

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.01.003

· 基础研究 ·

lncRNA GTSE1-AS1 在前列腺癌组织中的表达及其对 LNCaP 细胞增殖与侵袭的影响

鲁帅奇, 李小辉, 郝彤彤, 韩兴涛, 张寒(郑州大学附属洛阳中心医院 泌尿外科, 河南 洛阳 471000)

[摘要] **目的:** 探讨长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) GTSE1-AS1 在前列腺癌组织中的表达及其影响 LNCaP 细胞增殖和侵袭的机制。**方法:** 收集 2017 年 11 月至 2018 年 12 月郑州大学附属洛阳中心医院泌尿外科手术切除的 68 例前列腺癌患者的癌和癌旁组织标本, 以及前列腺癌细胞系 LNCaP、PC-3、C4-2B、22Rv1、DU-145 和正常前列腺滤泡上皮细胞 RWPE-1, 用 qPCR 法检测癌组织及细胞系中 GTSE1-AS1 的表达水平。将 GTSE1-AS1 过表达质粒(实验组)或阴性对照质粒(对照组)转染至 LNCaP 细胞, 用 MTT 法、Transwell 小室法分别检测过表达 GTSE1-AS1 对 LNCaP 细胞增殖和侵袭能力的影响。通过生物信息学方法预测和双荧光素报告基因实验验证 GTSE1-AS1 与 miR-324-3p、F 框/W D 重复域蛋白 7 (FBXW7) 三者的靶向关系, 用 qPCR 法和 WB 法检测过表达 GTSE1-AS1 对下游基因及蛋白表达的影响。**结果:** GTSE1-AS1 在前列腺癌组织中的表达水平显著低于癌旁组织 ($P < 0.01$), GTSE1-AS1 在前列腺癌细胞系中的表达显著低于 RWPE-1 细胞 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。过表达 GTSE1-AS1 可显著抑制 LNCaP 细胞的增殖和侵袭能力 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。双荧光素报告基因实验证实 GTSE1-AS1 互补结合 miR-324-3p, miR-324-3p 互补结合 FBXW7。过表达 GTSE1-AS1 可显著降低 LNCaP 细胞中 miR-324-3p 的表达水平 ($P < 0.01$), 促进 FBXW7 mRNA 和蛋白的表达 (均 $P < 0.01$)。**结论:** GTSE1-AS1 在前列腺癌组织及细胞系中均低表达, 过表达 GTSE1-AS1 可抑制 LNCaP 细胞的增殖和侵袭, 其作用机制可能是通过抑制 miR-324-3p 表达从而促进 FBXW7 基因的表达。

[关键词] GTSE1-AS1; 前列腺癌; LNCaP 细胞; 增殖; 侵袭

[中图分类号] R737.25; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)01-0017-06

Expression of lncRNA GTSE1-AS1 in prostate cancer tissues and its effect on proliferation and invasion of LNCaP cells

LU Shuaiqi, LI Xiaohui, HAO Tongtong, HAN Xingtao, ZHANG Han (Department of Urology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471009, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the expression of long non-coding RNA (lncRNA) GTSE1-AS1 in prostate cancer tissues and the mechanism that affects the proliferation and invasion of LNCaP cells. **Methods:** From November 2017 to December 2018, 68 pairs of prostate cancer tissue and para-cancerous tissue specimens were resected from prostate cancer patients at the Department of Urology of Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University; in addition, prostate cancer cell lines LNCaP, PC-3, C4-2B, 22Rv1, DU-145 and normal prostate follicular epithelial RWPE-1 cells were also chosen for this study. qPCR was used to detect the expression level of GTSE1-AS1 in cancer tissues and cell lines. The GTSE1-AS1 over-expression plasmid (experimental group) and negative control plasmid (control group) were respectively transfected into LNCaP cells. MTT assay and Transwell chamber method were used to detect the effect of GTSE1-AS1 over-expression on the proliferation and invasion ability of LNCaP cells, respectively. The targeting relationship among GTSE1-AS1 and miR-324-3P as well as FBXW7 (F-frame/W D repeat domain protein 7) was verified by bioinformatics tools and dual-luciferin reporter gene assay. The effect of GTSE1-AS1 over-expression on downstream gene and protein expression was detected by qPCR and WB assay. **Results:** The expression level of GTSE1-AS1 in prostate cancer tissues was significantly lower than that in para-cancerous tissues ($P < 0.01$), and the expression of GTSE1-AS1 in prostate cancer cell lines was significantly lower than that in RWPE-1 cells ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Over-expression of GTSE1-AS1 significantly inhibited the proliferation and invasion ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) of LNCaP cells. Dual-luciferin reporter gene assay confirmed the complementary binding between GTSE1-AS1 and miR-324-3p as well as between miR-324-3p and FBXW7. Over-expression of GTSE1-AS1

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划资助项目 (No. 2018020895)。Project supported by the Medical Science and Technology Research Program of Henan Province (No. 2018020895)

[作者简介] 鲁帅奇 (1986-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事泌尿生殖系统肿瘤的研究, E-mail: lsquoyang@163.com

[通信作者] 张寒 (ZHANG Han, corresponding author), 硕士, 副主任医师, 主要从事泌尿生殖系统肿瘤的研究, E-mail: 610092680@qq.com

significantly reduced the expression of miR-324-3p in LNCaP cells ($P < 0.01$), and promoted the mRNA and protein expressions of FBXW7 (all $P < 0.01$). **Conclusion:** GTSE1-AS1 is under-expressed in prostate cancer tissues and cell lines. Over-expression of GTSE1-AS1 can inhibit the proliferation and invasion of LNCaP cells, the mechanism of which may be related with the inhibition of miR-324-3p to further promote FBXW7 expression.

[Key words] GTSE1-AS1; prostate cancer; LNCaP cell; proliferation; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(1): 17-22. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2021.01.003]

前列腺癌是最常见的男性生殖系统肿瘤之一,其发病隐匿,多数患者确诊时已是晚期,严重威胁男性生殖健康和生命^[1]。目前有关前列腺癌的发生、发展及转移的机制尚未明了,因此阐明其发病机制对前列腺癌的早期诊断和精准治疗具有十分重要的临床意义。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类可通过多种途径调控基因表达的非编码单链RNA,具有明显的组织特异性^[2]。研究^[3]表明,lncRNA对机体的生长、发育及细胞的分化等起到广泛的调控作用,与包括恶性肿瘤在内的多种疾病的发病机制密切相关。异常表达的lncRNA在前列腺癌进程中发挥重要的调控功能,可作为癌基因或抑癌基因调控前列腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡等活动^[4]。GTSE1-AS1是一个尚未被研究报道的lncRNA,其在前列腺癌组织中的表达及其作用机制尚不清楚。因此,本研究通过检测GTSE1-AS1在前列腺癌组织和细胞系中的表达水平,探讨过表达GTSE1-AS1对前列腺癌细胞LNCaP增殖和侵袭的影响及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 组织标本、细胞系及主要试剂

收集2017年11月至2018年12月郑州大学附属洛阳中心医院泌尿外科手术切除的68例前列腺癌及对应的癌旁组织标本,术后立即于液氮中保存。所有组织标本均经两名以上病理科专家确诊。患者年龄47~72岁,平均(59.20±6.24)岁;TNM分期:I~II期47例,III期21例。所有患者术前均未行放疗,手术前均告知并签署知情同意书,研究方案征得医院伦理委员会的批准。

前列腺癌细胞系LNCaP、PC-3、C4-2B、22Rv1、DU-145和正常前列腺滤泡上皮细胞株RWPE-1购自中国典型培养物保藏中心。

GTSE1-AS1过表达质粒及阴性对照质粒(NC mimics)、miR-324-3p mimics及阴性对照序列(NC mimics)、GTSE1-AS1野生型(WT)及突变型(MUT)、FBXW7 WT及MUT荧光素酶报告基因质粒购自苏州吉玛基因股份有限公司,双荧光酶检测试剂盒购自美国Promega公司,RPMI 1640培养基、KFSM培养基和胎牛血清购自美国Hyclone公司,Lipofectamine™

3000购自美国Invitrogen公司,Transwell小室购自美国康宁公司,荧光实时定量PCR(qPCR)试剂盒购自天根生化科技有限公司,Matrigel胶购自美国BD公司,MTT试剂盒和二甲基亚砷(dimethyl sulfoxide, DMSO)购自南京凯基生物科技发展有限公司,F框/WD重复域蛋白7(FBXW7)、Notch、cyclin E、c-Myc、c-Jun及 α -tubulin一抗购自美国Cell Signaling Technology公司,辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔IgG抗体购自武汉博士德生物有限公司,ECL显影液购自美国Thermo公司。

1.2 细胞培养和转染

将LNCaP、PC-3、C4-2B、22Rv1、DU-145细胞接种于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基,RWPE-1细胞接种于含10%胎牛血清的KFSM培养基,于37℃、5%CO₂细胞培养箱中培养。以对数生长期的LNCaP细胞为转染对象,根据Lipofectamine™ 3000说明书的方法转染细胞,分别转染阴性对照质粒和GTSE1-AS1过表达质粒,分别定义为阴性对照(NC)组和实验(GTSE1-AS1)组。转染12 h后,更换含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基。

1.3 qPCR法检测前列腺癌组织和细胞中GTSE1-AS1及miR-324-3p和FBXW7的表达水平

用TRIzol试剂说明书的方法提取前列腺癌组织和细胞系中总RNA,超微量分光光度计检测波长在260 nm和280 nm处的光密度(D)值,选择二者比值在1.8~2.0之间的RNA进行逆转录得到cDNA。根据qPCR试剂盒说明书配制反应体系,扩增参数:95℃预变性6 min;62℃ 25 s,72℃ 25 s,共35个循环。以U6为内参检测miR-324-3p的表达,以GAPDH为内参检测GTSE1-AS1和FBXW7 mRNA的表达。引物序列:GTSE1-AS1 F为5'-GAGAGCTGTGCAGCAAACAG-3',R为5'-CATGGGACCCAGAAG TGC-3';GAPDH F为5'-ACAACCTTTGGTATCGTGGGAAGG-3',R为5'-GCCATCACGCCACAGTTTC-3';FBXW7 F为5'-GTC CCGAGAAGCGGTTTGATA-3',R为5'-TGCTCAGGC ACGTCAGAAAAG-3';miR-324-3p F为5'-GGCCAG CAGCACCTGGGGCA-3',R为5'-CAGTGCGTGTC GTGGAGT-3';U6 F为5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3',R为5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。结果采用2^{-ΔΔCt}方法进行计算。

1.4 MTT法检测LNCaP细胞的增殖能力

取两组对数生长期的LNCaP细胞接种于96孔板(1×10^3 个/孔)。每孔加入20 μ l MTT溶液,37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱培养4 h,弃上清,每孔加入200 μ l DMSO,充分振荡20 min后,于酶标仪上测定波长在450 nm处各组细胞的D值,并绘制细胞的生长曲线。

1.5 Transwell小室法检测LNCaP细胞的侵袭能力

两组细胞转染48 h后,消化并采用无血清培养基重悬,调整细胞密度为 2×10^5 个/ml。每组均设4个复孔,在预铺Matrigel胶的Transwell上小室内加入200 μ l细胞悬液,下小室中加入600 μ l含10%FBS的RPMI 1640培养液,继续培养24 h后,取出Transwell上小室,用棉签轻轻擦去残留的细胞。用4%多聚甲醛溶液室温下固定20 min,用0.1%结晶紫染液染色20 min。于光学显微镜下($\times 100$)观察侵袭细胞数,每个复孔均随机选取4个视野拍照并统计。

1.6 双荧光素报告基因实验验证GTSE1-AS1与miR-324-3p、FBXW7的靶向关系

采用LncBase Predicted v.2软件预测GTSE1-AS1互补结合的miRNA,用miRTarBase软件预测miRNA互补结合的基因。取LNCaP细胞,以 3×10^3 个/孔接种至96孔细胞培养板。采用Lipofectamine™ 3000分别将野生型(WT)及突变型(MUT)的GTSE1-AS1与FBXW7的双荧光素酶报告基因质粒及miR-324-3p mimics与NC mimics共转染至LNCaP细胞,每组4个复孔,转染48 h后检测每孔的相对荧光素酶活性。

1.7 WB法检测LNCaP细胞中FBXW7、cyclin E、c-Myc、c-Jun和Notch的表达

两组细胞转染48 h后,消化并采用细胞裂解液提取总蛋白。蛋白定量检测后,取适量蛋白进行SDS-PAGE、转膜,用5%脱脂牛奶室温下封闭90 min,分别加入以1:1 000稀释的cyclin E、c-Myc和c-Jun,以1:2 000稀释的FBXW7、Notch及1:500稀释的 α -tubulin一抗,4 $^{\circ}$ C孵育过夜。次日,加入HRP标记的山羊抗兔IgG抗体(1:5 000)室温下孵育90 min后,滴加ECL显影液进行显影并拍照,以 α -tubulin为内参,用Image J软件分析蛋白条带的灰度值。

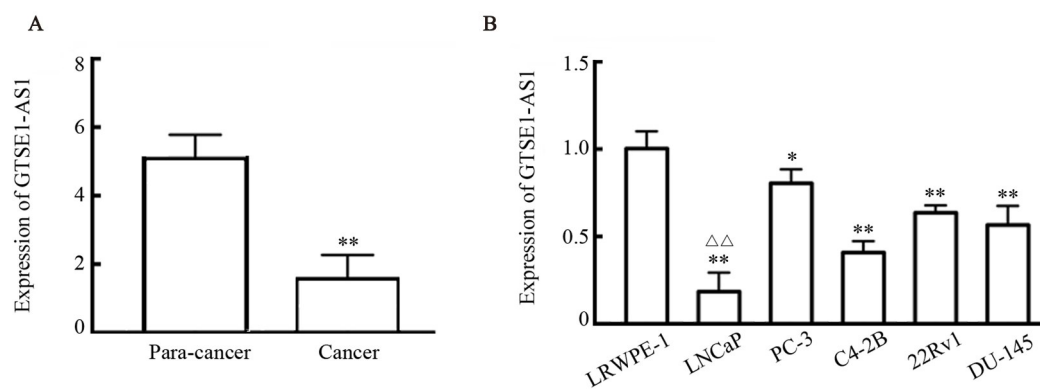
1.8 统计学处理

qPCR法、MTT法、Transwell小室法、WB法等实验均重复3次。应用SPSS 18.0统计软件进行统计学分析。正态分布的计量数据均 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GTSE1-AS1在前列腺癌组织和细胞系中均低表达

qPCR法检测结果显示,GTSE1-AS1在68例前列腺癌组织中的表达水平显著低于癌旁组织($t=21.26, P < 0.01$;图1A);GTSE1-AS1在前列腺癌LNCaP、PC-3、C4-2B、22Rv1和DU-145细胞中的表达水平显著低于对照组细胞($t=11.19, 3.14, 10.13, 6.89, 5.29, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),其中以LNCaP细胞中表达水平最低($F=26.22, P < 0.01$;图1B),所以后续实验选用该种细胞。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Para-cancer group or RWPE-1 cells; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs Other cancer cell lines

图1 GTSE1-AS1在前列腺癌组织(A)和细胞系(B)中的表达

Fig.1 Expression level of GTSE1-AS1 in prostate cancer tissues (A) and cell lines (B)

2.2 成功构建过表达GTSE1-AS1的LNCaP细胞株

转染GTSE1-AS1表达质粒后48 h,qPCR法检测结果显示,实验组LNCaP细胞中GTSE1-AS1表达水平显著高于对照组细胞(10.53 ± 1.10 vs 1.06 ± 0.19 ,

$t=8.51, P < 0.01$)。结果表明,成功建立过表达GTSE1-AS1的细胞株。

2.3 过表达GTSE1-AS1抑制LNCaP细胞的增殖能力

MTT法检测结果(图2)显示,转染GTSE1-AS1

后3~5 d时,实验组LNCaP细胞的增殖能力明显低于对照组($t=3.09, 3.63, 4.56, P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果表明,过表达GTSE1-AS1可显著抑制LNCaP细胞的增殖能力。

2.4 过表达GTSE1-AS1抑制LNCaP细胞的侵袭能力

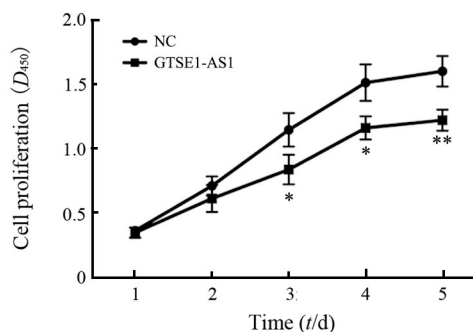
Transwell小室法检测结果(图3)显示,实验组穿膜细胞数明显少于对照组($t=4.26, P<0.01$)。结果表明,过表达GTSE1-AS1显著抑制LNCaP细胞的侵袭能力。

2.5 GTSE1-AS1与miR-324-3p、FBXW7的靶向关系

用LncBase Predicted v.2软件预测结果(图4A)显示,GTSE1-AS1可能互补结合miR-324-3p;miRTarBase软件预测结果(图4B)显示,miR-324-3p可能互补结合FBXW7。

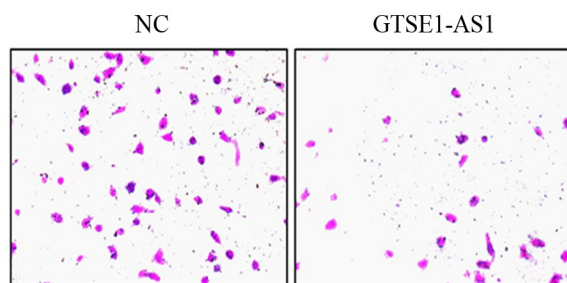
双荧光素报告基因实验结果(图4C)显示,在LNCaP细胞中与转染NC mimics+GTSE1-AS1-WT相比,转染miR-324-3p mimics+GTSE1-AS1-WT后细胞的相对荧光素酶活性明显降低($t=5.25, P<0.01$),

在LNCaP细胞中与转染NC mimics+FBXW7-WT相比,转染miR-324-3p mimics+FBXW7-WT后细胞的相对荧光素酶活性明显降低($t=4.60, P<0.01$)。结果表明,GTSE1-AS1能够互补结合miR-324-3p,miR-324-3p能够互补结合FBXW7 mRNA。



* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs NC group

图2 过表达GTSE1-AS1对LNCaP细胞增殖能力的影响
Fig.2 Effect of GTSE1-AS1 over-expression on the proliferation of LNCaP cells



** $P<0.01$ vs NC group

图3 过表达GTSE1-AS1对LNCaP细胞侵袭的影响(结晶紫染色, $\times 100$)

Fig.3 Effect of GTSE1-AS1 over-expression on the invasion of LNCaP cells (crystal violet staining, $\times 100$)

2.6 过表达GTSE1-AS1对LNCaP细胞miR-324-3p和FBXW7 mRNA表达的影响

qPCR法检测结果显示,实验组LNCaP细胞中miR-324-3p表达水平明显低于对照组(0.17 ± 0.04 vs $1.07\pm 0.23, t=3.83, P<0.01$),FBXW7 mRNA表达水平明显高于对照组(5.78 ± 0.67 vs $1.18\pm 0.43, t=5.77, P<0.01$)。结果表明,过表达GTSE1-AS1可下调miR-324-3p表达水平、上调FBXW7 mRNA表达水平。

2.7 过表达GTSE1-AS1对FBXW7表达的影响

WB法检测结果(图5)显示,过表达GTSE1-AS1后,与对照组相比,LNCaP细胞中FBXW7表达水平显著升高($t=6.06, P<0.01$),Notch、Cyclin E、c-Myc、c-Jun等蛋白的表达水平显著降低($t=4.47, 4.74, 6.98, 9.61$,均 $P<0.01$)。结果进一步提示,过表达GTSE1-AS1使

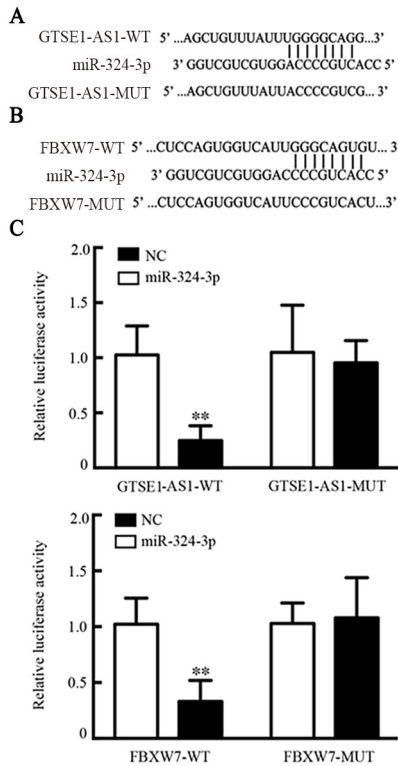
LNCaP细胞的增殖和侵袭能力显著降低。

3 讨论

lncRNA是一类由大于200个核苷酸组成的RNA,其由于缺乏开放阅读框而不能编码蛋白质,最初被认为不具有生物学功能^[5]。近年来,越来越多的研究证明lncRNA可通过与DNA、RNA或蛋白质相互作用调控基因的表达^[6]。lncRNA在多种恶性肿瘤中异常表达,发挥关键的调控作用,与肿瘤的发生发展密切相关^[7]。随着对前列腺癌深入研究,lncRNA在前列腺癌中的表达和作用机制研究成为热点。lncRNA在前列腺癌的发生发展中起重要作用,目前发现与前列腺癌相关的lncRNA主要包括PSLNR、GASL1、PANDAR和FEZF1-AS1等^[8-11],但GTSE1-AS1在前列腺癌中的表达及其作用机制尚不清楚。本研

究发现,GTSE1-AS1 在前列腺癌组织和细胞系中表达水平明显降低,提示 GTSE1-AS1 可能在前列腺癌的发生发展中具有重要作用。本研究通过 MTT 法、Transwell 实验发现,过表达 GTSE1-AS1 可明显抑制前列腺癌细胞的增殖和侵袭能力。

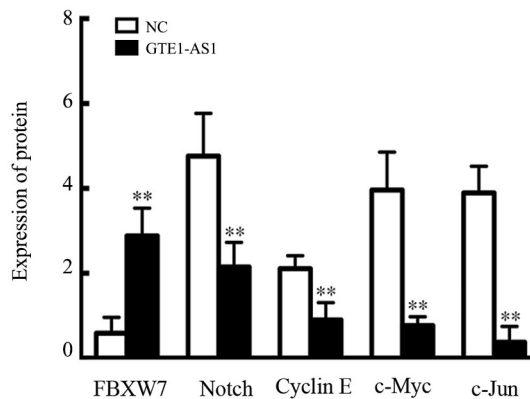
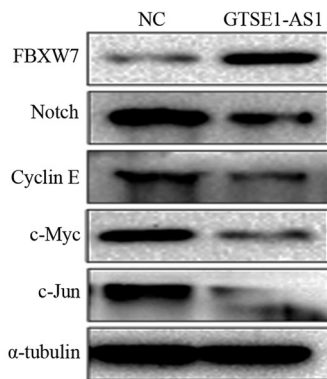
lncRNA 发挥基因调控作用机制之一是“分子海绵”样作用,lncRNA 可互补结合 miRNA^[12]。miRNA 主要通过互补结合靶基因 mRNA 3'非翻译区,抑制靶基因的表达^[13]。lncRNA 与 miRNA 互补结合后,miRNA 对靶基因的抑制作用降低或消失^[12]。进一步探讨 GTSE1-AS1 的作用机制,经生物信息技术预测和双荧光素酶报告基因实验证实,GTSE1-AS1 可互补结合 miR-324-3p, miR-324-3p 可互补结合 FBXW7。miR-324-3p 在胃癌和肝癌组织中表达均明显上调,可促进肿瘤的发生发展,与肿瘤的不良预后密切相关,其中 miR-324-3p 具有癌基因的作用^[14-15]。FBXW7 基因位于 4 号染色体 q31,FBXW7 在大多数正常组织中均有表达,参与调控细胞的各种生物学过程^[16]。FBXW7 基因是近年来广泛研究报道的抑癌基因,其突变或缺失与肿瘤的发生、发展相关^[17]。FBXW7 在结直肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌中的表达均明显降低,过表达 FBXW7 可抑制肿瘤细胞的增殖和转移^[18]。本研究结果显示,过表达 GTSE1-AS1 使前列腺癌 LNCaP 细胞中 miR-324-3p 的表达明显降低,GTSE1-AS1 可互补结合 miR-324-3p; GTSE1-AS1 抑制 miR-324-3p 的表达后,FBXW7 基因的表达水平明显上调,提示 GTSE1-AS1 可能通过靶向抑制 miR-324-3p 的表达,促进 FBXW7 基因的表达。研究结果表明,FBXW7 主要通过靶向泛素化降解多种癌蛋白如 Notch、cyclin E、c-Myc、c-Jun 等,抑制肿瘤的发生^[19-20]。此外,本研究还发现,LNCaP 细胞中 FBXW7 表达水平升高后,Notch、cyclin E、c-Myc、c-Jun 等的表达水平明显降低,提示前列腺癌 LNCaP 细胞的增殖和侵袭能力下降。



A: Diagram of predicted binding sites between miR-324-3p and GTSE1-AS1; B: Diagram of predicted binding sites between miR-324-3p and FBXW7; C: Double fluorescein reporter gene experiment

图4 GTSE1-AS1 靶向结合 miR-324-3p 和 miR-324-3p 靶向结合 FBXW7

Fig.4 Targeted binding between GTSE1-AS1 and miR-324-3p as well as between miR-324-3p and FBXW7



**P<0.01 vs NC group

图5 过表达 GTSE1-AS1 对 LNCaP 细胞 FBXW7 及相关蛋白表达的影响

Fig.5 Effect of GTSE1-AS1 over-expression on the expression of FBXW7 and other related proteins in LNCaP cells

综上所述,本研究结果表明GTSE1-AS1是前列腺癌的抑制因子,过表达GTSE1-AS1抑制前列腺癌细胞的增殖和侵袭能力,此可能与靶向抑制miR-324-3p的表达和促进FBXW7基因的表达有关。本研究为前列腺癌的发病机制的研究提供了新的思路,GTSE1-AS1可能是治疗前列腺癌的潜在分子靶点。

[参考文献]

- [1] LIU J, MAO R F, REN G P, et al. Whole exome sequencing identifies putative predictors of recurrent prostate cancer with high accuracy[J]. *OMICS*, 2019, 23(8): 380-388. DOI: 10.1089/omi.2019.0044.
- [2] 李欢, 张评梅, 王郁, 等. lncRNA NORAD 促进食管鳞状细胞癌 EC9706 细胞的增殖和迁移[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(4): 359-364. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.003.
- [3] SHAO N, TANG H, QU Y Y, et al. Development and validation of lncRNAs-based nomogram for prediction of biochemical recurrence in prostate cancer by bioinformatics analysis[J/OL]. *J Cancer*, 2019, 10(13): 2927-2934[2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6590034/>. DOI:10.7150/jca.31132.
- [4] ZHANG H, MENG H, HUANG X N, et al. lncRNA MIR4435-2HG promotes cancer cell migration and invasion in prostate carcinoma by upregulating TGF- β 1[J/OL]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 4016-4021[2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6732992/>. DOI:10.3892/ol.2019.10757.
- [5] 王霞, 姚玉君, 汤静, 等. lncRNA CCAT2 对宫颈癌 CaSki 细胞增殖及周期的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(6): 640-645. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.06.008.
- [6] WU X C, XIAO Y, ZHOU Y, et al. lncRNA SNHG20 promotes prostate cancer migration and invasion via targeting the miR-6516-5p/SCGB2A1 axis[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8): 5162-5169[2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731428/>.
- [7] SHI Z F, GUO F, JIA D Y, et al. Long non-coding RNA mortal obligate RNA transcript suppresses tumor cell proliferation in prostate carcinoma by inhibiting glucose uptake[J/OL]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 3787-3791[2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6732952/>. DOI:10.3892/ol.2019.10711.
- [8] WANG D, WAN X C, ZHANG Y L, et al. A novel androgen-reduced prostate-specific lncRNA, PSLNR, inhibits prostate-cancer progression in part by regulating the p53-dependent pathway[J]. *Prostate*, 2019, 79(12): 1362-1377. DOI:10.1002/pros.23840.
- [9] LI Z Q, LIU H, JU W, et al. lncRNA GASL1 inhibits growth and promotes expression of apoptosis-associated proteins in prostate carcinoma cells through GLUT-1[J/OL]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5327-5334[2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507392/>. DOI:10.3892/ol.2019.10244.
- [10] YANG J, ZHAO S, LI B. Long noncoding RNA PANDAR promotes progression and predicts poor prognosis via upregulating ROCK1 in prostate cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4706-4712. DOI:10.26355/eurrev_201906_18051.
- [11] ZHU L F, SONG L D, XU Q, et al. Highly expressed long non-coding RNA FEZF1-AS1 promotes cells proliferation and metastasis through Notch signaling in prostate cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(12): 5122-5132. DOI: 10.26355/eurrev_201906_18176.
- [12] BAI T L, LIU Y B, LI B H. lncRNA LOXL1-AS1/miR-let-7a-5p/EGFR-related pathway regulates the doxorubicin resistance of prostate cancer DU-145 cells[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(10): 1537-1551. DOI:10.1002/iub.2075.
- [13] GE Q Q, LU M X, JU L G, et al. miR-4324-RACGAP1-STAT3-ESR1 feedback loop inhibits proliferation and metastasis of bladder cancer[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(12): 3043-3055. DOI: 10.1002/ijc.32036.
- [14] SUN G L, LI Z, WANG W Z, et al. miR-324-3p promotes gastric cancer development by activating Smad4-mediated Wnt/beta-catenin signaling pathway[J/OL]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(6): 725-739[2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5971041/>. DOI:10.1007/s00535-017-1408-0.
- [15] TUO H, WANG Y F, WANG L, et al. MiR-324-3p promotes tumor growth through targeting DACT1 and activation of Wnt/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65687-65698[2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5630364/>. DOI:10.18632/oncotarget.20058.
- [16] JIANG J X, SUN C Y, TIAN S, et al. Tumor suppressor Fbxw7 antagonizes WNT signaling by targeting β -catenin for degradation in pancreatic cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 13893-13902. DOI:10.1007/s13277-016-5217-5.
- [17] ISHII N, ARAKI K, YOKOBORI T, et al. Reduced FBXW7 expression in pancreatic cancer correlates with poor prognosis and chemotherapeutic resistance via accumulation of MCL1[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(68): 112636-112646[2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5762537/>. DOI: 10.18632/oncotarget.22634.
- [18] CAO J, GE M H, LING Z Q. Fbxw7 tumor suppressor: a vital regulator contributes to human tumorigenesis[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(7): e2496[2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998596/>. DOI:10.1097/MD.0000000000002496.
- [19] WANG Y L, ZHANG P J, WANG Y S, et al. Distinct interactions of EBPI isoforms with FBXW7 elicits different functions in cancer[J/OL]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 1983-1996[2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392370/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2246.
- [20] HE D, HUANG C, ZHOU Q, et al. HnRNPK/miR-223/FBXW7 feedback cascade promotes pancreatic cancer cell growth and invasion[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 20165-20178. DOI:10.18632/oncotarget.15529.

[收稿日期] 2020-07-22

[修回日期] 2020-10-12

[本文编辑] 党瑞山