

含 FXYD 域离子运输调控因子 3 对人胰腺癌细胞增殖和迁移的影响

纪红霞, 解达, 杜楠, 李进

(江苏省淮安市第一人民医院 肿瘤内科, 江苏 淮安, 223000)

摘要:目的 探讨含 FXYD 域离子运输调控因子 3 (FXYD3) 对人胰腺癌细胞增殖和迁移的影响。方法 使用免疫组化法、组织病理学和实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测 21 例正常胰腺组织、18 例慢性胰腺炎组织和 50 例胰腺癌组织中 FXYD3 的表达。分析不同病理特征的胰腺癌中 FXYD3 的表达水平差异。采用 CCK-8 法和单克隆实验法检测 FXYD3 过表达对胰腺癌细胞增殖的影响; 采用 Transwell 法检测 FXYD3 过表达对胰腺癌细胞侵袭的影响。结果 FXYD3 阳性细胞在正常胰腺组织、慢性胰腺炎组织和胰腺癌组织样本中的比率分别为 0、22.2% 和 26.0%, FXYD3 阳性细胞在慢性胰腺炎组织和胰腺癌组织中的比率较正常胰腺组织中升高, 差异有统计学意义 ($P=0.007, 0.037$)。FXYD3 阳性表达与分期、病理分级、淋巴结转移情况以及肿瘤部位无相关性 ($P>0.05$)。CCK-8 法结果显示, FXYD3 转染的细胞从第 3 天开始显示出更强的增殖能力, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。平板克隆实验显示, FXYD3 过表达的 T3M4 细胞克隆数目更多, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。Transwell 法结果显示, FXYD3 过表达的 T3M4 细胞迁移数目较对照组上升, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结论 胰腺癌组织中 FXYD3 显著上调, 这主要是由于癌细胞自身表达水平的增高, 表明 FXYD3 促进胰腺癌细胞的增殖。

关键词: 含 FXYD 域离子运输调控因子 3; 胰腺癌; 细胞增殖; 细胞迁移; 慢性胰腺炎

中图分类号: R 735.9; R 446.8 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)06-012-05 DOI: 10.7619/jcmp.20223274

Effect of FXYD domain-containing ion transport regulator 3 on proliferation and migration of human pancreatic cancer cells

Ji Hongxia, Xie Da, Du Nan, Li Jin

(Department of Oncology, Huai'an City First People's Hospital of Jiangsu Province, Huai'an, Jiangsu, 223000)

Abstract: Objective To explore the effect of FXYD domain-containing ion transport regulator 3 (FXYD3) on the proliferation and migration of human pancreatic cancer cells. **Methods** Immunohistochemistry, histopathology and real-time quantitative fluorescent polymerase chain reaction (qRT-PCR) were used to detect the expression of FXYD3 in 21 cases with normal pancreas tissues, 18 cases with chronic pancreatitis tissues and 50 cases with pancreatic cancer tissues. The differences of FXYD3 expression level in pancreatic cancer with different pathological characteristics were analyzed. Effect of FXYD3 overexpression on the proliferation of pancreatic cancer cells were detected by CCK-8 assay and monoclonal assay; the Transwell method was used to detect the effect of FXYD3 overexpression on the invasion of pancreatic cancer cells. **Results** The ratios of FXYD3 positive cells in samples of normal pancreatic tissues, chronic pancreatitis tissues and pancreatic cancer tissues were 0, 22.2% and 26.0% respectively, and the ratio of FXYD3 positive cells in chronic pancreatitis tissues and pancreatic cancer tissues was significantly higher than that in normal pancreatic tissues ($P=0.007, 0.037$). There were no correlations of FXYD3 positive expression with staging, pathological grading, lymph node metastasis and tumor sites ($P>0.05$). The result of CCK-8 method showed that the cells transfected with FXYD3 had significant stronger proliferative ability from the third day ($P<0.01$). Colony formation assay showed that the clonal number of T3M4 cells overexpressed with FXYD3 was significantly

greater ($P < 0.01$). The result of Transwell method showed that the migratory number of T3M4 cells overexpressed with FXYD3 was significantly greater than that of the control group ($P < 0.05$).

Conclusion FXYD3 is significantly up-regulated in pancreatic cancer tissues, which is mainly due to the increase of self-expressed level of cancer cells, indicating that FXYD3 can promote the proliferation of pancreatic cancer cells.

Key words: FXYD domain-containing ion transport regulator 3; pancreatic cancer; cellular proliferation; cellular migration; chronic pancreatitis

近年来,分子生物学的研究有助于更好地了解胰腺癌的侵袭行为^[1-2]。应用分子生物学分析以评估胰腺癌细胞的基因表达模式,并与正常胰腺和慢性胰腺炎的基因表达模式进行比较,是目前研究的重点^[3]。研究^[4]表明 FXYD 高度保守,其家族成员在多种哺乳动物组织和癌症类型中都有差异表达;该家族由 12 种水不溶性跨膜蛋白组成,并在通道和(或)离子通道调节蛋白上发挥作用。所有 FXYD 基因在早期胚胎细胞中表达,并且某些 FXYD 蛋白的表达在哺乳动物中是呈组织特异性的^[5-6]。

研究^[7-8]表明,含 FXYD 域离子运输调控因子 3 (FXYD3) 在人乳腺肿瘤和人乳腺癌细胞株中呈过表达,并且是恶性转化过程的重要组成部分。此外,FXYD3 在良性前列腺增生和雄激素依赖型前列腺癌中上调,而在雄激素依赖型前列腺癌中下调^[9]。在 5-氟尿嘧啶(5-FU)治疗后,FXYD3 mRNA 表达在结直肠癌细胞株 H630-R10 中增加,这表明 FXYD3 至少在一定程度上导致了该细胞株对 5-FU 化疗的耐药性^[10]。在利用基因芯片技术对胰腺癌基因差异表达的研究^[11]中发现,FXYD3 在胰腺癌中表达远高于慢性胰腺炎及正常胰腺组织。本研究探讨 FXYD3 对人胰腺癌细胞增殖和迁移的影响,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

胰腺癌($n = 50$)和慢性胰腺炎($n = 18$)组织标本取自 2019 年 8 月—2021 年 8 月在本院因相应疾病行胰腺切除术的患者。正常胰腺组织($n = 21$)取自健康志愿者。所有样本均经组织病理学证实符合相应诊断。胰腺癌组年龄 22 ~ 60 岁,平均 36 岁;慢性胰腺炎组年龄 26 ~ 77 岁,平均 41 岁;正常组年龄 33 ~ 76 岁,平均 57 岁。

1.2 免疫组化

石蜡包埋组织切片(3 ~ 5 μm)进行免疫染

色。组织切片在二甲苯中脱蜡,在浓度逐渐降低的乙醇中再水化。将载玻片置于洗涤液[10 mmol/L 三羟甲基氨基甲烷盐酸盐(Tris-HCl), 0.85% 氯化钠(NaCl), 0.1% 牛血清白蛋白(BSA), pH 值 7.4]中进行免疫染色。采用 10 mmol/L 柠檬酸缓冲液将组织切片在微波炉中煮沸 10 min,提取抗原后,将切片与正常山羊血清(Kirkegaard & Perry Laboratories, Inc., Gaithersburg, MD)共孵育 45 min,以阻断非特异性结合位点。切片与稀释在洗涤液中的小鼠单克隆抗 FXYD3 抗体、小鼠单克隆抗 Smad4 抗体(Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA)或正常小鼠 IgG 作为阴性对照,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下过夜。载玻片用洗涤缓冲液冲洗,并与生物素化山羊抗小鼠抗体(Kirkegaard & Perry Laboratories, Inc.)在室温下孵育 45 min。组织切片在洗涤缓冲液中洗涤,并在室温下与链霉亲和素过氧化物酶(Kirkegaard & Perry Laboratories, Inc.)孵育 35 min。每个切片用 100 μL 二氨基联苯胺浓缩液底物混合物(DAKO Corporation, Carpinteria, CA),然后用苏木精复染。切片清洗,在逐渐增加浓度的乙醇中脱水,并用二甲苯基介质固定。采用 Axioplan 2 成像显微镜(Carl Zeiss Lichtmikroskopie, Gottingen, Germany)观察玻片。

1.3 组织病理学分析

染色的切片经显微镜检查,并由 2 名对实验条件不知情的病理学家独立评分。在胰腺癌、慢性胰腺炎和正常胰腺组织中可见黄色染色颗粒,考虑为 FXYD3 阳性细胞。每个样本随机选取 10 个不同的高倍镜视野(10 \times 40),计数细胞总数和 FXYD3 阳性细胞数。阳性细胞率 = 阳性细胞总数/细胞总数 \times 100%。染色强度分为 0 ~ 3 级,0 级为阴性或未染色,1 级为黄色染色,2 级为橙色染色,3 级为棕色染色。染色细胞百分比分类标准:0 分为染色 $\leq 5\%$,1 分为染色 $> 5\% \sim 25\%$,2 分为染色 $> 25\% \sim 50\%$,3 分为染色 $> 50\%$ 。最终评分定义为各切片染色强度与染色细

胞百分比之和,评分范围为 0~6 分。为了避免染色伪影,坏死、形态不良和切面边缘的细胞不计算在内。

1.4 人 FXYD3 过表达载体的构建

采用聚合酶链反应(PCR)合成 FXYD3 的全长 cDNA。正向引物为 5'-GACGGATCCAACCTCTGCTCAGCCTGGT-3'; 逆向引物为 5'-ATCGAATTC TCTTCCGAGAGGTGAGATGA-3'。将扩增产物与 pEGFP-N1 哺乳动物表达载体(BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA)连接。采用 Qiagen 质粒试剂盒(Qiagen GmbH, Hilden, Germany)纯化 pEGFP-N1/FXYD3 过表达质粒。

1.5 T3M4 细胞培养与转染

采用 Lipofectamin 试剂(Life Technologies, Karlsruhe, Germany), 采用 FXYD3 过表达载体转染 T3M4 胰腺癌细胞。胰腺癌细胞株在添加 10% FCS 和 100 U/mL 青霉素(完全培养基)的 DMEM 培养基中常规培养,并在 5% CO₂ 加湿的环境中培养。

1.6 胰腺癌细胞增殖及迁移能力的检测

使用上述步骤培养的处于对数增长期的胰腺癌细胞株,在 96 孔板上以 4×10^3 个/孔的密度接种,测量密度 1 次/d,连续测量 4 d。每孔加入 100 μ L DMEM 和 10 μ L CCK-8, 1 h 后在酶标仪上读取吸光度,检测波长为 450 nm,以实验组和对照组与第 1 天吸光度的比值为纵轴,时间为横轴,绘制胰腺癌细胞增殖曲线。取经处理后的对数生长期 T3M4 细胞,加入 200 μ L 无血清培养液重悬,上室密度为 6×10^4 个/孔,下室添加 700 μ L DMEM 培养液。20 h 后取出并用多聚甲醛固定 20 min,洗去多聚甲醛后用结晶紫染色 20 min,洗净结晶紫后擦干并风干制片,显微镜下观察。

1.7 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)

qRT-PCR 分析中用于 mRNA/cDNA 制备的试剂和设备由 Roche Applied Science (Mannheim, Germany) 提供。采用 MagNA 纯 LC 仪自动分离人胰腺组织 mRNA,使用分离试剂盒 I (细胞)和试剂盒 II (组织)。使用 RT-PCR 第 1 链 cDNA 合成试剂盒(AMV),按照制造商的说明制备 cDNA。FXYD3 引物序列:正向为 5'-GGCCAGAAGTCCGG TCA-3',逆向为 5'-AACGGTCCTCCACCCAATTTC-3'。采用 LightCycler FastStart DNA SYBR Green 试剂盒进行实时荧光定量 PCR 检测。特异性转录本(FXYD3)的数量被归一化为管家基因(亲环蛋白

B 和 HPRT),并以先前描述的调整转录本/ μ L cDNA 的形式呈现^[12]。对于其他人体组织样本,使用 UltraSpec RNA 分离试剂盒(Biotex Laboratories Inc., Houston, TX)提取总 RNA,并使用 RNeasy 迷你试剂盒(QIAGEN GmbH, Hilden, Germany)进一步纯化。使用 T7~T24 引物(5'-GCCAGTGAATTGTAATACGACTCACTATAGGGAG GCGG-3'), 15 μ g 总 RNA 被逆转录成双链 cDNA (GIBCO BRL Life Technologies, Grand Island, NY),并用锁相凝胶对苯酚/氯仿/异戊基萃取清理(5 Prime-3 Prime Inc., Boulder, CO),生成含有 5 ng/ μ L 双链 cDNA 的 384 孔 Master 板。通过人工生产子板(最终 cDNA 浓度: 40 pg/ μ L)。采用 TaqMan 技术在 384 孔光学板上进行双实时 PCR (目的基因和 GAPDH 作为内参基因),并使用 ABI Prism PE7900 序列检测系统(Perkin-Elmer Applied Biosystems, Lincoln, CA)进行分析。将靶基因的表达水平归一化为内参基因水平,并表示为相对表达,其中 Δ Ct 是内参基因和目标基因周期之间的差异,在此期间扩增超过任意阈值。对于内参基因值,根据 8 组管家基因的表达值调整各组织的 GAPDH Ct 值,进一步提高标准化^[13]。

1.8 统计学分析

统计分析时,染色评分 0~3 分为阴性, ≥ 4 分为阳性。所有数据采用 SPSS 13.0 软件进行分析。FXYD3 在正常胰腺组织、慢性胰腺炎和胰腺癌组中的表达及其与临床病理变量的关系使用卡方检验或 Fisher 精确检验。除非另有说明,否则数值变量结果以均数 \pm 标准差表示。采用 Student's *t* 检验(双侧检验)进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FXYD3 在胰腺癌、慢性胰腺炎和正常胰腺组织中的表达

FXYD3 在正常上皮细胞和肿瘤细胞细胞质和(或)细胞膜上表达,细胞质和(或)细胞膜中的染色呈异质性和颗粒状。50 例胰腺癌组织标本中,有 13 例 FXYD3 阳性细胞,而 FXYD3 在这些样本中表达呈异质性,同一切片不同区域 FXYD3 阳性细胞数量及染色强度差异较大。FXYD3 阳性细胞在正常胰腺组织、慢性胰腺炎组织和胰腺癌组织样本中的比率分别为 0、22.2% 和 26.0%, FXYD3 阳性细胞在慢性胰腺炎组织和胰腺癌组

织中的比率较正常胰腺组织中升高,差异有统计学意义($P=0.007, 0.037$),见表 1。

表 1 FXYD3 在不同组织中的表达比较[n(%)]

组织	n	阳性	阴性
胰腺癌组织	50	13(26.0)*	37(74.0)*
慢性胰腺炎组织	18	4(22.2)*	14(77.8)*
正常胰腺组织	21	0	21(100.0)

与正常胰腺组织比较, * $P<0.05$ 。

2.2 FXYD3 在胰腺癌中的表达与临床病理特征的关系

FXYD3 阳性表达与分期、病理分级、淋巴结转移情况以及肿瘤部位无相关性($P>0.05$)。见表 2。

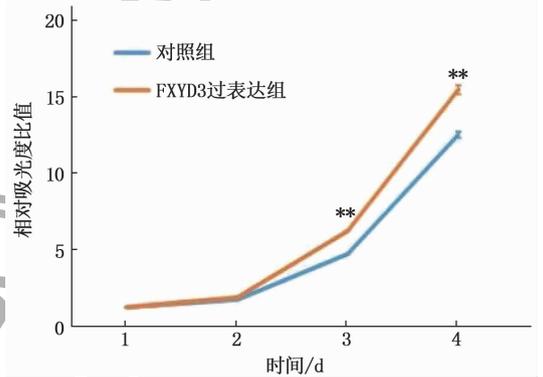
表 2 胰腺癌中 FXYD3 表达与组织病理的关系[n(%)]

临床病理特征	分类	n	FXYD3		P
			阴性	阳性	
分期	1 期	33	24(72.7)	9(27.3)	0.919
	2 期	10	8(80.0)	2(20.0)	
	3 期	7	5(71.4)	2(28.6)	
	4 期	0	0	0	
病理分级	1 级	31	23(74.2)	8(25.8)	1.000
	2 级	15	11(73.3)	4(26.7)	
	3 级	4	3(75.0)	1(25.0)	
淋巴结转移	是	4	4(100.0)	0	0.556
	否	46	33(71.7)	13(28.3)	
肿瘤部位	胰头	33	24(72.7)	9(27.3)	0.372
	胰体	13	9(69.2)	4(30.8)	
	胰尾	3	3(100.0)	0	
	全胰	1	1(100.0)	0	

2.3 FXYD3 对胰腺癌细胞增殖与迁移的影响

将 FXYD3 过表达载体转染入 T3M4 细胞,构建了 FXYD3 过表达的胰腺癌细胞系。使用 CCK-8 法测试细胞增殖能力,结果显示, FXYD3 转染的细胞从第 3 天开始显示出更强的增殖能

力,差异有统计学意义($P<0.01$),见图 1。平板克隆实验显示, FXYD3 过表达的 T3M4 细胞克隆数目更多,差异有统计学意义($P<0.01$),见图 2。采用 Transwell 法检测细胞迁移能力,结果显示, FXYD3 过表达的 T3M4 细胞迁移数目较对照组上升,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 3。上述结果表明, FXYD3 过表达是胰腺癌细胞增殖和迁移的促进因素。



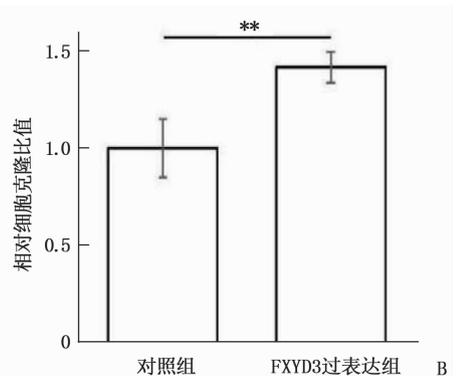
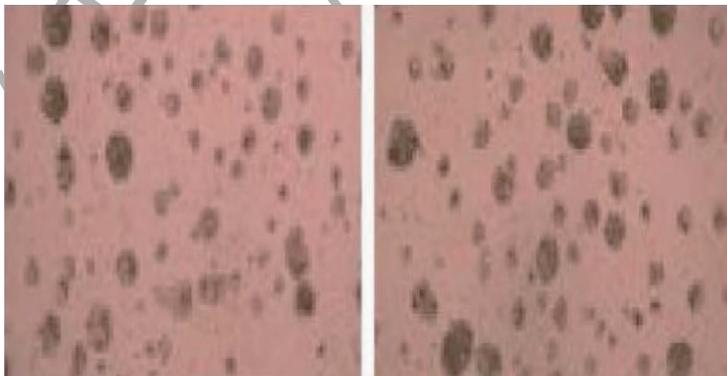
与对照组比较, ** $P<0.01$ 。

图 1 CCK-8 检测 FXYD3 过表达对胰腺癌细胞增殖的影响

3 讨论

研究^[7]表明, FXYD 不同亚型的表达具有组织特异性, FXYD1 在骨骼肌和心肌中表达, FXYD2 主要表达在肾上皮基底膜、胆管和胆管癌细胞中表达, FXYD3 主要表达在肝脏、胰腺、胃、结肠、前列腺、肺、肾、骨骼肌和表皮细胞中表达, FXYD4 主要在肾脏和远端结肠中表达, FXYD5 在大脑中表达。

本研究采用免疫组化的方法,对正常胰腺组织、慢性胰腺炎及胰腺癌组织样本进行免疫组化分析,探讨 FXYD3 表达与胰腺癌的相关性。分析 FXYD3 表达差异与几种不同临床病理特征的相关性。



A: 克隆形成实验图(放大 40 倍); B: 平板克隆实验统计图(2 组比较, ** $P<0.01$)。

图 2 克隆形成实验检测 FXYD3 过表达对胰腺癌细胞增殖的影响

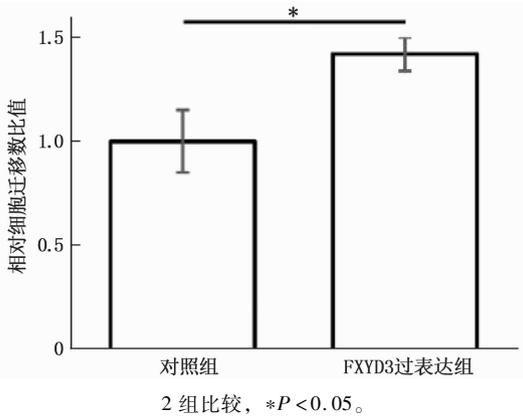


图3 Transwell 检测 FXYD3 过表达对胰腺癌细胞迁移的影响

关性。FXYD3 在不同人体组织中的表达已经通过各种方法被广泛研究。FXYD3 在正常的人体组织中表达,包括肝脏、结肠、前列腺、肺、胰腺、大脑和上皮。

研究^[14-16]表明,FXYD3 在许多不同的肿瘤组织和肿瘤细胞系中表达上调,并且 FXYD3 的表达与肿瘤恶性程度呈正相关。例如, Morrison 等利用定量(q)PCR 和 Northern blotting 证实 FXYD3 在 16 例患者的原发乳腺癌组织和 8 种不同的人乳腺癌细胞株中表达显著增高。值得注意的是,关于 FXYD3 在前列腺组织中表达的研究得出了相互矛盾的结果^[17]。GRZMIL M 等^[18]使用 cDNA 芯片技术和 qPCR 发现 FXYD3 在前列腺癌组织样本中高表达。既往关于胰腺癌的研究^[19]显示,FXYD3 在癌组织和胰腺癌细胞系中的表达明显高于正常胰腺组织和慢性胰腺炎。在非小细胞肺癌中,FXYD3 在预后差的患者肿瘤中的表达高于预后好的患者,这表明 FXYD3 可能是一个重要的预后次要指标^[20]。

本研究中,FXYD3 阳性细胞在正常组织、慢性胰腺炎组织和胰腺癌组织中的占比分别为 0、22.2% 和 26.0%。这些结果提示 FXYD3 在胰腺癌形成早期表达,提示 FXYD3 的上调可能是胰腺发生发展的早期事件。

为证实 FXYD3 在胰腺癌增殖和迁移中的促进作用,本研究通过体外构建 FXYD3 过表达载体转染 T3M4 胰腺癌细胞,结果发现,FXYD3 过表达能够显著促进胰腺癌细胞的增殖和迁移。因而,有理由认为 FXYD3 的上调是胰腺癌进展发生的原因之一,并能够导致周围组织侵犯和远处转移。FXYD3 mRNA 在前列腺癌和乳腺癌中相对于各自的正常组织有上调,这已经被其他研究证实。这些数据表明,FXYD3 的过表达在胰腺、乳腺癌和前列腺癌等多种肿瘤的发生发展中起着重要作用,且 FXYD3 可能是一个有前途的胰腺癌生物标志物。

参考文献

- [1] 刘传江,周文婧,夏鹏,等.长链非编码 RNA 核富集转录体 1 通过微小 RNA-15b 促进胰腺癌侵袭和转移[J].中华实验外科杂志,2021,38(12):2426-2429.
- [2] 徐建,潘燕妮,刘欣原,等.长链非编码 RNA 对胰腺癌侵袭转移分子机制的影响[J].临床肝胆病杂志,2022,38(1):236-240.
- [3] 汪亚梅.基于多数据集的胰腺癌分类特征基因研究[D].重庆:西南大学,2020.
- [4] LIANG F F, LI L, ZHANG G S, et al. Na⁺/K⁺-ATPase response to salinity change and its correlation with FXYD11 expression in *Anguilla marmorata*[J]. J Comp Physiol B, 2017, 187(7):973-984.
- [5] WANG P J, LIN C H, HWANG H H, et al. Branchial FXYD protein expression in response to salinity change and its interaction with Na⁺/K⁺-ATPase of the euryhaline teleost *Tetraodon nigroviridis*[J]. J Exp Biol, 2008, 211(Pt 23):3750-3758.
- [6] LUBARSKI-GOTLIV I, ASHER C, DADA L A, et al. FXYD5 protein has a pro-inflammatory role in epithelial cells[J]. J Biol Chem, 2016, 291(21):11072-11082.
- [7] FRANZIN C M, GONG X M, TERIETE P, et al. Structures of the FXYD regulatory proteins in lipid micelles and membranes[J]. J Bioenerg Biomembr, 2007, 39(5/6):379-383.
- [8] 史海达,史宪杰. FXYD3 蛋白与肿瘤的相关性研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(34):62-63.
- [9] RAMÍREZ-BACKHAUS M, FERNÁNDEZ-SERRA A, RUBIO-BRIONES J, et al. External validation of FXYD3 and KRT20 as predictive biomarkers for the presence of micrometastasis in muscle invasive bladder cancer lymph nodes[J]. Actas Urol Esp, 2015, 39(8):473-481.
- [10] CHO Y H, RO E J, YOON J S, et al. 5-FU promotes stemness of colorectal cancer via p53-mediated WNT/β-catenin pathway activation[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):5321.
- [11] KAYED H, KLEEFF J, KOLB A, et al. FXYD3 is overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinoma and influences pancreatic cancer cell growth[J]. Int J Cancer, 2006, 118(1):43-54.
- [12] MIZUKOSHI K, KOYAMA N, HAYASHI T, et al. Shh/Ptch and EGF/ErbB cooperatively regulate branching morphogenesis of fetal mouse submandibular glands[J]. Dev Biol, 2016, 412(2):278-287.
- [13] ANDERSON B W, AHLQUIST D A. Molecular detection of gastrointestinal neoplasia; innovations in early detection and screening[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2016, 45(3):529-542.
- [14] XUE Y, LAI L H, LIAN W W, et al. SOX9/FXYD3/src axis is critical for ER⁺ breast cancer stem cell function[J]. Mol Cancer Res, 2019, 17(1):238-249.
- [15] LEE J K, BANGAYAN N J, CHAI T, et al. Systemic surfaceome profiling identifies target antigens for immune-based therapy in subtypes of advanced prostate cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(19):E4473-E4482.
- [16] LIU C C, TEH R, MOZAR C A, et al. Silencing overexpression of FXYD3 protein in breast cancer cells amplifies effects of doxorubicin and γ-radiation on Na⁺/K⁺-ATPase and cell survival[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 155(2):203-213.
- [17] MORRISON B W, MOORMAN J R, KOWDLEY G C, et al. Mat-8, a novel phospholemmann-like protein expressed in human breast tumors, induces a chloride conductance in *Xenopus* oocytes[J]. J Biol Chem, 1995, 270(5):2176-2182.
- [18] GRZMIL M, VOIGT S, THELEN P, et al. Up-regulated expression of the MAT-8 gene in prostate cancer and its siRNA-mediated inhibition of expression induces a decrease in proliferation of human prostate carcinoma cells[J]. Int J Oncol, 2004, 24(1):97-105.
- [19] MANG Y Y, LI L, RAN J H, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes cell proliferation and invasion by regulating hnRNP A2 expression in hepatocellular carcinoma cells[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10:1003-1016.
- [20] BUENO R, RICHARDS W G, HARPOLE D H, et al. Multi-institutional prospective validation of prognostic mRNA signatures in early stage squamous lung cancer (alliance)[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(11):1748-1757.

(本文编辑:梁琥)