

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.03.010

· 临床研究 ·

lncRNA TPTEP1 通过抑制 miR-129-5p 影响膀胱癌 T24 细胞的增殖和侵袭

程汉波, 夏涛, 刘加元, 贾波, 薛梅, 姚俊波, 高瑞辉(武汉市东西湖人民医院 泌尿外科, 湖北 武汉 430040)

[摘要] **目的:** 分析长链非编码 RNA (long-chain non-coding RNA, lncRNA) TPTEP1 在膀胱癌组织和细胞的表达, 观察其对膀胱癌细胞增殖和侵袭的影响及其作用机制。 **方法:** 收集 2017 年 8 月至 2019 年 10 月在武汉市东西湖人民医院泌尿外科接受手术治疗的 43 例膀胱癌患者的癌与癌旁组织标本, 采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (qPCR) 检测膀胱癌组织、膀胱癌细胞系 (T24、BIU-87、5637、J82、UM-UC-3) 中 lncRNA TPTEP1 的表达; 选择表达最低的膀胱癌细胞为实验对象, 分别转染阴性对照质粒 (对照组) 和 lncRNA TPTEP1 过表达质粒 (实验组), 采用 MTT 法和 Transwell 实验检测上调 lncRNA TPTEP1 对细胞增殖和侵袭的影响。采用生物信息学技术预测 lncRNA TPTEP1 可能的靶分子, qPCR 和 WB 检测 lncRNA TPTEP1 下游分子的表达水平。 **结果:** 与癌旁组织比较, 膀胱癌组织中 lncRNA TPTEP1 的表达下调 ($P < 0.01$); 与正常膀胱上皮细胞比较, 各膀胱癌细胞系中 lncRNA TPTEP1 的表达均下调 (均 $P < 0.05$), 以 T24 细胞中的表达最低 ($P < 0.01$)。上调 lncRNA TPTEP1 可抑制 T24 细胞的增殖 ($P < 0.05$) 和侵袭 ($P < 0.01$)。生物信息学技术显示, lncRNA TPTEP1 可互补结合 miR-129-5p, miR-129-5p 可互补结合 EMP3。上调 lncRNA TPTEP1 可抑制 T24 细胞中 miR-129-5p 的表达 ($P < 0.01$), 从而间接促进 EMP3 mRNA 和蛋白的表达 ($P < 0.01$), 但 p-MEK、p-ERK1/2、p-AKT、p-PI3K 等 MAPK/ERK 信号通路相关蛋白表达均降低 (均 $P < 0.01$)。 **结论:** 上调膀胱癌细胞系中低表达的 lncRNA TPTEP1 可抑制膀胱癌 T24 细胞系的增殖和侵袭, 其作用机制与其通过下调 miR-129-5p 的表达间接促进 EMP3 基因表达有关。

[关键词] 膀胱癌; T24 细胞; lncRNA TPTEP1; miR-129-5p; EMP3 基因; 增殖; 侵袭

[中图分类号] R737.14; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)03-0283-05

lncRNA TPTEP1 affects the proliferation and invasion of bladder cancer T24 cells by inhibiting miR-129-5p

CHENG Hanbo, XIA Tao, LIU Jiayuan, JIA Bo, XUE Mei, YAO Junbo, GAO Ruihui (Department of Urology, People's Hospital of Dongxihu District of Wuhan City, Wuhan 430040, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the expression of long-chain non-coding RNA (lncRNA) TPTEP1 in bladder cancer tissues and cells, and to observe its effect on the proliferation and invasion of bladder cancer cells and its molecular mechanism. **Methods:** From August 2017 to October 2019, 43 cases of bladder cancer tissues and paracancer tissues from the patients treated by surgery in the Department Urology, People's Hospital of Dongxihu Distric of Wuhan City. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect the expression of lncRNA TPTEP1 in bladder cancer tissues and bladder cancer cell lines (T24, BIU-87, 5637, J82, UM-UC-3). The bladder cancer cells with the lowest lncRNA TPTEP1 expression were selected as the experimental object, and transfected with the negative control plasmid (the control group) and lncRNA TPTEP1 over-expression plasmid (the experimental group), respectively. The effect of lncRNA TPTEP1 upregulation on cell proliferation and invasion was detected by MTT method and Transwell experiment. Bioinformatics techniques were used to predict the possible target molecules of lncRNA TPTEP1. qPCR and WB were used to detect the expression levels of lncRNA TPTEP1 downstream molecules. **Results:** Compared with adjacent tissues, the expression of lncRNA TPTEP1 in bladder cancer tissues was down-regulated ($P < 0.01$). Compared with normal bladder epithelial cells, the expression of lncRNA TPTEP1 in bladder cancer cell lines was down-regulated ($P < 0.05$), and its expression in T24 cells was the lowest ($P < 0.01$). Up-regulation of lncRNA TPTEP1 could inhibit the proliferation ($P < 0.05$) and invasion ($P < 0.01$) of T24 cells. Bioinformatics technology showed that lncRNA TPTEP1 could bind with miR-129-5p, and miR-129-5p could bind with EMP3; up-regulating lncRNA TPTEP1 could inhibit the expression of miR-129-5p in T24 cells ($P < 0.01$), and indirectly promote the mRNA and protein expressions of EMP3 ($P < 0.01$) in T24 cells. The expression of MAPK/ERK signaling pathway related proteins such as p-MEK, p-ERK1/2, p-AKT and p-PI3K decreased ($P < 0.01$). **Conclusion:** Up-regulating the low-expressed lncRNA TPTEP1 in bladder cancer cell lines can inhibit the proliferation and invasion of bladder cancer T24 cells, and its mechanism is related to indirect

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No.81502529)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81502529)

[作者简介] 程汉波 (1979-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事泌尿系肿瘤治疗的基础和临床研究, E-mail: 183649311@qq.com

[通信作者] 刘加元 (LIU Jiayuan, corresponding author), 硕士, 主任医师, 主要从事泌尿系肿瘤治疗的基础和临床研究, E-mail: chbto79@126.com

promotion of EMP3 gene expression by down-regulating the expression of miR-129-5p.

[Key words] bladder cancer; T24 cell; lncRNA TPTEP1; miR-129-5p; EMP3 gene; proliferation; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(3): 283-287. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2021.03.010]

膀胱癌起源于膀胱黏膜上皮,是最常见的泌尿系统恶性肿瘤^[1]。膀胱癌好发于男性,临床最常见的症状是血尿,膀胱癌较易发生远处转移和复发,患者5年生存率较低^[2]。如何有效控制膀胱癌细胞的增殖和转移,是改善膀胱癌患者预后的关键。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是近年来受到广泛研究的生物分子,可通过多种方式调控下游基因的表达,在各种生理和病理过程发挥重要作用^[3]。有研究^[4]表明,lncRNA在胶质瘤、胰腺癌、骨肉瘤、膀胱癌等肿瘤中异常表达,通过影响特定基因的表达或信号通路的活性,参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、细胞周期、自噬、代谢、化疗耐药性的调控。lncRNA TPTEP1在非小细胞肺癌和肝细胞癌中表达下调,发挥明显的抑癌基因作用^[5-6]。lncRNA TPTEP1在膀胱癌中的表达和作用机制尚不明确,本研究旨在观察lncRNA TPTEP1在膀胱癌组织和细胞系中的表达,探讨其对膀胱癌细胞增殖和侵袭的影响及其作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床标本

膀胱癌组织和癌旁组织样本来自于2017年8月至2019年10月本院泌尿外科43例膀胱癌根治性手术患者。患者术前均未接受放疗、化疗,组织采集后立即于液氮中冷冻保存。组织样本均经本院两名以上病理科医生确诊。研究方案经本院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 细胞与主要试剂

正常膀胱上皮细胞(SV-HUC-1)和膀胱癌细胞系(T24、BIU-87、5637、J82、UM-UC-3)购自武汉大学中国典型培养物保藏中心。阴性对照质粒和lncRNA TPTEP1过表达质粒购自上海吉玛生物科技有限公司,噻唑蓝(methyl thiazol tetrazolium, MTT)试剂盒、二甲基亚砜、qPCR引物购自上海生工生物科技有限公司,RPMI 1640培养基、DMEM培养基和胎牛血清购自美国Hyclone公司,转染试剂Lipofectamine™ 3000购自美国Invitrogen公司,qPCR试剂盒购自大连宝生物工程有限公司,ECL显影液购自美国Thermo公司,Matrigel基质胶、一抗和二抗购自美国BD公司,Transwell小室购自美国康宁公司。

1.3 细胞培养和转染

在37℃、5%CO₂条件下,SV-HUC-1、UM-UC-3细胞于含10%胎牛血清的DMEM培养基中培养,T24、BIU-87、5637、J82细胞于含10%胎牛血清的RPMI 1640培

养液中培养。转染前1 d,接种T24细胞至12孔细胞培养板,保证转染时细胞汇合度达到50%。分别转染阴性对照质粒或lncRNA TPTEP1过表达质粒至T24细胞,定义为对照组和实验组,根据Lipofectamine™ 3000说明书进行转染。转染后48 h评价转染效率。

1.4 qPCR检测组织和细胞中miR-129-5p、TPTEP1和EMP3 mRNA的表达

采用TRIzol法提取组织和细胞系总RNA,采用超微量分光光度计分析总RNA的纯度和浓度,逆转录总RNA为cDNA。按照qPCR试剂盒说明书配制20 μl反应体系,以U6为内参检测miR-129-5p的表达,以GAPDH为内参检测lncRNA TPTEP1和EMP3 mRNA的表达。设定扩增参数为95℃预变性5 min,62℃ 35 s,72℃ 35 s,共40个循环。lncRNA TPTEP1上游引物为5'-CTGGGAGAAGTGCCTTGC-3',下游引物为5'-CACCTCATCAGTCATTTGCTCA-3';GAPDH上游引物为5'-ACAACCTT TGGTATCGTGGAAGG-3',下游引物为5'-GCCA TCACGCCACAGTTTC-3';EMP3上游引物为5'-CCTGAATCTCTGGTACGACTGC-3',下游引物为5'-GCCATTCTCGCTGACATTACTG-3';miR-129-5p上游引物为5'-GGGGGTTTTTGCGGTCTGG-3',下游引物为5'-AGTGCGTGTCGTGGAGTC-3';U6上游引物为5'-CTCGCTTCGCGCAGCACA-3',下游引物为5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。数据采用2^{-ΔΔCt}方法进行分析。

1.5 MTT法检测T24细胞的增殖能力

将对照组和实验组T24细胞以2×10³个/孔接种于96孔板,每孔200 μl,每组设4个复孔。于37℃、5%CO₂条件下培养1、2、3、4、5 d,每天相同时间点,加20 μl/孔的5 mg/ml的MTT试剂,于培养箱培养3 h,弃去培养基,加100 μl/孔二甲基亚砜,摇床振荡25 min,在酶标仪上检测450 nm波长处每组细胞的光密度(D)值,绘制T24细胞生长曲线。

1.6 Transwell实验检测T24细胞的侵袭能力

预铺Matrigel胶至Transwell上室,于37℃、5%CO₂条件下凝固。消化、离心收集两组T24细胞,采用无血清RPMI 1640培养基重悬并调整细胞密度为1.5×10⁵个/ml。加200 μl细胞悬液至Transwell上室,加含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基至Transwell下室。每组设4个复孔,于37℃、5%CO₂条件下培养24 h,棉签轻轻擦去Transwell上室残留细胞,4%多聚甲醛室温下固定30 min,0.1%结晶紫染液室温下染色30 min。100倍显微镜下随机选取4个视野拍照并计数。

1.7 生物信息学技术预测 lncRNA TPTEP1 的靶基因

采用 LncBase Predicted v.2 软件预测 lncRNA TPTEP1 可互补结合的 miRNA, 采用 miRanda 软件预测 miRNA 可互补结合的靶基因。

1.8 WB 实验检测 EMP3 蛋白和 MAPK/ERK 信号通路相关蛋白的表达

消化、离心收集两组 T24 细胞, 采用 RIPA 细胞裂解液提取总蛋白。测定蛋白浓度后, 每孔上样 40 μg 蛋白, 以 SDS-PAGE 分离目的蛋白, 采用硝酸纤维素膜转膜, 以 5% 脱脂牛奶在室温下封闭 120 min。加入一抗 EMP3 (1:3 000 稀释)、p-MEK (1:1 000 稀释)、p-ERK1/2 (1:2 000 稀释)、p-AKT (1:2 000)、p-PI3K (1:2 000) 及 α -Tubulin (1:1000), 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜。加入二抗 (1:10 000), 在室温下孵育 120 min。滴加 ECL 显影液, 曝光并拍照。采用 Image J 软件分析蛋白的相对表达量。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 *t* 检验分析, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TPTEP1 在膀胱癌组织和细胞系中低表达

qPCR 检测显示, 与癌旁组织比较, 膀胱癌组织中 lncRNA TPTEP1 表达明显下调 (1.34 ± 0.09 vs 3.35 ± 0.16 , $P < 0.01$; 图 1)。GEPIA 数据库显示, 膀胱癌组织中 lncRNA TPTEP1 的表达明显低于膀胱正常组织 ($P < 0.01$, 图 2)。与正常膀胱上皮细胞 SV-HUC-1 相比, 膀胱癌细胞系 (T24、BIU-87、5637、J82、UM-UC-3) 中 lncRNA TPTEP1 的表达明显下调 ($P < 0.05$), 且以 T24 细胞中 lncRNA TPTEP1 的表达最低 ($P < 0.01$, 图 3)。

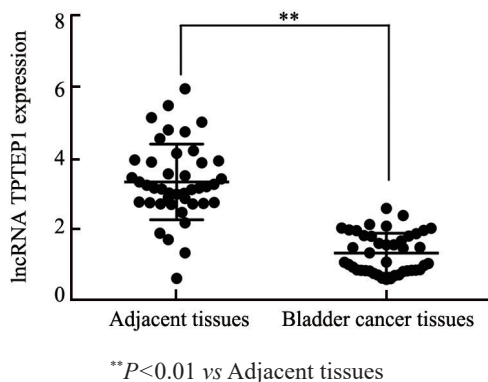


图 1 lncRNA TPTEP1 在膀胱癌组织和癌旁组织中的表达
Fig.1 Expression level of lncRNA TPTEP1 in bladder cancer tissues and adjacent tissues

2.2 转染 TPTEP1 过表达质粒上调 T24 细胞中 TPTEP1 表达

qPCR 检测显示, 对照组和实验组 T24 细胞中 lncRNA TPTEP1 表达分别为 1.13 ± 0.26 和 12.63 ± 1.36 , 与对照组比较, 实验组 T24 细胞中 lncRNA TPTEP1 的表达明显增加 ($P < 0.01$)。

2.3 上调 TPTEP1 可明显抑制 T24 细胞的增殖能力

MTT 法检测结果显示, 在第 2、3、4、5 天, 上调 lncRNA TPTEP1 实验组的 T24 细胞 *D* 值明显低于对照组 ($P < 0.05$), 表明上调 lncRNA TPTEP1 可抑制 T24 细胞的增殖, 见图 4。

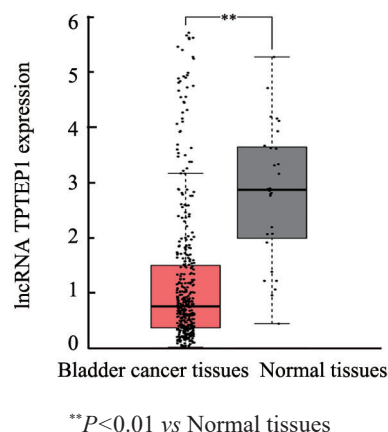


图 2 GEPIA 数据库显示 lncRNA TPTEP1 在膀胱癌组织和正常组织中的表达
** $P < 0.01$ vs Normal tissues

Fig.2 Expression of lncRNA TPTEP1 in bladder cancer tissues and normal tissues in GEPIA database

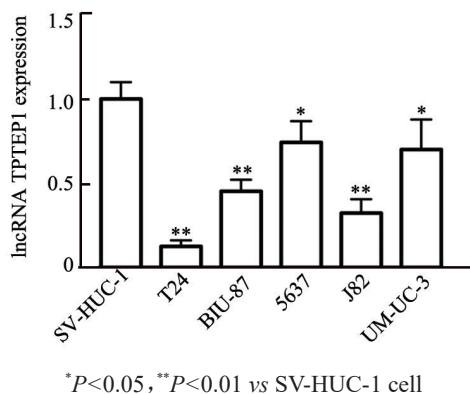


图 3 lncRNA TPTEP1 在膀胱癌细胞系和正常膀胱上皮细胞中的表达
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs SV-HUC-1 cell

Fig.3 Expression level of lncRNA TPTEP1 in bladder cancer cell lines and normal bladder epithelial cells

2.4 上调 TPTEP1 可明显抑制 T24 细胞的侵袭能力

Transwell 实验显示, 对照组和实验组 T24 细胞穿膜的细胞数分别是 (86.24 ± 7.96) 和 (38.22 ± 7.21) 个, 与对照组比较, 实验组穿过底膜的细胞数明显减少 ($P < 0.01$), 表明上调 lncRNA TPTEP1 可抑制 T24 细胞的侵袭能力, 见图 5。

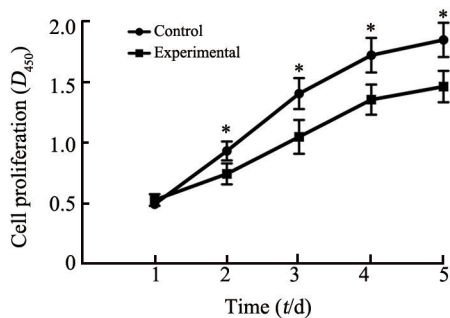


图4 上调TPTEP1对T24细胞增殖的影响
Fig.4 Effect of TPTEP1 upregulation on the proliferation of T24 cells

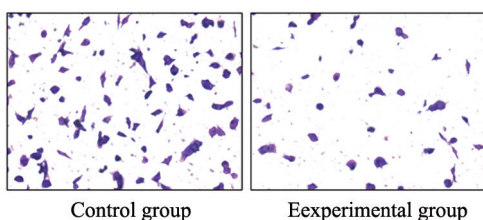


图5 上调TPTEP1对T24细胞侵袭的影响(×100)
Fig.5 Effect of TPTEP1 upregulation on the invasion of T24 cells (×100)

2.5 预测的lncRNA TPTEP1的靶分子

采用 LncBase Predicted v.2 软件预测, lncRNA TPTEP1 可互补结合 miR-129-5p; 采用 miRanda 软件预测, miR-129-5p 可互补结合 EMP3 mRNA, 见图6。

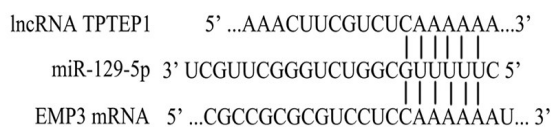


图6 生物信息学技术预测lncRNA TPTEP1的靶分子
Fig.6 Bioinformatics technology predicted the target molecule of lncRNA TPTEP1

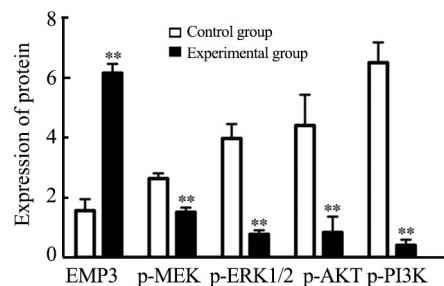
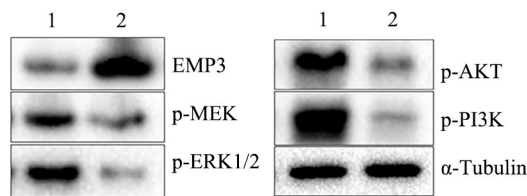
2.6 上调lncRNA TPTEP1对T24细胞中miR-129-5p和EMP3 mRNA表达的影响

qPCR 检测显示, 对照组和实验组 T24 细胞中 miR-129-5p 的表达分别为 1.01±0.09 和 0.31±0.07, 实验组明显低于对照组 (P<0.01); 对照组和实验组 T24 细胞中 EMP3 mRNA 的表达分别为 1.04±0.16 和 5.49±0.56, 实验组明显高于对照组 (P<0.01)。结果表明, lncRNA TPTEP1 通过下调 miR-129-5p mRNA 表达从而促进 EMP3 mRNA 的表达。

2.7 上调lncRNA TPTEP1对EMP3蛋白和某些信号通路相关蛋白表达的影响

WB 检测结果 (图7) 显示, 上调 lncRNA TPTEP1

后, EMP3 蛋白表达增加 (P<0.01), 而 p-MEK、p-ERK1/2、p-AKT、p-PI3K 等 MAPK/ERK 信号通路相关蛋白表达均降低 (均 P<0.01)。



1: Control group; 2: Experimental group

**P<0.01 vs Control group

图7 上调lncRNA TPTEP1对T24细胞EMP3和MAPK/ERK信号通路相关蛋白表达的影响

Fig.7 Effect of lncRNA TPTEP1 upregulation on the expression of EMP3 protein and MAPK/ERK signal pathway related proteins in T24 cells

3 讨论

lncRNA 是一类内源性非编码 RNA, 不具有编码蛋白的功能, 长度超过 200 个核苷酸^[7]。lncRNA 在肿瘤细胞内广泛表达, 参与调控肿瘤的增殖、迁移、侵袭、血管生成等过程, 在肿瘤的发生、发展过程中发挥重要作用^[8]。lncRNA 的表达呈肿瘤相关性和组织相关性^[9]。越来越多 lncRNA 如 GClncl^[10]、GAS6-AS2^[11]、CASC11^[12]、ELF3-AS1^[13] 被证实于膀胱癌中异常表达, 影响肿瘤的生长和转移, 与肿瘤患者的临床分级、分期、生存期密切相关。CAO 等^[5] 研究显示, 与非小细胞肺癌患者的正常组织相比, 肿瘤组织中 lncRNA TPTEP1 的表达下调, 过表达 lncRNA TPTEP1 可抑制肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡。DING 等^[6] 研究显示, lncRNA TPTEP1 可增强肝癌细胞对顺铂的敏感性, 敲低 lncRNA TPTEP1 可促进肿瘤细胞的增殖和侵袭性, 过表达 lncRNA TPTEP1 可在体内抑制肿瘤的生长。lncRNA TPTEP1 在膀胱癌中的表达和作用机制尚不清楚。

本研究显示, lncRNA TPTEP1 在膀胱癌组织和细胞系中呈低表达, 表明 lncRNA TPTEP1 可能参与膀胱癌的发生、发展。MTT 法和 Transwell 实验结果显示, 上调 lncRNA TPTEP1 可明显抑制膀胱癌细胞增殖和侵袭。

lncRNA 可通过“海绵”作用互补结合 miRNA, 下调 miRNA 表达, 间接促进 miRNA 靶基因的表达^[14-15]。生物信息技术预测显示, lncRNA TPTEP1 可互补结合 miR-129-5p, miR-129-5p 可互补结合上 EMP3。WU 等^[16] 研究显示, 上调 miR-129-5p 可促进前列腺癌细胞的活力、侵袭、迁移并抑制细胞凋亡。本研究显示, 上调 lncRNA TPTEP1 后, 膀胱癌细胞中 miR-129-5p 的表达降低, lncRNA TPTEP1 可互补结合 miR-129-5p。EMP3 基因位于 19 号染色体 q13.3, 由 163 个氨基酸组成^[17]。EMP3 蛋白在胆囊癌、胃癌、乳腺癌、肝癌等肿瘤中表达下调, EMP3 低表达与肿瘤患者的预后不良有关, 上调 EMP3 可在体外和体内抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[18]。本研究显示, lncRNA TPTEP1 下调 miR-129-5p 表达后, EMP3 基因的表达明显增加, 表明 lncRNA TPTEP1 可能抑制 miR-129-5p 的表达, 间接促进 EMP3 基因的表达。有研究显示, EMP3 蛋白通过干扰 MAPK/ERK 信号通路的活化, 抑制肿瘤细胞的生长和转移^[19]。本研究显示, EMP3 表达增加后, MAPK/ERK 通路蛋白如 p-MEK、p-ERK1/2、p-AKT、p-PI3K 等表达均明显降低, 表明 MAPK/ERK 通路被抑制。

综上所述, lncRNA TPTEP1 在膀胱癌中呈低表达, 上调 lncRNA TPTEP1 可通过抑制 miR-129-5p 表达而间接促进 EMP3 基因表达和干扰 MAPK/ERK 信号通路的活化, 从而抑制膀胱癌细胞的增殖和侵袭。lncRNA TPTEP1 可能成为膀胱癌诊断的标志物和治疗靶点。

[参 考 文 献]

- [1] AVGERIS M, TSILIMANTOU A, LEVIS P K, et al. Unraveling UCA1 lncRNA prognostic utility in urothelial bladder cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(8): 965-974. DOI: 10.1093/carcin/bgz045.
- [2] TIAN Z, CAO S, LI C, et al. lncRNA PVT1 regulates growth, migration, and invasion of bladder cancer by miR-31/CDK1[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4799-4811. DOI: 10.1002/jcp.27279.
- [3] LIPPOT R, BEINSE G, BOILÈVE A, et al. Long non-coding RNAs in genitourinary malignancies: a whole new world[J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(8): 484-504. DOI: 10.1038/s41585-019-0195-1.
- [4] HE A, HE S, PENG D, et al. Prognostic value of long non-coding RNA signatures in bladder cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(16): 6237-6251. DOI: 10.2139/ssrn.3353366.
- [5] CAO F, WANG Z, FENG Y, et al. lncRNA TPTEP1 competitively sponges miR-328-5p to inhibit the proliferation of non-small cell lung cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(5): 1606-1618. DOI: 10.3892/or.2020.7522.
- [6] DING H, LIU J, ZOU R, et al. Long non-coding RNA TPTEP1 inhibits hepatocellular carcinoma progression by suppressing STAT3 phosphorylation[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 189[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC31072375/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1193-0.
- [7] ZHANG C, WANG W, LIN J, et al. lncRNA CCAT1 promotes bladder cancer cell proliferation, migration and invasion[J]. *Int Braz J Urol*, 2019, 45(3): 549-559. DOI: 10.1590/s1677-5538.ibju.2018.0450.
- [8] CHEN X, XIE R, GU P, et al. long non-coding RNA LBCS inhibits self-renewal and chemoresistance of bladder cancer stem cells through epigenetic silencing of SOX2[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(4): 1389-1403. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1656.
- [9] YU C, LONGFEI L, LONG W, et al. lncRNA PVT1 regulates VEGFC through inhibiting miR-128 in bladder cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1346-1353. DOI: 10.1002/jcp.26929.
- [10] ZHUANG C, MA Q, ZHUANG C, et al. lncRNA GCInc1 promotes proliferation and invasion of bladder cancer through activation of MYC[J]. *Faseb J*, 2019, 33(10): 11045-11059. DOI: 10.1096/fj.201900078RR.
- [11] RUI X, WANG L, PAN H, et al. lncRNA GAS6-AS2 promotes bladder cancer proliferation and metastasis via GAS6-AS2/miR-298/CDK9 axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 865-876. DOI: 10.1111/jcmm.13986.
- [12] LUO H, XU C, LE W, et al. lncRNA CASC11 promotes cancer cell proliferation in bladder cancer through miRNA-150[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13487-13493. DOI: 10.1002/jcb.28622.
- [13] GUO Y, CHEN D, SU X, et al. The lncRNA ELF3-AS1 promotes bladder cancer progression by interaction with Krüppel-like factor 8 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(3): 762-768. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.11.183.
- [14] XU H, CHEN W, ZHENG F, et al. Reconstruction and analysis of the aberrant lncRNA-miRNA-mRNA network in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2020, 29(4): 398-406. DOI: 10.1177/0961203320908927.
- [15] ZHANG R, JIANG Y Y, XIAO K, et al. Candidate lncRNA-miRNA-mRNA network in predicting hepatocarcinogenesis with cirrhosis: an integrated bioinformatics analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(1): 87-96. DOI: 10.1007/s00432-019-03090-z.
- [16] WU C, MIAO C, TANG Q, et al. miR-129-5p promotes docetaxel resistance in prostate cancer by down-regulating CAMK2N1 expression [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(3): 2098-2108. DOI: 10.1111/jcmm.14050.
- [17] KUSUMOTO Y, OKUYAMA H, SHIBATA T, et al. Epithelial membrane protein 3 (Emp3) downregulates induction and function of cytotoxic T lymphocytes by macrophages via TNF- α production [J/OL]. *Cell Immunol*, 2018, 324: 33-41[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC29269102/>. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.12.001.
- [18] WANG Y W, CHENG H L, DING Y R, et al. EMP1, EMP 2, and EMP3 as novel therapeutic targets in human cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(1): 199-211. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.04.004.
- [19] MA Q, ZHANG Y, LIANG H, et al. EMP3, which is regulated by miR-663a, suppresses gallbladder cancer progression via interference with the MAPK/ERK pathway[J/OL]. *Cancer Lett*, 2018, 430: 97-108[2020-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC29778567/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.05.022.

[收稿日期] 2020-10-12

[修回日期] 2021-01-25

[本文编辑] 沈志超