

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.003

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201210.1314.011.html\(2020-12-11\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201210.1314.011.html(2020-12-11))

MTA1 通过 HIF-1 α 上调 MTDH 基因表达促进肺癌细胞增殖与活力*

杨淑慧¹, 周琳², 李银珍¹, 廖罗飞¹, 谭彩云¹, 丁宇¹, 杜日昌¹

(汕头大学医学院附属粤北人民医院; 1. 病理科; 2. 胸外科, 广东韶关 512025)

[摘要] **目的** 探讨异黏蛋白(MTDH)和转移相关蛋白 1(MTA1)在肺癌中的表达相关性及其调控机制。**方法** 通过免疫组织化学、实时荧光定量 PCR、Western blot 检测 50 份肺癌标本肿瘤组织与癌旁组织中 MTDH、MTA1 的表达水平并分析二者的相关性。构建 MTA1 基因过表达及干扰载体, 转染 A549、SBC-5 细胞, 检测其对 MTDH 表达及细胞活力的影响。富集乙酰化蛋白后, 检测 MTA1 对 MTDH 乙酰化水平的影响, 进一步分析 MTA1 对 MTDH 的调控机制。**结果** 肺癌组织中 MTA1、MTDH 蛋白及 mRNA 表达水平均明显高于癌旁组织, 二者表达呈正相关($r^2=0.809\ 3, 0.774\ 1, 0.551\ 9$)。过表达 MTA1 上调 MTDH、增殖细胞核抗原(PCNA)蛋白的表达($P<0.05$), 增加肿瘤细胞的活力; 而抑制 MTA1 则下调 MTDH、PCNA 蛋白表达($P<0.05$), 抑制肿瘤细胞活力。MTA1 不通过调控乙酰化修饰上调 MTDH 的表达($P>0.05$)。过表达 MTA1 可同时上调 MTDH 和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达($P<0.05$), 给予 HIF-1 α 抑制剂 CAY10585 后, MTDH 的表达水平被抑制。**结论** MTA1 和 MTDH 在肺癌中高表达并呈正相关。MTA1 通过上调 HIF-1 α 间接促进 MTDH 表达。

[关键词] 肺肿瘤; 异黏蛋白; 转移相关蛋白 1; 乙酰化; 缺氧诱导因子-1 α **[中图分类号]** R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)09-1451-05

MTA1 promotes proliferation and viability in lung cancer cells via up-regulating MTDH gene expression by HIF-1 α *

YANG Shuhui¹, ZHOU Lin², LI Yinzheng¹, LIAO Luofei¹, TAN Caiyun¹, DING Yu¹, DU Richang¹

(1. Department of Pathology; 2. Department of Thoracic Surgery, Affiliated North Guangdong People's Hospital, Medical College of Shantou University, Shaoguan, Guangdong 512025, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression correlation and regulatory mechanism of mataderin (MTDH) and metastasis associated protein 1 (MTA1) in lung cancer. **Methods** The expression levels of MTDH and MTA1 in tumor tissues and paracancerous tissues of 50 lung cancer samples were detected by the immunohistochemistry, real-time fluorescence quantitative PCR and Western blot. Subsequently, the correlation between MTDH and MTA1 expression was analyzed. The overexpression and interference vectors of MTA1 gene were constructed and transfected into A549 and SBC-5 cells, their effects on MTDH expression and cell viability were detected. After enriching acetylated protein, the effect of MTA1 on the acetylated level of MTDH was detected, and the regulatory mechanism of MTA1 on MTDH was further analyzed. **Results** The relative expression levels of protein and mRNA of MTA1 and MTDH in lung cancer tissues were significantly higher than those in paracancerous tissues, and their expressions showed the positive correlation ($r^2=0.809\ 3, 0.774\ 1, 0.551\ 9$). The MTA1 overexpression up-regulated the MTDH and proliferating nuclear antigen (PCNA) expression ($P<0.05$) and increased the viability of tumor cells; while inhibiting MTA1 down-regulated the MTDH and PCNA expression ($P<0.05$) and inhibited the tumor cell viability. MTA1 did not up-regulate the MTDH expression by regulating the acetylation modification ($P>0.05$). The MTA1 overexpression could simultaneously up-regulate the expression levels of MTDH and hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) ($P<0.05$) and after giving HIF-1 α inhibitor CAY10585, the MTDH expression level was inhibited. **Conclusion** MTA1 and MTDH are highly expressed in lung cancer and show the positive correlation. MTA1 indirectly promotes the expression of MTDH by up-regulating HIF-1 α .

[Key words] lung neoplasms; mataderin; metastasis associated protein 1; acetylation; hypoxia-inducible factor 1 α

肿瘤转移相关蛋白 1(MTA1) 在肿瘤增殖、转移和侵袭等方面发挥重要的调控作用,被视为肿瘤发生、发展过程中的关键分子,其主要作用机制是通过募集组蛋白去乙酰化酶复合物于靶基因的启动子序列进行转录水平的调控^[1]。而最早发现于乳腺癌患者的异黏蛋白(MTDH),又名星形胶质细胞上调基因 1(AEG-1),也与肿瘤发生、侵袭、转移关系密切,并在乳腺癌、肝癌、前列腺癌等肿瘤中呈现高表达,MTDH 表达水平与肿瘤病理分级、分期、复发呈正相关^[2-4]。然而,MTA1 和 MTDH 在肺癌中表达水平及二者之间是否存在相关性,目前尚不明确,本研究围绕上述问题展开研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究所采用组织标本来源于 2018 年 1 月至 2019 年 12 月于本院胸外科确诊肺癌并行手术切除的 I~III 期癌组织石蜡包埋固定标本,选取 50 份肺癌标本肿瘤组织与癌旁组织(距瘤体边缘大于 3 cm),其中腺癌 32 例,鳞癌 16 例,小细胞肺癌 2 例。

1.2 方法

1.2.1 细胞株及主要试剂

(1)细胞株:肺腺癌细胞系 A549 购自中科院上海细胞库,小细胞肺癌细胞系 SBC-5 购自 ATCC 细胞库。MTA1 干扰序列(siRNA)、MTA1 过表达质粒由上海吉玛基因公司设计合成。(2)主要试剂:RNA 组织保存液、组织蛋白抽提试剂盒、二喹啉甲酸(BCA)法蛋白浓度测定试剂盒、脂质体 3000、蛋白质免疫沉淀法试剂盒均购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司;RNAiso 试剂、PrimeScript RT Master Mix, TB Green Premix Ex Taq II 购自日本 TaKaRa 公司;抗-MTDH 抗体购自英国 Abcam 公司;抗-MAT1、抗-缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、抗-增殖细胞核抗原(PCNA)、抗- β -actin 抗体购自上海帛龙生物科技公司;二抗及二氨基联苯胺(DAB)染色液购自罗氏诊断产品(上海)有限公司;胎牛血清购自美国 Gibco 公司;CCK-8 试剂购自碧云天生物技术公司;抑制剂 CAY10585 购自英国 Abcam 公司。

1.2.2 免疫组织化学(IHC)检测

利用切片机制成厚度约 4 μ m 的石蜡切片备用。将石蜡切片进行二甲苯脱蜡、梯度乙醇复水处理,采用柠檬酸盐缓冲液微波加热法进行抗原修复。3%过氧化氢灭活处理后经羊血清封闭 4 h 后,抗体(MTA1 抗体、MTDH 抗体)稀释后 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。漂洗后二抗孵育 2 h,行 DAB 染色,并复染细胞核,显微镜下拍照。IHC 染色评分根据染色程度给予 0~5 分,每张切片由 3 名人员独立评分,取平均分进行统计学分析。

1.2.3 RNA 提取及实时荧光定量 PCR 检测

所取组织标本置于 RNA 组织保存液中,避免 RNA 降解。转移至实验室后采用化学试剂法提取总

RNA,并采用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA,具体操作参见说明书进行。采用荧光嵌合 PCR 法检测目的基因的相对表达水平。

1.2.4 蛋白质提取与蛋白 Western blot 实验

组织蛋白抽提试剂加入 1% 的蛋白酶和磷酸酶抑制剂,4 $^{\circ}$ C 下匀浆并离心保留上清液。BCA 法测定蛋白浓度,并稀释蛋白浓度至 2 μ g/ μ L。蛋白煮沸进行变性处理,然后进行蛋白电泳、转膜、封闭、抗体孵育、漂洗后行化学发光显色。

1.2.5 细胞培养与转染

A549、SBC-5 用含 10% 胎牛血清的 DMEM-F12 培养基进行培养。当细胞密度达到 80%~90% 时进行细胞转染,siRNA 和过表达质粒转染条件按照脂质体 3000 说明书进行处理,转染 48 h 后收集细胞进行后续实验。

1.2.6 细胞活力测定

收集转染 48 h 后的各组细胞,接种至 96 孔板,调整细胞浓度约每孔 5×10^3 个细胞,每组设 4 个复孔,将培养板置于 37 $^{\circ}$ C,5% CO₂ 的培养箱培养 24 h,每孔中加入 10 μ L 的 CCK-8 试剂后孵育 2 h,用酶标仪记录 450 nm 波长处吸光度。

1.2.7 乙酰化蛋白的富集

采用抗乙酰化蛋白的抗体富集样本中所有乙酰化的蛋白,然后采用 MTDH 抗体进行检测,得到乙酰化的 MTDH 水平。乙酰化蛋白的免疫沉淀采用磁珠法进行,具体操作参考说明书。

1.3 统计学处理

实验数据采用 Graphpad Prism8.0 统计软件进行分析,相关性分析采用线性回归分析,两组间差异比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析加每组间差异分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组标本组织中 MTA1、MTDH 表达水平比较

IHC 染色结果显示,MTA1、MTDH 在癌旁组织表达水平较低,而在癌组织中高表达,且二者表达水平存在正相关($r^2 = 0.8093$),见图 1。实时荧光定量 PCR 检测结果显示,癌组织中 MTA1、MTDH 的 mRNA 表达水平明显增高($P < 0.001$),且二者的 mRNA 表达水平存在正相关($r^2 = 0.7741$),见图 2。Western blot 实验显示,MTA1、MTDH 在癌组织中高表达,且二者的表达水平正相关($r^2 = 0.5519$),见图 3。

2.2 肺癌细胞系中 MTA1 对 MTDH 表达水平的影响

Western blot 实验结果显示,在 A549 和 SBC-5 中,转染 MTA1 干扰序列抑制 MTA1 表达的同时也引起 MTDH、PCNA 蛋白表达下降,见图 4。CCK-8 实验结果显示,转染 MTA1 干扰序列后的 A549 细胞活力下降。相反,转染过表达 MTA1 质粒的 A549 和 SBC-5 细胞,MTA1 表达上调的同时,MTDH 和 PC-

NA 的表达均呈现上调,见图 5。CCK-8 实验结果显示,抑制 MTA1 表达后 A549 细胞活力受抑制,过表

达 MTA1 时 A549 细胞活力增强,见图 6。

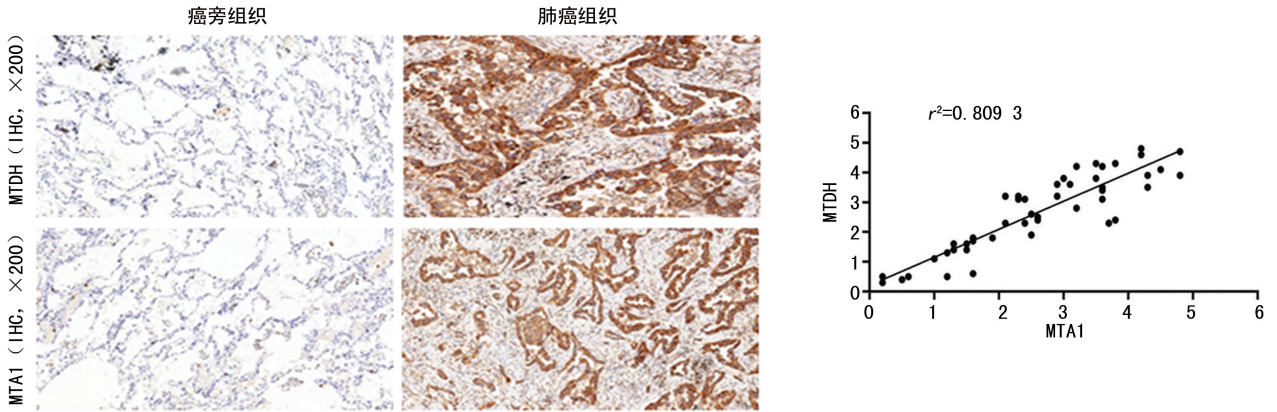
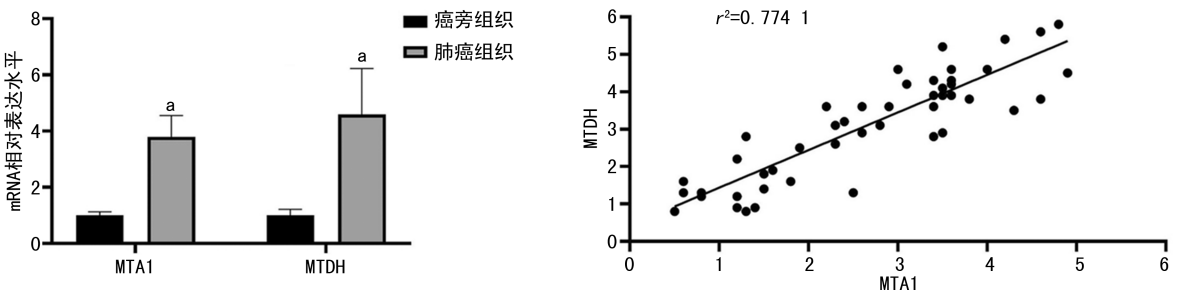
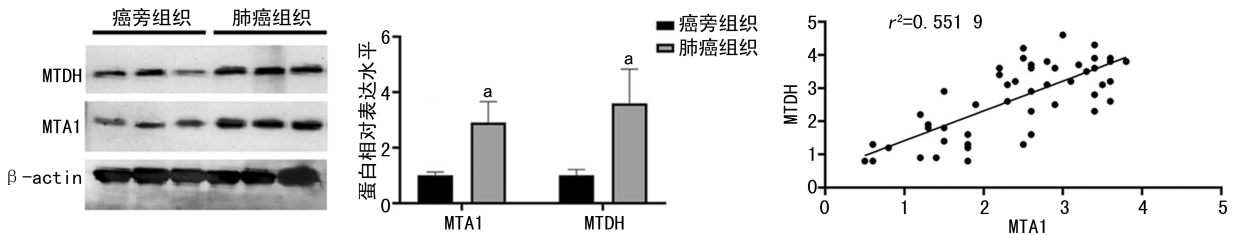


图 1 两组标本组织中 MTA1、MTDH 的表达水平及肺癌组织中 MTA1、MTDH 表达水平相关性分析



^a: $P < 0.001$, 与癌旁组织比较。

图 2 两组标本组织中 MTA1、MTDH mRNA 表达水平及肺癌组织中二者表达水平相关性分析



^a: $P < 0.05$, 与癌旁组织比较。

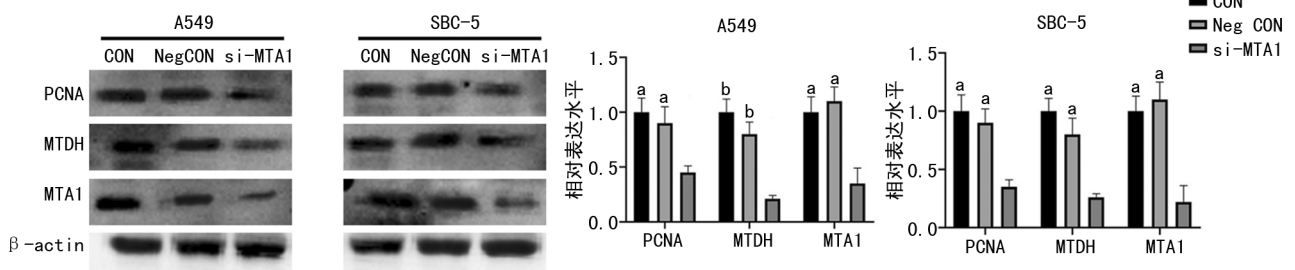
图 3 Western blot 检测肺癌组织中 MTA1 和 MTDH 的表达水平及肺癌组织中二者表达水平的相关性

2.3 MTA1 通过非直接乙酰化修饰途径上调 MTDH 的表达

在 A549 细胞系中过表达 MTA1 后 MTDH 表达上调,但 Western blot 实验分析显示,过表达 MTA1 并未影响 MTDH 的乙酰化水平,见图 7。

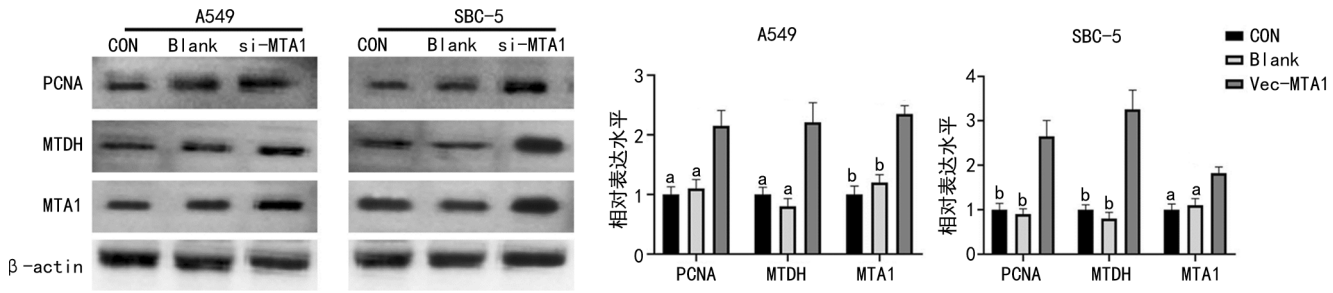
2.4 MTA1 通过 HIF-1 α 上调 MTDH 的表达

Western blot 实验结果显示,过表达 MTA1 引起 A549 细胞的 HIF-1 α 表达上调,而抑制 MTA1 引起 A549 细胞的 HIF-1 α 表达下调。给予 HIF-1 α 通路抑制剂 CAY10585 (5 $\mu\text{mol/L}$),结果显示 CAY10585 可以减弱 MTA1 对 MTDH 表达的促进作用,见图 8。



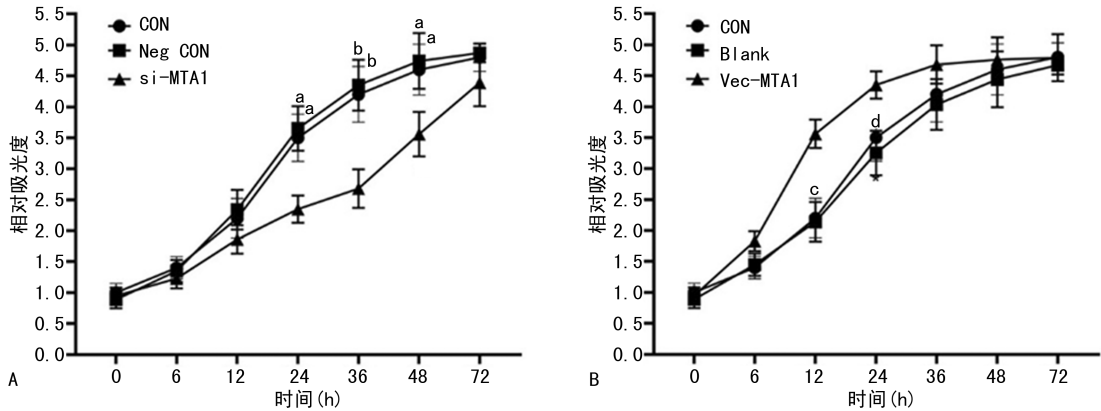
^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与 si-MTA1 比较。

图 4 转染 si-MTA1 后肺癌细胞系 A549、SBC-5 中 MTA1 及 PCNA、MTDH 蛋白表达水平



^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与 Vec-MTA1 比较。

图 5 肺癌细胞系 A549、SBC-5 转染 Vec-MTA1 后 MTA1、MTDH 和 PCNA 蛋白表达水平



^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与 si-MTA1 比较, ^c: $P < 0.01$, ^d: $P < 0.05$, 与 Vec-MTA1 比较。

图 6 CCK-8 方法检测干预 A549 细胞中 MTA1 基因表达对细胞活力的影响

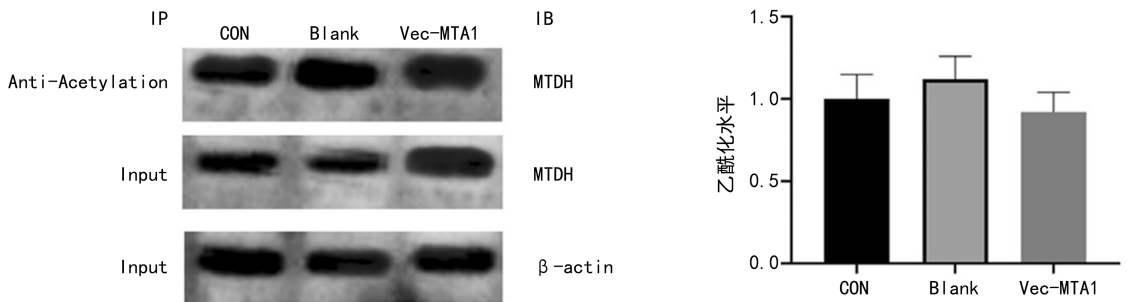
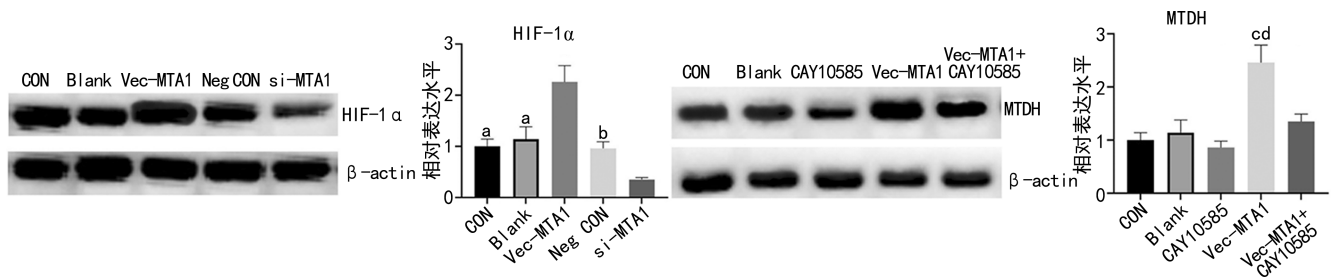


图 7 A549 细胞中 MTA1 对 MTDH 乙酰化水平的影响



^a: $P < 0.05$, 与 Vec-MTA1 比较; ^b: $P < 0.05$, 与 si-MTA1 比较; ^c: $P < 0.01$, 与 CAY10585 比较; ^d: $P < 0.05$, 与 Vec-MTA1+CAY10585 比较。

图 8 CAY10585 及 MTA1 对 MTDH 表达的影响

3 讨论

MTA1、MTDH 作为“促癌蛋白”在多种恶性肿瘤,如肺癌、结肠癌、乳腺癌、胶质瘤和头颈鳞状细胞癌中被充分证明。肿瘤中 MTA1、MTDH 表达水平的异常可能介导了肿瘤的增殖、进展和对放化疗的敏感性^[5-7]。

本研究收集了 50 份手术切除的肺癌组织标本,经 IHC 染色、实时荧光定量 PCR 和 Western blot 实

验证了肺癌组织中 MTA1、MTDH 表达上调,且二者的表达呈正相关。细胞学实验证实 MTA1 正向调控 MTDH 在肺癌细胞系中的表达,然而这种调控作用并非通过直接乙酰化调节实现的,而是可能通过增强 HIF-1 α 的表达,间接上调了 MTDH 的表达。本研究证实了 MTA1、MTDH 在肺癌中的调控关系,发现 MTA1 通过 HIF-1 α -MTDH 通路促进肺癌细胞增殖的作用,可为后续肺癌的靶点特异性治疗打下基础。

基因表达调控是通过募集大分子调控复合物到特定的基因位点修饰 DNA 和组蛋白的表观调控位点,进而影响染色质结构实现。MTA1 是核小体重构和去乙酰酶复合物(NuRD)的一个重要组成部分^[8]。MTA1 包括 4 个特征性的结构域、一系列相互作用的模体和部分无序的区域。ELM2-SANT 域是 MTA1 的最具特征性的区域之一,招募组蛋白去乙酰酶 1 (HDAC1)并磷酸肌醇存在的情况下激活该酶^[9]。MTA 蛋白调节一系列癌症促进过程,包括侵袭、上皮间质转化、DNA 损伤反应、血管生成、转移和耐药^[6]。从机制上讲,MTA 蛋白在癌细胞中的这些不同作用主要是通过调控靶基因表达和(或)调控 MTA 相互作用蛋白的活性而实现。如 MTA1 的上调通过刺激转化生长因子 β (TGF- β)、ErbB2 和转录激活因子 3 (STAT3)信号通路,或者作为核内原癌基因(c-Myc)介导转化的下游效应因子及拮抗肿瘤抑制因子 p53 等途径促进肿瘤发生过程^[10-11]。本研究结果发现,MTA1 在肺癌中高表达,也提示 MTA1 可能是肺癌发生的关键调控分子,并且体外实验也证实抑制 MTA1 可明显抑制肺癌细胞的增殖和活力。

MTDH 是肿瘤研究中的热点分子,因为其在多种肿瘤中高表达而在正常组织中表达量很低,提示 MTDH 参与肿瘤的发生并且具有成为肿瘤生物标志物的潜能^[12]。另外,有研究对比分析了不同临床分期的肿瘤中 MTDH 的表达水平,结果提示 MTDH 的高表达与增殖、转移和预后不良密切相关^[13]。功能分析研究发现,MTDH 的表达受多种信号通路调控,其中较为关键的是磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-蛋白激酶 β (Akt)和糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)通过 ras 信号通路激活经典的原癌基因 c-Myc,随后导致 MTDH 的高表达^[14]。另有研究发现,MTDH 的高表达还与肿瘤的化疗药物耐药有关,人为抑制 MTDH 的表达能增强肿瘤细胞对顺铂、培美曲塞等化疗药物的敏感性^[15-16]。

MTA1 与 MTDH 相关性的研究多集中于下游共有的多个靶基因调控,二者具有相同的下游信号通路,到目前为止,MTA1 直接调控 MTDH 基因表达的证据尚无报道。本研究分别通过抑制和过表达肺癌细胞系 A549 和 SBC-5 中 MTA1 的表达,检测 MTDH、PCNA 表达水平,结果显示 MTA1 对 MTDH、PCNA 的表达具有正向调控作用。本研究进一步验证这种调控作用是否通过直接乙酰化修饰实现,实验结果显示,MTA1 对 MTDH 的乙酰化水平没有影响。有研究发现,MTA1 可通过 HDAC1 去乙酰化 HIF-1 α ,从而增强 HIF-1 α 的稳定性和活性^[17]。本研究在 A549 细胞内调控 MTA1 的表达后,发现 HIF-1 α 也出现相应的变化,提示在 A549 肺癌细胞系中 MTA1 也能调控 HIF-1 α 的表达。有研究证实,MTDH 的表达受 HIF-1 α 的调控,MTDH 介导了 HIF-1 α 引起的肿瘤对缺氧的适应性改变^[18]。因此,本研究在 A549

细胞系中进行验证,结果发现阻断 HIF-1 α ,消除了 MTA1 对 MTDH 的上调作用,提示 MTA1 可能通过 HIF-1 α 间接调控 MTDH 的表达,解释了在不同肺癌标本中 MTA1 和 MTDH 的表达增加且存在正相关性。

综上所述,MTA1 和 MTDH 在肺癌组织表达上调且存在正相关,而内在的调控通路可能是通过 HIF-1 α 介导的。MTA1-HIF-1 α -MTDH 通路可能在肺癌的发生中起关键的调控作用,可能成为未来肿瘤治疗的靶点。

参考文献

- [1] ISHIKAWA M, OSAKI M, YAMAGISHI M, et al. Correlation of two distinct metastasis-associated proteins, MTA1 and S100A4, in angiogenesis for promoting tumor growth[J]. *Oncogene*, 2019, 38(24):4715-4728.
- [2] WAN L, LU X, YUAN S, et al. MTDH-SND1 interaction is crucial for expansion and activity of tumor-initiating cells in diverse oncogene- and carcinogen-induced mammary tumors[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(1):92-105.
- [3] WANG Q, TAN L, LIU J, et al. MicroRNA-98/PTEN/AKT pathway inhibits cell proliferation and malignant progression of hypopharyngeal carcinoma by MTDH[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(2):863-874.
- [4] LUO Z, HU X, XIONG H, et al. A polysaccharide from Huaier induced apoptosis in MCF-7 breast cancer cells via down-regulation of MTDH protein[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 151:1027-1033.
- [5] EMDAD L, DAS S K, HU B, et al. AEG-1/MTDH/LYRIC: A promiscuous protein partner critical in cancer, obesity, and CNS diseases[J]. *Adv Cancer Res*, 2016, 131:97-132.
- [6] LEE M H, KOH D, NA H, et al. MTA1 is a novel regulator of autophagy that induces tamoxifen resistance in breast cancer cells[J]. *Autophagy*, 2018, 14(5):812-824.
- [7] ZHU G, PENG F, GONG W, et al. Hypoxia promotes migration/invasion and glycolysis in head and neck squamous cell carcinoma via an HIF-1 α -MTDH loop[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5):2893-2900.
- [8] LINK S, SPITZER R M M, SANA M, et al. PWWP2A binds distinct chromatin moieties and interacts with an MTA1-specific core NuRD complex[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):4300. (下转第 1460 页)

- 急性淋巴细胞白血病细胞增殖[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(2): 295-297.
- [7] YANG X Y, SHENG Y. miR-101 represses T-Cell acute lymphoblastic leukemia by targeting CXCR7/STAT3 axis[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(9): 997-1006.
- [8] TU Z, XIONG J, XIAO R, et al. Loss of miR-146b-5p promotes T cell acute lymphoblastic leukemia migration and invasion via the IL-17A pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5936-5948.
- [9] HE Z, LIAO Z, CHEN S, et al. Downregulated miR-17, miR-29c, miR-92a and miR-214 May be related to BCL11B overexpression in T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(5): e259-265.
- [10] WANG Q, TENG Y, WANG R, et al. The long non-coding RNA SNHG14 inhibits cell proliferation and invasion and promotes apoptosis by sponging miR-92a-3p in glioma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(15): 12112-12124.
- [11] AHMADI S, SHARIFI M, SALEHI R. Locked nucleic acid inhibits miR-92a-3p in human colorectal cancer, induces apoptosis and inhibits cell proliferation[J]. *Cancer Gene Ther*, 2016, 23(7): 199-205.
- [12] 张丽华, 欧阳丹, 徐立凤, 等. miR-92a-3p 对 3T3-L1 前体脂肪细胞增殖与分化的影响[J]. *中国兽医科学*, 2016, 46(11): 1450-1455.
- [13] 唐凯玲, 龙鼎新. Notch 信号通路在相关疾病中的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2016, 44(2): 219-223.
- [14] ZHANG Y, GUNDELACH J, LINDQUIST L D, et al. Chemotherapy-induced cellular senescence suppresses progression of Notch-driven T-ALL[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): 1-12.
- [15] 卫晓华, 康建民, 李参, 等. DLK1 调控 Notch 信号通路对急性 T 淋巴细胞白血病细胞的影响[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2013, 22(10): 586-588.
- [16] 杨琦, 康建民, 陈秀花, 等. Notch1 基因表达对急性 T 淋巴细胞白血病 SupT1 细胞增殖、凋亡的影响及其机制[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2015, 24(11): 645-649.

(收稿日期: 2020-06-18 修回日期: 2020-12-15)

(上接第 1455 页)

- [9] KUMAR A, DHAR S, CAMPANELLI G, et al. MTA1 drives malignant progression and bone metastasis in prostate cancer[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(9): 1596-1607.
- [10] DENG L, TANG J, YANG H, et al. MTA1 modulated by miR-30e contributes to epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma through an ErbB2-dependent pathway[J]. *Oncogene*, 2017, 36(28): 3976-3985.
- [11] LI L, LIU J, XUE H, et al. A TGF- β -MTA1-SOX4-EZH2 signaling axis drives epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. *Oncogene*, 2020, 39(10): 2125-2139.
- [12] BI J, AREECHEEWAKUL S, LI Y, et al. MTDH/AEG-1 downregulation using pristimerin-loaded nanoparticles inhibits Fanconi anemia proteins and increases sensitivity to platinum-based chemotherapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(2): 349-358.
- [13] LI Q, WANG M, WANG N, et al. Downregulation of microRNA-216b contributes to glioma cell growth and migration by promoting AEG-1-mediated signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 420-426.
- [14] LEE S G, SU Z Z, EMDAD L, et al. Astrocyte elevated gene-1 activates cell survival pathways through PI3K-Akt signaling[J]. *Oncogene*, 2008, 27(8): 1114-1121.
- [15] LONG J, MENGGEN Q, WUREN Q, et al. Long noncoding RNA taurine-upregulated gene1 (TUG1) promotes tumor growth and metastasis through TUG1/Mir-129-5p/astrocyte-elevated gene-1 (AEG-1) axis in malignant melanoma[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1547-1559.
- [16] CHEN C Y, CHEN Y Y, CHEN J, et al. Astrocyte-elevated gene-1 confers resistance to pemetrexed in non-small cell lung cancer by upregulating thymidylate synthase expression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 61901-61916.
- [17] WANG T, LI W, HUANG H, et al. Metastasis-associated 1 (MTA1) gene expression promotes angiogenesis in mouse xenografts from human non-small cell lung cancer (NSCLC) cells[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 484-491.
- [18] ZHAO T, ZHAO C, ZHOU Y, et al. HIF-1 α binding to AEG-1 promoter induced upregulated AEG-1 expression associated with metastasis in ovarian cancer[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(5): 1072-1081.

(收稿日期: 2020-08-20 修回日期: 2020-12-06)