



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.006
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.006
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(3):285-291.

· 基础研究 ·

长链非编码 RNA HOST2 对胰腺癌细胞增殖迁移和侵袭的影响

陈伟业¹, 邢宏松¹, 江帆¹, 吴国俊¹, 黎建军¹, 孙权², 潘德锐³

(武汉科技大学附属普仁医院 1. 普通外科 3. 外科教研室, 湖北 武汉 430081; 2. 武汉大学中南医院 普通外科, 湖北 武汉 430071)

摘要

目的: 探讨长链非编码 RNA (lncRNA) HOST2 对胰腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及机制。

方法: qRT-PCR 检测正常胰腺上皮细胞系 HPDE6-C7 及胰腺癌细胞系 Panc-1、AsPC-1、BxPC-3、HPAC 中 lncRNA HOST2 表达水平。将 Panc-1 细胞分别转染 siRNA-HOST2 (si-HOST2 组) 和阴性对照序列 (阴性对照组) 后, 用 MTT 法测定细胞增殖, 细胞划痕和 Transwell 实验测定细胞迁移和侵袭, Western blot 测定上皮-间质转化 (EMT) 相关蛋白 vimentin、Snail、Twist 的表达。以无转染的 Panc-1 细胞为空白对照组。

结果: 与正常胰腺上皮细胞 HPDE6-C7 相比, lncRNA HOST2 在各胰腺癌细胞系中的表达均明显上调 (均 $P < 0.05$)。与空白对照组比较, si-HOST2 组细胞增殖、迁移和侵袭能力均明显减弱, vimentin、Twist1、Snail 蛋白相对表达量均明显下调 (均 $P < 0.05$) , 而阴性对照组上述指标均无明显变化 (均 $P > 0.05$)。

结论: lncRNA HOST2 在胰腺癌细胞中高表达, 且与胰腺癌增殖、迁移和侵袭密切相关, 其机制可能与调节 EMT 相关蛋白的表达有关。

关键词

胰腺肿瘤; RNA, 长链非编码; 细胞增殖; 肿瘤浸润; 上皮-间质转化

中图分类号: R735.9

Effects of long non-coding RNA HOST2 on proliferation, migration and invasion in pancreatic cancer cells

CHEN Weiye¹, XING Hongsong¹, JIANG Fan¹, WU Guojun¹, LI Jianjun¹, SUN Quan², PAN Derui³

(1. Department of General Surgery 3. Surgery Teaching and Research Section, Puren Hospital, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China; 2. Department of General Surgery, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract

Objective: To investigate the effect of long non-coding RNA (lncRNA) HOST2 on proliferation, migration and invasion in pancreatic cancer cells and the mechanism.

Methods: The lncRNA HOST2 expressions in normal pancreatic epithelial cell line HPDE6-C7 and four different pancreatic cancer cell lines (Panc-1, AsPC-1, BxPC-3 and HPAC) were determined by qRT-PCR. Panc-1 cells were transfected with siRNA-HOST2 (si-HOST2 group) or scrambled sequence (negative control group), and

收稿日期: 2019-01-12; 修订日期: 2019-02-19。

作者简介: 陈伟业, 武汉科技大学附属普仁医院主治医师, 主要从事肝胆胰常见疾病临床与基础方面的研究。

通信作者: 潘德锐, Email: chenweiyedocto@aliyun.com

then, the proliferative, migration and invasion abilities were analyzed by MTT assay, wound scratch assay and Transwell assay, and the expressions of epithelial-mesenchymal transition (EMT) associated proteins vimentin, Snail and Twist1 were measured by Western blot, respectively. The untransfected Panc-1 cells were used as blank control group.

Results: The expressions of lncRNA HOST2 were significantly increased in all the studied pancreatic cancer cell lines compared with HPDE6-C7 cells (all $P < 0.05$). Compared with blank control group, the proliferative, migration and invasion abilities were all significantly reduced, and the expression levels of vimentin, Snail and Twist1 were all significantly decreased in si-HOST2 group (all $P < 0.05$), while all above parameters showed no significant changes in negative control group (all $P > 0.05$).

Conclusion: lncRNA HOST2 expression is up-regulated in pancreatic cancer cells, which is closely related to the proliferation, migration and invasion of pancreatic cancer, and its mechanism may be responsible for regulating the expressions of EMT-associated proteins.

Key words

Pancreatic Neoplasms; RNA, Long Noncoding; Cell Proliferation; Neoplasm Invasiveness; Epithelial-Mesenchymal Transition

CLC number: R735.9

胰腺癌是种常见的恶性肿瘤，中位生存期仅 3~6 个月，5 年生存率不到 5%^[1]。据 2018 年全球癌症统计，世界范围内胰腺癌在男性中发病率为 5.5/10 万，在女性中为 4.0/10 万，全年共 458 918 例新发病例，432 242 例胰腺癌相关死亡^[2-3]。在我国，胰腺癌占有所有癌症相关死亡的 4.54%^[1]。由于胰腺位置较隐秘，在发现时往往已是晚期，预后不佳。寻找新的早期诊断靶标和转移靶点，对提高胰腺癌诊疗水平有重要意义。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是指长度超过 200 nt 且没有开放阅读框的 RNA 分子^[4-5]。

人卵巢癌特异性转录体 2 (human ovarian cancer-specific transcript 2, HOST 2)，是长链非编码 RNA 家族成员之一，长度约 2.9 kb，没有明显的开放阅读框，被首先报道在卵巢癌中高表达^[6]。lncRNA HOST2 在三阴性乳腺癌^[7]、肝细胞癌^[8]、脑胶质瘤^[9]及上皮性卵巢癌^[10]中异常表达，且参与调控增殖、凋亡、侵袭和迁移等肿瘤生物学进程。然而，尚未见 lncRNA HOST2 在胰腺癌中的表达及功能。本研究旨在体外研究 lncRNA HOST2 在胰腺癌细胞系中的表达及对增殖和迁移的影响，并探讨其可能的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

人正常胰腺细胞系 HPDE6-C7 及胰腺癌细胞系 Panc-1、AsPC-1、BxPC-3 和 HPAC 均由华中

科技大学同济医学院基础医学院实验室馈赠，vimentin、Twist1 和 Snail 一抗均购自美国 Cell Signaling 公司，GAPDH 一抗购自美国 Santa Cruz 公司，二抗购自美国 Santa Cruz 公司，RPMI-1640 培养基购自武汉博士德生物科技有限公司，Lipofectamine™3000 Transfection Reagent 购自美国 Thermo Fisher 公司。cDNA 反转录试剂盒购自 ThermoFisher 公司，qRT-PCR 试剂盒购自上海吉玛生物科技有限公司，荧光定量 PCR 仪购自美国 ThermoFisher 公司，lncRNA HOST2 siRNA、NT-siRNA 序列均由上海吉玛生物科技有限公司合成。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞分组 将 Panc-1 细胞细胞系分成 3 组：lncRNA HOST2 沉默表达组 (si-HOST2 组)、阴性对照组及空白对照组，前两组采用 Lipofectamine™3000 分别转染 lncRNA HOST2 siRNA、阴性对照 siRNA^[10]，空白对照组加入 Lipofectamine™3000。lncRNA HOST2 siRNA 序列正义链：5'-GAC UAA ACA AGG UCU UAA UTT-3'；反义链：5'-AUU AAG ACC UUG UUU AGU CTT-3'，NT-siRNA 序列正义链：5'-UUC UCC GAA CGU GUC ACG UTT-3'；反义链：5'-ACG UGA CAC GUU CGG AGA ATT-3'，转染浓度为 300 nmol/孔。

1.2.2 qRT-PCR 提取 3 组细胞总 RNA 后，采用反转录法合成 cDNA，GAPDH 为内参，lncRNA HOST2 引物序列：上游引物，5'-GGA CAG GTC CCT TGT TTC AA-3'；下游引物，5'-CTG GTC

TTT CCT TGC CTC TG-3'; GAPDH 上游引物: 5'-GAA GAT GGT GAT GGG ATT TC-3'; 下游引物: 5'-GAA GGT GAA GGT CGG AGT-3'。定量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法, GAPDH 为内参, 在 95 °C 预变性 30 s, 95 °C 5 s, 60 °C 20 s, 40 个循环的反应条件下, 测定 si-HOST2 组、阴性对照组及空白对照组 3 组样品的循环阈值, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法定量, 计算 lncRNA HOST2 的相对表达量。

1.2.3 细胞增殖能力测定 采用 MTT 法测定 si-HOST2 组、阴性对照组及空白对照组细胞增殖能力, 将 3 组细胞以 2×10^3 个/孔的标准种植, 培养 0、24、48、72、96 h 后, 加入 MTT 20 μ L 于每孔中, 在 450 nm 波长下, 采用 DN-9606 酶标分析仪测定吸光度, 以吸光度为纵坐标, 时间为横坐标, 绘制增殖曲线。

1.2.4 细胞迁移能力测定 细胞划痕实验用来检验细胞迁移能力: 将 3 组细胞培养至无菌孔板后, 无菌吸液枪头画融合后的细胞, 观察修复时间为 0、24 h, 计算划痕愈合率, 即 = (划痕后即刻的划痕面积 - 划痕后 24 h 的划痕面积) / 划痕后即刻的划痕面积 $\times 100\%$ 。实验重复 3 次, 取均值。

1.2.5 细胞侵袭能力测定 Transwell 实验用来检验细胞侵袭能力: 将 3 组细胞按每组 1×10^4 个细胞数接种于 Transwell 小室表面, 经培养 24 h 后, 甲醛固定穿过室膜下的细胞, 染色液采用 0.2% 结晶紫溶液, 染色后, 在显微镜下 (200 \times) 计算穿膜细胞数, 实验重复 3 次, 取平均值。穿膜细胞数与侵袭能力成正比。

1.2.6 上皮-间质转化 (EMT) 相关蛋白 Western blot 检测 裂解变性 3 组细胞, 跑胶条件: 浓缩胶 80 V 60 min, 分离胶 100 V 90 min, 加入 vimentin、Twist1 和 Snail 及 GAPDH 一抗 (1:400) 于 4 °C 孵育过夜, 二抗 (1:1 000) 孵育, ECL 液显影, 计算灰度值, 重复 3 次实验后取均值。

1.3 统计学处理

统计学处理采用 SPSS 20.0 软件处理, 计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组数据间的比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNA HOST2 在胰腺癌细胞系中的表达

qRT-PCR 示: 人正常胰腺细胞系 HPDE6-C7

中 lncRNA HOST2 的相对表达量为 1.05 ± 0.03 , 胰腺癌细胞系 Panc-1、AsPC-1、BxPC-3、HPAC 中 lncRNA HOST2 的相对表达量分别为 13.48 ± 0.95 、 7.53 ± 0.62 、 2.87 ± 0.21 、 2.16 ± 0.15 , 胰腺癌细胞系 Panc-1、AsPC-1、BxPC-3 及 HPAC 中 lncRNA HOST2 的相对表达量均明显高于 HPDE6-C7 细胞系 (均 $P < 0.05$) (图 1)。

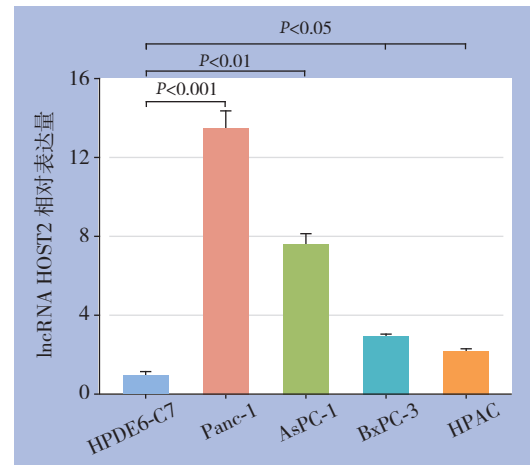


图 1 lncRNA HOST2 在不同胰腺癌细胞系及正常胰腺细胞系中的表达

Figure 1 The expressions of lncRNA HOST2 in different pancreatic cancer cell lines and normal pancreatic epithelial cell lines

2.2 转染效率测定

转染 24 h 后, si-HOST2 组与阴性对照组 lncRNA HOST2 表达量分别为 0.18 ± 0.03 、 1 ± 0.06 , si-HOST2 组 lncRNA HOST2 表达量明显低于阴性对照组与空白对照组 (均 $P < 0.01$); 阴性对照组与空白对照组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 2)。

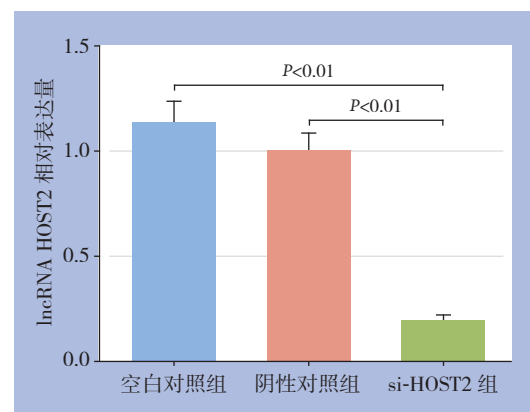


图 2 转染效率检测结果

Figure 2 Results of transfection efficiency

2.3 lncRNA HOST2 沉默对 Panc-1 细胞增殖的影响

MTT实验结果显示：转染24 h以内各组OD值差异无统计学意义 ($P>0.05$)，转染48 h后，si-HOST2组OD值明显低于空白对照组与阴性对照组 (均 $P<0.05$)，而阴性对照组与空白对照组在各时间点OD值差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) (图3)。

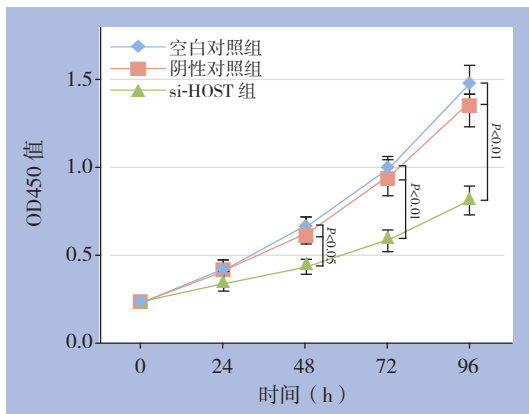


图 3 各组细胞增殖曲线比较

Figure 3 Comparison of the proliferation curves of three groups of cells

2.4 lncRNA HOST2 沉默对 Panc-1 细胞迁移的影响

细胞划痕实验示：si-HOST2组细胞划痕愈合率为 (30.5% ± 3.8) %，阴性对照组划痕愈合率为 (64.8% ± 6.1) %，空白对照组划痕愈合率为 (62.5 ± 5.2) %，si-HOST2组细胞划痕愈合率明显低于阴性对照组与空白对照组 (均 $P<0.001$)；阴性对照组与空白对照组划痕愈合率差异无统计学意义 ($P>0.05$) (图4)。

2.5 lncRNA HOST2 沉默对 Panc-1 细胞侵袭能力的影响

Transwell实验示：200倍视野下，si-HOST2组侵袭细胞数为 (136 ± 25) 个，阴性对照组为 (381 ± 53) 个，空白对照组为 (374 ± 48) 个，si-HOST2组侵袭细胞数明显少于阴性对照组与空白对照组 (均 $P<0.05$)，而阴性对照组与空白对照组侵袭细胞数差异无统计学意义 ($P>0.05$) (图5)。

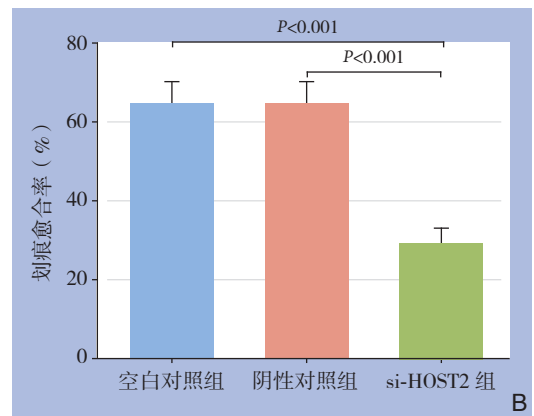
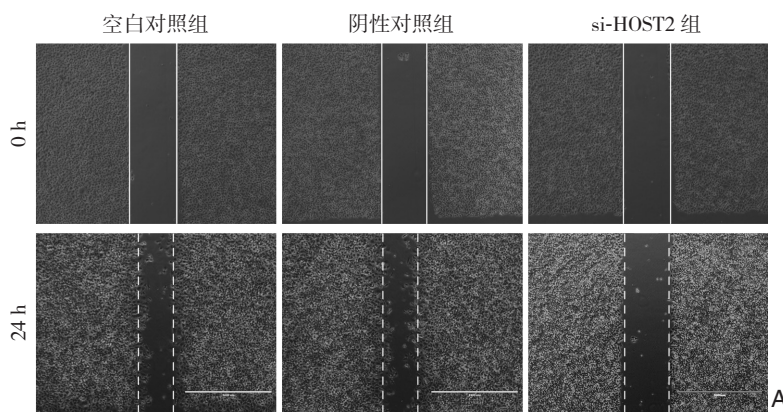


图 4 细胞划痕实验结果

Figure 4 Results of cell wound scratch assay

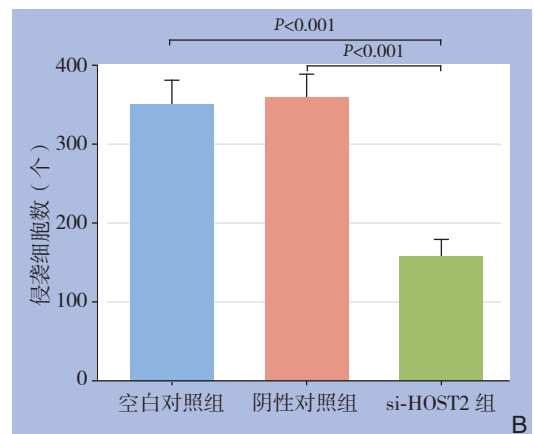
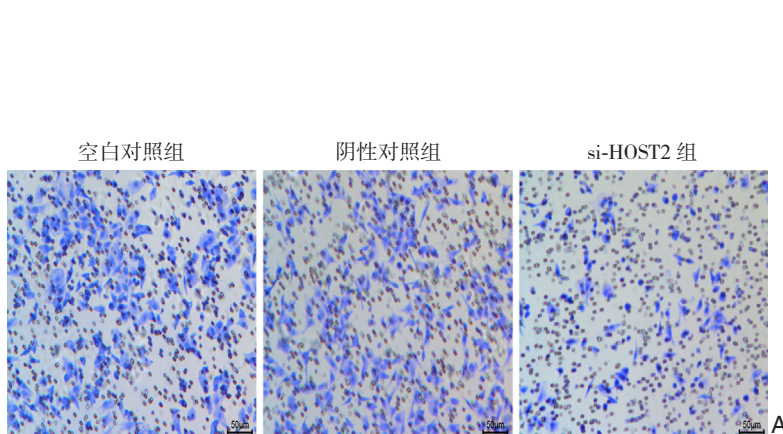
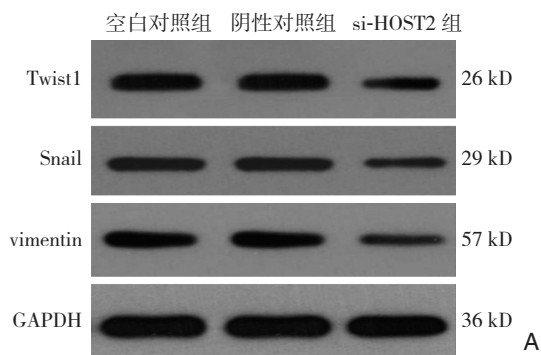


图 5 Transwell 实验结果

Figure 5 Results of Transwell assay

2.6 lncRNA HOST2 沉默对 EMT 相关蛋白表达的影响

Western blot示: si-HOST2组 vimentin、Twist1、Snail蛋白表达量均明显低于阴性对照组



与空白对照组(均 $P < 0.001$),而3种蛋白的表达量在空白对照组与阴性对照组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(图6)。

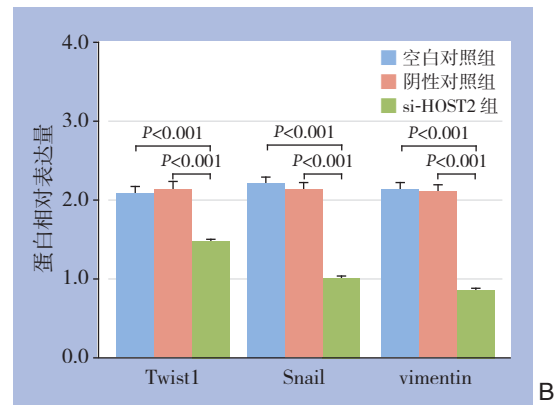


图6 EMT 相关蛋白 Western blot 检测结果

Figure 6 Results of Western blot analysis for EMT-associated proteins

3 讨论

研究报道,多种lncRNA与胰腺癌发生发展相关。比如,lncRNA HOTAIR在胰腺癌组织中高表达,且与肿瘤进展相关,体外实验显示其能促进癌细胞的增殖与侵袭^[11]。lncRNA MALAT1在胰腺癌中异常高表达,与肿瘤大小、分期、浸润程度及预后差相关,是影响预后的独立危险因素,体外研究显示沉默lncRNA MALAT1表达可抑制细胞周期和EMT进程^[12]。其他影响胰腺癌预后的lncRNA包括lncRNA AGAP2-AS1^[13]、lncRNA RP11-567G11.1^[14]、lncRNA CASC2^[15]等。

lncRNA HOST2是一个长度为2.9 kb的lncRNA,其在多种肿瘤中异常高表达,且与肿瘤发生发展相关^[16]。在上皮性卵巢癌中,lncRNA HOST2异常高表达,抑制lncRNA HOST2表达后,卵巢癌细胞迁移、侵袭和增殖能力显著减弱^[10]。在骨肉瘤中,lncRNA HOST2高表达,并可促进细胞增殖,沉默lncRNA HOST2可显著抑制细胞增殖、迁移和侵袭,并诱导凋亡^[16]。在三阴性乳腺癌中,沉默lncRNA HOST2可抑制乳腺癌增殖^[7]。在肝细胞癌中,lncRNA HOST2可促进EMT进程,通过JAK2-STAT3信号通路影响促进增殖、迁移和侵袭^[8]。在神经胶质瘤中,发现lncRNA HOST2与微小RNA let-7b呈负相关,在体外沉默lncRNA

HOST2表达可抑制胶质瘤细胞系增殖、迁移和侵袭,在动物实验中可抑制克隆形成及肿瘤形成^[9]。

本研究发现,相对于正常胰腺上皮细胞系HPDE6-C7,胰腺癌细胞系中lncRNA HOST2高表达,这与其它肿瘤^[7-10]中的表达趋势一致,提示lncRNA HOST2在胰腺癌中可能发挥促癌基因的功能。

为进一步探讨lncRNA HOST2的功能,本研究挑选lncRNA HOST2相对表达量最高的胰腺癌细胞系Panc-1,并经转染沉默其表达,行MTT实验,发现si-HOST2组OD值显著低于阴性对照组与空白对照组,提示沉默lncRNA HOST2表达后,可显著抑制胰腺癌细胞系增殖。这与上皮性卵巢癌^[10]、肝细胞癌^[8]、神经胶质瘤^[9]及骨肉瘤^[16]中的结果一致,在吉他西滨耐药的胰腺癌细胞系中,沉默lncRNA HOST2的表达可抑制增殖并促进凋亡^[17]。

EMT是一个上皮细胞转变为间质细胞的过程,在此过程中,上皮细胞间黏连减弱、失去极性并获得间质细胞特性、运动能力增强^[18]。与EMT密切相关的标志物包括Snail、Twist1和vimentin等^[19-20]。Snail是EMT过程中E-cadherin的转录抑制因子,Snail过表达不仅可促进EMT的发生,还可增加细胞的迁移和侵袭能力^[21]。Twist1是EMT诱导转录因子之一,可下调上皮表型基因如E-cadherin,上调表达间充质细胞表型基因如vimentin,进而促进肿瘤迁移和侵袭^[22-23]。

vimentin是一种3型中间丝蛋白,负责维持细胞形状和稳定细胞骨架,是重要的间充质细胞标志物,vimentin可调节细胞的可塑性,与肿瘤的预后差和高转移率相关^[24-26]。

本研究发现lncRNA HOST2沉默后,si-HOST2组划痕愈合率显著低于阴性对照组和空白对照组,侵袭细胞数显著低于阴性对照组和空白对照组,提示沉默lncRNA HOST2可抑制胰腺癌细胞迁移和侵袭。Western blot示,si-HOST2组Snail、Twist、vimentin表达量显著低于阴性对照组和空白对照组,提示沉默lncRNA HOST2表达可能通过抑制Snail、Twist、vimentin的表达,影响EMT过程,进而抑制胰腺癌细胞迁移。

当然,由于本研究是体外实验,尚存在一定不足:首先lncRNA HOST2调控Snail、Twist1和vimentin表达的确切机制尚不完全清楚;其次lncRNA HOST2在动物体内所起的作用如何,都值得进一步研究。

综上,lncRNA HOST2在胰腺癌细胞系中异常高表达,能通过调控Snail、Twist1和vimentin表达促进胰腺癌细胞增殖和迁移能力,发挥促癌基因的功能。这提示lncRNA HOST2可能作为胰腺癌的潜在诊断和转移靶标。

参考文献

- [1] Katz MHG. Borderline resectable pancreatic cancer: Need for standardization and quality control in clinical treatment trials[J]. *Pancreatology*, 2016, 16(4):S9. doi.org/10.1016/j.pan.2016.06.040.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [3] Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors[J]. *World J Oncol*, 2019, 10(1):10-27. doi: 10.14740/wjon1166.
- [4] 帅勇锋, 占大钱, 王小军, 等. LncRNA SNHG15在甲状腺癌细胞中的表达及作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(11):1590-1595. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.012.
Shuai YF, Zhan DQ, Wang XJ, et al. Expression and action of LncRNA SNHG15 in thyroid cancer cells[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(11):1590-1595. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.012.
- [5] 邢宏松, 江帆, 吴国俊, 等. 长链非编码RNA BCAR4对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响及机制[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(3):328-334. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.010.
Xing HS, Jiang F, Wu GJ, et al. Effect of long non-coding RNA BCAR4 on proliferation and apoptosis of pancreatic carcinoma cells and the mechanism[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(3):328-334. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.010.
- [6] Wu Y, Zhang L, Wang Y, et al. Long noncoding RNA HOTAIR involvement in cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10):9531-9538. doi: 10.1007/s13277-014-2523-7.
- [7] Zhang Y, Zhang H, Kang H, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOST2 inhibits the proliferation of triple negative breast cancer via regulation of the let-7b/CDK6 axis[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2):1049-1057. doi: 10.3892/ijmm.2018.3995.
- [8] Wu Y, Yuan T, Wang WW, et al. Long Noncoding RNA HOST2 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition, Proliferation, Invasion and Migration of Hepatocellular Carcinoma Cells by Activating the JAK2-STAT3 Signaling Pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(1):301-314. doi: 10.1159/000495231.
- [9] Wang Q, Zhuang ZW, Cheng YM, et al. An in vitro and in vivo study of the role of long non-coding RNA-HOST2 in the proliferation, migration, and invasion of human glioma cells[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(1):93-104. doi: 10.1002/iub.1943.
- [10] Gao Y, Meng H, Liu S, et al. LncRNA-HOST2 regulates cell biological behaviors in epithelial ovarian cancer through a mechanism involving microRNA let-7b[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 24(3):841-852. doi: 10.1093/hmg/ddu502.
- [11] Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, et al. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer[J]. *Oncogene*, 2013, 32(13):1616-1625. doi: 10.1038/onc.2012.193.
- [12] Jiao F, Hu H, Yuan C, et al. Elevated expression level of long noncoding RNA MALAT-1 facilitates cell growth, migration and invasion in pancreatic cancer[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(6):2485-2492. doi: 10.3892/or.2014.3518.
- [13] Hui B, Ji H, Xu Y, et al. RREB1-induced upregulation of the lncRNA AGAP2-AS1 regulates the proliferation and migration of pancreatic cancer partly through suppressing ANKRD1 and ANGPTL4[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3):207. doi: 10.1038/s41419-019-1384-9.
- [14] Huang R, Nie W, Yao K, et al. Depletion of the lncRNA RP11-567G11. 1 inhibits pancreatic cancer progression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112:108685. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108685. [Epub ahead of print]
- [15] Zhang H, Feng X, Zhang M, et al. Long non-coding RNA CASC2 upregulates PTEN to suppress pancreatic carcinoma cell metastasis

- by downregulating miR-21[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:18. doi: 10.1186/s12935-019-0728-y.
- [16] Wang W, Li X, Meng FB, et al. Effects of the Long Non-Coding RNA HOST2 On the Proliferation, Migration, Invasion and Apoptosis of Human Osteosarcoma Cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1):320-330. doi: 10.1159/000480412.
- [17] An N, Cheng D. The Long Noncoding RNA HOST2 Promotes Gemcitabine Resistance in Human Pancreatic Cancer Cells[J]. *Pathol Oncol Res*, 2018. doi: 10.1007/s12253-018-0486-5. [Epub ahead of print].
- [18] Smith BN, Bhowmick NA. Role of EMT in Metastasis and Therapy Resistance[J]. *J Clin Med*, 2016, 5(2):pii: E17. doi: 10.3390/jcm5020017.
- [19] Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition[J]. *Cell Res*, 2009, 19(2):156-172. doi: 10.1038/cr.2009.5.
- [20] Wang XL, Huang C. Difference of TGF- β /Smads signaling pathway in epithelial-mesenchymal transition of normal colonic epithelial cells induced by tumor-associated fibroblasts and colon cancer cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2019. doi: 10.1007/s11033-019-04719-5. [Epub ahead of print]
- [21] Bossart EA, Tasdemir N, Sikora MJ, et al. SNAIL is induced by tamoxifen and leads to growth inhibition in invasive lobular breast carcinoma[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019. doi: 10.1007/s10549-019-05161-8. [Epub ahead of print]
- [22] Shibue T, Weinberg RA. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(10):611-629. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.44.
- [23] Mitra A, Mishra L, Li S. EMT, CTCs and CSCs in tumor relapse and drug-resistance[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13):10697-10711. doi: 10.18632/oncotarget.4037.
- [24] Meng J, Chen S, Han JX, et al. Twist1 regulates Vimentin through Cul2 circular RNA to promote EMT in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(15):4150-4162. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3009.
- [25] Zhang XD, Dong XQ, Xu JL, et al. Hypoxia promotes epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells via inducing Twist1 expression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(13):3061-3068.
- [26] 崔中水, 孙保存, 赵楠, 等. Twist1与Bcl-2协同促进肝癌细胞EMT过程中的miRNA表达谱变化[J]. *天津医科大学学报*, 2013, 19(2):85-88. doi:10.3969/j.issn.1006-8147.2013.02.001.
- Cui ZS, Sun BC, Zhao N, et al. Variation of miRNA profile during the promotion of EMT caused by the cooperation of Twist1 and Bcl-2 in Hepatic celluler cancer[J]. *Journal of Tianjin Medical University*, 2013, 19(2):85-88. doi:10.3969/j.isn.1006-8147.2013.02.001.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 陈伟业, 邢宏松, 江帆, 等. 长链非编码RNA HOST2对胰腺癌细胞增殖迁移和侵袭的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(3):285-291. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.006

Cite this article as: Chen WY, Xing HS, Jiang F, et al. Effects of long non-coding RNA HOST2 on proliferation, migration and invasion in pancreatic cancer cells[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(3):285-291. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.006