

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.17.012

Sprouty-2 对胃癌细胞上皮间质转化及侵袭转移的影响 *

温伟伟 李洪波 姜英健 秦凯强 梁忆波 马 雷 郑红梅 张佃良[△]

(青岛大学 青岛市市立医院结直肠中心 山东 青岛 266011)

摘要 目的:研究 Sprouty2(SPRY2)基因在胃癌肿瘤细胞上皮间质转化(EMT)和侵袭转移的影响。**方法:**体外培养人胃癌细胞(BGC-823),采用慢病毒介导的 shRNA 沉默 SPRY2 基因,并用实时定量 PCR 与 Western blot 检测其 SPRY2、E-钙黏蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(vimentin)的表达,采用细胞划痕实验、Transwell 实验检测 SPRY2 基因沉默后的胃癌细胞侵袭转移能力变化。**结果:**在慢病毒介导 shRNA 沉默 SPRY2 基因的人胃癌 BGC-823 细胞中,SPRY2 的 mRNA 和蛋白表达明显降低($P<0.05$),SPRY2 沉默后人胃癌细胞 E-cadherin 的蛋白表达增多($P<0.05$),vimentin 的蛋白表达减少($P<0.05$)。此外,SPRY2 沉默后,胃癌细胞迁移能力和侵袭能力明显减弱(P 值均 $P<0.05$)。**结论:**Sprouty-2 基因通过调节 E-cadherin 与 vimentin 的表达参与胃癌细胞的上皮-间质转化,进而促进胃癌细胞的迁移与侵袭。

关键词:胃癌;Sprouty-2;上皮-间质转化;侵袭;转移

中图分类号:R-33;R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)17-3250-05

Effect of Sprouty-2 on the Epithelial-mesenchymal Transition, Migration and Invasion of Human Gastric Cancer*

WEN Wei-wei, LI Hong-bo, JIANG Ying-jian, QIN Kai-qiang, LIANG Yi-bo, MA Lei, ZHENG Hong-mei, ZHANG Dian-liang[△]

(Center of Colon and Rectum, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of suppressed Sprouty2 (SPRY2) on the epithelial-mesenchymal transition (EMT), migration and invasion of human gastric cancer. **Methods:** Human gastric cancer line (BGC-823) was transfected with shRNA-SPRY2 mediated by recombinant lentivirus to establish a cell line (shRNA-SPRY2-BGC-823) which was stably suppressed to express SPRY2. The expression level of SPRY2, EMT-related marker proteins (E-cadherin and vimentin) were examined using real-time PCR and Western blot in human BGC-823 cells. In addition, migration and invasion assays were performed to assess the effect of SPRY2 on the BGC-823 cells using Matrigel-coated plate, transwell membrane chamber, and wound healing models, respectively. **Results:** The human gastric cancer line (shRNA-SPRY2-BGC-823) was successfully constructed by lentivirus stable transfection to suppress the expression levels of SPRY2. The expression of SPRY2 was significantly decreased after knockdown of SPRY2 in BGC-823 cells compared with control-shRNA and non-transfection. The results from real-time PCR and Western blot indicated that the mRNA and protein expression of the epithelial cell marker E-cadherin was significantly increased, and the mesenchymal cell markers vimentin was significantly decreased after knockdown of SPRY2 in BGC-823 cells. Moreover, after SPRY2 knockdown, abilities of migration and invasion were significantly attenuated in shRNA-SPRY2-BGC-823 cells. **Conclusions:** SPRY2 knockdown significantly promote the EMT by regulating the expressions of E-cadherin and vimentin, which further enhanced the migration and invasion of human gastric cancer in vitro.

Key words: Stomach Neoplasms; Sprouty-2; Epithelial-mesenchymal transition; Invasion; Migration

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)17-3250-05

前言

胃癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,目前其在中国的发病率与死亡率均占第二位,是仅次于肺癌的恶性肿瘤,且呈现农村高于城市的概况^[1]。因胃癌复杂的进展机制,缺乏早期发现以及有效的治疗手段,其5年生存率在20%~30%^[2]。胃癌的转移

的精确机制尚不明确,上皮-间质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)机制在胃癌的转移发挥重要作用^[3]。在肿瘤发展中,基底膜的丢失以及上皮信号的消失和减弱预示着恶性进展影响肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[4]。Sprouty(SPRY)是细胞内酪氨酸激酶受体信号通路的调节者,影响细胞的生长、分化以及肿瘤的发生,SPRY2 是其四个家族成员(SPRY1-4)之一^[5],在

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81270448,81470890)

作者简介:温伟伟(1990-),硕士研究生,主要研究方向:胃肠肿瘤,E-mail: wenwewe@hotmail.com

[△] 通讯作者:张佃良(1965-),博士研究生导师,主任医师,国家二级教授,主要研究方向:胃肠道肿瘤与肠粘膜屏障临床和基础研究,

电话:0532-82852057, E-mail: phdzdl@yahoo.com

(收稿日期:2017-01-08 接受日期:2017-02-02)

机体各器官广泛表达,其它3种类型的表达有组织特异性^[9]。

有研究表明SPRY2蛋白表达与乳腺癌、前列腺癌、淋巴细胞性白血病、卵巢癌以及结直肠癌有关^[7-10],SPRY2高表达与肿瘤患者较差的预后存在相关性^[11,12],是结直肠肿瘤患者较差预后的指标之一^[13]。近期研究表明SPRY2调节结直肠癌细胞EMT^[12],同时也参与胃癌的进展与预后^[14],但是其对胃癌细胞中上皮间质转换及其侵袭转移能力的影响尚未有报道。本研究以肿瘤微环境以及EMT为出发点,旨在揭示SPRY2在胃癌细胞EMT中的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 细胞系与细胞培养

人类胃癌细胞(BGC-823)购自上海Cell Bank,培养在DEEM培养基(DMEM, Life Technologies)或者RPMI-1640,加入10%胎牛血清,维持在37℃、体积分数为5% CO₂的无菌培养箱环境进行培养,常规传代,取对数生长且状态良好的细胞好进行实验。实验室常规采用试剂盒(Lonza,美国)检测实验室支原体污染。

1.2 采用慢病毒介导的siRNA抑制SPRY2表达以及分组

慢病毒转染前1天,接种BGC-823细胞(0.5×10^5 个/孔)至24孔板中,使孔板细胞在慢病毒转染前达到 1×10^5 个/孔。胃癌细胞BGC823采用构建载有shRNAs(Sprouty2沉默,TRCN 0000007522, Sigma; shRNA对照, Sigma)的慢病毒转染,按照Sigma公司提供的慢病毒使用说明进行操作。BGC823和SGC-7901转染非靶向的shRNA作为实验对照组,根据荧光表达情况,确定转染是否成功,并进行筛选。构建shRNA-SPRY2-BGC-823组、control-shRNA组和non-transfection组进行实验。

1.3 实时定量聚合酶链式反应(RT-PCR)检测

实时定量PCR分析Spry2表达,以各组等量为 2×10^6 个细胞,细胞总RNA使用TRIzol试剂提取,按照使用说明使用逆转录试剂盒(Superscript II Reverse Transcriptase kit),以cDNA为模板进行扩增。引物序列为:Spry2:F:5'-ATAATCCGAGTGCAGCCTAAATC-3',R:5'-CGCAGTCCTCACACCTGTAG-3';E-cadherin:F:5'-GTCAGTACACCAACGATAATCCT-3',R:5'-GTCAGTACACCAACGATAATCCT-3';Vimentin:F:5'-TGGCACGTCTTGACCTTGAA-3',R:5'-GGTCATCGTGATGCTGAGAA-3';GAPDH:F:5'-TGTGTCCGTCGTGGATCTGA-3',R:5'-CCTGCTTACCACCTTCTTGA-3'。以 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 值表示以上目的基因的相对表达量。

1.4 Western Blot检测SPRY2、E-cadherin与vimentin的表达

用RIPA裂解液(Thermo Scientific, Rockford, IL, 美国)提取各组蛋白,并采用BCA试剂盒(Thermo Scientific, Rockford, IL, 美国)进行测量各组蛋白。取50 μg总蛋白上样,用SDS-PAGE进行电泳分离,90 min,电泳结束后将分离条带转至硝酸纤维素膜上,用含5%脱脂奶粉的TBST溶液(137 mmol/L NaCl, 2.7 mmol/L KCl, 25 mmol/L Tris, 0.1% Tween-20, pH 7.4)进行冲洗。室温下封闭1 h,加入一抗(兔抗人E-cadherin, 1:1 000, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, 加利福尼亚州, 美国; vimentin, 1:500, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, 加

利福尼亚州, 美国; 兔抗人SPRY2, Sigma-Aldrich; β-actin, 1:1000, Sigma-Aldrich),置于4℃封闭过夜,使用TBST溶液冲洗,加入山羊抗兔IgG,室温封闭1 h,使用TBST溶液冲洗,使用Image J软件进行蛋白条带的灰度值分析。

1.5 细胞划痕实验检测胃癌细胞横向迁移能力

取构建慢病毒转染并稳定沉默Spry2的BGC-823细胞组与对照组,处于对数生长状态良好的细胞,用记号笔在6孔板底面均匀划线,将6孔板按照 5×10^6 个细胞/孔接种各组细胞,加入完全培养液,置于37℃、体积分数为5%的CO₂培养箱中培养48 h。将各组细胞用PBS液体清洗,使用10 μL的试剂枪头进行划痕,加入无血清培养液,再置于37℃、体积分数为5%的CO₂培养箱中培养48 h后拍照,以划痕面积评估各组细胞的横向迁移能力。

1.6 Transwell体外侵袭实验

Transwell小室分为上下两层,24孔板,孔径8 μm的膜(Corning),每个悬挂小室以matrigel生物胶(BD, 美国)覆盖。将各组细胞无血清培养24 h后,上室内接种细胞密度为 5×10^5 /mL, 200 μL,并加入不含血清的RPMI-1640培养液,下室内加入含20%胎牛血清的RPMI-1640培养液,以观察细胞因上下室内血清差异,细胞经聚碳酸酯膜进入下室内,置于37℃、体积分数为5%的CO₂培养箱中培养48 h。将上层细胞轻轻擦去,侵袭细胞用甲醛固定并以结晶紫染色,使用显微镜观察计数。

1.7 统计学分析

所有的基础实验均独立重复3次,实验结果定量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$),统计软件SPSS 18.0版本,多组之间比较使用单因素方差分析,多组之间的两两比较使用LSD-t检验,以P<0.05差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 沉默SPRY2对EMT相关基因E-cadherin和vimentin mRNA表达的影响

使用RT-PCR进行检测shRNA-SPRY2组、control-shRNA和non-transfection组的SPRY2、E-cadherin和vimentin表达,见图1。sh-BGC823经慢病毒shRNA沉默后,SPRY2表达水平较对照组减低(P值均<0.05)。E-cadherin表达在转染sh-BGC-823表达较control-shRNA和non-transfection高(P<0.05, P<0.05),与之相反的是vimentin表达水平降低(P值均<0.05)。

2.2 沉默SPRY2对EMT标志蛋白E-cadherin与vimentin蛋白表达的影响

SPRY2基因沉默的BGC-823细胞中SPRY2表达较转染对照shRNA的BGC-823细胞显著降低(P<0.05),其E-cadherin蛋白表达亦显著升高(P<0.05),但vimentin的蛋白水平明显降低(P<0.05),见图2。

2.3 沉默SPRY2对胃癌细胞侵袭与迁移能力的影响

Transwell结果显示:相比于未转染BGC-823细胞和转染对照shRNA的BGC-823细胞,SPRY2沉默的BGC-823细胞穿过的细胞数均明显降低(P<0.05)(图3)。细胞划痕愈合实验显示:shRNA-SPRY2组、control-shRNA组和non-transfection组划痕愈合能力随时间变化(图4),通过比较细胞划痕愈合,

shRNA-SPRY2 组划痕愈合能力较 control-shRNA 组和 non-transfection 组弱($P<0.05$, $P<0.05$)。

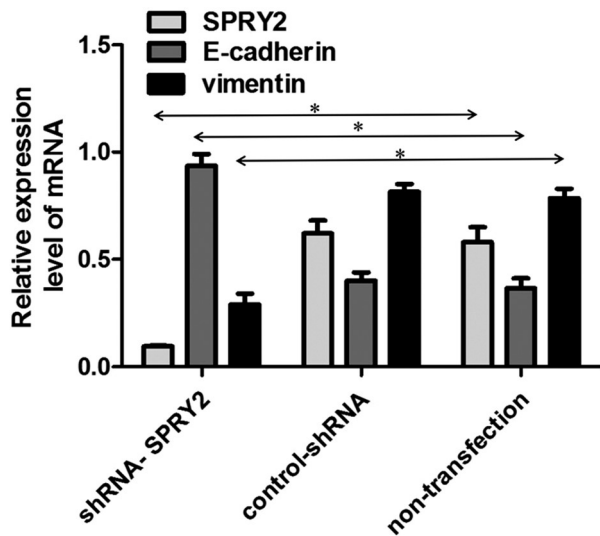


图1 BGC823 细胞使用载有 shRNA-SPRY2 的慢病毒转染,转染阴性对照(control-shRNA)以及未转染的胃癌细胞(non-transfection),通过 RT-PCR 检测 SPRY2、E-cadherin 和 vimentin 在三组细胞中的 mRNA 的表达水平,每个实验均独立重复 3 次。* $P<0.05$ 。

Fig.1 BGC823 cells were transfected with lentivirus carrying shRNA-SPRY2. In shRNA-SPRY2 transfection, negative control (control-shRNA) and non-transfected (non-transfection), mRNA of SPRY2, E-cadherin, vimentin were detected by RT-PCR. Each experiment was repeated 3 times independently. * $P<0.05$.

3 讨论

尽管近十年来全球胃癌的发病率和致死率已有下降,但胃癌因缺乏早期诊断以及卓有成效的治疗方式,导致其预后差,转移常见^[15]。越来越多的证据表明 EMT 在肿瘤耐药以及转移中发挥了重要作用^[1],参与肿瘤的侵袭、转移以及凋亡的调控^[16,17]。EMT 不仅在在肿瘤侵袭转移中起到起始作用,而且是肿瘤细胞侵袭转移能力的一个重要标志^[18]。EMT 的状态(vimentin/E-cadherin 比率)及表型变化可作为胃癌患者预后的独立影响因素^[19]。因此,研究胃癌的 EMT 的调节可能有助于改善胃癌患者的预后。SPRY2 是由 Hacohen 等人最先描述于果蝇中,作为成纤维细胞生长因子以及表皮生长因子信号通路的抑制因素^[20]。已有的研究表明 SPRY2 在乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肝癌以及多发性骨髓瘤细胞中影响肿瘤的进展^[7,8]。在消化道肿瘤中,SPRY2 可以抑制结肠癌细胞上皮表型的表达,与结肠癌患者较差的预后存在相关性^[21]。有研究报道 SPRY2 在结肠肿瘤中通过微小 RNA 介导对其 EMT 的调节作用^[22]。本研究探讨了 SPRY2 对胃癌细胞 EMT 以及胃癌细胞侵袭转移能力的影响。

E-cadherin 是一种钙依赖的跨膜糖蛋白,也是一种重要的粘附分子,表达于多数的上皮细胞,具有建立细胞的极性和维持细胞结构的作用。vimentin 是一种细胞骨架蛋白,不表达于正常的上皮细胞,但是广泛表达于成纤维细胞、内皮细胞,在实质性与间质性肿瘤均可检测到,其与细胞的移动迁移有关。

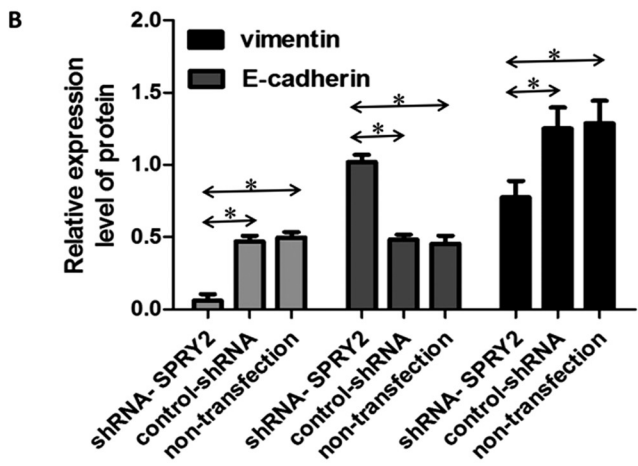
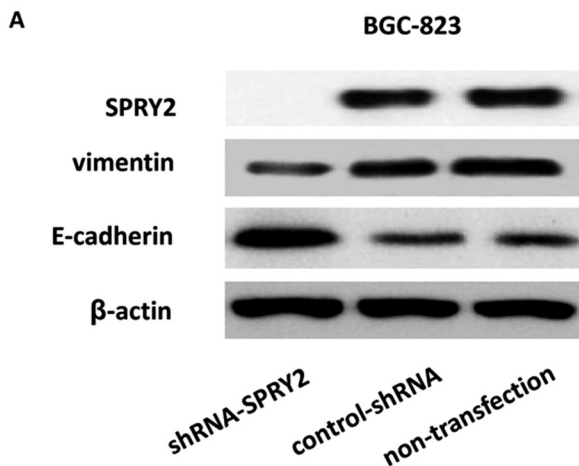


图2 在 shRNA-SPRY2 组、control-shRNA 组和 non-transfection 组中,Western blot 检测 SPRY2、E-cadherin 和 vimentin 的表达水平(A,B)。* $P<0.05$ 。

Fig.2 Western blot showed that expression of SPRY2, E-cadherin, vimentin in shRNA-SPRY2, control-shRNA, non-transfection cells (A, B). * $P<0.05$.

E-cadherin 的下调与 vimentin 上调与上皮间质转化有关,是多种肿瘤预后的一个重要标志^[23]。E-cadherin 和 vimentin 是 EMT 表型变化的关键分子,E-cadherin 是细胞连接的中心组成成分,其对于上皮表型的是及其必要的,在上皮源性恶性肿瘤中其减少或增多与肿瘤的进展有密切关系^[24]。在肿瘤细胞中,E-cadherin 的丢失或减少,与肿瘤细胞的去分化有关,增加淋巴结以及远处转移的风险。EMT 诱导转录因子可以直接或者间接的抑制 E-cadherin 的表达^[25]。间质信号 vimentin 表达与肿瘤的恶

性分期有关,调节 vimentin 表达与胃癌的进展也存在相关性^[26], vimentin 的过表达与胃癌患者的 5 年生存率存在相关性^[27]。

本研究以人类胃癌 BGC-823 细胞^[28]作为研究对象,通过慢病毒介导的 SPRY2 基因沉默,采用实时定量 PCR 以及蛋白免疫印迹技术,发现 SPRY2 沉默可以调节胃癌细胞的 E-cadherin 和 vimentin 表达,但是其具体调节信号通路还有待进一步研究证实。上皮间质表型变化是肿瘤去分化和侵袭能力的一个重要环节,因此本研究通过细胞划痕实验和 Transwell 细胞侵袭迁

移实验进一步检测 SPRY2 沉默的胃癌细胞侵袭能力以及转移能力的影响。在划痕实验和 Transwell 中,SPRY2 沉默的胃癌细胞侵袭迁移能力减弱,表明 SPRY2 可介导胃癌细胞侵袭与迁移,而与本研究结果一致的是在结肠肿瘤细胞中 SPRY2 也具

有驱动 EMT 作用^[12]。下调 SPRY2 可以抑制肿瘤细胞的侵袭转移^[8,20],也说明其与肿瘤的较差预后存在相关性^[12,13],而其具体调控以及对胃癌细胞增殖能力的影响还待进一步研究证实^[8,12,22]。

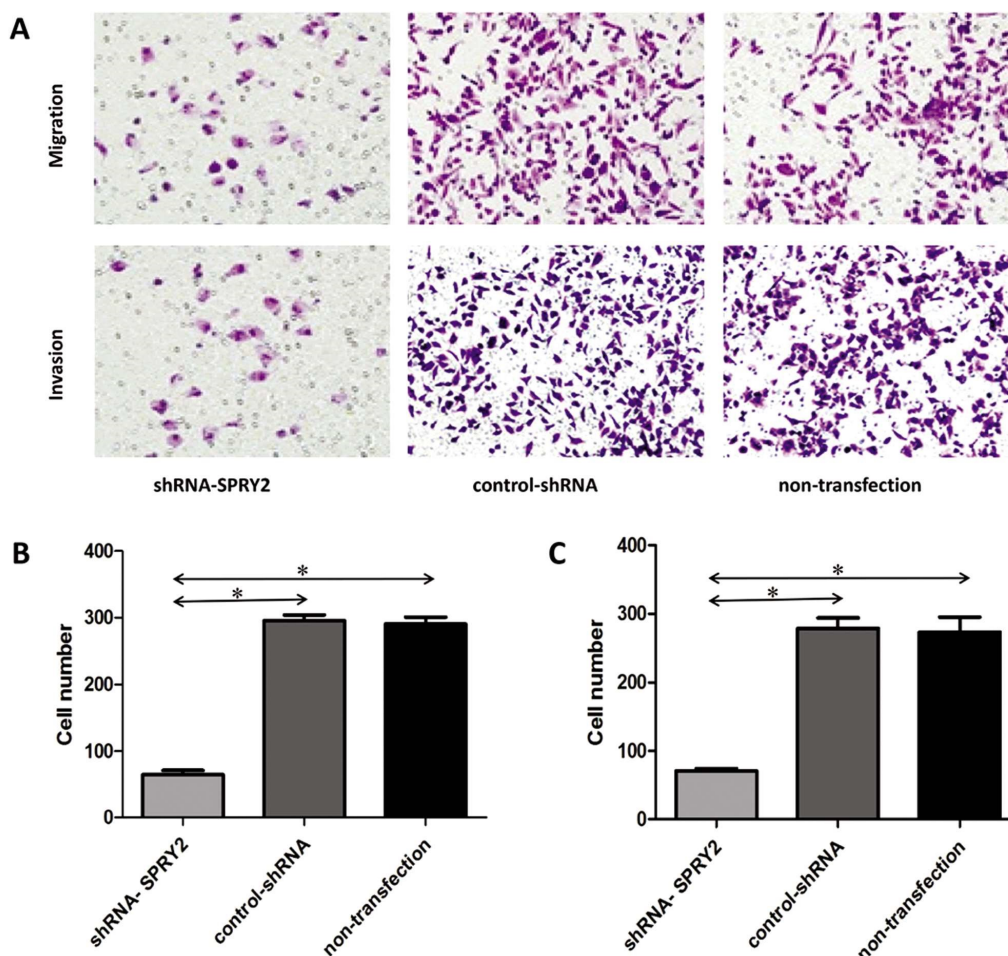


图3 在人胃癌 BGC823 细胞中 3 组细胞 Transwell 转移侵袭实验结果如图(结晶紫染色, $\times 200$) (A, B, C)。* $P < 0.05$ 。

Fig.3 Migration and invasion of BGC823 transfected with SPRY2 inhibitors (shRNA-SPRY2, control-shRNA) and non-transfection were detected by Transwell (crystal violet staining, $\times 200$) (A, B, C). * $P < 0.05$.

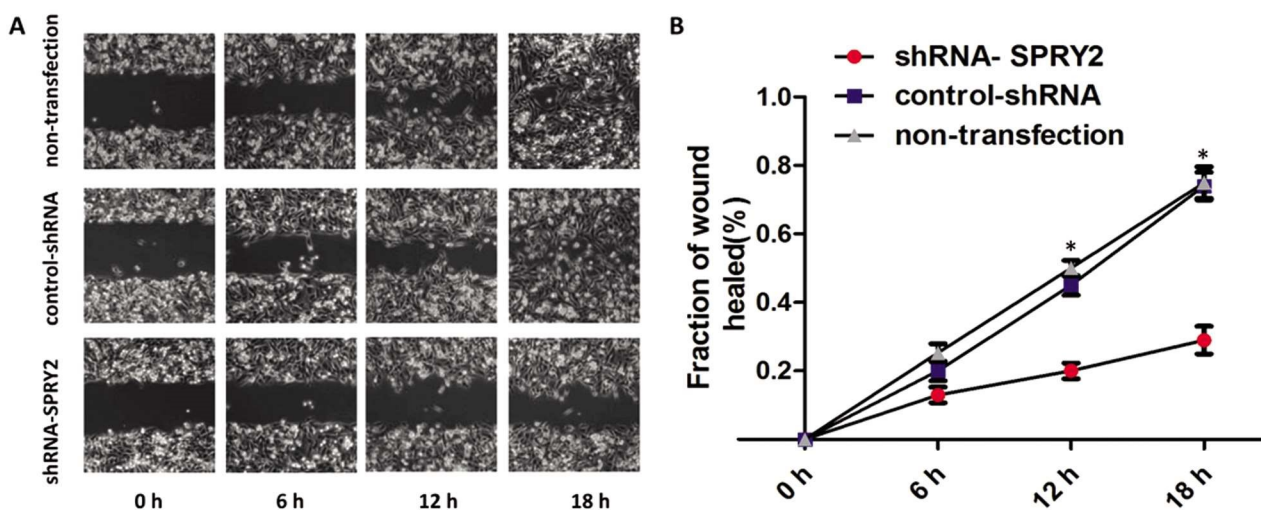


图4 通过细胞划痕实验结果表明抑制 SPRY2 表达影响胃癌 BGC823 细胞的迁移能力(A,B)。* $P < 0.05$ 。

Fig.4 Scratch-wound assay shown that suppression of SPRY2 expression prevents migration and invasion of BGC823 cells (A, B). * $P < 0.05$.

综上所述, 本研究结果表明 SPRY2 基因可能通过调节 E-cadherin 与 vimentin 的表达参与胃癌细胞的上皮-间质转

化,进而促进其侵袭和转移,其可能作用为胃癌的治疗靶点和预后评估的参考指标。

参 考 文 献(References)

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132
- [2] Torpy JM, Lynn C, Glass RM. JAMA patient page. Stomach cancer [J]. Jama, 2010, 303(17): 1771
- [3] Huang L, Wu RL, Xu AM. Epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(11): 2141-2158
- [4] Spaderna S, Schmalhofer O, Hlubek F, et al. A transient, EMT-linked loss of basement membranes indicates metastasis and poor survival in colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2006, 131(3): 830-840
- [5] Leeksa OC, Van Achterberg TA, Tsumura Y, et al. Human sprouty 4, a new ras antagonist on 5q31, interacts with the dual specificity kinase TESK1[J]. Eur J Biochem, 2002, 269(10): 2546-2556
- [6] Su AI, Cooke MP, Ching KA, et al. Large-scale analysis of the human and mouse transcriptomes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(7): 4465-4470
- [7] Masoumi-Moghaddam S, Amini A, Morris DL. The developing story of Sprouty and cancer [J]. Cancer Metastasis Rev, 2014, 33 (2-3): 695-720
- [8] Wang JH, Zhou WW, Cheng ST, et al. Downregulation of Sprouty homolog 2 by microRNA-21 inhibits proliferation, metastasis and invasion, however promotes the apoptosis of multiple myeloma cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(2): 1810-1816
- [9] So WK, Cheng JC, Fan Q, et al. Loss of Sprouty2 in human high-grade serous ovarian carcinomas promotes EGF-induced E-cadherin down-regulation and cell invasion [J]. FEBS Lett, 2015, 589 (3): 302-309
- [10] Shukla A, Rai K, Shukla V, et al. Sprouty 2: a novel attenuator of B-cell receptor and MAPK-Erk signaling in CLL[J]. Blood, 2016, 127 (19): 2310-2321
- [11] Holgren C, Dougherty U, Edwin F, et al. Sprouty-2 controls c-Met expression and metastatic potential of colon cancer cells: sprouty/c-Met upregulation in human colonic adenocarcinomas [J]. Oncogene, 2010, 29(38): 5241-5253
- [12] Zhang Q, Wei T, Shim K, et al. Atypical role of sprouty in colorectal cancer: sprouty repression inhibits epithelial-mesenchymal transition [J]. Oncogene, 2016, 35(24): 3151-3162
- [13] Ordenez-Moran P, Irmisch A, Barbachano A, et al. SPROUTY2 is a beta-catenin and FOXO3a target gene indicative of poor prognosis in colon cancer[J]. Oncogene, 2014, 33(15): 1975-1985
- [14] Xu Y, Yang X, Li Z, et al. Sprouty2 correlates with favorable prognosis of gastric adenocarcinoma via suppressing FGFR2-induced ERK phosphorylation and cancer progression[J]. Oncotarget, 2016
- [15] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90
- [16] Watanabe T, Takahashi A, Suzuki K, et al. Epithelial-mesenchymal transition in human gastric cancer cell lines induced by TNF-alpha-inducing protein of Helicobacter pylori[J]. Int J Cancer, 2014, 134(10): 2373-2382
- [17] Amankwah EK, Lin HY, Tyrer JP, et al. Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Gene Variants and Epithelial Ovarian Cancer (EOC) Risk[J]. Genet Epidemiol, 2015, 39(8): 689-697
- [18] Hainaut P, Plymoth A. Targeting the hallmarks of cancer: towards a rational approach to next-generation cancer therapy[J]. Curr Opin Oncol, 2013, 25(1): 50-51
- [19] Murai T, Yamada S, Fuchs BC, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition predicts prognosis in clinical gastric cancer [J]. J Surg Oncol, 2014, 109(7): 684-689
- [20] Hacohen N, Kramer S, Sutherland D, et al. sprouty encodes a novel antagonist of FGF signaling that patterns apical branching of the Drosophila airways[J]. Cell, 1998, 92(2): 253-263
- [21] Barbachano A, Fernandez-Barral A, Pereira F, et al. SPROUTY-2 represses the epithelial phenotype of colon carcinoma cells via upregulation of ZEB1 mediated by ETS1 and miR-200/miR-150 [J]. Oncogene, 2016, 35(23): 2991-3003
- [22] Zhang Q, Shim K, Wright K, et al. Atypical role of sprouty in p21 dependent inhibition of cell proliferation in colorectal cancer [J]. Mol Carcinog, 2016, 55(9): 1355-1368
- [23] Zhao J, Dong D, Sun L, et al. Prognostic significance of the epithelial-to-mesenchymal transition markers e-cadherin, vimentin and twist in bladder cancer[J]. Int Braz J Urol, 2014, 40(2): 179-189
- [24] Chen HN, Yuan K, Xie N, et al. PDLIM1 Stabilizes the E-Cadherin/beta-Catenin Complex to Prevent Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastatic Potential of Colorectal Cancer Cells [J]. Cancer Res, 2016, 76(5): 1122-1134
- [25] Kroepil F, Fluegen G, Totikov Z, et al. Down-regulation of CDH1 is associated with expression of SNAI1 in colorectal adenomas[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e46665
- [26] Liu Z, Chen L, Zhang X, et al. RUNX3 regulates vimentin expression via miR-30a during epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells[J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(4): 610-623
- [27] Otsuki S, Inokuchi M, Enjoji M, et al. Vimentin expression is associated with decreased survival in gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2011, 25 (5): 1235-1242
- [28] Song H, Xu W, Song J, et al. Overexpression of Lin28 inhibits the proliferation, migration and cell cycle progression and induces apoptosis of BGC-823 gastric cancer cells [J]. Oncol Rep, 2015, 33 (2): 997-1003
- [29] Cheng JC, Chang HM, Xiong S, et al. Sprouty2 inhibits amphiregulin-induced down-regulation of E-cadherin and cell invasion in human ovarian cancer cells[J]. Oncotarget, 2016