

MALAT-1 沉默对膀胱癌细胞增殖、凋亡及 caspase-3 表达的影响

王 阳 曹志华 刘 磊 谷傲铮

摘 要 **目的** 检测 MALAT-1 在正常膀胱组织和膀胱癌组织间的表达差异,探讨 MALAT-1 沉默对膀胱癌细胞增殖、凋亡及 caspase-3 表达的影响。**方法** RT-PCR 检测膀胱癌组织及正常膀胱组织中 MALAT-1 基因的表达;CCK-8 比色实验检测 MALAT-1 沉默和 MALAT-1 正常表达的膀胱癌 EJ 细胞的增殖;TUNEL 免疫荧光法检测 MALAT-1 沉默和 MALAT-1 正常表达膀胱癌 EJ 细胞的凋亡;Western blot 法检测 MALAT-1 沉默和 MALAT-1 正常表达的膀胱癌 EJ 细胞中 caspase-3 蛋白的表达。**结果** 膀胱癌组织中 MALAT-1 的表达显著高于正常膀胱上皮组织;MALAT-1 沉默细胞的增殖能力显著弱于 MALAT-1 正常表达的细胞;MALAT-1 沉默细胞的凋亡显著高于 MALAT-1 正常表达的细胞;MALAT-1 沉默细胞 caspase-3 蛋白的表达显著高于 MALAT-1 正常表达的细胞。**结论** MALAT-1 在膀胱癌组织中的表达被激活, MALAT-1 能促进膀胱癌细胞的增殖,抑制膀胱癌细胞的凋亡,这种抑制作用可能是通过直接调控 caspase-3 的表达而实现的。

关键词 膀胱癌 MALAT-1 增殖 凋亡 Caspase-3

中图分类号 R737.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.031

Effect of MALAT-1 Silencing on Proliferation, Apoptosis and Expression of Caspase-3 in Bladder Cancer Cells. Wang Yang, Cao Zhi-hua, Liu Lei, et al. *The Urinary Surgery of Nanyang Central Hospital, Henan 473000, China*

Abstract Objective To detect the expression of MALAT-1 in normal bladder tissue and bladder cancer tissues and to investigate the effect of MALAT-1 silencing on the proliferation, apoptosis and the expression of caspase-3 in bladder cancer cells. **Methods** MALAT-1 gene expression in bladder cancer tissues and normal bladder epithelial tissues was detected by RT-PCR. CCK-8 colorimetric assay was used to detect the proliferation of bladder cancer EJ cells with MALAT-1 silencing and normal expression of MALAT-1. TUNEL Immunofluorescence was used to detect the apoptosis of MALAT-1 Silencing and MALAT-1 Normal Expression in bladder cancer EJ cells. Western blot detection was used to detect the caspase-3 protein expression on MALAT-1 silence and MALAT-1 normal expression of bladder cancer EJ cells. **Results** The expression of MALAT-1 in bladder cancer was significantly higher than that in normal bladder epithelial tissue. The proliferation of MALAT-1 silenced cells was significantly weaker than that of MALAT-1 normally expressed. MALAT-1 silencing cells were significantly more apoptotic than MALAT-1 normally expressing cells. The expression of caspase-3 in MALAT-1 silenced cells was significantly higher than that in MALAT-1 normal expression. **Conclusion** The expression of MALAT-1 in bladder cancer is abnormally activated. MALAT-1 can promote the proliferation of bladder cancer cells, Inhibit the apoptosis of bladder cancer cells, this inhibition may be through the direct regulation of caspase-3 expression.

Key words Bladder cancer; MALAT-1; Proliferation; Apoptosis; Caspase-3

膀胱癌是世界范围内第五大常见的肿瘤,也是泌尿外科最常见的恶性肿瘤之一^[1,2]。近年来随着生活节奏的加快,膀胱癌发生率在我国呈逐年上升趋势,其中,城市人口发生率高于农村^[3,4]。膀胱癌在组织学分类中主要有尿路上皮细胞癌、鳞状细胞癌和腺细胞癌等,其中,以尿路上皮细胞癌最为常见^[5,6]。目前临床上对于膀胱癌的治疗以手术切除为主,但预后性较差,且有较高的恶化和转移风险,而且,膀胱癌

初期症状比较隐匿,容易被忽视,很多患者诊断出来时就已是中晚期^[7,8]。因此,寻找更精确有效的膀胱癌诊断、筛查、治疗靶点,是治疗膀胱癌的当务之急。

肺癌转移相关转录本 1 (MALAT-1) 是非编码 RNA——lncRNA 家族的一员^[9],有研究证明其在多种恶性肿瘤上表达丰富,并与多种恶性肿瘤的发生、发展、转移有密切联系,可以作为肿瘤早期诊断的指标,也可能成为将来肿瘤治疗的一个潜在靶点^[10,11]。尽管已有报道证实 MALAT-1 与多种肿瘤密切相关,但对膀胱肿瘤细胞行为的影响尚未有大量报道。

作者单位:473000 南阳市中心医院泌尿外科

通讯作者:王阳,电子邮箱:wangyang13256708@yeah.net

因此,本研究旨在探讨 MALAT-1 在正常膀胱组织和膀胱癌组织中表达的差异,及 MALAT-1 对膀胱癌 EJ 细胞增殖、凋亡的影响,及其可能存在的作用机制。

材料与方法

1. 临床标本采集:(1)膀胱癌组织:来源于 2017 年 1 月~2017 年 10 月期间于笔者医院泌尿外科行膀胱癌手术切除,并经病理检验确诊为尿路上皮癌的患者,共 16 例,其中男性 9 例,女性 7 例,患者年龄 45~68 岁,平均年龄 56.68 ± 10.39 岁,16 例患者在手术前均未经过放射治疗或化学治疗。另收集 16 例远离肿瘤组织至少 3cm 以上的癌旁组织,且经病理诊断为正常膀胱组织,其中男性患者 8 例,女性患者 8 例,患者年龄 43~70 岁,平均年龄 58.05 ± 12.11 岁,16 例患者在手术前均未经过放射治疗或化学治疗。标本离体后立即投入液氮保存。本研究经过笔者医院伦理学委员会批准,患者均签署知情同意书。(2)细胞株:人膀胱癌 EJ 细胞系购自上海榕柏生物技术有限公司。(3)试剂:含双抗的 1640 培养基,胎牛血清(上海 Gibco 公司);Trizol、反转录试剂盒(美国 Invitrogen 公司);caspase-3 引物由上海生工生物工程有限公司合成;MALAT-1 抗体、GAPDH 抗体(上海艾博抗贸易有限公司);RNAi MAX 转染试剂(美国 Invitrogen 公司);MALAT-1-si RNA 合成(苏州吉玛基因股份有限公司);CCK-8 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司);TUNEL 免疫荧光检测试剂盒(兔)(北京中杉金桥生物技术有限公司)。(4)仪器:恒温细胞培养箱(国营创新医疗器械厂);电子天平(北京市六一仪器厂);酶标仪(美国 BIO-RAD 公司);高速离心机(北京兴联商贸有限公司);DYC-p32 型电泳槽(北京市六一仪器厂);Lecia DC300F 显微照像系统(德国 Lecia 公司)。

2. 实验步骤:(1)RT-PCR 检测膀胱癌组织及正常膀胱组织中 MALAT-1 基因的表达:将冻存的组织剪成小块,用 Trizol 从组织中提取总 RNA,进行反转录反应。取 2 μ l RNA 进行 PCR 扩增:内参为 GAPDH,内参引物序列:Sense:5'-CAGGTAGCTACGG-TAACGTACT-3';Antisense:5'-ATCGATCGATACT-TCGGGTAA-3'。MALAT-1 mRNA 的引物序列:Sense:5'-CAGACTAGCATTAGCGCATTG-3';Antisense:5'-CAGGGCATGCCATTGCCTGA-3';扩增条件如下:94℃ 预变性 2min,1 个循环;94℃ 变性 30s,55℃ 退火 30s,72℃ 延伸 2min,共 35 个循环;72℃ 总延伸 6min。取 5 μ l PCR 扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳,观察电泳条带,分析目的基因和参比基因的条带

灰度值。(2)体外实验:①细胞复苏及传代:将人膀胱癌 EJ 细胞复苏重悬后,转移至含双抗和 10% FBS 的 1640 培养基中,于恒温培养箱中传代,取 2~3 次传代后的细胞用于下一步操作;②细胞转染:将 RNAiMAX 与 MALAT-1-si RNA 分别用不含 FBS 的 Opti-MEM 1 培养基稀释后混合,室温下孵育 20min 以形成复合物,将该复合物加入到接种含有人膀胱癌 EJ 细胞但不含 FBS 培养基的 6 孔板中,细胞密度为 8×10^4 /孔,轻晃培养板使其混合均匀。在 37℃、5% CO₂ 环境中孵育 24h 后,更换含有 10% FBS 的培养基,继续培养,构建 MALAT-1 沉默及 MALAT-1 正常表达的人膀胱癌 EJ 细胞系;③CCK-8 比色试验检测细胞增殖:将 MALAT-1 沉默及 MALAT-1 正常表达的人膀胱癌 EJ 细胞分别转移至 96 孔板中,每孔内细胞浓度调整至 2×10^3 /100 μ l,并在培养板四周设置只含有培养基不含细胞的空白对照孔。将两组细胞培养适当时间(36、48、72h,各时间点包含 6 个复孔)后,在各时间段结束时快速向孔中加入 10 μ l 的 CCK-8 溶液,将 96 孔板在培养箱中继续孵育 4h,用酶标仪检测每孔细胞悬液在 450nm 波长处的吸光度(A),计算细胞生长抑制率;④TUNEL 免疫荧光法检测细胞凋亡:将 MALAT-1 沉默及 MALAT-1 正常表达的细胞培养适当的时间(36、48、72h,各时间点包含 6 个复孔)后,用 PBS 洗涤,4% 多聚甲醛固定 30min 后 PBS 洗涤,加入含 0.1% TritonX-100 的 PBS 在冰浴条件下孵育 2min,然后加入 TUNEL 检测液,室温下避光孵育 1h,在荧光显微镜下观察 TUNEL 阳性细胞数;⑤Western blot 法检测细胞中 caspase-3 蛋白表达:将 MALAT-1 沉默及 MALAT-1 正常表达的细胞培养 72h 后,蛋白裂解液冰浴中裂解,离心后取上清液,经 SDS-PAGE 电泳条件分离蛋白,将蛋白转移至 NC 膜,用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 封闭孵育 NC 膜,按顺序加入一抗、二抗,TBST 洗涤 NC 膜,ECL 显色,将胶片扫描后用 BandsScan5.0 软件进行灰度分析。

3. 统计学方法:用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间差别用 *t* 检验进行两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

在正常膀胱组织中,MALAT-1 基因条带灰度值为 0.193 ± 0.026 ,膀胱癌组织中,MALAT-1 基因条带灰度值为 0.395 ± 0.059 ,显著高于正常膀胱组织($P < 0.05$),详见图 1。

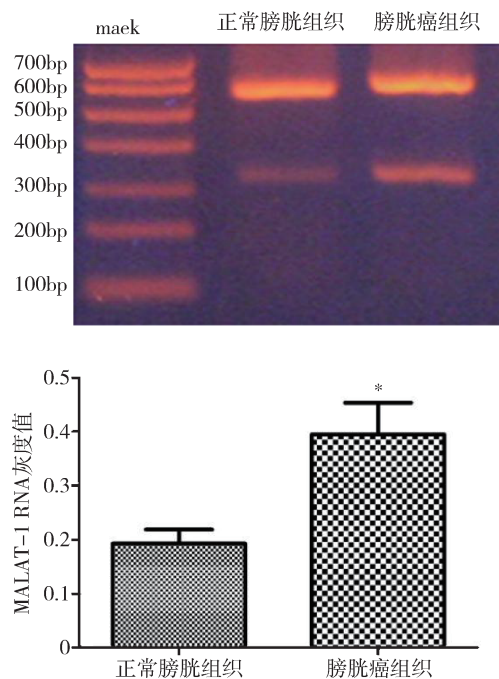


图1 RT-PCR检测正常膀胱组织及膀胱癌组织中MALAT-1的表达
与正常膀胱组织比较,* $P < 0.05$

表1 MALAT-1正常表达和MALAT-1沉默的细胞培养不同时间后的生长抑制情况

组别	36h		48h		72h	
	A值	抑制率(%)	A值	抑制率(%)	A值	抑制率(%)
MALAT-1正常表达	0.542 ± 0.014	6.44 ± 0.25	0.638 ± 0.023	5.87 ± 1.35	0.694 ± 0.016	5.58 ± 1.03
MALAT-1沉默	0.326 ± 0.016	11.03 ± 0.87	0.415 ± 0.031	9.47 ± 1.74	0.506 ± 0.025	8.57 ± 2.01
<i>t</i>	15.13	20.26	25.84	12.09	30.28	18.73
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

沉默细胞 TUNEL 阳性细胞数为 31.74 ± 6.43 , 显著高于 MALAT-1 正常表达细胞 ($P < 0.05$); 经培养 72h 后, MALAT-1 正常表达细胞 TUNEL 阳性细胞数为 32.57 ± 5.33 , MALAT-1 沉默细胞 TUNEL 阳性细胞数为 58.06 ± 6.92 , 显著高于 MALAT-1 正常表达细胞 ($P < 0.05$), 详见图 2。

MALAT-1 正常表达和 MALAT-1 沉默的人膀胱癌 EJ 细胞培养 72h 后, MALAT-1 沉默细胞 caspase-3 蛋白条带灰度值为 0.754 ± 0.082 , MALAT-1 正常表达细胞 caspase-3 蛋白条带灰度值为 0.316 ± 0.088 , 显著低于 MALAT-1 沉默细胞 ($P < 0.05$), 详见图 3。

讨 论

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一, 对人类的健康造成了极大的威胁^[1~3]。由于膀胱癌早期症状不明显, 且临床上对膀胱癌的早期诊断尚未找到

MALAT-1 正常表达和 MALAT-1 沉默的人膀胱癌 EJ 细胞经培养 36h 后, MALAT-1 正常表达的细胞抑制率为 $6.44\% \pm 0.25\%$, MALAT-1 沉默的细胞抑制率为 $11.03\% \pm 0.87\%$, 显著高于 MALAT-1 正常表达的细胞 ($P = 0.000$); 经培养 48h 后, MALAT-1 正常表达的细胞抑制率为 $5.87\% \pm 1.35\%$, MALAT-1 沉默的细胞抑制率为 $9.47\% \pm 1.74\%$, 显著高于 MALAT-1 正常表达的细胞 ($P = 0.000$); 经培养 72h 后, MALAT-1 正常表达的细胞抑制率为 $5.58\% \pm 1.03\%$, MALAT-1 沉默的细胞抑制率为 $8.57\% \pm 2.01\%$, 显著高于 MALAT-1 正常表达的细胞 ($P = 0.000$), 详见表 1。

MALAT-1 正常表达和 MALAT-1 沉默的人膀胱癌 EJ 细胞经培养 36h 后, 在显微镜相同视野下, MALAT-1 正常表达细胞 TUNEL 阳性细胞数为 9.37 ± 2.19 , MALAT-1 沉默细胞 TUNEL 阳性细胞数为 17.62 ± 4.23 , 显著高于 MALAT-1 正常表达细胞 ($P < 0.05$); 经培养 48h 后, MALAT-1 正常表达细胞 TUNEL 阳性细胞数为 18.96 ± 4.39 , MALAT-1

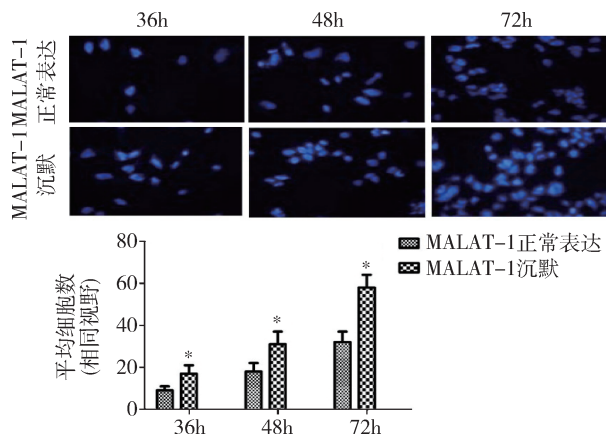


图2 MALAT-1正常表达和MALAT-1沉默的人膀胱癌EJ细胞培养不同时间后TUNEL染色图示及数据
与MALAT-1正常表达细胞比较,* $P < 0.05$

敏感合适的指标, 以至于很多患者诊断出膀胱癌时已是中晚期^[4,5]。此外, 临床上对膀胱癌的治疗以手术

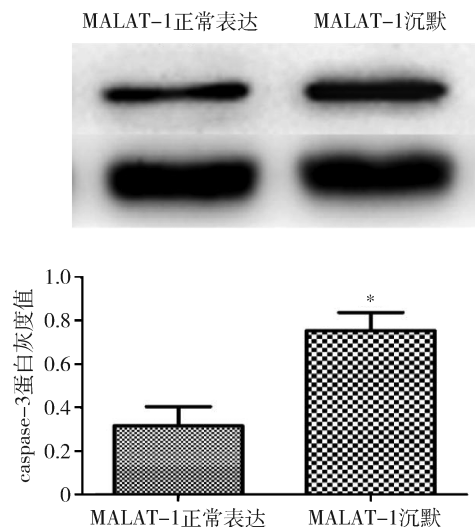


图3 Western blot法检测MALAT-1正常表达和MALAT-1沉默的人膀胱癌EJ细胞中caspase-3的表达

与MALAT-1正常表达比较,* $P < 0.05$

切除为主,但易复发,易转移,预后较差,并不能从根本上改善患者的生存质量,因此,寻找敏感且有效的靶向指标,是早期诊断、有效治疗膀胱癌的当务之急^[12,13]。

肺癌转移相关转录本1(MALAT-1)是一个长约8000nt的非编码RNA,首次在肺癌组织中被发现^[10,11]。其在人类多种组织中广泛表达,尤其在肿瘤组织中的表达异常丰富^[15,16]。有研究报道,MALAT-1能参与胃癌、胰腺癌、宫颈癌等肿瘤细胞的生物学活动,调控其增殖、凋亡和迁移^[16-20],但对MALAT-1在膀胱癌组织及细胞中的作用尚未有大肆报道。本实验检测了人正常膀胱组织和膀胱尿路上皮癌组织中MALAT-1基因的表达,MALAT-1基因在膀胱尿路上皮癌组织中的表达显著高于正常膀胱组织,此结果提示MALAT-1在膀胱尿路上皮癌的发病过程中可能起到了重要作用。

为了进一步探讨MALAT-1在膀胱癌细胞行为中所扮演的角色,本研究拟沉默MALAT-1观察其对膀胱癌细胞增殖和凋亡所造成的影响,通过用MALAT-1-siRNA转染人膀胱癌EJ细胞,构建MALAT-1沉默细胞系,用CCK-8法检测其与MALAT-1正常表达细胞系增殖能力的差异,结果显示,MALAT-1正常表达和MALAT-1沉默的人膀胱癌EJ细胞经培养36h后,MALAT-1正常表达细胞

抑制率为 $6.44\% \pm 0.25\%$,MALAT-1沉默细胞抑制率为 $11.03\% \pm 0.87\%$,显著高于MALAT-1正常表达细胞($P = 0.000$);经培养48h后,MALAT-1正常表达细胞抑制率为 $5.87\% \pm 1.35\%$,MALAT-1沉默细胞抑制率为 $9.47\% \pm 1.74\%$,显著高于MALAT-1正常表达细胞($P = 0.000$);经培养72h后,MALAT-1正常表达细胞抑制率为 $5.58\% \pm 1.03\%$,MALAT-1沉默细胞抑制率为 $8.57\% \pm 2.01\%$,显著高于MALAT-1正常表达细胞($P = 0.000$),上述结果表明MALAT-1沉默可提高膀胱癌EJ细胞抑制率,提示MALAT-1参与了膀胱癌细胞的增殖过程,且具有一定的促进作用。

与此同时,本研究检测了MALAT-1正常表达和MALAT-1沉默的人膀胱癌EJ细胞的凋亡,在培养36、48和72h时间点检测结果均显示,在相同视野范围内,MALAT-1沉默细胞中TUNEL阳性细胞数均显著高于MALAT-1正常表达细胞,上述结果提示MALAT-1沉默对人膀胱癌EJ细胞具有一定的促凋亡作用,可见MALAT-1不仅能促进膀胱癌细胞的增值能力,且对癌细胞的凋亡具有一定的抑制作用。

caspase-3是细胞凋亡过程各凋亡途径的枢纽,也是最重要、最直接的调控因子^[10,20]。为了进一步探讨MALAT-1抑制膀胱癌细胞凋亡可能相关的作用机制,本研究将MALAT-1正常表达和MALAT-1沉默的人膀胱癌EJ细胞培养72h后,检测caspase-3蛋白在两组细胞中的表达。结果显示,MALAT-1沉默细胞caspase-3蛋白表达量显著高于MALAT-1正常表达细胞,表明随着MALAT-1基因表达被抑制,人膀胱癌细胞中caspase-3被激活,说明MALAT-1对caspase-3的表达具有抑制作用,而其对膀胱癌细胞凋亡的抑制作用可能正是由于抑制了caspase-3的表达。

综上所述,MALAT-1在膀胱癌组织中的表达被激活,同时,MALAT-1能促进膀胱癌细胞的增殖,抑制膀胱癌细胞的凋亡,这种抑制作用可能是通过直接调控caspase-3的表达而实现的。此外,上述实验结论提示MALAT-1可能在膀胱癌的发病过程中发挥了重要作用,并可能成为膀胱癌早期诊断、有效治疗的一个新的作用靶点。

参考文献

- 刘春萍,曾星.免疫疗法抗膀胱癌的研究进展[J].医学研究杂志,2017,46(12):11-14

(下转第139页)

病杂志, 2013, 13(1): 32-35

- 7 Hofbauer B, Saluja AK, Bhatia M, *et al.* Effect of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase on two models of experimental acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(5): 1238-1247
- 8 Karakayali FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(37): 13412-13423
- 9 Wang YY, Qiu XG, Ren HL. Inhibition of acute lung injury by rubrifloridilactone in LPS-induced rat model through suppression of inflammatory factor expression[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(12): 15954-15959
- 10 Tsokos M, Fehlauer F, Püschel K. Immunohistochemical expression of E-selectin in sepsis-induced lung injury[J]. *Int J Legal Med*, 2000, 113(6): 338-342
- 11 Visweswaraiyah SP. P-selectin mediates neutrophil rolling and recruitment in acute pancreatitis[J]. *Br J Surg*, 2012, 99(9): 1314-1315
- 12 De Pablo R, Monserrat J, Reyes E, *et al.* Circulating sICAM-1 and sE-selectin as biomarker of infection and prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(2): 132-138
- 13 Webster JJ, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of

immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20: 125-63

- 14 Miksa M, Wu R, Zhou M, *et al.* Sympathetic excitotoxicity in sepsis: pro-inflammatory priming of macrophages by norepinephrine[J]. *Front Biosci*, 2005, 1(10): 2217-2229
- 15 Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(2): 289-296
- 16 Sun P, Zhou K, Wang S, *et al.* Involvement of MAPK/NF- κ B signaling in the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway in experimental colitis by chronic vagus nerve stimulation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e69424
- 17 He Y, Ye ZQ, Li X, *et al.* Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor activation attenuated intestine-derived acute lung injury[J]. *J Surg Res*, 2016, 201(2): 258-265
- 18 赵鹏, 兑丹华, 陈正修, 等. P-选择素在大鼠重症急性胰腺炎时肺损伤中的作用[J]. *贵州医药*, 2006, 12: 1066-1068
- 19 Dohlman TH, Di ZA, Omoto M, *et al.* E-selectin mediates immune cell trafficking in corneal transplantation[J]. *Transplantation*, 2016, 100(4): 772-780
- 20 张玉明, 孙君军, 刘伟峰, 等. 内脏大神经切断对犬急性坏死性胰腺炎的治疗作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 3: 270-274
(收稿日期: 2018-04-27)
(修回日期: 2018-05-30)

(上接第 133 页)

- 2 孔令启, 屈艳琳. 尿液中 LncRNA UCA1 检测对膀胱癌诊断价值的 Meta 分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(12): 968-970
- 3 秦聪, 张杰, 张礼军. 苦豆碱对膀胱癌 EJ 细胞增殖与凋亡的影响[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(6): 44-47
- 4 毛万里, 赵英, 王彬, 等. miR27a3p 对膀胱癌细胞 EJ 和 5637 生长的影响及其分子机制[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(1): 20-25
- 5 王大文, 朱诗建, 林海琦, 等. 百里醮诱导膀胱癌细胞凋亡作用机制的研究[J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(3): 93-96
- 6 邹兰英, 竺红宇, 夏波, 等. 膀胱尿路上皮癌伴发前列腺腺癌临床病理分析[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(3): 156-158
- 7 Slattery ML, Schumacher MC, West DW, *et al.* Smoking and bladder cancer. The modifying effect of cigarettes on other factors[J]. *Cancer*, 2015, 61(2): 402-408
- 8 郭鹏, 张国辉. 膀胱癌肿瘤标志物的研究进展及相关临床意义[J]. *癌症进展*, 2017, (15)10: 1124-1126, 1130
- 9 Levin D, Bell S, Sund R, *et al.* Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(3): 493-504
- 10 Michalik KM, You X, Manavski Y, *et al.* Long Noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth novelty and significance[J]. *Circulat Res*, 2014, 114(9): 1389
- 11 季青, 刘宣, 周利红, 等. 健脾解毒方通过抑制 MALAT1 介导的 β -catenin 信号通路抗大肠癌侵袭转移[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(11): 3877-3880
- 12 Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity[J]. *Nat Rev Cancer*,

2015, 15(1): 25

- 13 Gutschner T, Hämmerle M, Eißmann M, *et al.* The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3): 1180
- 14 Gutschner T, Hämmerle M, Diederichs S. MALAT1 — a paradigm for long noncoding RNA function in cancer[J]. *J Mol Med*, 2013, 91(7): 791
- 15 许菁祎, 李华, 冯明, 等. lncRNA MALAT1 在 2 型糖尿病微血管病变中的致病性作用[J]. *中华老年病研究电子杂志*, 2017, 4(1): 19-23
- 16 杨敏慧, 王双双, 王晓燕, 等. 非编码基因 MALAT1 功能性序列真核表达载体的构建及其在 SW620 细胞中的表达[J]. *热带医学杂志*, 2010, 10(3): 248-252
- 17 Fan Y, Shen B, Tan M, *et al.* TGF- β -induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6): 1531-1541
- 18 郭静远, 王权, 温轩, 等. 成纤维细胞生长因子抑制长链非编码 RNA Malat1 的表达及对软骨细胞增殖的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(10): 946-953
- 19 Pu X, Storr SJ, Zhang Y, *et al.* Caspase-3 and caspase-8 expression in breast cancer: caspase-3 is associated with survival[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(3): 1-12
- 20 李雅楠, 闫宇, 王铭, 等. 钙离子载体 A23187 对转化生长因子 β 1 刺激的肝星状细胞增殖、周期及凋亡蛋白 Caspase-3 表达的影响[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2018, 39(1): 57-60
(收稿日期: 2018-04-18)
(修回日期: 2018-04-26)