCK-8 assay and Transwell assay were used to evaluate the effects of circ_0023642 and miR-508-3p expression on proliferation, migration and invasion of MGC-803 cells. Dual-luciferase reporter gene was carried out to validate whether miR-508-3p could bind to the 3' UTR of circ_0023642 and ERBB4. **Results:** Compared with para-cancer tissues or normal gastric mucosal cells, the expression of circ_0023642 was significantly up-regulated in gastric cancer tissues and cells lines, and the expression was highest in MGC-803 cells ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Silencing circ_0023642 dramatically decreased the proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of MGC-803 cells ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Both circ_0023642 and ERBB4 could target the binding sites of miR-508-3p. Further experiments confirmed that circ_0023642 promoted the proliferation, migration, invasion and EMT of MGC-803 cells by sponging miR-508-3p ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** circ_0023642, by competing ERBB4 to bind with miR-508-3p, promotes the proliferation and metastasis of gastric cancer MGC-803 cells, thus could be used as a marker for the clinical diagnosis of gastric cancer.

[Key words] gastric cancer; MGC-803 cell; circ_0023642; miR-508-3p; ERBB4; proliferation; metastasis; EMT

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(9): 976-982. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.09.007]

[作者简介] 施兵 (1974-), 本科, 副主任医师, 主要从事肿瘤疾病诊治的研究, E-mail: shib74n@163.com**[通信作者]** 徐春华 (XU Chunhua, corresponding author), 本科, 主管药师, 主要从事临床药学研究, E-mail: 1014204308@qq.com

虽然胃癌发病率近年来有所下降,但其仍然是全球第四大常见癌症,也是导致癌症死亡的第二大原因^[1]。由于胃癌早期较难发现,且多数患者就诊时已处于中晚期,因此,探究新的肿瘤标志物有助于提高胃癌的诊断水平。近年来大量研究^[2]证实,circular RNA(circRNA)在癌症诊断中具有潜在的生物标志物价值。例如,circ_001569可作为胃癌标志物,高水平circ_001569可促进胃癌细胞增殖^[3];circ_0023642通过调控EMT促进胃癌细胞迁移和侵袭^[4]。研究^[5]表明,circRNA具有很强的调控功能,特别是对miRNA,例如circ_100269通过靶向下调miR-630的表达抑制胃癌细胞生长。有文献^[6]报道,miR-508-3p作为肿瘤抑制miRNA在胃癌中低表达,并可以通过下调NFKB1和RELA的表达使NF- κ B信号通路灭活。此外也有研究^[7]显示,ERBB4在胃癌中高表达,并能够促进胃癌细胞增殖和转移。但circRNA通过调控miR-508-3p/ERBB4分子轴影响胃癌细胞增殖和迁移尚未见报道。本研究将从细胞水平探讨circ_0023642通过调控miR-508-3p/ERBB4分子轴对胃癌细胞增殖和迁移的影响,为胃癌临床诊断的提供标志物。

1 材料与方法

1.1 组织样本、细胞系及主要试剂

收集2015年5月至2018年3月南通市第二人民医院手术切除31例胃癌患者癌组织及配对的癌旁组织标本,所有标本入液氮中保存。纳入标准:病理学诊断为胃癌,手术前未进行过任何放疗或化疗等治疗。排除标准:病理学诊断为非胃癌。参照2000年WHO消化系统肿瘤分类指南:I级4例、II级15例、III级10例、IV级2例。

正常胃黏膜细胞GES-1(货号:BNCC337970))和胃癌细胞系MGC-803(货号:BNCC100665)、MKN-45(货号:BNCC337682)和MKN-28(货号:BNCC338339))均购于北纳生物公司(BNCC)细胞库,并均培养于含10%胎牛血清(FBS)、100 U/ml青霉素和100 mg/ml链霉素的RPMI 1640培养基中。

FBS购自上海生工公司,RPMI 1640购于Thermo Scientific Hyclone公司,Lipofectamine 3000购买于Invitrogen公司,TRIzol reagent试剂盒购于Invitrogen公司,一步法逆转录试剂盒购于TaKaRa公司,TRIzol试剂、RIPA裂解液、BCA定量检测试剂盒购于Bio-Rad公司;双荧光素酶报告基因试剂盒购于Promega公司,CCK-8检测试剂盒、Transwell小室购于美国Corning公司,ERBB4及EMT相关蛋白抗体购于Abcam公司,qPCR引物、miR-508-3p mimics及阴性

寡核苷酸均由锐博公司设计并合成。

1.2 细胞转染

实验前1 d将MGC-803细胞接种于6孔板,37℃、5% CO₂培养箱培养。待细胞汇合度达到70%左右时进行转染。即按照Lipofectamine™ 3000转染试剂说明书使用无血清RPMI 1640培养基稀释Lipofectamine™ 3000和待转样本。并将稀释好的si-circ_0023642、pcDNA3.1-circ_0023642、pcDNA3.1-ERBB4、si-ERBB4或miR-508-3p mimics与Lipofectamine 3000混匀后混合转染MGC-803细胞。培养箱继续培养48 h后进行后续实验。

1.3 qPCR检测胃癌组织和细胞中circ_0023642和miR-508-3p的表达

使用TRIzol试剂提取组织或细胞中的总RNA,并按照一步法逆转录试剂盒将提取的RNA反转录成cDNA。以U6为内参,进行PCR检测circ_0023642和miR-508-3p的表达水平。引物序列如表1所示。反应程序:95℃预变性5 min,95℃变性30 s,60℃退火45 s,进行45个循环。采用2^{- $\Delta\Delta$ CT}法进行计算相对表达量。实验重复3次。

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

Gene	Sequence
circ_0023642	F: 5'-ATGACAACTGACGGAAAAGGAG-3'
	R: 5'-AACCAAGGGCAACAGCAATG-3'
miR-508-3p	F: 5'-CAAGCATGATTGTAGCCTTTTG-3'
	R: 5'-TATCGTTGTACTCCAGACCAAGAC-3'
U6	F: 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'
	R: 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'

1.4 CCK-8检测MGC-803细胞增殖活力

将各转染组细胞培养至对数生长期,胰酶消化后接种至96孔板,2×10⁴个/孔,并于37℃、5% CO₂培养箱培养0、24、48、72、96 h,并于相应时间加入15 μ l CCK-8溶液,随后继续培养2 h后在酶标仪上检测450 nm处的光密度(D)值。实验重复3次。

1.5 Transwell小室实验检测MGC-803细胞迁移和侵袭能力

收集各转染组对数生长期细胞,调整细胞密度为2×10⁵个/ml,取200 μ l接种于铺有Matrigel胶的Transwell培养板上室。下室加入600 μ l含有20% FBS的培养基,于37℃、5% CO₂培养箱中孵育48 h后检测MGC-803细胞侵袭能力。4%多聚甲醛固定通过微孔膜的细胞,1%的结晶紫染色。倒置显微镜

下观察计数。迁移实验 Transwell 小室不用 Matrigel 胶包被,其余操作同侵袭实验。实验重复 3 次。

1.6 双荧光素酶报告基因检测 circ_0023642、miR-508-3p 和 ERBB4 之间的靶向关系

qPCR 分别扩增 circ_0023642、ERBB4 与 miR-508-3p 的结合片段,然后克隆至 pmirGLO 载体上,获得野生型载体 pmirGLO-circ_0023642-WT 和 pmirGLO-ERBB4-WT。采用基因定点突变技术突变 circ_0023642 和 ERBB4 与 miR-508-3p 的结合位点,分别构建 circ_0023642 和 ERBB4 突变型质粒。随后用 Lipofectamine 3000 将野生型质粒和突变型质粒分别于 miR-508-3p mimics 和 miR-NC 转染 293T 细胞。转染 48 h 后,收集细胞,使用双荧光素酶报告基因检测系统检测各组细胞荧光素酶活性。按照双荧光素酶报告基因试剂盒说明书,用酶标仪检测萤火虫和海肾荧光值,并以海肾荧光值作为内参。实验重复 3 次。

1.7 WB 实验检测 ERBB4 和 EMT 相关蛋白的表达

使用 RIPA 裂解液提取各转染组细胞总蛋白,BCA 试剂盒检测蛋白浓度及纯度。使用 SDS-PAGE 分离蛋白条带,并采用湿转法将目的条带转至 PVDF 膜上。5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h 后,加入

按 1:1 000 稀释的一抗,4 °C 过夜孵育。次日,洗去一抗,加入 1:2 000 稀释的 HRP 标记的二抗,室温孵育 1 h。使用 ECL 化学发光液显色,凝胶成像系统采集图像,Image J 对蛋白条带进行定量分析。实验重复 3 次。

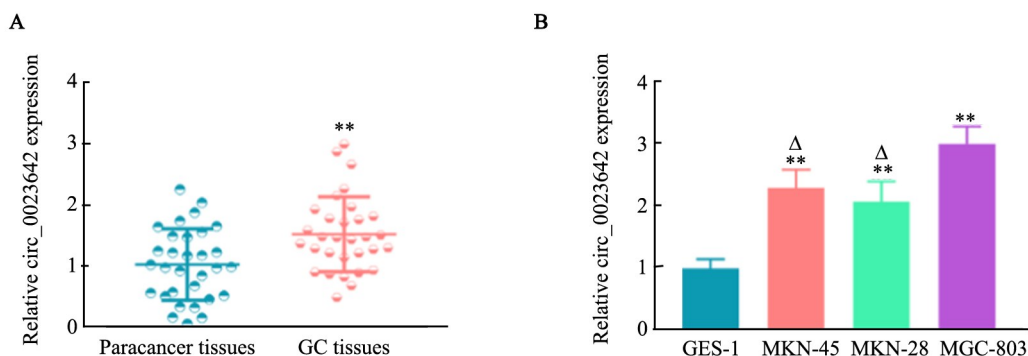
1.8 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计学软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。2 组间比较采用独立样本 *t* 检验和近似 *t* 检验;多组间的均数比较采用单因素方差分析,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。

2 结果

2.1 circ_0023642 在胃癌组织和细胞系中呈高表达

qPCR 实验检测结果显示,与癌旁组织比较,胃癌组织中 circ_0023642 呈高表达 ($P < 0.01$, 图 1A);与正常胃黏膜细胞(GES-1)比较, circ_0023642 在胃癌细胞系(MGC-803、MKN-45 和 MKN-28)中的表达水平显著上调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 图 1B),在 MGC-803 细胞中的表达水平明显高于其他 2 株胃癌细胞 ($P < 0.05$),故选择该细胞进行后续实验。



** $P < 0.01$ vs Para-cancer or GES-1 group, $\Delta P < 0.05$ vs MGC-803 group.

A: Expression of circ_0023642 in gastric cancer tissues and para-cancerous tissue was examined by qPCR;

B: Expression of circ_0023642 in gastric cancer cell lines and human normal gastric mucosal cells was detected by qPCR

图1 circ_0023642 在胃癌组织和细胞系中高表达

Fig. 1 circ_0023642 was up-regulated in gastric cancer tissues and cell lines

2.2 敲降 circ_0023642 抑制 MGC-803 细胞增殖和转移

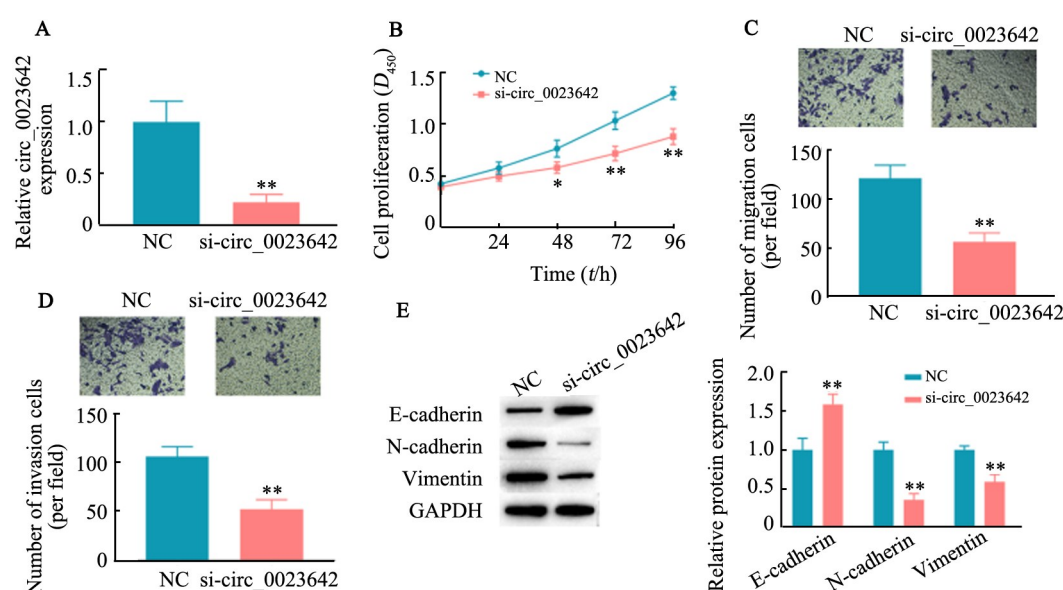
qPCR 实验检测结果(图 2A)显示, si-circ_0023642 后 MGC-803 细胞中 circ_0023642 的表达水平显著低于对照组 ($P < 0.01$)。CCK-8 实验检测结果(图 2B)显示,敲降 circ_0023642 后, MGC-803 细胞增殖活力明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); Transwell 实验检测结果(图 2C、D)显示,

相较于对照组, MGC-803 细胞迁移和侵袭明显受到抑制 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); WB 实验检测结果(图 2E)显示,敲降 circ_0023642, 上皮细胞标志物 E-cadherin 的表达水平明显增加 ($P < 0.01$),而间充质细胞标志物 N-cadherin 和 Vimentin 的表达水平明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。上述结果表明,敲降 circ_0023642 能够抑制 MGC-803 细胞增殖和转移,并影响 EMT 相关蛋白的表达。

2.3 miR-508-3p靶向结合circ_0023642和ERBB4的3'-UTR

生物信息学网站 circular RNA interactome 和 Starbase 预测发现 miR-508-3p 与 circ_0023642 和 ERBB4 存在连续的结合位点(图 3A)。双荧光素酶报告基因检测结果(图 3B)显示,共转 miR-508-3p mimics+circ_0023642-WT 或 miR-508-3p mimics+ERBB4-WT 时荧光素酶活性明显低于对照组($P<0.05$);但共转 miR-508-3p mimics+circ_0023642-MUT 或 miR-508-3p+ERBB4-MUT 时荧光素酶活性与对照组无明显差异($P>0.05$)。敲降 circ_

0023642 后,qPCR 实验检测结果显示,miR-508-3p 的表达水平显著高于对照组($P<0.05$,图 3C);WB 实验检测结果显示,ERBB4 的表达水平明显低于对照组($P<0.05$,图 3D);此外,WB 实验检测过表达 miR-508-3p 后 ERBB4 的表达情况,结果显示,过表达 miR-508-3p 显著降低 ERBB4 的表达水平($P<0.05$,图 3E)。上述结果表明,circ_0023642 和 ERBB4 均与 miR-508-3p 具有直接靶向关系,circ_0023642 可能通过 miR-508-3p 调控 ERBB4 的表达。



* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs NC group

A: The expression level of circ_0023642 in MGC-803 cells was analyzed by qPCR; B: CCK-8 assay was used to detect cell proliferation viability of MGC-803 cells; C and D: The migration and invasion of MGC-803 cells was evaluated by Transwell assay ($\times 100$); E: WB was used to measure the expression of EMT related proteins

图2 敲降circ_0023642抑制MGC-803细胞增殖和转移并影响EMT相关蛋白的表达

Fig. 2 Down-regulation of circ_0023642 inhibited the proliferation and metastasis of MGC-803 cells and affected the expression of EMT-related proteins

2.4 circ_0023642与ERBB4竞争性结合miR-508-3p促进MGC-803细胞增殖和转移

qPCR 检测结果显示,与对照组相比,过表达 miR-508-3p 显著上调 MGC-803 细胞中 miR-508-3p 的表达水平($P<0.01$,图 4A),而同时过表达 miR-508-3p+circ_0023642、miR-508-3p+ERBB4 或转染 pcDNA3.1-circ_0023642+si-ERBB4 时,miR-508-3p 的表达水平与对照组无明显差异($P>0.05$)。CCK-8 实验检测结果显示,转染 miR-508-3p mimics 后 MGC-803 细胞增殖活力明显低于对照组($P<0.01$,图 4B)。Transwell 实验检测结果显示,

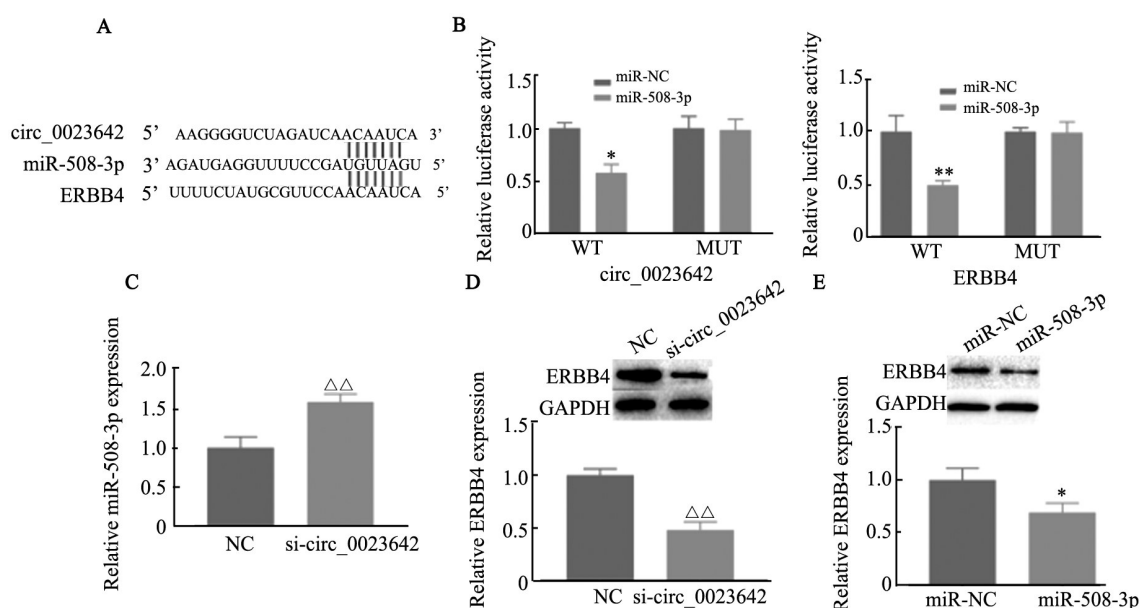
相较于对照组,过表达 miR-508-3p 显著抑制 MGC-803 细胞迁移和侵袭能力($P<0.05$,图 4C、D)。同时,WB 实验检测结果显示,转染 miR-508-3p mimics 后,E-cadherin 的表达水平显著上调,且 N-cadherin 和 Vimentin 的表达水平显著下调(均 $P<0.01$,图 4E)。此外,回复实验证实,同时过表达 miR-508-3p+circ_0023642、miR-508-3p+ERBB4 或转染 pcDNA3.1-circ_0023642+si-ERBB4 能够逆转仅过表达 miR-508-3p 对 MGC-803 细胞增殖和转移的抑制作用。以上结果表明,circ_0023642 与 ERBB4 竞争性结合 miR-508-3p 的作用位点,进而促

进MGC-803细胞增殖和转移。

3 讨论

circRNA是一种特殊的非编码RNA分子,具有封闭的环状结构。越来越多的研究证实,circRNAs作为重要的调节因子在包括胃癌在内的多种肿瘤发生和发展中扮演重要角色。例如,circ_102958作为胃癌诊断的分子标志物在胃癌组织中高表达,且circ_102958水平与胃癌TNM分期呈正相关^[8];circ_

0074362在胃癌组织中的表达水平显著低于癌旁组织,可作为胃癌临床诊断的潜在分子靶标^[9]。ZHOU等^[4]研究发现,circ_0023642在胃癌组织和细胞系中高表达,沉默circ_0023642能够抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭,且促进凋亡。同时本研究也发现,circ_0023642在胃癌组织和细胞系中高表达,敲降circ_0023642显著抑制MGC-803细胞增殖和转移,与以前的研究^[5]结果一致。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs miR-NC group; ^{△△} $P < 0.01$ vs NC group

A: Circ RNA interactome and starbase database were used to predict the relationship among miR-508-3p, circ_0023642 and ERBB4; B: Dual-luciferase reporter gene was applied to measure the luciferase activity of MGC-803 cells; C: The expression level of miR-508-3p in MGC-803 cells was analyzed by qPCR; D and E: WB was used to determine the expression of ERBB4 in MGC-803 cells

图3 miR-508-3p靶向结合circ_0023642和ERBB4的3'-UTR

Fig. 3 miR-508-3p could targetedly bind 3'-UTR of circ_0023642 and ERBB4

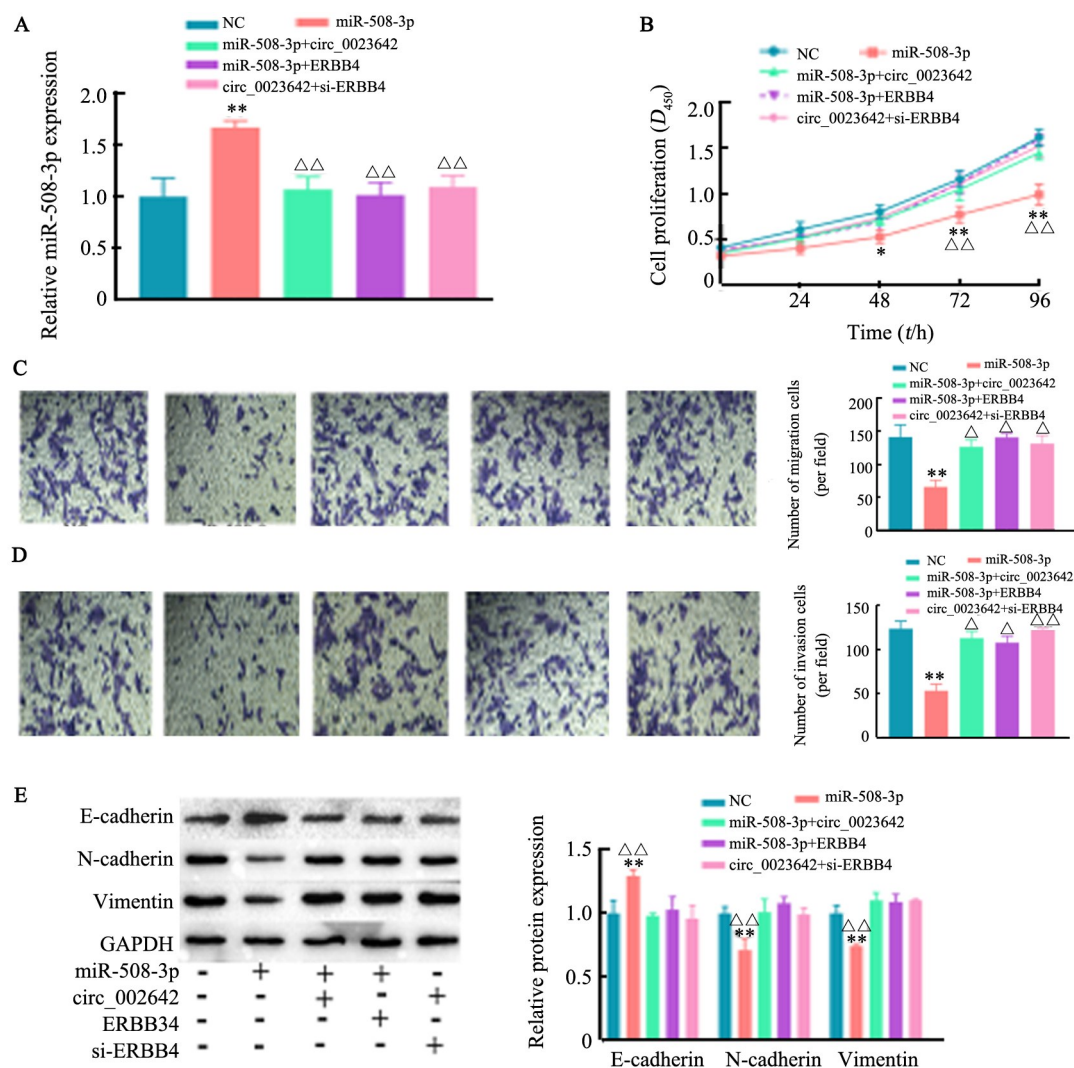
miR-508-3p作为抑癌基因在肿瘤中扮演重要角色,例如,miR-508-3p在三阴性乳腺癌组织和细胞中低表达,过表达miR-508-3p可抑制三阴性乳腺癌细胞EMT过程^[10];miR-508-3p通过沉默NFKB1和RELA抑制NF- κ B信号通路在胃癌中的致癌作用^[6]。同时文献^[11]报道,circRNAs基因序列中含有miRNAs的结合位点,这使得circRNAs可以通过与miRNAs相互作用调控肿瘤的发生和发展。例如,circ_SFMBT2海绵吸附miR-182-5p促进胃癌细胞增殖^[12];circP-DSS1通过靶向下调miR-186-5p促进胃癌的发展进程^[13]。本研究发现,circ_0023642可通过靶向下调miR-508-3p促进MGC-803细胞增殖、迁移、侵袭和EMT。

ERBB4是表皮生长因子受体(EGFR)家族成员之一,是一种大穿膜糖蛋白,具有酪氨酸激酶活性^[7]。

ERBB4一旦与表皮生长因子(EGF)结合,可激活细胞核内相关基因,促进细胞分裂和增殖^[14-15]。研究^[16-17]证实,ERBB4在胃癌和乳腺癌等多种肿瘤中高表达,且在肿瘤细胞存活、增殖和转移等生物过程中发挥重要作用。且研究^[18-20]证实,miRNAs可通过调控ERBB4影响肿瘤的发展,如miR-193a-3p作为抑癌基因靶向下调ERBB4的表达水平,抑制肺癌的发展。本研究发现,miR-508-3p可通过靶向下调ERBB4抑制MGC-803细胞增殖和转移。进一步实验证实,circ_0023642可通过与ERBB4竞争性结合miR-508-3p的作用位点,下调miR-508-3p对ERBB4的抑制作用,进而促进MGC-803细胞增殖、迁移、侵袭和EMT。

综上所述,circ_0023642可作为胃癌诊断的分子靶标,其作用机制为circ_0023642通过海绵吸附miR-

508-3p, 下调 miR-508-3p 对 ERBB4 的抑制作用, 进而促进胃癌细胞增殖和转移。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Control group; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ vs miR-508-3p mimics group

A: The expression level of miR-508-3p in MGC-803 cells was analyzed by qPCR; B: The proliferation of MGC-803 cells was detected by CCK-8 assay; C and D: The migration and invasion of MGC-803 cells was detected by Transwell assay ($\times 100$);

E: The expression of EMT related proteins was measured by WB

图4 circ_0023642 与 ERBB4 竞争性结合 miR-508-3p 促进 MGC-803 细胞的增殖和转移

Fig.4 circ_0023642 promoted the proliferation and metastasis of MGC-803 cells by competing ERBB4 to bind with miR-508-3p

[参考文献]

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA: Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI:10.3322/caac.21262.
- [2] LI P F, CHEN S C, CHEN H L, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer[J]. Clin Chimica Acta, 2015, 444: 132-136. DOI:10.1016/j.cca.2015.02.018.
- [3] SHEN F Q, LIU P J, XU Z Q, et al. CircRNA_001569 promotes cell proliferation through absorbing miR-145 in gastric cancer[J]. J Biochem, 2019, 165(1): 27-36. DOI:10.1093/jb/mvy079.
- [4] ZHOU L H, YANG Y C, ZHANG R Y, et al. CircRNA_0023642 promotes migration and invasion of gastric cancer cells by regulating EMT[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(8): 2297-2303. DOI:10.26355/eurrev_201804_14818.
- [5] ZHANG Y, LIU H, LI W D, et al. CircRNA_100269 is downregulated in gastric cancer and suppresses tumor cell growth by targeting miR-630[J/OL]. Aging (Albany NY), 2017, 9(6): 1585-1594[2019-05-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5509457/>. DOI:10.18632/aging.101254.
- [6] HUANG T T, KANG W, ZHANG B, et al. MiR-508-3p concordantly silences NFKB1 and RELA to inactivate canonical NF- κ B signaling in gastric carcinogenesis[J/OL]. Mol Cancer, 2016, 15: 9[2019-05-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4724081/>. DOI:10.1186/s12943-016-0493-7.
- [7] XU J, GONG L J, QIAN Z Y, et al. ERBB4 promotes the proliferation of gastric cancer cells via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2018, 39(6): 2892-2898. DOI:10.3892/or.2018.6343.
- [8] WEI J, WEI W, XU H F, et al. Circular RNA hsa_circRNA_102958

- may serve as a diagnostic marker for gastric cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2019: 1-7. DOI:10.3233/cbm-182029.
- [9] XIE Y, SHAO Y F, SUN W L, et al. Downregulated expression of hsa_circ_0074362 in gastric cancer and its potential diagnostic values [J]. *Biomark Med*, 2018, 12(1): 11-20. DOI:10.2217/bmm-2017-0114.
- [10] GUO S J, ZENG H X, HUANG P, et al. MiR-508-3p inhibits cell invasion and epithelial-mesenchymal transition by targeting ZEB1 in triple-negative breast cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(19): 6379-6385. DOI:10.26355/eurev_201810_16050.
- [11] SONG T F, XU A L, ZHANG Z F, et al. CircRNA hsa_circRNA_101996 increases cervical cancer proliferation and invasion through activating TPX2 expression by restraining miR-8075[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14296-14305. DOI:10.1002/jcp.28128.
- [12] SUN H D, XI P C, SUN Z Q, et al. Circ-SFMBT2 promotes the proliferation of gastric cancer cells through sponging miR-182-5p to enhance CREB1 expression[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 5725-5734[2019-05-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6248399/>. DOI:10.2147/CMAR.S172592.
- [13] OUYANG Y M, LI Y J, HUANG Y G, et al. CircRNA circPDSS1 promotes the gastric cancer progression by sponging miR-186-5p and modulating NEK2[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10458-10469. DOI:10.1002/jcp.27714.
- [14] SORDELLA R, BELL DW, HABER D A, et al. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways [J]. *Science (New York, NY)*. 2004, 305(5687): 1163-1167. DOI: 10.1126/science.1101637.
- [15] TAN W L, JAIN A, TAKANO A, et al. Novel therapeutic targets on the horizon for lung cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): 347-362. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30123-1.
- [16] SONG G Y, ZHANG H C, CHEN C L, et al. MiR-551b regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis of gastric cancer by inhibiting ERBB4 expression[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45725-45735[2019-05-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5542221/>. DOI:10.18632/oncotarget.17392.
- [17] SAHU A, PATRA P K, YADAV M K, et al. Identification and characterization of ErbB4 kinase inhibitors for effective breast cancer therapy[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2017, 37(5): 470-480. DOI:10.1080/10799893.2017.1342129.
- [18] SETTLEMAN J. A therapeutic opportunity in melanoma: ErbB4 makes a mark on skin[J]. *Cancer cell*, 2009, 16(4): 278-289. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.09.013.
- [19] MA X, LI L, TIAN T, et al. Study of lung cancer regulatory network that involves erbB4 and tumor marker gene[J]. *Saud J Biol Sci*, 2017, 24(3): 649-657. DOI: 10.1016/j.sjbs.2017.01.038.
- [20] LIANG H, LIU M, YAN X, et al. miR-193a-3p functions as a tumor suppressor in lung cancer by down-regulating ERBB4[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(2): 926-940. DOI: 10.1074/jbc.M114.621409.

[收稿日期] 2019-05-11

[修回日期] 2019-07-18

[本文编辑] 王映红