



· 论 著 ·

长链非编码RNA STMN1P2在乳腺癌中的作用及机制研究

金优萍, 李录英, 周 平

复旦大学基础医学院生理与病理生理学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在肿瘤进展中发挥重要调控作用, 我们的前期研究通过lncRNA表达谱芯片筛选发现, 微管不稳定蛋白1假基因2 (stathmin 1 pseudogene 2, STMN1P2) 在乳腺癌中高表达, 但其生物学功能以及在乳腺癌中的作用尚未见报道。探讨lncRNA STMN1P2在乳腺癌中的作用及其机制。方法: 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 在复旦大学附属肿瘤医院收治的27例乳腺癌患者的乳腺癌组织、癌旁组织以及3种乳腺癌细胞系MDA-MB-231、BT-549、MCF-7和人乳腺上皮细胞系MCF-10A中验证STMN1P2的表达水平。下调或上调STMN1P2的表达后, 进行transwell、细胞凋亡和细胞周期检测, 研究STMN1P2的生物学功能。通过RNA pull-down实验结合蛋白质印迹法 (Western blot) 挖掘STMN1P2的结合蛋白, 探究潜在的分子机制。结果: STMN1P2在乳腺癌组织和细胞系中的表达显著上调 ($P<0.05$)。干扰STMN1P2后, BT-549细胞的迁移能力显著减弱 ($P<0.05$); 过表达STMN1P2后, MDA-MB-231细胞的迁移能力显著增强 ($P<0.05$)。而STMN1P2对细胞凋亡和细胞周期影响不明显。RNA pull-down实验结果显示, 核内不均一核糖核蛋白U (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U, hnRNPU) 可能为STMN1P2结合蛋白, 且hnRNPU的mRNA和蛋白水平均受STMN1P2调控 ($P<0.05$)。挽救实验结果显示, 抑制hnRNPU表达能够逆转STMN1P2的促细胞迁移作用 ($P<0.05$)。结论: STMN1P2可能通过结合hnRNPU发挥促进乳腺癌细胞迁移的作用。

[关键词] 长链非编码RNA; 乳腺癌; 迁移; 核内不均一核糖核蛋白U

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.07.006

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)07-0596-09

A study on the role of long non-coding RNA STMN1P2 in breast cancer and its mechanism JIN Youping, LI Luying, ZHOU Ping (Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHOU Ping E-mail: zping@shmu.edu.cn

[Abstract] **Background and purpose:** Long non-coding RNA (lncRNA) plays a critical role in the malignant progression of tumors. Former study identified lncRNA stathmin 1 pseudogene 2 (STMN1P2) was aberrantly expressed in breast cancer tissues with microarray. However, the role it executes in breast cancer is still unclear. This study aimed to investigate the expression and function of STMN1P2 in breast cancer cells and its underlying mechanism. **Methods:** Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RTFQ-PCR) was used to verify the expression of STMN1P2 in breast cancer tissues from 27 breast cancer patients who were treated in Fudan University Shanghai Cancer Center and paracancerous tissues, 3 breast cancer cell lines of MDA-MB-231, BT-549, MCF-7 and human mammary epithelial cell line MCF-10A. STMN1P2 levels were downregulated or upregulated, and transwell, cell apoptosis and cell cycle detection assays were performed to study the biological functions of STMN1P2. The binding protein was figured out through RNA pull-down experiment combined with Western blot to discover the underlying mechanism. **Results:** The expression of STMN1P2 was significantly upregulated in breast cancer tissues and cells ($P<0.05$). Interference with STMN1P2 decreased the migration of BT-549 cells ($P<0.05$), and overexpression of STMN1P2 increased the migration of MDA-MB-231 cells ($P<0.05$). Our results showed that STMN1P2 might not be related to cell apoptosis and cell cycle. RNA pull-down results showed that heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U (hnRNPU) might be the binding protein of STMN1P2, and the

通信作者: 周 平 E-mail: zping@shmu.edu.cn

expression of hnRNPU might be regulated by STMN1P2 ($P<0.05$). The results of the rescue experiment showed that downregulating hnRNPU expression reversed the effect of STMN1P2 on promoting cell migration ($P<0.05$). **Conclusion:** STMN1P2 may promote breast cancer cell migration via binding and interacting with hnRNPU.

[Key words] Long non-coding RNA; Breast cancer; Migration; Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U

乳腺癌发病率正在逐年上升,目前已超越肺癌成为全球最常见的恶性肿瘤。虽然乳腺癌的治疗方法不断改善,但其复发、转移依然严重威胁患者的生命健康。乳腺癌细胞转移的机制尚未完全阐明,因此,进一步探究乳腺癌转移机制,挖掘新的关键调控分子,为临床防治乳腺癌转移提供新靶点迫在眉睫。

研究^[1-4]表明,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)可以与DNA、蛋白或其他RNA结合,在肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭中发挥关键作用。本实验室前期通过lncRNA表达谱芯片筛选发现,lncRNA ENST00000508435在乳腺癌组织中高表达^[5],检索Ensemble数据库发现,ENST00000508435即为微管不稳定蛋白1假基因2(stathmin 1 pseudogene 2, STMN1P2)。然而,迄今为止尚未见与STMN1P2有关的报道。因此,本研究通过检测STMN1P2在临床乳腺癌组织和细胞系中的表达及对乳腺癌细胞生物学行为的影响,探究STMN1P2在乳腺癌中发挥的功能及其调控机制,以期为乳腺癌的防治提供新靶点。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 乳腺癌组织

本研究收集的乳腺癌组织和对应癌旁组织均取自复旦大学附属肿瘤医院收治的27例乳腺癌患者,并得到了复旦大学基础医学伦理委员会的批准(伦理号为2017-F001),所有患者均知情同意。

1.1.2 乳腺癌细胞系

人乳腺癌MCF-7、MDA-MB-231和BT-549细胞均购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库/中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心,人乳腺上皮细胞系MCF-10A购自美国

典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)。

1.1.3 实验试剂

DMEM、L-15、RPMI-1640、F12培养基和胎牛血清购自美国Gibco公司,TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司, RNA反转录试剂盒购自日本Toyobo公司,实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR)所用引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,过表达质粒和特异小干扰RNA(small interference RNA, siRNA)套装均由上海吉玛制药技术有限公司合成,转染试剂Lipofectamine™2000购自美国Invitrogen公司,transwell小室购自美国Corning公司,细胞周期染液和凋亡试剂盒购自日本Dojindo公司, β -actin和核内不均一核糖核蛋白U(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U, hnRNPU)抗体购自美国Abcam公司,Biotin RNA Labeling Mix购自美国Roche公司, RNA pull-down试剂盒购自美国Pierce公司。

1.2 实验方法

1.2.1 RTFQ-PCR

按照产品说明书,用TRIzol提取组织和细胞的总RNA,对RNA进行变性反转录后,以所获cDNA为模板,分别加入一系列特异引物,利用RTFQ-PCR系统进行扩增。最后用GAPDH的表达对各基因的表达进行标准化,并通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算特定基因的转录水平。*GAPDH*引物顺义链为5'-GGGAAACTGTGGCGTGAT-3',反义链为5'-GAGTGGGTGTCGCTGTTGA-3';*STMN1P2*引物顺义链为5'-ATCAATTCTATAAT-TCCCTTTCCCCTC-3',反义链为5'-AACCACT-TATTTCTCCATCCTTTGC-3';*hnRNPU*引物顺义链为5'-GGGGACGGCAAACAGAACA-3',反义链为5'-AGCACTGAGACGATCTCTTGA-3'。

1.2.2 蛋白质印迹法 (Western blot)

将细胞总蛋白用6%~12%的十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 进行恒压电泳, 然后通过恒流湿转法将蛋白印迹在聚偏二氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 膜上。室温封闭1 h后用磷酸盐吐温缓冲液 (phosphate buffered saline with Tween, PBST) 漂洗, 加入一抗4 ℃温育过夜后, 再加入二抗, 室温温育1 h后显影拍照, 最后使用Image J软件对显影条带进行灰度值分析。

1.2.3 细胞转染

转染时, 细胞覆盖率需达70%, 按照Lipofectamine™2000的转染方式, 将过表达质粒或siRNA分别转染至MDA-MB-231或BT-549细胞中, 培养48 h后进行后续实验。其中siRNA的序列如下: si-STMN1P2-1顺义链为5'-GAGAAUA-GAGAGGCACAAATT-3', 反义链为5'-UUU-GUGCCUCUCUAUUCUCTT-3'; si-STMN1P2-2顺义链为5'-GCCAGAGAAGGAUAAG-CACTT-3', 反义链为5'-GCCAGAGAAG-GAUAAGCACTT-3'; si-STMN1P2-3顺义链为5'-GCAAAGGAUGGAGAAUAATT-3', 反义链为5'-UUUUUCUCCAUCUUUGCTT-3'; si-hnRNP1顺义链为5'-GAACUCUCGUAUG-CUAAGATT-3', 反义链为5'-UCUUAG-CAUACGAGAGUUCTT-3'。

1.2.4 Transwell迁移实验

将转染有过表达质粒或siRNA的细胞制成无血清细胞悬液, 在transwell上室放入无血清细胞悬液, 下室放入含血清培养基, 于37 ℃下培养24 h, 之后将小室用PBS漂洗, 再先后用甲醇固定和0.1%结晶紫染色30 min, 后用湿润的棉签擦去小室上层细胞, 在显微镜下观察拍照。最后使用Image J软件进行细胞计数。

1.2.5 RNA pull-down实验

将含STMN1P2表达载体通过酶切位点制备成单链模板, 将其纯化后, 进行体外转录并采用生物素标记。收集1 mg全细胞总蛋白与3 μg纯化的生物素化的转录本4 ℃温育1 h。后将洗涤的链

霉亲和素磁珠添加到蛋白质-RNA复合物中, 室温温育1 h, 洗涤3次, 并在95 ℃的SDS缓冲液中煮沸。后续通过SDS-PAGE筛选与阴性对照存有差异的条带, 切取差异条带进行质谱分析, 分析可能与RNA特异结合的蛋白。

1.3 统计学处理

用GraphPad Prism 6.0统计学软件进行分析, 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间的两两比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 STMN1P2在乳腺癌组织和细胞系中高表达

通过RTFQ-PCR在27例乳腺癌组织及相对应的癌旁组织标本中检测STMN1P2的表达, 结果显示, STMN1P2在乳腺癌组织中的表达显著上调 (图1A)。同时, 检测STMN1P2在乳腺癌细胞系MDA-MB-231、BT-549、MCF-7和人乳腺上皮细胞系MCF-10A中的表达, 结果发现, 与MCF-10A细胞相比, MDA-MB-231、BT-549和MCF-7乳腺癌细胞系中STMN1P2的相对表达量明显升高, 分别为 (4.22 ± 0.62 , $P < 0.01$)、(9.06 ± 0.63 , $P < 0.01$) 和 (3.89 ± 0.18 , $P < 0.05$) (图1B)。其中, STMN1P2在MDA-MB-231细胞中的表达量低于BT-549细胞, 且两者细胞类型均为梭形, 更有比较意义, 因此在研究STMN1P2的生物学功能及可能机制时, 选择在MDA-MB-231细胞中过表达STMN1P2, 在BT-549细胞中敲低STMN1P2。

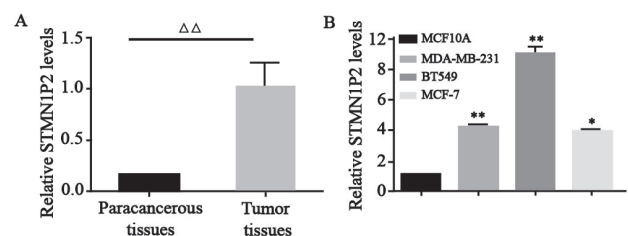


图1 STMN1P2在乳腺癌组织和细胞系中的表达水平

Fig. 1 The expression level of STMN1P2 in breast cancer tissues and cell lines

A: RTFQ-PCR detection of the expression of lncRNA STMN1P2 in 27 pairs of breast cancer tissues from the breast cancer patients. B: RTFQ-PCR analysis of STMN1P2 expression in three different breast cancer cell lines. $\Delta\Delta$: $P < 0.01$, compared with paracancerous tissues; *: $P < 0.05$, compared with MCF10A; **: $P < 0.01$, compared with MCF10A

2.2 干扰STMN1P2表达抑制乳腺癌细胞迁移

为研究高表达STMN1P2对乳腺癌细胞生物学行为的影响,本实验选用3种siRNA转染BT-549细胞来抑制STMN1P2的表达。RTFQ-PCR检测结果显示,3种siRNA均能有效地降低STMN1P2的表达,其中si-STMN1P2-2的干扰效率最好,可达65%左右($P<0.05$,图2A)。因

此,在利用si-STMN1P2-2抑制STMN1P2表达的基础上进行transwell实验,研究STMN1P2对细胞迁移的影响。结果发现,干扰STMN1P2 48 h后,细胞迁移能力减弱,干扰组较对照组的迁移细胞数减少(200.00 ± 11.27 vs 237.67 ± 17.79 , $P<0.05$,图2B、2C),提示干扰STMN1P2表达可抑制乳腺癌细胞迁移。

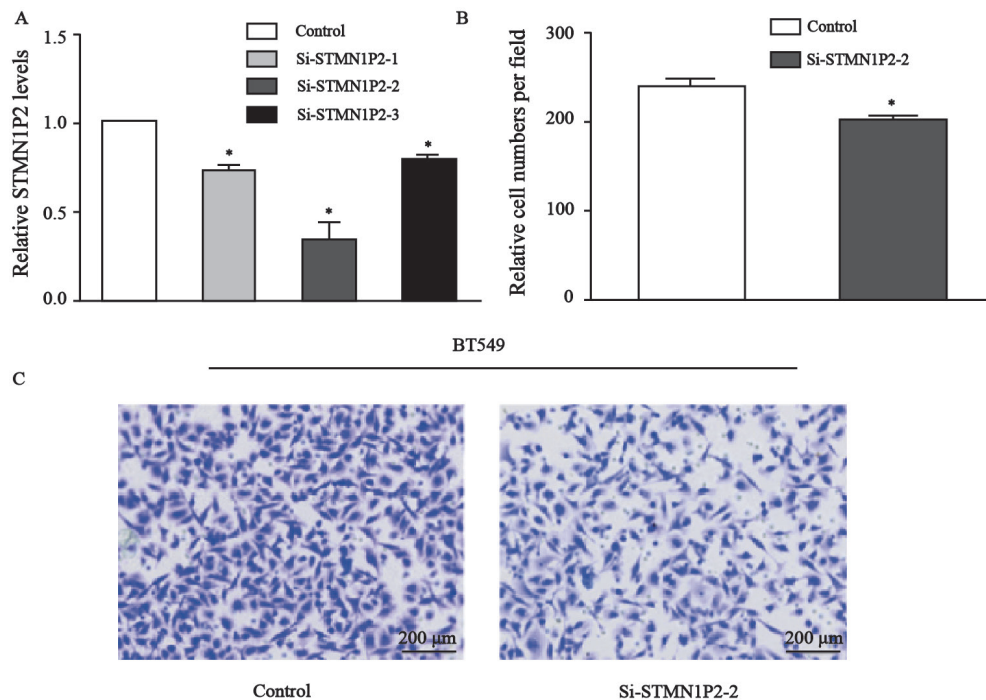


图2 干扰STMN1P2表达抑制BT-549细胞迁移能力

Fig. 2 Interference with STMN1P2 expression inhibited the migration ability of BT-549 cells

A: RTFQ-PCR was used to detect inhibition efficiency when downregulating STMN1P2 through siRNA in BT-549 cells. The si-STMN1P2-1, si-STMN1P2-2 and si-STMN1P2-3 were 3 different interfering targets of STMN1P2. B: Statistical charts of cell migration. C: Cell migration detected by transwell assay when STMN1P2 was knocked down. *: $P<0.05$, compared with control group

2.3 STMN1P2对细胞凋亡和周期无明显影响

为研究STMN1P2对乳腺癌细胞其他生物学行为的影响,在利用si-STMN1P2-2抑制STMN1P2表达的基础上再通过流式细胞术分别研究STMN1P2对细胞凋亡和细胞周期的影响。细胞凋亡研究结果显示,干扰组细胞转染48 h后细胞凋亡率为 $10.48\% \pm 1.24\%$,与对照组的细胞凋亡率($9.29\% \pm 0.03\%$)相近(图3A、3B)。细胞周期研究结果显示,干扰组细胞转染48 h后位于S期的细胞比例与对照组差异无统计学意义(30.30 ± 0.71 vs 27.65 ± 1.77 ,图3C、3D)。这提示干扰STMN1P2对

细胞凋亡和细胞周期并无明显影响。

2.4 过表达STMN1P2促进乳腺癌细胞迁移

在MDA-MB-231细胞中转染STMN1P2过表达质粒后,RTFQ-PCR检测结果显示,STMN1P2的转录水平显著升高,约为对照组的85倍($P<0.01$,图4A)。在过表达STMN1P2的基础上进行transwell实验观察其对细胞迁移的作用,结果显示,当STMN1P2表达增加时,细胞的迁移能力增强,过表达组较对照组的迁移细胞数增加(499.00 ± 43.84 vs 311.50 ± 16.26 , $P<0.05$,图4B、4C),提示STMN1P2可促进乳腺癌细胞迁移。

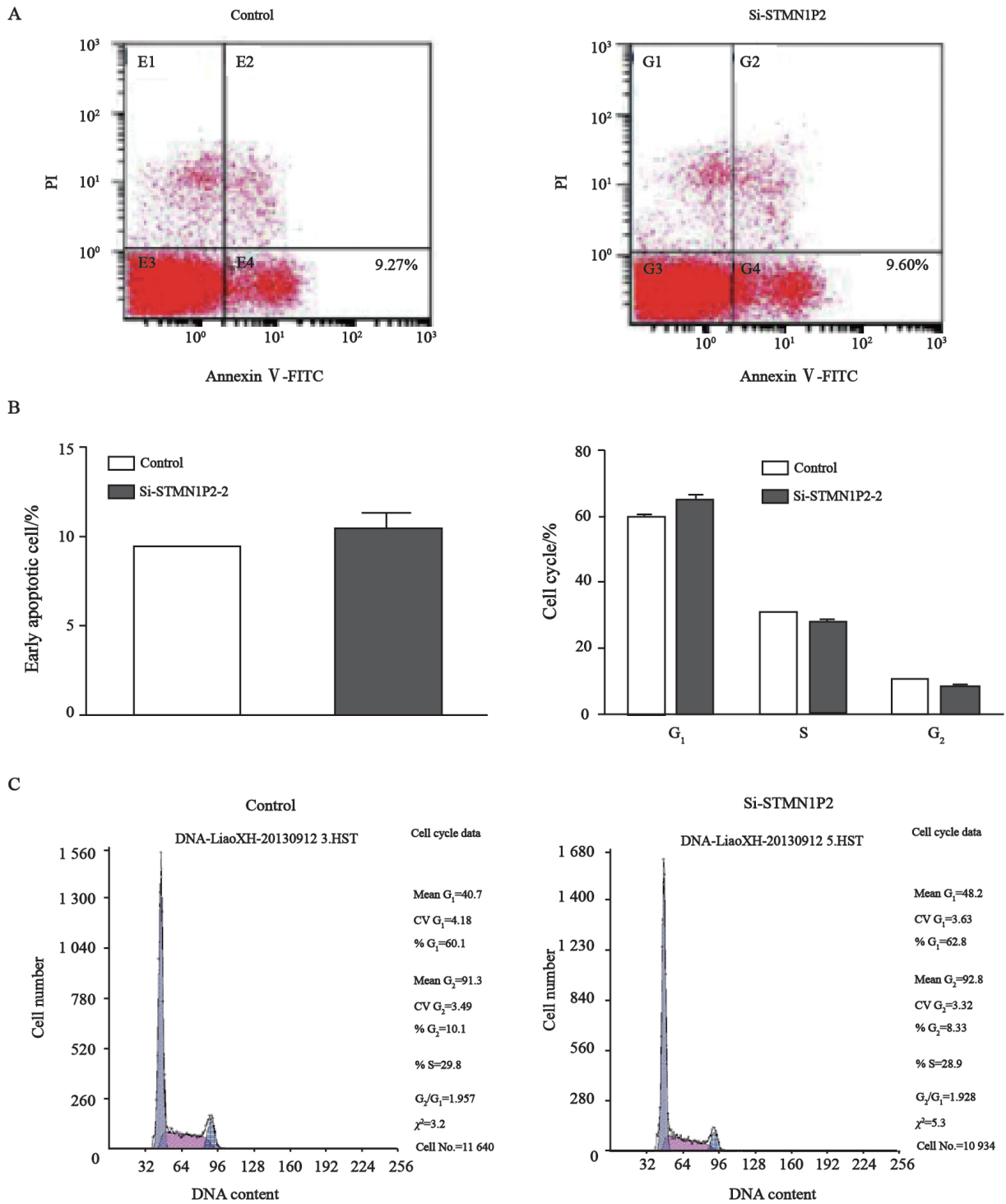


图 3 干扰STMN1P2表达对细胞凋亡和细胞周期无影响

Fig. 3 Interference with STMN1P2 expression had no effect on cell apoptosis and cell cycle

A: Flow cytometry was used to detect the effect of STMN1P2 on cell apoptosis when downregulating STMN1P2 through si-STMN1P2-2 in BT-549 cells. B: Statistical charts of cell apoptosis. C: The effect of STMN1P2 on cell cycle when downregulating STMN1P2 through si-STMN1P2-2 in BT-549 cells. D: Statistical charts of cell cycle

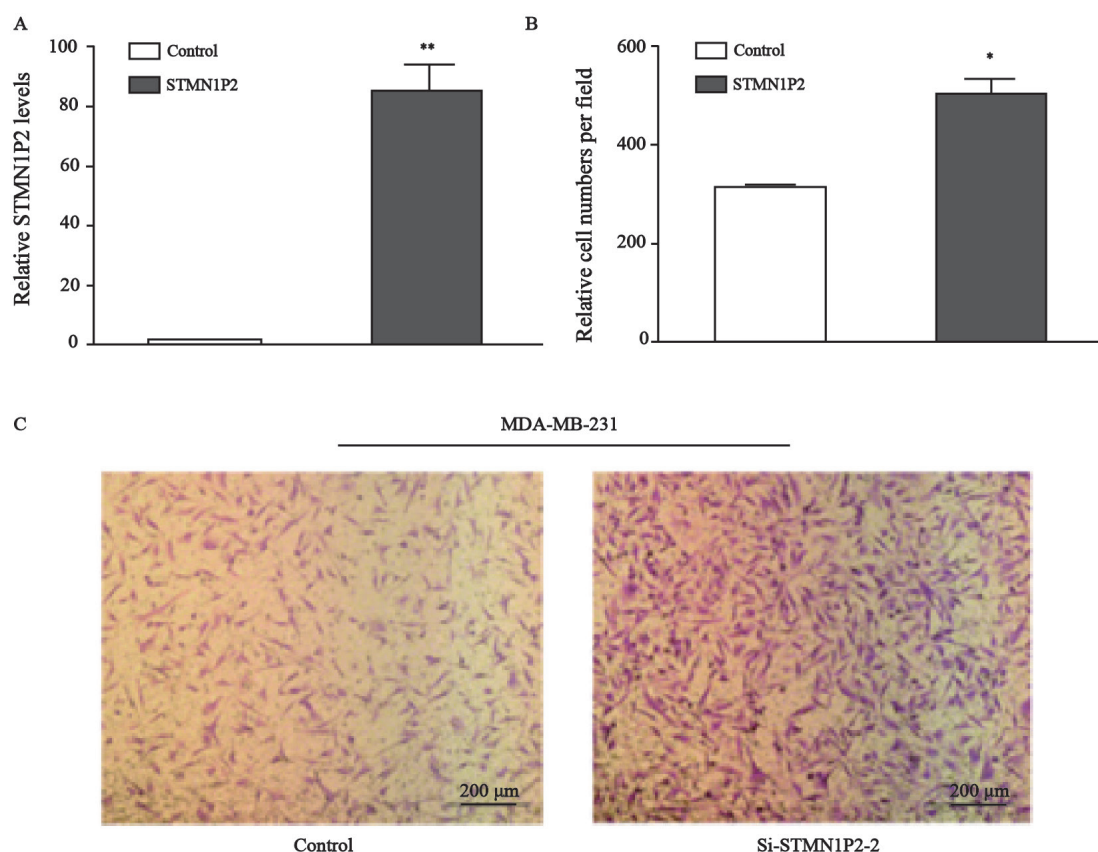


图4 过表达STMN1P2促进MDA-MB-231细胞迁移

Fig. 4 Overexpression of STMN1P2 promotes the migration of MDA-MB-231 cells

A: RTFQ-PCR was used to detect the overexpression efficiency when pcDNA-STMN1P2 plasmid was transfected into MDA-MB-231 cells. B: Statistical charts of cell migration. C: Transwell assays were carried out to detect cell migration after STMN1P2 was overexpressed. *: $P < 0.05$, compared with control group; **: $P < 0.01$, compared with control group

2.5 hnRNPU可能为STMN1P2的特异结合蛋白

为探究STMN1P2促进乳腺癌细胞迁移的机制，采用RNA pull-down技术结合SDS-PAGE和质谱分析差异条带（如图5A红色箭头所示），鉴定出hnRNPU可能为STMN1P2的结合蛋白，同时通过Western blot实验发现，RNA pull-down捕获的蛋白中实验组与阴性对照组相比其hnRNPU表达水平增加（图5B）。

2.6 STMN1P2调控hnRNPU表达

随后，为探究hnRNPU是否受STMN1P2调控，分别在MDA-MB-231和BT-549细胞中过表达和敲低STMN1P2，利用RTFQ-PCR和Western blot实验检测hnRNPU的表达。结果显示，过表达STMN1P2后，hnRNPU的表达水平均显著上调（ $P < 0.05$ ，图6A、6B），抑制STMN1P2表达后，hnRNPU的表达水平均显著下降（ $P < 0.05$ ，图6C、6D）。

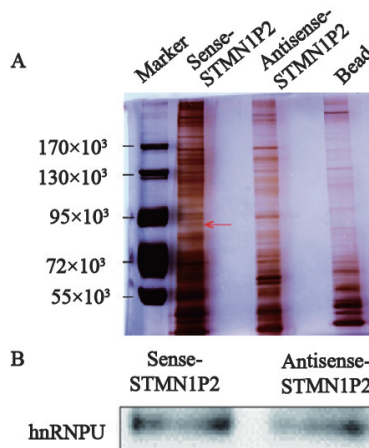


图5 RNA pull-down实验结果显示hnRNPU可能为STMN1P2的特异结合蛋白

Fig. 5 RNA pull-down showed that hnRNPU might be a specific binding protein of STMN1P2

A: STMN1P2 specific combining proteins was detected by RNA pull-down, and silver stain of the SDS-PAGE gel indicated the specific band was shown by the red line, which was used for mass spectrometry. B: Western blot (BT-549 cell lines) verified hnRNPU could bind to biotinylated lncRNA STMN1P2

2.7 STMN1P2通过结合hnRNPU促进细胞迁移

为研究STMN1P2促进细胞迁移的功能是否需要hnRNPU参与, 我们开展了挽救实验, 利用siRNA干扰hnRNPU的表达, 观察抑制hnRNPU是否能逆转STMN1P2促乳腺癌细胞迁移的作用。在BT-549细胞中转染hnRNPU的siRNA, 结果

显示, si-hnRNPU能有效降低hnRNPU的mRNA ($P<0.001$, 图7A)和蛋白 ($P<0.05$, 图7B)表达。随后, 在过表达STMN1P2的MDA-MB-231细胞中干扰hnRNPU进行transwell实验, 结果显示, 抑制hnRNPU能够逆转STMN1P2的促迁移作用(图7C)。

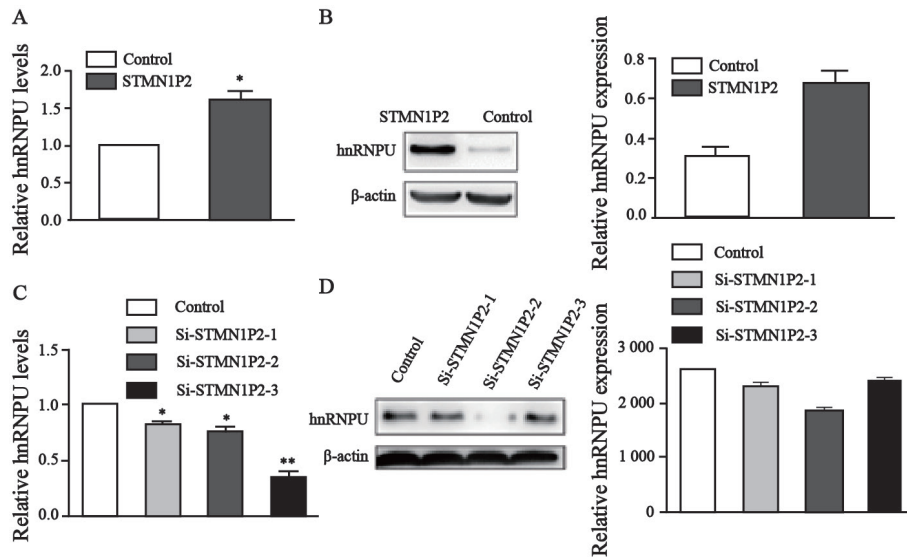


图6 hnRNPU表达受STMN1P2调控

Fig. 6 hnRNPU expression was regulated by STMN1P2

A: RTFQ-PCR was used to detect hnRNPU expression when overexpressing STMN1P2 in MDA-MB-231 cells. B: Western blot was used to detect hnRNPU expression when overexpressing STMN1P2 in MDA-MB-231 cells. C: RTFQ-PCR was used to detect hnRNPU expression when interfering STMN1P2 in BT-549 cells. D: Western blot was used to detect hnRNPU expression when interfering STMN1P2 in BT-549 cells. *: $P<0.05$, compared with control group; **: $P<0.01$, compared with control group

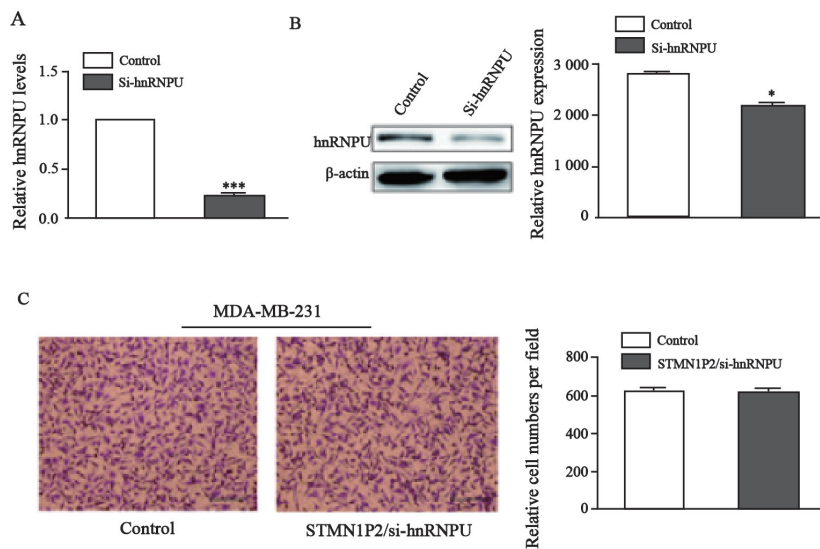


图7 抑制hnRNPU逆转STMN1P2的促乳腺癌细胞迁移的作用

Fig. 7 Inhibition of hnRNPU reversed the effect of STMN1P2 on breast cancer cell migration

A: RTFQ-PCR was used to detect inhibition efficiency when downregulating hnRNPU through siRNA in BT-549 cells. B: Western blot was used to detect inhibition efficiency when downregulating hnRNPU. C: Cell migration detection was performed when overexpressing STMN1P2 but inhibiting hnRNPU. Scale bar was 200 μm . *: $P<0.05$, compared with control group, ***: $P<0.001$, compared with control group

3 讨 论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。近年来,中国每年被确诊为乳腺癌的病例不断增多,且呈现出年轻化趋势^[6]。虽然乳腺癌的治疗已取得显著进展,但由于侵袭性高,其预后仍不理想。因此,阐明乳腺癌转移的分子机制,发现新靶点,对于进一步揭示乳腺癌转移过程及研发治疗乳腺癌的新药具有重大意义。

LncRNA被证明具有多种生物学功能,包括参与表观遗传调控、细胞周期、细胞凋亡和迁移调控等^[7],在肿瘤发生、发展的过程中发挥重要作用,可作为潜在的肿瘤标志物。例如,lncRNA MALAT1调控选择性mRNA剪接和表观遗传修饰,在多种恶性肿瘤中表达异常,被认为是肺癌预后的评判参数^[8];在乳腺癌患者血清中的循环lncRNA RP11-445H22.4、HOTAIR也可以作为乳腺癌潜在的生物标志物^[9]。本研究所采用的lncRNA STMN1P2是Stathmin 1的一个假基因,Stathmin 1是一种高度保守的细胞质磷酸蛋白,参与细胞增殖、分化等功能^[10],与多种癌症息息相关^[11-12],被作为抗癌活性药物的新型治疗靶标^[13],预示其假基因STMN1P2可能对癌症也有类似作用。本研究发现,STMN1P2在乳腺癌临床组织和细胞系中显著高表达,下调STMN1P2的表达后,乳腺癌细胞迁移能力减弱,上调STMN1P2的表达后,细胞迁移能力增强,提示STMN1P2可调控乳腺癌细胞迁移,有望成为乳腺癌潜在的生物标志物。

HnRNPU是一种RNA结合蛋白,在DNA损伤修复、抑制细胞凋亡及肿瘤进程中发挥重要作用^[14-15]。近期已有研究^[16]报道,hnRNPU可以与lncRNA相互作用,HNF4A-AS1/hnRNPU/CTCF轴或可作为成神经细胞瘤进展的治疗靶标。本研究结果显示,hnRNPU为STMN1P2的特异结合蛋白,且上调或下调STMN1P2表达后,hnRNPU的表达与STMN1P2呈正相关,提示STMN1P2调控乳腺癌细胞转移的分子机制可能

与其结合hnRNPU并发生相互作用有关。

综上所述,本研究初步揭示了STMN1P2在乳腺癌发展过程中的作用及机制,有望为乳腺癌防治的新靶点。

[参 考 文 献]

- [1] HU Q, LI C, WANG S, et al. LncRNAs-directed PTEN enzymatic switch governs epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cell Res*, 2019, 29(4): 286-304.
- [2] LIU Y, YANG Y L, LI L, et al. LncRNA SNHG1 enhances cell proliferation, migration, and invasion in cervical cancer [J]. *Biochem Cell Biol*, 2018, 96(1): 38-43.
- [3] YU W J, SUN Z N, YANG L, et al. LncRNA PTAR promotes NSCLC cell proliferation, migration and invasion by sponging microRNA-101 [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4168-4174.
- [4] CHEN Y Q, ZHANG X L, AN Y, et al. LncRNA HCP5 promotes cell proliferation and inhibits apoptosis via miR-27a-3p/IGF-1 axis in human granulosa-like tumor cell line KGN [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 503: 110697.
- [5] LIAO X H, WANG J G, LI L Y, et al. Long intergenic non-coding RNA APOC1P1-3 inhibits apoptosis by decreasing α -tubulin acetylation in breast cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2236.
- [6] SHUKLA N, HAGENBUCHNER M, WIN K T, et al. Breast cancer data analysis for survivability studies and prediction [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2018, 155: 199-208.
- [7] DYKES I M, EMANUELI C. Transcriptional and post-transcriptional gene regulation by long non-coding RNA [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2017, 15(3): 177-186.
- [8] GUTSCHNER T, HÄMMERLE M, DIEDERICH S. MALAT1—a paradigm for long noncoding RNA function in cancer [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(7): 791-801.
- [9] GUPTA R A, SHAH N, WANG K C, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1071-1076.
- [10] LIU Y P, PAN L L, KONG C C. Stathmin 1 promotes the progression of liver cancer through interacting with YAP1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(13): 7335-7344.
- [11] NI P Z, HE J Z, WU Z Y, et al. Overexpression of Stathmin 1 correlates with poor prognosis and promotes cell migration and proliferation in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(6): 3608-3618.
- [12] MACHADO-NETO J A, LAZARINI M, FAVARO P, et al. ANKHD1 silencing inhibits Stathmin 1 activity, cell proliferation and migration of leukemia cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(3): 583-593.
- [13] RANA S, MAPLES P B, SENZER N, et al. Stathmin 1: a novel

- therapeutic target for anticancer activity [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8(9): 1461-1470.
- [14] POLO S E, BLACKFORD A N, CHAPMAN J R, et al. Regulation of DNA-end resection by hnRNP-like proteins promotes DNA double-strand break signaling and repair [J]. *Mol Cell*, 2012, 45(4): 505-516.
- [15] JIAO W J, CHEN Y J, SONG H J, et al. HPSE enhancer RNA promotes cancer progression through driving chromatin looping and regulating hnRNP/p300/EGR1/HPSE axis [J]. *Oncogene*, 2018, 37(20): 2728-2745.
- [16] SONG H J, LI D, WANG X J, et al. HNF4A-AS1/hnRNP/CTCF axis as a therapeutic target for aerobic glycolysis and neuroblastoma progression [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 24.

(收稿日期: 2021-03-01 修回日期: 2021-05-16)

《中国癌症杂志》2021年征订启事

《中国癌症杂志》1991年创刊,是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤类学术期刊。名誉主编为汤钊猷、曹世龙教授,主编为沈镇宙教授。其宗旨是“服务读者,成就作者”。

《中国癌症杂志》为中文核心期刊(《中文核心期刊要目总览(2017年版)》收录)、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊,并被国内多家大型数据库收录。国际上,《中国癌症杂志》目前被荷兰Scopus数据库、美国《化学文摘》(CA)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)以及WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录。

《中国癌症杂志》主要报道国内外肿瘤学领域前沿的研究内容,包括肿瘤的临床医学、基础医学、流行病学等。开设栏目包括专家述评与论著、论著、综述、论著选登、个案报道、指南与共识等。

《中国癌症杂志》为月刊,大16开,80页铜版纸(随文彩图),每月30日出版,单价15元,全年180元。国际标准连续出版物号(ISSN)1007-3639,国内统一连续出版物号(CN)31-1727/R,邮发代号4-575,读者可在当地邮局订阅。

联系地址:上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮 编:200032

电 话:021-64188274; 021-64175590-83574

网 址:www.china-oncology.com

电子邮箱:zgazzz@china-oncology.com

《中国癌症杂志》编辑部