

视网膜母细胞瘤组织中 miR-142 的表达及对细胞增殖和侵袭力的影响

罗 钢¹, 蔡丽英¹, 吕 明² (1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院湖北理工学院附属医院, 湖北黄石 435000; 2. 荆州市中心医院, 湖北荆州 434000)

摘要: **目的** 探讨微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -142 在视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 组织中的表达, 以及对细胞增殖和侵袭力的影响。 **方法** 选取 2013 年 6 月 ~ 2019 年 6 月在黄石市中心医院接受眼球摘除手术治疗的 RB 患儿 79 例 (79 眼), 培养人 RB 细胞株 Y79 并分为 miR-142 模拟物组、阴性对照组和空白组, 分别转染 miR-142 模拟物、阴性对照序列和不作处理, RT-qPCR 检测 RB 和癌旁组织、细胞中 miR-142 表达, MTT 法检测细胞增殖活性, Transwell 法检测细胞迁移和侵袭力。 **结果** miR-142 在 RB 组织中表达量 (0.34 ± 0.12) 低于癌旁组织 (0.99 ± 0.16), 差异有统计学意义 ($t=29.102, P<0.01$); miR-142 表达量在不同分化程度、是否神经浸润和淋巴结转移中差异均有统计学意义 ($t=2.991 \sim 3.495$, 均 $P<0.05$); miR-142 模拟物组细胞中 miR-142 表达量 (2.42 ± 0.11) 高于阴性对照组和空白组 ($1.02 \pm 0.09, 1.01 \pm 0.10$), 差异有统计学意义 ($F=398.036, P<0.01$); miR-142 模拟物组 24 h, 48 h, 72 h 和 96 h 时吸光度 A 值、迁移细胞数和侵袭细胞数均低于阴性对照组和空白组 ($F=5.519, 8.666, 12.926, 21.572, 28.394, 27.982$, 均 $P<0.05$)。 **结论** RB 患者组织中 miR-142 表达量降低, 且与分化程度、神经浸润和淋巴结转移有关。上调 miR-142 表达可抑制 Y79 细胞增殖、迁移和侵袭能力。

关键词: 视网膜母细胞瘤; 微小核糖核酸 -142; 细胞增殖; 细胞侵袭

中图分类号: R739.72; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 03-144-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.030

Expression of miR-142 in Retinoblastoma Tissues and Influences on Cell Proliferation and Invasiveness

LUO Gang¹, CAI Li-ying¹, GUO Ming²

(1. Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group /Affiliated Hospital of Hubei Institute of Technology, Hubei Huangshi 435000, China; 2. Jingzhou Central Hospital, Hubei Jingzhou 434000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of miR-142 in retinoblastoma tissues, and explore its effect on cell proliferation and invasion. **Methods** A total of 79 children (79 eyes) with RB who underwent eyeball enucleation surgery in Huangshi Central Hospital were selected from June 2013 to June 2019. The human RB cell line Y79 was cultured and divided into miR-142 mimic group, negative control group and blank group, respectively transfected with miR-142 mimic, negative control sequence and no treatment. The expressions of miR-142 in RB and adjacent tissues and cells were detected by using RT-qPCR. The cell proliferation activity was detected with MTT method. The cell migration and invasion were detected with Transwell method. **Results** The expression level of miR-142 in PB tissues was 0.34 ± 0.12 , which was lower than 0.99 ± 0.16 in adjacent tissues, the difference was statistically significant ($t=29.102, P<0.01$). The differences of the expression level of miR-142 between different differentiation, whether nerve infiltration and lymph node metastasis were statistically significantly, the differences were statistically significant ($t=2.991 \sim 3.495$, all $P<0.05$). The expression level of miR-142 in the miR-142 mimic group (2.42 ± 0.11) was higher than that in the negative control group and the blank group ($1.02 \pm 0.09, 1.01 \pm 0.10$), the difference was statistically significant ($F=398.036, P<0.05$). The absorbance A values at 24 h, 48 h, 72 h and 96 h, the numbers of migrating cells and invading cells in the miR-142 mimic group were lower than those in the negative control group and the blank group ($F=5.519, 8.666, 12.926, 21.572, 28.394, 27.982$, all $P<0.05$). **Conclusion** The expression level of miR-142 in the RB tissues was reduced, and it was related to the degree of differentiation, nerve infiltration and lymph node metastasis. Up-regulating the expression of miR-142 can inhibit the proliferation, migration and invasion of Y79 cells.

基金项目: 湖北省卫生厅科研项目 (JX6B110)。

作者简介: 罗钢 (1975-), 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼科视神经损伤修复、青光眼、眼外伤、白内障等, E-mail: zhouyuling0099@163.com。

通讯作者: 蔡丽英 (1977-), 女, 大学本科, 研究方向: 眼底病、角膜病眼底病、青光眼、白内障。

Keywords: retinoblastoma; miR-142; cell proliferation; cell invasion

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 作为儿童期常见的眼部恶性肿瘤, 起源于胚胎型光感受器前体细胞, 超过 60% 的患儿发病年龄在 3 岁以内^[1], 该肿瘤恶性程度高, 致残、致盲率高, 易发生颅内及远处转移^[2], 对患儿生命健康构成了严重威胁。目前, 对该病的治疗主要是手术摘除、放化疗、冷冻、光凝等, 但这些治疗方法副作用大, 对患儿身体伤害大, 总体预后不佳^[3], 因此, 积极寻找有效的治疗方案以保留患儿眼球和视力、提高患儿生存率已成为临床研究热点和难点。随着分子靶向治疗技术的发展和运用, 为 RB 诊疗提供了新的前景^[4]。微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 作为一类长度在 19 ~ 22 个核苷酸的高度保守的内源性 RNA, 在机体组织、器官中广泛存在, 在多项生理病理过程中发挥重要作用^[5], 近年来研究发现^[6], 其可通过调控靶基因表达而参与了多种恶性肿瘤发生、进展过程。miR-142 作为一种 miRNA, 在肿瘤组织中出现异常表达^[7], 参与了肿瘤细胞异常增殖, 且可加速细胞侵袭及转移^[8]。本研究检测了 RB 组织中 miR-142 表达, 比较了不同临床指标间差异性, 并通过对人 RB 细胞株 Y79 转染 miR-142 模拟物, 观察其对细胞增殖和侵袭力的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 6 月 ~ 2019 年 6 月在黄石市中心医院接受眼球摘除手术治疗的 RB 患儿, 纳入标准: ①单侧眼; ②术前未行放化疗; ③术后病理确诊。排除心肝肾等重要脏器严重功能障碍者、急慢性感染者, 以及神经系统疾患者。共入选患儿 79 例 (79 眼), 其中, 男性 48 例, 女性 31 例, 年龄 4 个月 ~ 10 (3.86 ± 0.92) 岁, 眼侧: 左侧 42 例, 右侧 37 例; 分化程度: 未分化型 36 例, 分化型 43 例; 出现神经浸润 41 例。收集 RB 组织和癌旁正常组织 (距离癌组织边缘 1 ~ 2 cm 范围内), -80℃ 液氮保存。本研究由医院伦理委员会批准, 患儿家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 Lipofectamine 2000 转染试剂及总 RNA 提取液 (美国 Invitrogen 公司), 人 RB 细胞株 Y79 (上海通蔚生物), RPMI-1640 培养液、胎牛血清、胰蛋白酶和青 - 链霉素双抗 (美国 Gibco 公司), 逆转录及 PCR 扩增试剂 (大连宝生物), miR-142 和 U6 (上海生工生物), miR-142 模拟物和阴性对照序列 (上海吉莜生物), 噻唑蓝 (MTT) 液 (南京信帆生物), 二甲基亚砜 (DMSO) (淄博博安公司), Transwell 小室和基质胶 (美国 Corning 公司), UV-1900 双光束紫外分光光度计 (上海美析公司), 实时荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司)。

1.3 方法

1.3.1 组织中 miR-142 表达: 取组织, 按试剂盒说明提取总 RNA, 使用紫外分光光度计对其纯度开展检测, 并通过琼脂糖凝胶电泳检验其完整性, 使用逆转录试剂盒反转录为 cDNA, 用实时荧光定量 PCR 仪按 PCR 扩增试剂盒说明扩增引物, 序列: miR-142: 上游: 5'-CGCGCCTGTAGTGTTCCTACTTT-3', 下游: 5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'; U6: 上游: 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3', 下游: 5'-TTCACGAATTTGAGTGTCTAT-3'。条件: 94℃ 3 min, 94℃ 30 s, 65℃ 20 s, 72℃ 30 s, 36 个循环, 用 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 法计算 RB 和癌旁组织中 miR-142 表达量。

1.3.2 细胞培养: 使用 RPMI-1640 培养液 (含 10g/dl 胎牛血清和青 - 链霉素双抗) 在 37℃, 含 5ml/dl CO₂ 条件下培养 Y79。待融合度在 80% 以上时, 胰酶消化, 传代培养。利用 Lipofectamine 2000 转染试剂对对数生长期细胞进行分组转染: ① miR-142 模拟物组: 转染 miR-142 模拟序列: 正义链: 5'-CAUAAAGUAGAAAGCACUACU-3', 反义链: 5'-UAGUGCUUUCUACUUUAUGUU-3'; ② 阴性对照组: 转染阴性对照序列: 正义链: 5'-UUCUCCG AACGUGUCACGUTT-3', 反义链: 5'-ACGUGACACGUUCGAGAATT-3'; ③ 空白组: 不作处理。处理后, 各组培养 48h。

1.3.3 检测细胞中 miR-142 表达: 收集各组转染 48h 后细胞, 其他操作步骤见 1.3.1。

1.3.4 MTT 实验: 取不同组细胞, 按每孔 6×10^3 个细胞接种在 96 孔板, 37℃ 培养。分别在 12 h, 24 h, 48 h, 72 h 和 96 h 时, 各孔加入 MTT 液 (5mg/ml) 20 μl, 孵育 4h, 除去培养液, 加入 DMSO 150 μl, 室温反应 10 min, 利用酶标仪对各孔吸光度 A 值检测。重复操作 3 次。

1.3.5 Transwell 实验: 细胞迁移: 用胰酶消化各组转染 48 h 后细胞, 离心, 用无血清培养液按密度 2.5×10^6 /ml 重悬细胞, 在 Transwell 上室加入悬液 200 μl, 下室则加入 600 μl 含 10g/dl 胎牛血清培养液, 培养 24 h, 用无菌棉签将散落细胞拭去, 甲醛固定, 结晶紫染色, 倒置显微镜下观察穿膜细胞数。细胞侵袭: 用培养液稀释基质胶, 平铺于小室上室, 风干, 其它实验步骤同检测细胞迁移。

1.4 统计学分析 采用 IBM SPSS 21.0 软件进行数据统计分析, RB 和癌旁组织中 miR-142 表达比较、不同临床指标间比较采用 *t* 检验, 三组细胞中 miR-142 表达、细胞增殖活性及迁移和侵袭力比较采用单因素方差分析和 LSD 多重检验的两两比较,

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RB 和癌旁组织中 miR-142 表达比较 RB 组织中 miR-142 表达量 (0.34 ± 0.12) 低于癌旁组织 (0.99 ± 0.16), 差异有统计学意义 ($t=29.102$, $P < 0.01$)。

2.2 不同临床指标 RB 组织中 miR-142 表达比较 见表 1。miR-142 表达量在不同性别、年龄和眼侧差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 而在不同分化程度、是否神经浸润和淋巴结转移中差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.3 三组细胞中 miR-142 表达比较 miR-142 模拟物组、阴性对照组和空白组细胞中 miR-142 表达量分别为 2.42 ± 0.11 , 1.02 ± 0.09 , 1.01 ± 0.10 , 三组数据比较差异有统计学意义 ($F=398.036$, $P < 0.01$); 相比于阴性对照组和空白组, miR-142 模拟物组细胞中 miR-142 表达量升高 ($P < 0.05$)。

2.4 三组细胞增殖活性比较 见表 2。相比于阴性对照组和空白组, miR-142 模拟物组在 24 h, 48 h,

72 h 和 96 h 时吸光度 A 值均降低 ($P < 0.05$)。

表 1 miR-142 在 RB 组织中表达量与临床指标相关性 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	miR-142 表达量	t 值	P 值
性别	男	48	0.33 ± 0.12	1.262 0.211
	女	31	0.36 ± 0.11	
年龄 (岁)	< 4	47	0.33 ± 0.12	0.864 0.390
	≥ 4	32	0.36 ± 0.13	
眼侧	左侧	42	0.36 ± 0.13	1.274 0.207
	右侧	37	0.32 ± 0.11	
分化程度	未分化型	36	0.30 ± 0.11	3.056 0.003
	分化型	43	0.38 ± 0.12	
神经浸润	是	41	0.30 ± 0.11	3.495 0.001
	否	38	0.39 ± 0.12	
淋巴结转移	是	31	0.29 ± 0.11	2.991 0.004
	否	48	0.37 ± 0.12	

表 2 三组细胞增殖活性比较 (吸光度 A 值, $\bar{x} \pm s$)

时间	miR-142 模拟物组	阴性对照组	空白组	F 值	P 值
12 h	0.19 ± 0.04	0.20 ± 0.04	0.21 ± 0.03	0.413	0.669
24 h	$0.27 \pm 0.08^{* \#}$	0.46 ± 0.11	0.43 ± 0.12	5.519	0.016
48 h	$0.40 \pm 0.07^{* \#}$	0.54 ± 0.05	0.55 ± 0.08	8.666	0.003
72 h	$0.54 \pm 0.08^{* \#}$	0.67 ± 0.05	0.69 ± 0.04	12.926	0.001
96 h	$0.58 \pm 0.10^{* \#}$	0.90 ± 0.05	0.82 ± 0.11	21.572	< 0.001

注: $\#$ 与空白组比较, $t=2.68, 3.37, 4.50, 3.99$, 均 $P < 0.05$; $*$ 与阴性对照组比较, $t=3.28, 3.75, 3.48, 7.34$, 均 $P < 0.05$ 。

2.5 三组细胞迁移与侵袭力比较 见表 3。相比于阴性对照组和空白组, miR-142 模拟物组迁移 (细胞数和侵袭细胞数均降低, 差异有统计学意义 ($t=6.549, 5.237; 7.724, 8.103$, 均 $P < 0.05$))。

表 3 三组细胞迁移和侵袭力比较 ($\bar{x} \pm s$, 个)

项目	miR-142 模拟物组	阴性对照组	空白组	F 值	P 值
迁移细胞数	$107.83 \pm 3.54^{* \#}$	129.50 ± 7.29	131.83 ± 6.74	28.394	< 0.001
侵袭细胞数	$96.00 \pm 5.87^{* \#}$	116.17 ± 7.39	120.17 ± 4.36	27.982	< 0.001

3 讨论

视网膜母细胞瘤 (RB) 作为对儿童生命安全和视功能危害程度高且最为常见的眼内恶性肿瘤, 病因及发病机制尚未完全清楚^[9]。目前, 临床上对于 RB 的治疗尽量保留眼球及视力, 常采取的保守治疗方法包括放疗、化疗、温热疗法、激光光凝治疗等, 但均存在一定的不良反应和 (或) 并发症^[10], 对于晚期的 RB 患者, 手术摘除依然是最有效的治疗手段^[11], 但晚期 RB 患者预后依然较差, 远处器官转移是导致患者死亡的主要原因^[12], 因此, 亟需寻找更为有效且安全的治疗方法。随着分子靶向治疗技术的成熟和应用^[13], 为 RB 的治疗带来了新的

契机。miRNA 作为广泛存在于生物体内的进化上高度保守的短链 RNA, 通过与其靶基因互补配对而促使靶基因降解, 从而实现对生物功能的调节^[14], 研究表明^[15], miRNA 参与调控了多种恶性肿瘤发生、进展过程, 已被作为靶基因用于肿瘤分子治疗。miR-142 作为 miRNA 中的一员, 已被发现参与了甲状腺癌细胞生长和转移^[16], 与结直肠癌细胞增殖、凋亡和放射敏感度有关^[17]。亦有研究^[18]指出, miR-142-5p 作为肿瘤抑制因子, 通过抑制黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 的表达, 以及通过靶向 PIK3CA 的磷脂酰肌醇 3- 激酶 /AKT 信号

通路来抑制胰腺癌的迁移和侵袭。本研究结果显示, miR-142 在 RB 组织中表达量低于癌旁组织, 说明 RB 组织中 miR-142 呈低表达, miR-142 可能作为抑癌基因参与了 RB 发病。本研究结果显示, miR-142 表达量在未分化型、神经浸润与淋巴结转移的 RB 组织中明显减少, miR-142 可能参与了 RB 恶性进展的临床病理指标有关, 提示 miR-142 可能参与了 RB 恶性进展。

为进一步明确 miR-142 在 RB 发病中的作用, 本研究采用转染 miR-142 模拟物的方法观察对人 RB 细胞株 Y79 的生物学功能的影响, 结果显示, miR-142 模拟物组细胞中 miR-142 表达量高于阴性对照组和空白组, 说明转染模拟物后 Y79 细胞中 miR-142 表达量显著升高, 成功转染。本研究显示, 相比于阴性对照组和空白组, 24, 48, 72 和 96 h 时 miR-142 模拟物组细胞吸光度 A 值均降低, 说明 miR-142 可能与细胞增殖有关, 在转染模拟物后细胞增殖活性被显著抑制。本研究结果表明, 上调 miR-142 表达可显著减少细胞迁移和侵袭。

综上所述, RB 患者组织中 miR-142 表达量降低, 且与分化程度、神经浸润和淋巴结转移有关, 上调 miR-142 表达可抑制 Y79 细胞增殖、迁移和侵袭能力, 有望成为 RB 分子靶向治疗新的靶位, 但其具体作用机制有待进一步开展相关研究予以明确。

参考文献:

- [1] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组. 中国单侧眼内期视网膜母细胞瘤诊疗专家共识(2019年)[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(4):250-254. Oculoplastic and Orbital Disease Group of Chinese Ophthalmological Society of Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of unilateral intraocular retinoblastoma in China (2019)[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2019, 55(4):250-254.
- [2] HU Huimin, ZHANG Weiling, WANG Yizhuo, et al. Characterization, treatment and prognosis of retinoblastoma with central nervous system metastasis[J]. BMC Ophthalmology, 2018, 18(1): 107.
- [3] 林壮玲, 张平. 视网膜母细胞瘤诊疗的研究进展 [J]. 眼科学报, 2020, 35(4): 271-278. LIN Zhuangling, ZHANG Ping. Research progress on the diagnosis and treatment of retinoblastoma [J]. Eye Science, 2020, 35(4):271-278.
- [4] 管文雪, 彭晓燕. 眼内恶性肿瘤基因靶向治疗研究进展 [J]. 国际眼科纵览, 2020, 44(4): 262-265. GUAN Wenxue, PENG Xiaoyan. Advances in gene targeted therapy for intraocular malignant tumors [J]. International Review of Ophthalmology, 2020, 44(4):262-265.
- [5] 郭洁, 池水侠. 急性缺血性脑卒中患者血清 miRNA-181c-5p, miRNA-340-5p 和 miRNA146a 水平表达检测的诊断价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 43-45, 89. GUO Jie, CHI Shuixia. Diagnostic value of miRNA-181c-5p, miRNA-340-5p and miRNA146a levels in patients with acute ischemic stroke [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5):43-45,89.
- [6] SUN Zhenqiang, SHI Ke, YANG Shuaixi, et al. Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications[J]. Molecular Cancer, 2018, 17(1): 147.
- [7] 徐思凡, 张婉婷, 吴官县, 等. miR-142 免疫功能研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(18): 2296-2301. XU Sifan, ZHANG Wanting, WU Guanxian, et al. Research progress of miR-142 in immune function [J]. Chinese Journal of Immunology, 2019, 35(18):2296-2301
- [8] JIN Chang'e, XIAO Liang, ZHOU Zeqiang, et al. MiR-142-3p suppresses the proliferation, migration and invasion through inhibition of NR2F6 in lung adenocarcinoma[J]. Human Cell, 2019, 32(4): 437-446.
- [9] DIMARAS H, RETINOBLASTOMA C T. The visible CNS tumor:a review[J]. Journal of Neuroscience Research, 2019, 97(1): 29-44.
- [10] 余瑜, 马晓利, 徐艳珍. VEC 方案联合激光治疗 RB 眼内期患儿的效果与安全性 [J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(5):860-862. YU Yu, MA Xiaoli, XU Yanzhen. Efficacy and safety of VEC combined with laser in treatment of children with intraocular RB [J]. International Eye Science, 2019, 19(5):860-862.
- [11] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中华医学会儿科学分会眼科学组, 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组. 中国视网膜母细胞瘤诊断和治疗指南(2019年)[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(10): 726-738. Fundus Ophthalmology Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association, Ophthalmology Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association, Ophthalmology and Orbital Diseases Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of retinoblastoma in China (2019)[J]. Chin J Ophthalmol, 2019, 55(10):726-738.
- [12] 秦静, 石蕊, 张乐, 等. Survivin 基因沉默对视网膜母细胞瘤凋亡及迁移、侵袭能力的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(3): 350-354. QIN Jing, SHI Rui, ZHANG Le, et al. Effects of survivin gene silencing on the apoptosis, migration and invasive capability of retinoblastoma HXO-RB cells [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2019, 36(3):350-354.
- [13] GUAN Luyao, LU Yuan. New developments in molecular targeted therapy of ovarian cancer[J]. Discovery Medicine, 2018, 26(144): 219-229.
- [14] TIWARI A, MUKHERJEE B, DIXIT M. MicroRNA key to angiogenesis regulation: miRNA biology and therapy[J]. Current Cancer Drug Targets, 2018, 18(3): 266-277.
- [15] LAI W F, LIN M, WONG W T. Tackling aging by using miRNA as a target and a Tool[J]. Trends in Molecular Medicine, 2019, 25(8): 673-684.

- [16] 董建新, 张俊梅, 李海城, 等. MiR-142-3p 靶向 HIF1 α 对甲状腺癌生物学行为的影响 [J]. 医学分子生物学杂志, 2019, 16(1): 69-75.
DONG Jianxin, ZHANG Junmei, LI Haicheng, et al. Effect of miR-142-3p on the biological behaviors of thyroid carcinoma[J]. Journal of Medical Molecular Biology, 2019, 16(1):69-75.
- [17] KUNIGENAS L, STANKEVICIUS V, DULSKAS A, et al. 3D cell culture-based global miRNA expression

analysis reveals miR-142-5p as a theranostic biomarker of rectal cancer following neoadjuvant Long-Course treatment[J]. Biomolecules, 2020, 10(4): 613.

- [18] ZHU Jing, ZHOU Leilei, WEI Bin, et al. MiR-142-5p inhibits pancreatic cancer cell migration and invasion by targeting PIK3CA[J]. Molecular Medicine Reports, 2020, 22(3): 2085-2092.

收稿日期: 2021-08-23

修回日期: 2021-11-12

(上接第126页)结果显示均无相关性 ($P > 0.05$)。此外, TARDBP 在多种人体正常组织中可表达, 但以往研究中缺少在胃黏膜组织中表达的报道, 我们研究发现其在正常胃黏膜中有一定的表达率 (26.32%)。

综上所述, 我们用免疫组织化学 (SP) 染色法证实, 相比于正常胃黏膜组织, TARDBP 在胃腺癌组织和癌旁组织中高表达, 提示 TARDBP 表达失调可能与胃腺癌的发生、发展存在一定相关性, 可能成为胃癌诊疗的新的分子标志物。目前, 由于我们的研究样本量仍偏少, 研究结果需扩大样本量或多中心研究结果进一步证实。

参考文献:

- [1] CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Gastric Cancer (Version 2.2018)[EB/OL]. [2018-03-16]. [2018-05-20]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
- [3] BURATTI E, BARALLE F E. Multiple roles of TDP-43 in gene expression, splicing regulation, and human disease[J]. Frontiers in Bioscience, 2008, 13(4): 867-878.
- [4] PALOMO V, TOSAT-BITRIAN C, NOZAL V, et al. TDP-43: A key therapeutic target beyond amyotrophic lateral sclerosis[J]. ACS Chemical Neuroscience, 2019, 10(3): 1183-1196.
- [5] WINTON M J, IGAZ L M, WONG M M, et al. Disturbance of nuclear and cytoplasmic TAR DNA-binding protein (TDP-43) induces disease-like redistribution, sequestration, and aggregate formation[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(19): 13302-13309.
- [6] OU S H, WU F, HARRICH D, et al. Cloning and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs[J]. Journal of Virology, 1995, 69(6): 3584-3596.
- [7] BURATTI E, DÖRK T, ZUCCATO E, et al. Nuclear factor TDP-43 and SR proteins promote in vitro and

in vivo CFTR exon 9 skipping[J]. The EMBO Journal, 2001, 20(7): 1774-1784.

- [8] RATTI A, BURATTI E. Physiological functions and pathobiology of TDP-43 and FUS/TLS proteins[J]. Journal of Neurochemistry, 2016, 138 (Suppl 1): 95-111.
- [9] NEUMANN M, SAMPATHU D M, KWONG L K, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis[J]. Science, 2006, 314(5796): 130-133.
- [10] REDDI P P. Transcription and splicing factor TDP-43: role in regulation of gene expression in testis[J]. Seminars in Reproductive Medicine, 2017, 35(2): 167-172.
- [11] TEITTINEN K J, KÄRKKÄINEN P, SALONEN J, et al. Nucleolar proteins with altered expression in leukemic cell lines[J]. Leukemia Research, 2012, 36(2): 232-236.
- [12] POSTEL-VINAY S, VÉRON A S, TIRODE F, et al. Common variants near TARDBP and EGR2 are associated with susceptibility to Ewing sarcoma[J]. Nature Genetics, 2012, 44(3): 323-327.
- [13] PARK Y Y, KIM S B, HAN H D, et al. Tat-activating regulatory DNA-binding protein regulates glycolysis in hepatocellular carcinoma by regulating the platelet isoform of phosphofructokinase through microRNA 520[J]. Hepatology (Baltimore, Md.), 2013, 58(1): 182-191.
- [14] CHEN Xiaowei, FAN Zhen, MCGEE W, et al. TDP-43 regulates cancer-associated microRNAs[J]. Protein & Cell, 2018, 9(10): 848-866.
- [15] DONOHOE C L, PIDGEON G P, LYSAGHT J, et al. Obesity and gastrointestinal cancer[J]. British Journal of Surgery, 2010, 97(5): 628-642.
- [16] COWEY S, HARDY R W. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer[J]. The American Journal of Pathology, 2006, 169(5): 1505-1522.
- [17] TAUFFENBERGER A, VACCARO A, AULAS A, et al. Glucose delays age-dependent proteotoxicity[J]. Aging Cell, 2012, 11(5): 856-866.
- [18] CHIANG P M, LING J, JEONG Y H, et al. Deletion of TDP-43 down-regulates Tbc1d1, a gene linked to obesity, and alters body fat metabolism[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(37): 16320-16324.

收稿日期: 2021-09-09

修回日期: 2021-12-29