

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

敲低PRMT5基因表达对胃癌细胞增殖、侵袭和凋亡的影响及其机制

郭萍, 陈建, 王化强, 葛凯杰

引用本文:

郭萍, 陈建, 王化强, 等. 敲低PRMT5基因表达对胃癌细胞增殖、侵袭和凋亡的影响及其机制[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(8): 757–761.

GUO Ping, CHEN Jian, WANG Huaqiang, et al. Effect of PRMT5 Expression Knockdown on Proliferation, Invasion and Apoptosis of Gastric Cancer Cells and Its Mechanism[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48(8): 757–761.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.21.0443>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

沉默ANLN基因对胃癌细胞侵袭、迁移、增殖和凋亡的影响

Effect of ANLN Gene Silencing on Invasion, Migration, Proliferation and Apoptosis of Gastric Cancer Cells

肿瘤防治研究. 2019, 46(10): 884–889 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0338>

FBXL20对胃癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响

Effect of FBXL20 on Proliferation, Migration and Invasion of Gastric Cancer Cells

肿瘤防治研究. 2019, 46(07): 600–604 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1923>

沉默YAP通过Wnt/ β -catenin信号通路影响胃癌BGC823细胞的凋亡

Effect of Yes-associated Protein Knockdown on Apoptosis of Gastric Cancer BGC823 Cells Through Wnt/ β -catenin Signaling Pathway

肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 864–869 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0495>

敲低膜联蛋白A5对人胃癌细胞系MKN-45增殖的作用

Annexin A5 Knockdown Prompts Proliferation of Gastric Cancer MKN-45 Cells

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 734–738 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0396>

miR-205对胃癌细胞侵袭迁移的调控作用及其潜在机制

Regulatory Effects of miR-205 on Invasion and Migration of Gastric Cancer Cells and Potential Mechanism

肿瘤防治研究. 2018, 45(05): 280–284 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1217>



杂志官网



微信公众号

敲低PRMT5基因表达对胃癌细胞增殖、侵袭和凋亡的影响及其机制

郭萍, 陈建, 王化强, 葛凯杰

Effect of PRMT5 Expression Knockdown on Proliferation, Invasion and Apoptosis of Gastric Cancer Cells and Its Mechanism

GUO Ping, CHEN Jian, WANG Huaqiang, GE Kaijie

Intensive Care Unit, Xuchang Central Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Xuchang 461000, China

Abstract: Objective To observe the expression level of PRMT5 in gastric cancer cells, and explore the effect of knocking down the expression level of PRMT5 on the biological behavior of gastric cancer cells.

Methods Western blot was used to detect the expression of PRMT5 protein in gastric cancer cell lines MGC803, SGC7901, MKN45 and human gastric epithelial cells GES-1. siRNA1 and siRNA2 plasmids were transfected to knock down the expression of PRMT5. Cell proliferation and apoptosis assay, transwell assay were used to detect cell proliferation, apoptosis and invasion abilities, respectively. The protein expression levels of β -catenin, cyclin D1 and Bax were detected. **Results** Compared with GES-1 cells, PRMT5 protein expression levels increased in MGC803, SGC7901 and MKN45 cells ($P < 0.001$). After knocking down the expression of PRMT5, the cell proliferation and invasion abilities were weakened, the apoptosis rate increased ($P < 0.05$), the expression of β -catenin and Cyclin D1 protein decreased, and the expression of Bax protein increased ($P < 0.001$). **Conclusion** The expression level of PRMT5 is increased in gastric cancer cells. Knockdown of PRMT5 expression level could inhibit cell proliferation, invasion and promote cell apoptosis via reducing Wnt/ β -catenin signaling pathway.

Key words: Gastric Cancer; PRMT5; Proliferation; Invasion; Apoptosis; Signaling pathway

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 观察蛋白质精氨酸甲基转移酶5 (PRMT5) 在胃癌细胞中的表达, 探讨敲低PRMT5表达水平后对胃癌细胞生物学行为的影响。**方法** Western blot检测胃癌细胞系MGC803、SGC7901、MKN45和人胃黏膜上皮细胞GES-1中PRMT5蛋白表达水平, 转染siRNA1和siRNA2质粒敲低PRMT5的表达水平, 细胞增殖和凋亡实验、Transwell实验分别检测细胞增殖能力、凋亡率和细胞的侵袭能力, Western blot检测 β -catenin、Cyclin D1和Bax蛋白表达水平。**结果** 与GES-1细胞比较, MGC803、SGC7901和MKN45细胞中PRMT5蛋白表达水平增加 ($P < 0.001$)。敲低PRMT5表达后细胞的增殖和侵袭能力减弱, 凋亡率增加 ($P < 0.05$), β -catenin和Cyclin D1蛋白的表达降低, Bax蛋白的表达增加 ($P < 0.001$)。**结论** PRMT5在胃癌细胞中表达水平升高, 敲低其表达水平后可通过减弱Wnt/ β -catenin信号通路转导抑制细胞的增殖和侵袭并促进细胞凋亡。

关键词: 胃癌; PRMT5; 增殖; 侵袭; 凋亡; 信号通路

中图分类号: R735.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

2018年全球范围内新增胃癌患者100余万例, 死亡约78万例, 胃癌已成为常见的高致死率的癌症之一^[1]。手术是胃癌的主要治疗方法, 但大多数患者在确诊时已处于晚期, 失去了手术机会。而接

受化疗的晚期患者, 客观缓解率仅为20%~40%, 中位总生存期为6~11月, 另外化疗引起的不良反应也不容忽视^[2]。目前对肿瘤的治疗以晚期癌症的分子靶向治疗研究为热点, 分子靶向抑制剂可有效调节与肿瘤发生密切相关的信号途径, 从而调节肿瘤细胞的生物学行为^[3]。蛋白质精氨酸甲基转移酶5 (PRMT5) 是II型精氨酸甲基转移酶, 可催化精氨酸残基处底物蛋白质的对称二甲基化。最近研究显示, PRMT5通过阻断不同的信号通路转导影响蛋白和基因表达的修饰、细胞周期进程、

收稿日期: 2021-04-19; 修回日期: 2021-06-30

作者单位: 461000 许昌, 河南科技大学附属许昌市中心医院重症医学科

作者简介: 郭萍 (1988-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事消化系统危重症及各种休克、多器官功能不全的诊治

细胞代谢和侵袭等过程^[4]。另外PRMT5在调节细胞的生长和转化中也起着关键作用,有研究显示下调PRMT5的表达,可通过PI3K/Akt信号通路抑制癌细胞增殖和细胞周期转变^[5]。本研究通过检测PRMT5在胃癌细胞中的表达水平,利用转染技术敲低PRMT5的表达水平后,进一步分析PRMT5对胃癌细胞生物学活性的影响及可能的作用机制,为胃癌的靶向治疗提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料

胃癌细胞系MGC803、SGC7901、MKN45和人胃黏膜上皮细胞GES-1购于中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心,胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、RPMI 1640培养基、MTT粉末、结晶紫粉末购于北京索莱宝有限公司;BCA蛋白定量试剂盒、凋亡检测试剂盒购于江苏碧云天技术有限公司。阴性对照质粒:上游引物序列5'-GTCAGTGCATGCTGGTGAC-3',下游引物序列5'-CCGTGTAGGTTTCGCGTGA-3'; siRNA1:上游引物序列5'-TTAGTCTGATCCTGTAACCTG-3',下游引物序列5'-TGTCGCTAGTCGGTGCTAGC-3'和siRNA2质粒:上游引物序列5'-TATCATCGTTGTACGCTC-GTG-3',下游引物序列5'-GCCGTCGCAACGC-GGGTGCA-3'由丰晖生物有限公司构建。抗-PRMT5(货号:7998)、抗- β -catenin(货号:8480)、抗-Cyclin D1(货号:55506)、抗-Bax的蛋白质(货号:89477)、抗- β -actin(货号:4970)和辣根过氧化物酶标记的抗兔(货号:7074)或抗鼠(货号:4976)抗体购于美国Cell Signal Technology有限公司。

1.2 细胞培养及转染实验

胃癌细胞系和人胃黏膜上皮细胞用含有10%FBS的RPMI 1640培养基,置于5%CO₂的恒温箱中孵育,待细胞融合至80%左右,进行传代处理。将传代处理的细胞以每孔 4×10^6 个/孔的密度接种至6孔板中,分别标记为对照组(仅含无血清、无双抗培养基)、阴性对照组(脂质体Lipofectamine 2000和质粒载体)、siRNA1组(脂质体Lipofectamine 2000和siRNA1质粒)和siRNA2组(脂质体Lipofectamine 2000和siRNA2质粒),将质粒与脂质体Lipofectamine 2000(美国赛默飞公司,货号:12566014)混合,滴加至对应的6孔板中,培养6 h后,更换新鲜培养液继续孵育48 h,Western blot检测PRMT5蛋白表达情况。

1.3 Western blot实验

收集MGC803、SGC7901、MKN45、GES-1细胞和经过转染处理的对照组、阴性对照组、siRNA1组和siRNA2组细胞,3000 r/min离心10 min,弃去上清液,保留沉淀的细胞。加入细胞裂解液,在冰块上裂解30 min,至于4℃离心机中,1 200 r/min离心15 min,收集上清液。采用BCA蛋白定量试剂盒检测PRMT5蛋白浓度,与Loading buffer混匀后在沸水中煮5 min,用于凝胶电泳。制备15%的分离胶和5%的浓缩胶,加入蛋白样品进行SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,将胶上的PRMT5蛋白湿转至PVDF膜上。根据目的蛋白分子量和Marker切取所需检测的条带,用5%脱脂奶粉室温封闭2 h,在所需检测的目的蛋白条带上分别滴加抗-PRMT5、抗- β -catenin、抗-Cyclin D1、抗-Bax、抗- β -actin抗体(1:1000),在4℃冰箱中过夜。TBST溶液清洗,滴加二抗(1:4000)室温孵育1 h,再次TBST溶液清洗。配制一定量的显影液,拍照显色。

1.4 MTT实验

收集对照组、阴性对照组和siRNA2组细胞,以3 000个/孔的密度接种至96孔板中,铺种4块板分别在24、48、72和96 h时检测细胞OD值,至检测时间点时,在检测孔中滴加20 μ l MTT溶液,放置恒温箱中再孵育4 h,弃上清液,滴加150 μ l二甲亚砷溶液,在震荡器上震荡5 min,使细胞充分裂解,在酶标仪上检测570 nm处细胞的OD值。

1.5 流式细胞仪检测细胞凋亡率

对照组、阴性对照组和siRNA2组细胞以每孔 4×10^5 个细胞的密度接种至6孔板中,恒温箱中孵育48 h,收集细胞。加入500 μ l的Annexin V-FITC结合液重悬细胞,再加入5 μ l的Annexin V-FITC和10 μ l的碘化丙啶(Propidium Iodide, PI),轻轻混匀,室温避光孵育10 min,用流式细胞仪检测。右下象限为早期凋亡细胞,右上象限为晚期凋亡细胞,凋亡率=(早期凋亡细胞+晚期凋亡细胞)/总细胞数 $\times 100\%$ 。

1.6 Transwell实验

收集对照组、阴性对照组和siRNA2组细胞,以5 000个/孔的密度接种至小室中,置于恒温箱中孵育48 h。取出小室,用棉签擦掉小室中未穿过的细胞,然后放入1 ml多聚甲醛溶液中浸泡,室温固定10 min。再放入0.1%结晶紫的染色液中30 min, PBS清洗3次,置于显微镜下拍照,每个处理组选择5个视野拍照。

1.7 统计学方法

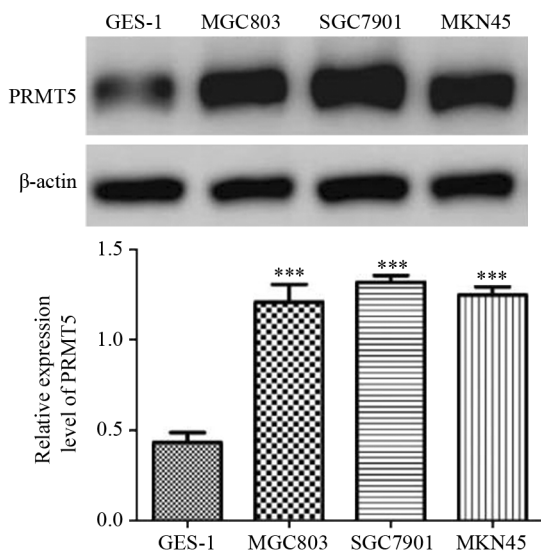
应用SPSS21.0软件进行统计分析,数据均以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用多

因素方差分析,组间两两比较采用SNK-*q*检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PRMT5在胃癌细胞和人胃黏膜上皮细胞中的表达水平

Western blot结果显示,PRMT5在胃癌细胞系MGC803、SGC7901和MKN45中的表达水平均高于人胃黏膜上皮细胞GES-1,且差异有统计学意义(均 $P<0.001$),见图1。



***: compared with GES-1 cells, $P<0.001$.

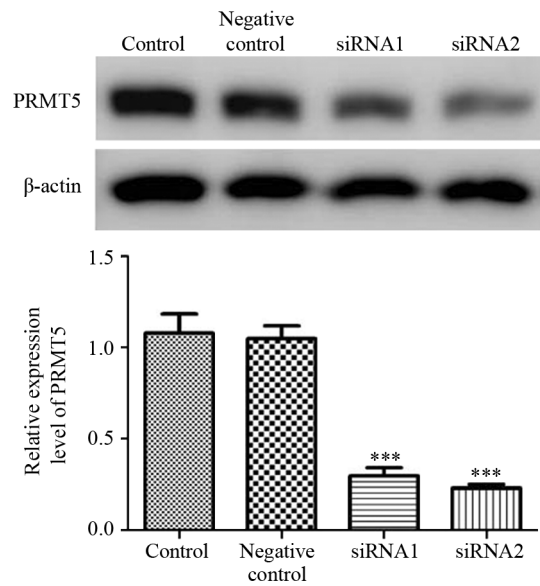
图1 PRMT5在胃癌和人胃黏膜上皮细胞中的表达水平
Figure 1 PRMT5 expression in gastric cancer cells and human gastric mucosal epithelial cells

2.2 敲低SGC7901细胞中PRMT5的表达水平

敲低SGC7901细胞中PRMT5的表达后,阴性对照组与对照组之间差异无统计学意义($P=0.152$),排除载体对PRMT5表达的影响,siRNA1、siRNA2组中PRMT5的表达均低于对照组和阴性对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。siRNA2组中PRMT5的表达水平虽低于siRNA1组,但差异无统计学意义($P=0.095$),因此选用siRNA2组进行后续实验,见图2。

2.3 不同组间细胞增殖情况

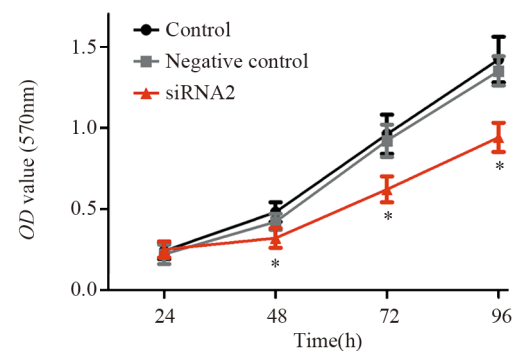
48 h时siRNA2组细胞的OD值(0.32 ± 0.06)低于对照组(0.48 ± 0.06)和阴性对照组(0.42 ± 0.05),差异有统计学意义($P=0.024$ 、 0.035);72 h时siRNA2组细胞的OD值(0.62 ± 0.08)低于对照组(0.96 ± 0.12)和阴性对照组(0.92 ± 0.10),差异有统计学意义($P=0.012$ 、 0.017);96 h时siRNA2组细胞的OD值(0.94 ± 0.09)低于对照组



***: compared with the control group and the negative control group, $P<0.001$.

图2 敲低SGC7901细胞中PRMT5的表达水平
Figure 2 Expression level of PRMT5 in SGC7901 cells after transfection

(1.42 ± 0.14)和阴性对照组(1.35 ± 0.09),差异有统计学意义($P=0.006$ 、 0.008),见图3。



*: $P<0.05$, compared with control and negative control group.

图3 不同组间细胞增殖情况

Figure 3 Cell proliferation among different groups

2.4 不同组间细胞凋亡率的比较

培养48 h后siRNA2组细胞的凋亡率(43.5 ± 4.6)%,高于对照组(8.4 ± 2.1)%、阴性对照组(8.5 ± 1.9)%,且差异有统计学意义(均 $P<0.001$),见图4。

2.5 不同组间发生侵袭细胞数的比较

细胞培养48 h后,siRNA2组发生侵袭的细胞数(18.6 ± 3.5)个,低于对照组(48.2 ± 3.8)个、阴性对照组(49.3 ± 3.1)个,且差异有统计学意义($P<0.001$),见图5。

2.6 PRMT5对Wnt/β-catenin信号通路的影响

对照组、阴性对照组和siRNA2组细胞培养48 h

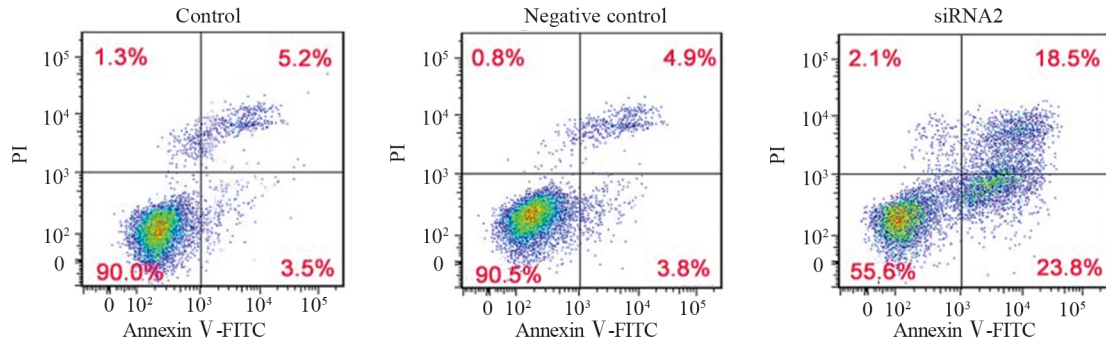


图4 培养48h时不同组间细胞凋亡率的比较

Figure 4 Comparison of cell apoptosis after cultured 48h among different groups

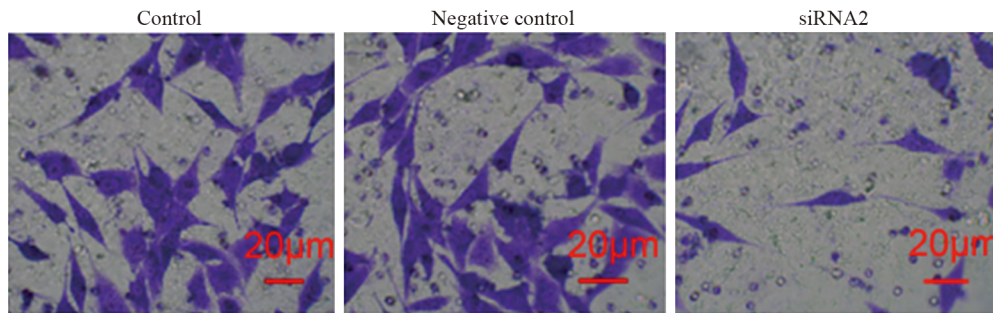
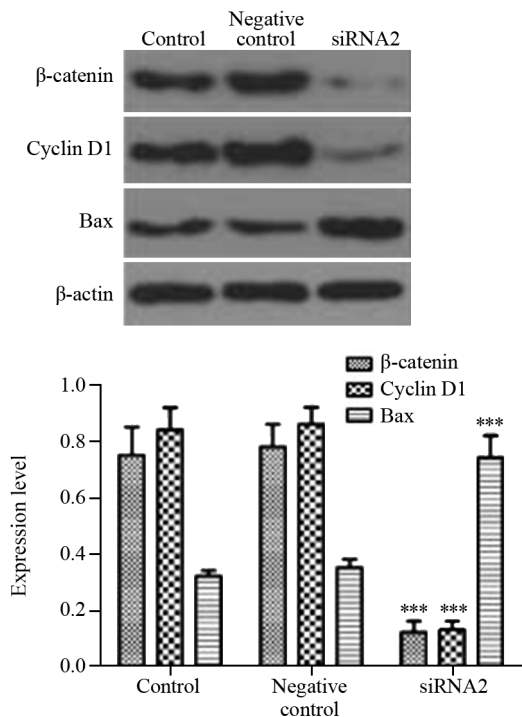


图5 培养48h后不同组间发生侵袭细胞数的比较

Figure 5 Comparison of invaded cells number after cultured 48h among different groups

后, siRNA2组细胞 β -catenin和Cyclin D1蛋白的表达明显低于对照组和阴性对照组, Bax蛋白的表达明显高于对照组和阴性对照组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.001$), 见图6。



***: compared with the control group and the negative control group, $P < 0.001$.

图6 PRMT5对Wnt/ β -catenin信号通路中关键蛋白和Bax蛋白表达的影响Figure 6 Effect of PRMT5 on the expression of key proteins and Bax protein in the Wnt/ β -catenin signaling pathway

3 讨论

PRMT5对细胞增殖的调节及其在癌症中被错误调节或与突变蛋白质的相互作用, 使PRMT5在癌症中扮演致癌角色^[6-7]。有多项研究显示PRMT5是一种癌基因, 在癌症进展中发挥举足轻重的作用^[8-10]。PRMT5的过度表达似乎是其致癌性的重要因素, 并在许多癌症中均有研究, 包括卵巢癌^[6]、肺癌^[11]、淋巴瘤^[12]和结肠癌^[13]等。在上皮性卵巢癌中, PRMT5表达水平的增加与患者生存率降低相关^[6]。细胞核中PRMT5的表达水平增加与口咽鳞状细胞癌患者预后不良有关^[14]。PRMT5的高表达与不良预后直接相关, 可能是通过影响上皮间质转化和组蛋白甲基化造成的^[15-16]。以上研究表明, PRMT5在多种癌症中发挥致癌作用, 并阐述一些作用机制, 但对PRMT5在癌症中靶向治疗研究较少, 本研究主要检测PRMT5在胃癌中的表达, 通过转染技术敲低其表达水平后, 观察PRMT5对胃癌细胞的影响及作用机制, 为胃癌的靶向治疗提供理论基础。

本研究结果显示, PRMT5在胃癌中的表达水平增加, 提示PRMT5在胃癌中发挥促癌作用。另外通过转染技术, 敲低PRMT5的表达水平后, 胃癌细胞的增殖和侵袭能力明显减弱, 发生凋亡的细胞数增加, 以上结果表明PRMT5有可能是治疗胃癌的有效靶点。在调控细胞增殖、分化的关键信号途径中Wnt/ β -catenin信号通路在胚胎发育、肿瘤发生发展和转移等多个过程中发挥关键作用。Chung等^[17]研

究显示, PRMT5通过激活Wnt/ β -catenin信号通路, 促进淋巴瘤细胞的存活, 因此减弱PRMT5的表达水平, 抑制Wnt/ β -catenin信号通路的转导具有一定的抗肿瘤作用。Song等^[18]研究显示, Wnt/ β -catenin信号通路的异常激活与胃癌的进展相关, 并通过控制组蛋白乙酰化促进上皮间质转化。因此寻找抑制此信号通路激活的作用靶点是目前研究的热点之一。Wnt信号通路被激活可抑制 β -catenin的磷酸化, 未发生磷酸化的 β -catenin转位入核, 激活Cyclin D1、Bax等下游靶基因表达, 从而在肿瘤形成及发展中发挥作用^[19]。Cyclin D1是细胞从G₁期到S期的细胞周期调节器, 降低其表达水平可抑制细胞周期的进展, PRMT5可通过直接调节Cyclin D1的表达抑制B-淋巴细胞的增殖^[20]。多项研究显示, 抑制Wnt/ β -catenin信号通路的激活可抑制胃癌细胞增殖, Gao等^[21]研究显示, Cyclin G2通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路转导, 抑制胃癌细胞的生长和迁移。Hu等^[22]研究显示, 番石榴苷C通过减弱人胃癌细胞中的Wnt/ β -catenin/c-Myc信号转导途径抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡。本研究结果显示, 敲低PRMT5的表达后可抑制 β -catenin和Cyclin D1蛋白的表达, 上调凋亡蛋白Bax的表达, 提示敲低PRMT5可能通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路影响胃癌细胞生长。

综上所述, PRMT5在胃癌细胞中表达水平上调, 通过敲低其表达水平后可抑制胃癌细胞的增殖、侵袭并诱导细胞凋亡, 其机制可能与减弱Wnt/ β -catenin信号通路转导有关, 提示PRMT5可能是治疗胃癌的有效靶点。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] Riquelme I, Saavedra K, Espinoza JA, *et al.* Molecular classification of gastric cancer: towards a pathway-driven targeted therapy[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 24750-24779.
- [4] Stopa N, Krebs JE, Shechter D. The PRMT5 arginine methyltransferase: many roles in development, cancer and beyond[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(11): 2041-2059.
- [5] Wei TY, Juan CC, Hsia JY, *et al.* Protein arginine methyltransferase 5 is a potential oncoprotein that upregulates G1 cyclins/cyclin-dependent kinases and the phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling cascade[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(9): 1640-1650.
- [6] Bao X, Zhao S, Liu T, *et al.* Overexpression of PRMT5 promotes tumor cell growth and is associated with poor disease prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *J Histochem Cytochem*, 2013, 61(3): 206-217.
- [7] Gu Z, Gao S, Zhang F, *et al.* Protein arginine methyltransferase 5 is essential for growth of lung cancer cells[J]. *Biochem J*, 2012, 446(2): 235-241.
- [8] Qin Y, Hu Q, Xu J, *et al.* PRMT5 enhances tumorigenicity and glycolysis in pancreatic cancer via the FBW7/cMyc axis[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 30.
- [9] Radzisheuskaya A, Shliaha PV, Grinev V, *et al.* PRMT5 methylome profiling uncovers a direct link to splicing regulation in acute myeloid leukemia[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26(11): 999-1012.
- [10] Ge L, Wang H, Xu X, *et al.* PRMT5 promotes epithelial-mesenchymal transition via EGFR- β -catenin axis in pancreatic cancer cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1969-1979.
- [11] Wang Y, Li Y, He H, *et al.* Circular RNA circ-PRMT5 facilitates non-small cell lung cancer proliferation through upregulating EZH2 via sponging miR-377/382/498[J]. *Gene*, 2019, 720: 144099.
- [12] Lu X, Fernando TM, Lossos C, *et al.* PRMT5 interacts with the BCL6 oncoprotein and is required for germinal center formation and lymphoma cell survival[J]. *Blood*, 2018, 132(19): 2026-2039.
- [13] Demetriadou C, Pavlou D, Mpekris F, *et al.* NAA40 contributes to colorectal cancer growth by controlling PRMT5 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 236.
- [14] Kumar B, Yadav A, Brown NV, *et al.* Nuclear PRMT5, cyclin D1 and IL-6 are associated with poor outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma patients and is inversely associated with p16-status[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14847-14859.
- [15] Ibrahim R, Matsubara D, Osman W, *et al.* Expression of PRMT5 in lung adenocarcinoma and its significance in epithelial-mesenchymal transition[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(7): 1397-1405.
- [16] Shilo K, Wu X, Sharma S, *et al.* Cellular localization of protein arginine methyltransferase-5 correlates with grade of lung tumors[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 201.
- [17] Chung J, Karkhanis V, Baiocchi RA, *et al.* Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) promotes survival of lymphoma cells via activation of WNT/ β -catenin and AKT/GSK3 β proliferative signaling[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(19): 7692-7710.
- [18] Song Y, Li ZX, Liu X, *et al.* The Wnt/ β -catenin and PI3K/Akt signaling pathways promote EMT in gastric cancer by epigenetic regulation via H3 lysine 27 acetylation[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1010428317712617.
- [19] Wang W, Li Q, Yang T, *et al.* Anti-cancer effect of Aquaporin 5 silencing in colorectal cancer cells in association with inhibition of Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cytotechnology*, 2018, 70(2): 615-624.
- [20] Karkhanis V, Alinari L, Ozer HG, *et al.* Protein arginine methyltransferase 5 represses tumor suppressor miRNAs that down-regulate CYCLIN D1 and c-MYC expression in aggressive B-cell lymphoma[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(5): 1165-1180.
- [21] Gao J, Zhao C, Liu Q, *et al.* Cyclin G2 suppresses Wnt/ β -catenin signaling and inhibits gastric cancer cell growth and migration through Dapper1[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 317.
- [22] Hu Y, Yu K, Wang G, *et al.* Lanatoside C inhibits cell proliferation and induces apoptosis through attenuating Wnt/ β -catenin/c-Myc signaling pathway in human gastric cancer cell[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 150: 280-292.

[编辑: 刘红武; 校对: 周永红]

作者贡献:

郭 萍: 研究设计、细胞实验和论文撰写
陈建、王化强: 细胞实验和数据分析
葛凯杰: 实验指导和论文审核