

lncRNA LINC01015 在肾癌患者组织中的表达及其对肾癌细胞增殖和迁移的影响

鲁帅奇 李小辉 郝彤彤 韩兴涛 张 寒

摘要 目的 检测长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) LINC01015 在肾癌组织中的表达及上调 LINC01015 对肾癌细胞增殖和迁移能力的影响。方法 采用实时定量聚合酶链反应 (qPCR) 检测 LINC01015 在 82 例肾癌组织及肾癌细胞株中的表达。以 LINC01015 表达最低的 Caki-1 细胞为转染对象, 设转染 LINC01015 质粒的细胞为实验组, 转染阴性对照质粒的细胞为对照组。qPCR 检测转染细胞中 LINC01015 的表达。MTT 法和 Transwell 迁移实验检测 LINC01015 对肾癌细胞的增殖能力和迁移能力的影响。qPCR 和 Western blot 法分别检测 F 框/WD 重复域蛋白 7 (F-box and WD repeat domain containing 7, FBXW7) 基因的表达。结果 LINC01015 在肾癌组织中的表达低于癌旁组织 ($P < 0.01$)。LINC01015 在肾癌细胞中的表达低于正常肾小管上皮细胞 ($P < 0.01$)。实验组 Caki-1 细胞中 LINC01015 的表达明显高于对照组 ($P < 0.01$)。高表达 LINC01015 可明显抑制肾癌细胞的增殖能力 ($P < 0.05$) 和迁移能力 ($P < 0.01$)。高表达 LINC01015 可明显上调肾癌 Caki-1 细胞中 FBXW7 基因的表达 ($P < 0.01$)。结论 肾癌组织中 LINC01015 的表达明显降低, 高表达 LINC01015 可明显抑制肾癌 Caki-1 细胞的增殖和迁移能力, 其分子机制可能是 LINC01015 上调 FBXW7 基因表达。

关键词 长链非编码 RNA LINC01015 FBXW7 肾癌

中图分类号 R737.11

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.05.026

Expression of lncRNA LINC01015 in Renal Cancer and Its Effect on Proliferation and Migration of Renal Cancer Cells. Lu Shuaiqi, Li Xiaohui, Hao Tongtong, et al. Department of Urology, Luoyang Central Hospital, Zhengzhou University, Henan 471009, China

Abstract Objective To detect the expression of long non-coding RNA (lncRNA) LINC01015 in renal cell carcinoma and to study the effect of LINC01015 on proliferation and migration of renal cancer cells. **Methods** Real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect the expression of LINC01015 in 82 renal cell carcinoma and renal cancer cell lines. The Caki-1 cells with the lowest expression of LINC01015 were transfected, and the cells transfected with LINC01015 plasmid were used as the experimental group, and the cells transfected with the negative control plasmid were used as the control group. qPCR was used to detect the expression of LINC01015 in transfected cells. MTT assay and Transwell migration assay were used to detect the effect of LINC01015 on proliferation and migration of renal cancer cells. The expression of F-box and WD repeat domain containing 7 (FBXW7) gene was detected by qPCR and Western blot, respectively. **Results** The expression of LINC01015 in renal cell carcinoma was lower than that in adjacent tissues ($P < 0.01$). The expression of LINC01015 in renal cancer cells was lower than that in normal renal tubular epithelial cells ($P < 0.01$). The expression of LINC01015 in Caki-1 cells in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). High expression of LINC01015 significantly inhibited the proliferation of renal cancer cells ($P < 0.05$) and migration ability ($P < 0.01$). High expression of LINC01015 significantly up-regulated the expression of FBXW7 gene in renal cancer Caki-1 cells ($P < 0.01$). **Conclusion** The expression of LINC01015 was significantly decreased in renal cell carcinoma. High expression of LINC01015 significantly inhibited the proliferation and migration of renal cancer Caki-1 cells. The molecular mechanism may be that LINC01015 up-regulates FBXW7 gene expression.

Key words Long-chain non-coding RNA; LINC01015; FBXW7; Renal cell carcinoma

肾癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,起源于肾小管上皮^[1]。针对肾癌的治疗方式以手术切除为

主,然而肾癌的预后较差且较易复发,严重影响肾癌患者的生命健康^[2]。明确肾癌发生和转移的分子机制,对于寻找肾癌肿瘤标志物、实现早期诊断和分子靶向治疗具有重要意义。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度超过 200 个核苷酸的单链 RNA,主要定位于细胞核和细胞质,不具

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020895)

作者单位:471009 郑州大学附属洛阳中心医院泌尿外科

通讯作者:张寒,电子信箱:lsqlooyang@163.com

有编码蛋白质的功能^[3]。lncRNA 通过表观遗传调控、剂量补偿效应、转录调控等多水平影响基因表达,参与人体细胞的分化、组织发育^[4]。大量研究证实,lncRNA 在包括肾癌在内的多种恶性肿瘤中异常表达,且与肿瘤细胞的恶性表型如增殖、迁移、侵袭、耐药性、抗凋亡等显著相关^[5]。LINC01015 属于 lncRNA 家族成员,在肾癌中的表达和分子作用机制尚未见报道。本研究通过 qPCR 技术在肾癌组织和细胞株中分别检测 LINC01015 的表达水平,并通过转染 LINC01015 质粒,明确高表达 LINC01015 对肾癌细胞增殖能力、迁移能力的影响,旨在阐明 LINC01015 在肾癌进展中的作用机制。

材料与方法

1. 材料:(1)临床标本:选取郑州大学附属洛阳中心医院泌尿外科 2017 年 3 月~2018 年 11 月手术治疗的肾癌患者 82 例,留取保存肾癌组织及癌旁组织,组织标本均经病理学确诊。患者年龄 45.80 ± 11.87 岁,术前均未接受过放射治疗、化学治疗。本研究经笔者医院医学伦理学委员会批准,患者均签署知情同意书。(2)细胞与试剂:肾癌细胞株(Caki-1、ACHN、786-O、OS-RC-2、A498)和正常肾小管上皮细胞(HK-2)购自中国典型培养物保藏中心;LINC01015 质粒和阴性对照质粒购自苏州吉玛基因股份有限公司;RPMI1640 培养基、DMEM/F12 培养基和胎牛血清购自美国 Hyclone 公司;转染试剂 LipofectamineTM 3000 购自美国 Invitrogen 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;噻唑蓝(methyl thiazol tetrazolium, MTT)试剂盒和二甲基亚砷购自南京凯基生物科技发展有限公司;Transwell 小室购自美国康宁公司;一抗购自美国 Cell Signaling Technology 公司;ECL 显影液购自美国 Thermo 公司;二抗购自武汉博士德生物有限公司。

2. 方法:(1)细胞培养与转染:Caki-1、ACHN、786-O、OS-RC-2、A498 培养在含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养液中,HK-2 培养在含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养液中,在 37℃、5% CO₂ 下常规培养。取对数生长期的 Caki-1 细胞均匀接种于 6 孔板,当细胞密度达到 70% 时,采用 LipofectamineTM 3000 根据操作说明书将 LINC01015 质粒和阴性对照质粒转染至细胞株中,分别命名为实验组和对照组。转染 24h 后更换新鲜培养基。(2)qPCR 检测 LINC01015、FBXW7 mRNA 的表达水平:肾癌组织和细胞总 RNA 采用 TRIzol 试剂提取,反转录为 cDNA。

产物进行 qPCR 检测,内参基因为 GAPDH。引物序列如下,FBXW7:正向引物:5'-GGCCAAAATGATTC-CCAGCAA-3',反向引物:5'-ACTGGAGTTCGTGACACTGTTA-3';GAPDH:正向引物:5'-CTGGGCTACACTGAGCACC-3',反向引物:5'-AAGTGTCGTTGAGGGCAATG-3';LINC01015:正向引物:5'-TGAGATAAGGATGCATAGGAGACC-3',反向引物:5'-TGCCTCATCACCATGTCCT-3'。qPCR 反应条件为:95℃ 3min,95℃ 30s,56℃ 15s,68℃ 15s,35 个循环,荧光信号值采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算。(3)MTT 法检测 Caki-1 细胞增殖能力:将两组 Caki-1 细胞以 4×10^3 个/200 微升的细胞密度接种于 96 孔板。检测时,加入 20 微升/孔 MTT 试剂,混匀后于 37℃ 孵育 3h,去上清后加入 150 微升/孔二甲基亚砷,振荡 20min 后,酶标仪检测每孔在 450nm 波长处的吸光度(A)值。使用 MTT 法检测各组细胞在接种后第 1、2、3、4、5 天的增殖情况。(4)Transwell 迁移实验检测 Caki-1 细胞迁移能力:将两组 Caki-1 细胞以 4×10^4 个/200 微升的细胞密度接种于 Transwell 上室,加入 600μl RPMI1640 培养液至 Transwell 下室。培养 24h 后,取出 Transwell 上室,棉签擦去上层未迁移的 Caki-1 细胞,采用多聚甲醛固定 30min,采用结晶紫染液染色 30min,采用 PBS 溶液洗 3 次。每孔在 100 倍显微镜下随机选 5 个视野拍照、计数。(5)Western blot 法检测 Caki-1 细胞 FBXW7 蛋白表达:使用细胞裂解液进行细胞总蛋白提取,二喹啉甲酸法进行蛋白含量检测。加样进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳,采用湿转法转至 NC 膜。5% 脱脂牛奶封闭后,将 NC 膜进行一抗孵育,在 4℃ 下过夜。洗膜后,将 NC 膜进行二抗孵育,室温下孵育 3h。洗膜后,使用 ECL 显影液曝光显影。

3. 统计学方法:应用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行统计分析,组间均数比较采用 *t* 检验进行分析,数据均采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肾癌组织和癌旁组织中 LINC01015 的表达:肾癌组织和癌旁组织中 LINC01015 的表达分别为 1.32 ± 0.41 和 5.56 ± 0.67 ,肾癌组织中 LINC01015 表达低于癌旁组织($P < 0.01$)。

2. 肾癌细胞和正常肾小管上皮细胞中 LINC01015 的表达:肾癌细胞株(Caki-1、ACHN、786-O、OS-RC-2、A498)和正常肾小管上皮细胞

(HK-2) 中 LINC01015 的表达分别为 0.11 ± 0.01 、 0.48 ± 0.04 、 0.74 ± 0.03 、 0.34 ± 0.03 、 0.59 ± 0.06 和 1.00 ± 0.02 , 肾癌细胞系中 LINC01015 表达均低于正常肾小管上皮细胞 ($P < 0.01$)。Caki-1 细胞中 LINC01015 的表达最少 ($P < 0.01$), 选择 Caki-1 细胞进行后续实验 (图 1)。

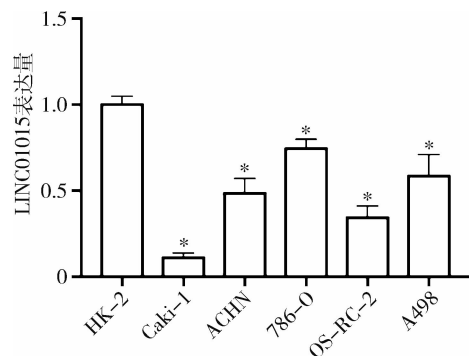


图 1 肾癌细胞和正常肾小管上皮细胞中 LINC01015 的表达
与 HK-2 细胞比较, * $P < 0.01$

3. 两组 Caki-1 细胞中 LINC01015 的表达: 收集两组 Caki-1 细胞, 提取总 RNA 并应用 qPCR 检测 LINC01015 的表达。实验组和对照组 Caki-1 细胞中 LINC01015 表达分别为 11.43 ± 0.77 和 $1.01 \pm$

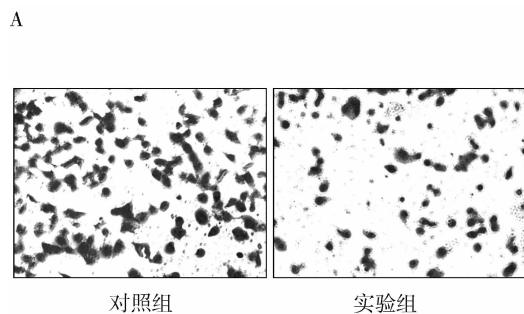


图 3 Transwell 迁移实验检测 LINC01015 对肾癌 Caki-1 细胞迁移能力的影响

A. Transwell 迁移实验检测 LINC01015 对肾癌 Caki-1 细胞迁移能力的影响 (结晶紫, $\times 200$);

B. 迁移细胞数的半定量分析; 与对照组比较, * $P < 0.01$

6. 高表达 LINC01015 上调肾癌 Caki-1 细胞中 FBXW7 mRNA 的表达: qPCR 检测两组 Caki-1 细胞 FBXW7 mRNA 的表达情况, 实验组和对照组 Caki-1 细胞 FBXW7 mRNA 的表达分别为 5.87 ± 0.49 和 1.00 ± 0.04 , 上调 LINC01015 能使 FBXW7 mRNA 表达水平升高 ($P < 0.01$)。

7. 高表达 LINC01015 上调肾癌 Caki-1 细胞中蛋白表达: Western blot 法检测结果显示, 高表达

0.08, 实验组明显高于对照组 ($P < 0.01$)。

4. 高表达 LINC01015 抑制 Caki-1 细胞的增殖能力: MTT 法检测两组 Caki-1 细胞的增殖能力, 从第 3 天起, 实验组细胞与对照组比较, 增殖能力明显受到抑制 ($P < 0.05$, 图 2)。

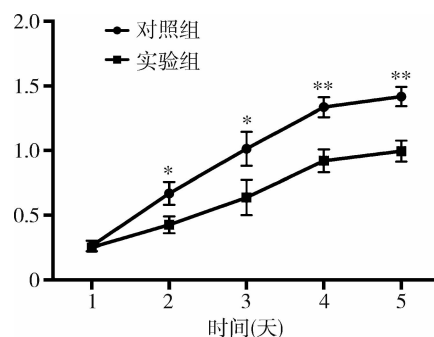
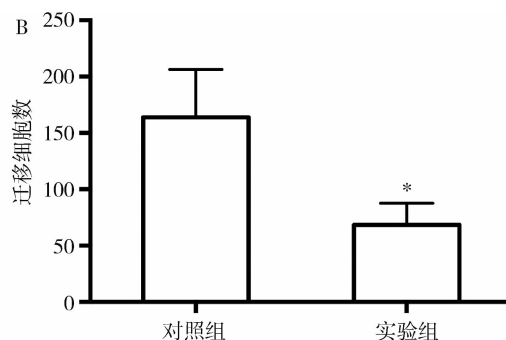


图 2 MTT 检测两组肾癌 Caki-1 细胞增殖能力
与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

5. 高表达 LINC01015 抑制 Caki-1 细胞的迁移能力: Transwell 迁移实验检测两组 Caki-1 细胞的迁移能力。实验组和对照组 Caki-1 细胞迁移细胞数分别为 68.37 ± 9.64 和 163.80 ± 21.30 , 与对照组比较, 高表达 LINC01015 后明显抑制 Caki-1 细胞的迁移能力, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 3)。



LINC01015 引起 FBXW7 蛋白表达升高, FBXW7 蛋白表达升高后, Mcl-1、mTOR、ENO1、HIF-1 α 等癌蛋白表达明显降低 (图 4)。

讨 论

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 由于缺少开放阅读框架, 不能编码蛋白质, 以往被认为是转录过程的“噪声”, 不参与调控细胞活动^[6]。随着对 lncRNA 研究的深入, 研究者发现 lncRNA

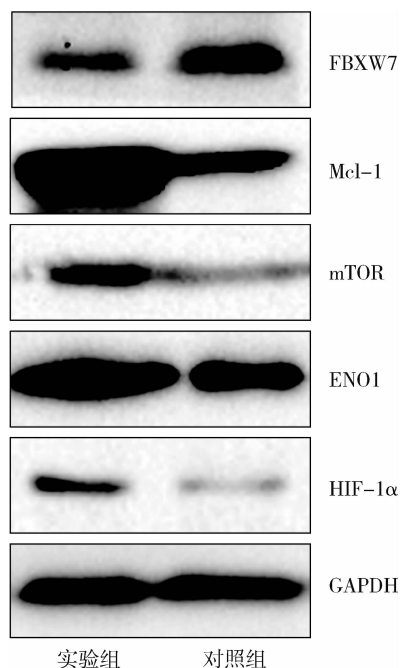


图4 Western blot 法检测蛋白表达情况

lncRNA 可显著影响染色质重塑、基因转录和基因翻译过程,影响细胞各种生命活动的调节,在疾病进程中表达差异显著^[7]。大量研究表明,lncRNA 在肿瘤细胞中低表达或高表达,发挥致癌因子或抑癌因子效应,在肿瘤标志物和靶向治疗方面具有重要的应用价值^[8]。近年来,lncRNA 已成为肿瘤包括肾癌研究的热点,lncRNA 的异常表达影响肾癌的发生、发展。Liu 等^[9]研究显示,ZFPM2-AS1 在肾癌组织中的表达明显增加,通过靶向作用于 miR-137,参与肾癌的发生。Shi 等^[10]报道,lncRNA ROR 可通过 miR-206/VEGF 分子轴,促进肾癌的进展。He 等^[11]报道,lncRNA FENDRR 在肾癌组织中表达明显降低,FENDRR 表达水平与肾癌患者的预后明显相关。LINC01015 长度为 2874 个核苷酸,其在肿瘤特别是肾癌中尚未见报道。本研究结果表明,肾癌组织中 LINC01015 的表达低于癌旁组织,肾癌细胞株中的表达低于正常肾小管上皮细胞,LINC01015 可能在肾癌的发生、发展中发挥抑癌因子效应。

本研究选取 LINC01015 表达最低的 Caki-1 细胞进行转染,结果发现高表达 LINC01015 可明显抑制肾癌细胞的增殖能力和迁移能力,进一步证实 LINC01015 在肾癌中可能发挥抑癌因子效应。F 框/WD 重复域蛋白 7(F-box and WD repeat domain containing 7,FBXW7)蛋白是 F-box 蛋白家族成员之一,包括 F-box 蛋白、D 结构域和 WD-40 重复序列

等 3 个结构域,参与调控细胞的多个生物学过程。既往研究表明,FBXW7 在胰腺癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤中表达降低或功能缺失,与肿瘤的发生、转移、耐药性等恶性表型密切相关^[12-15]。FBXW7 作为抑癌基因,在肾癌组织中的表达明显降低,高表达 FBXW7 可抑制肾癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[16,17]。本研究高表达肾癌 Caki-1 细胞中 LINC01015 后,FBXW7 基因的表达明显增加,说明 LINC01015 具有上调 FBXW7 基因表达的作用。研究显示,FBXW7 基因可作为 E₃ 泛素连接酶复合物的底物,识别细胞生长和转移相关癌蛋白如 Mcl-1、mTOR、ENO1、HIF-1α 的亚基,降解多种癌蛋白的表达,从而抑制肿瘤细胞的生长和转移^[12,16]。本研究显示,FBXW7 基因表达上调后,Mcl-1、mTOR、ENO1、HIF-1α 等癌蛋白表达明显降低。LINC01015 调控 FBXW7 基因的具体分子机制尚不明确,这是下一步研究的重点。

综上所述,本研究证明了 LINC01015 在肾癌组织和细胞中呈低表达。高表达 LINC01015 可抑制肾癌细胞的增殖和迁移能力,其作用机制可能是 LINC01015 上调 FBXW7 基因的表达。

参考文献

- Yang F, Song Y, Ge L, *et al.* Long non-coding RNAs as prognostic biomarkers in papillary renal cell carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 3691-3697
- Yang F, Wu Q, Zhang L, *et al.* The long noncoding RNA KCNQ1DN suppresses the survival of renal cell carcinoma cells through downregulating c-Myc [J]. *J Cancer*, 2019, 10(19): 4662-4670
- Lv L, Li D, Tian F, *et al.* Silence of lncRNA GAS5 alleviates high glucose toxicity to human renal tubular epithelial HK-2 cells through regulation of miR-27a [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2205-2212
- Yang J, Li L, Hong S, *et al.* LINK-A lncRNA activates HIF1alpha signaling and inhibits podocyte cell apoptosis in diabetic nephropathy [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 119-124
- Mu Z, Dong D, Wei N, *et al.* Silencing of lncRNA AFAP1-AS1 inhibits cell growth and metastasis in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(6): 653-661
- Kong Y, Lu Z, Liu P, *et al.* Long noncoding RNA: genomics and relevance to physiology [J]. *Compr Physiol*, 2019, 9(3): 933-946
- Zhou Y, Wang R, Xu T, *et al.* Prognostic value of long noncoding RNA CRNDE as a novel biomarker in solid cancers: an updated systematic review and Meta-analysis [J]. *J Cancer*, 2019, 10(11): 2386-2396
- Luo NQ, Ma DR, Yang XC, *et al.* Long non-coding RNA ENST00000434223 inhibits the progression of renal cancer through Wnt/hygro-catenin signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(16): 6868-6877

(下转第 120 页)

痛效果的影响。

综上所述,在本研究条件下,术前行腹横肌平面阻滞较术后行腹横肌平面阻滞能显著减轻腹腔镜手术患儿术后疼痛,减少术中镇痛药的用量,且有良好的临床安全性。

参考文献

- Kantor N, Travis N, Wayne C. Laparoscopic versus open inguinal hernia repair in children: which is the true gold – standard? A systematic review and Meta – analysis [J]. *Pediatr Surg Int*, 2019, 35: 1013 – 1026
- 范艳婷, 吴贵云, 白雪, 等. 右美托咪定联合罗哌卡因腹横平面阻滞对小儿腹腔镜隐睾固定术后镇痛效果的影响[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(22): 103 – 106
- Seyedhejazi M, Motarabbesoun S, Eslampoor Y, *et al.* Appendectomy pain control by transversus abdominis plane (TAP) block in children [J]. *Anesth Pain Med*, 2019, 9(1): e83975
- Sethi N, Pant D, Dutta A, *et al.* Comparison of caudal epidural block and ultrasonography – guided transversus abdominis plane block for pain relief in children undergoing lower abdominal surgery[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 33(6): 322 – 329
- Soliz JM, Lipski I, Hancher – Hodges S, *et al.* Subcostal transverse abdominis plane block for acute pain management: a review [J]. *Anesth Pain Med*, 2017, 7(5): e12923
- Sikich N. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale[J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(5): 1138 – 1145
- Crellin DJ, Harrison D, Santamaria N. Systematic review of the Face, Legs, Activity, Cry and Consolability scale for assessing pain in infants and children: is it reliable, valid, and feasible for use? [J]. *Pain*, 2015, 156(11): 2132 – 2151
- 魏巍, 方桥, 李维, 等. 超声引导腹横肌平面阻滞联合喉罩全身麻醉在小儿疝囊高位结扎术的镇痛效果[J]. *中华疝和腹壁外科*

杂志, 2019, 13(4): 327 – 330

- 李晓婷, 王胜斌. 超声下腹横肌平面联合髂腹下髂腹股沟阻滞对腹股沟疝高位结扎术患儿疼痛的影响[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2019, 39(4): 668 – 672
- Miyano G, Nakamura H, Seo S, *et al.* Pneumoperitoneum and hemodynamic stability during pediatric laparoscopic appendectomy [J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(12): 1949 – 1951
- Bhattacharjee HK, Jalaludeen A, Bansal V, *et al.* Impact of standard – pressure and low – pressure pneumoperitoneum on shoulder pain following laparoscopic cholecystectomy: a randomised controlled trial [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(3): 1287 – 1295
- McDonald AJ, Cooper MG. Patient – controlled analgesia: an appropriate method of pain control in children [J]. *Paediatr Drugs*, 2001, 3(4): 273 – 284
- Rafi AN. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle [J]. *Anaesthesia*, 2001, 56(10): 1024 – 1026
- Hebbard P, Fujiwara Y, Shibata Y, *et al.* Ultrasound – guided transversus abdominis plane (TAP) block [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2007, 35(10): 616 – 617
- 贺伟忠, 闫国忠, 张文学, 等. 超声引导下连续腹横肌平面阻滞在腹腔镜直肠癌根治术后多模式镇痛中的应用[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(7): 152 – 155
- Ma N, Duncan JK, Scarfe AJ, *et al.* Clinical safety and effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in post – operative analgesia: a systematic review and Meta – analysis [J]. *J Anesth*, 2017, 31(3): 432 – 452
- Luan H, Zhang X, Feng J, *et al.* Effect of dexmedetomidine added to ropivacaine on ultrasound – guided transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after abdominal hysterectomy surgery: a prospective randomized controlled trial [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2016, 82(9): 981 – 988

(收稿日期: 2019 – 10 – 09)

(修回日期: 2019 – 10 – 30)

(上接第 116 页)

- Liu JG, Wang HB, Wan G, *et al.* Long noncoding RNA ZFPM2 – AS1 promotes the tumorigenesis of renal cell cancer via targeting miR – 137 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(13): 5675 – 5681
- Shi J, Zhang D, Zhong Z, *et al.* lncRNA ROR promotes the progression of renal cell carcinoma through the miR206/VEGF axis [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3782 – 3792
- He W, Zhong G, Wang P, *et al.* Downregulation of long noncoding RNA FENDRR predicts poor prognosis in renal cell carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 103 – 112
- 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
- Xu J, Wu W, Wang J, *et al.* miR – 367 promotes the proliferation and invasion of non – small cell lung cancer via targeting FBXW7 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 1052 – 1058

- Gasca J, Flores ML, Giraldez S, *et al.* Loss of FBXW7 and accumulation of MCL1 and PLK1 promote paclitaxel resistance in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 52751 – 52765
- Kitade S, Onoyama I, Kobayashi H, *et al.* FBXW7 is involved in the acquisition of the malignant phenotype in epithelial ovarian tumors [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(10): 1399 – 1405
- He H, Dai J, Xu Z, *et al.* Fbxw7 regulates renal cell carcinoma migration and invasion via suppression of the epithelial – mesenchymal transition [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3694 – 3702
- Liu Z, Liu X, Liu S, *et al.* Cholesterol promotes the migration and invasion of renal carcinoma cells by regulating the KLF5/miR – 27a/FBXW7 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(1): 69 – 75

(收稿日期: 2019 – 10 – 13)

(修回日期: 2019 – 10 – 15)