

· 论 著 ·

lncRNA RPA3-AS1/miR-203a-3p/BAG3 分子轴 对人心肌细胞凋亡的影响*

黄 锐¹, 王 剑^{1△}, 谭 慧¹, 周利平¹, 杨化冰², 刘 娟²

1. 利川市人民医院心血管内科, 湖北利川 445400; 2. 恩施州中心医院西医部药剂科, 湖北恩施 445000

摘要:目的 探究长链非编码(lncRNA)RPA3-AS1 影响人心肌细胞凋亡的作用机制。方法 采用实时定量聚合酶链反应(qPCR)技术检测 43 例急性心肌缺血患者和 43 例体检健康者全血样本中 RPA3-AS1 的表达。分别转染载有 RPA3-AS1 序列的质粒和阴性对照质粒至人心肌细胞系 AC16, 设为实验组和对照组。采用 qPCR 确定转染效率。细胞增殖实验(MTT 法)和流式细胞术分别检测两组 AC16 细胞的活力和凋亡情况。生物信息学方法预测 RPA3-AS1 的作用机制。qPCR 和 Western blot 法分别检测 RPA3-AS1 靶基因的表达。结果 与体检健康者相比, 急性心肌缺血患者全血中 RPA3-AS1 的表达明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。与对照组相比, 实验组 AC16 细胞中 RPA3-AS1 的表达显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 细胞活力显著增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 细胞凋亡率显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。RPA3-AS1 的靶标可能是微小 RNA-203a-3p(miR-203a-3p), miR-203a-3p 的靶基因可能是 Bcl-2 相关抗凋亡蛋白 3 (BAG3)。与对照组相比, 实验组 AC16 细胞中 miR-203a-3p 的表达显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$), BAG3 基因的表达显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 RPA3-AS1 可能通过影响 miR-203a-3p/BAG3 分子轴, 促进人心肌细胞的活力并抑制其凋亡, 从而保护人心肌细胞。

关键词:长链非编码 RNA; 微小 RNA-203a-3p; 抗凋亡蛋白 3; 心肌细胞; 凋亡

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.015

中图法分类号:R542.2

文章编号:1673-4130(2021)14-1730-05

文献标志码:A

Effect of lncRNA RPA3-AS1/miR-203a-3p/BAG3 molecular axis on human cardiomyocyte apoptosis*

HUANG Rui¹, WANG Jian^{1△}, TAN Hui¹, ZHOU Liping¹, YANG Huabing², LIU Juan²

1. Department of Cardiovascular Medicine, Lichuan People's Hospital, Lichuan, Hubei

445400, China; 2. Department of Pharmacy of Western Medicine, Enshi

Central Hospital, Enshi, Hubei 445000, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of long non coding RNA (lncrna) rpa3-as1 on human cardiomyocyte apoptosis. **Methods** Real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect the expression of RPA3-AS1 in the whole blood samples of 43 patients with acute myocardial ischemia and 43 healthy individuals. The plasmid carrying the RPA3-AS1 sequence and the negative control plasmid were respectively transfected into the human cardiomyocyte cell line AC16, named the experimental group and the control group, and the transfection efficiency was determined by qPCR. Cell proliferation test (MTT method) and flow cytometry were used to detect the viability and apoptosis of two groups of human cardiomyocytes. Bioinformatics methods predict the mechanism of action of RPA3-AS1. QPCR and Western blot methods were used to detect the expression of RPA3-AS1 target genes. **Results** Compared with healthy people who underwent physical examination, the expression of RPA3-AS1 in the whole blood of patients with acute myocardial ischemia was significantly reduced, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Compared with the control group, the expression of RPA3-AS1 in the AC16 human cardiomyocyte cell line of the experimental group was significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$), cell viability was

* 基金项目: 2019 年湖北省卫生计生委中医药科研面上项目(ZY2019Z001)。

作者简介: 黄锐, 男, 主治医师, 主要从事中西医结合心血管内科方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 405116876@qq.com。

本文引用格式: 黄锐, 王剑, 谭慧, 等. lncRNA RPA3-AS1/miR-203a-3p/BAG3 分子轴对人心肌细胞凋亡的影响[J]. 国际检验医学杂志,

significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the apoptosis rate was significantly reduced, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The target of RPA3-AS1 may be miR-203a-3p, and the target gene of miR-203a-3p may be Bcl-2 associated athanogene 3 (BAG3). Compared with the control group, the expression of miR-203a-3p in the AC16 human cardiomyocyte cell line of the experimental group was significantly reduced, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$), and the expression of BAG3 gene was significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** RPA3-AS1 may regulate the miR-203a-3p/BAG3 molecular axis to promote the viability of human cardiomyocytes and inhibit their apoptosis, thereby protecting human cardiomyocytes.

Key words: long-chain non-coding RNA; miR-203a-3p; BAG3; cardiomyocytes; apoptosis

急性心血管事件是人类死亡的主要原因之一, 伴随人口老龄化的加重, 心血管疾病的发生率逐年增加^[1-3]。心肌缺血再灌注可加重心肌细胞甚至心脏结构的损伤, 严重影响心脏功能^[4-6]。心肌细胞凋亡是导致心肌缺血再灌注损伤的重要原因^[7-8]。因此, 降低心肌细胞凋亡率是预防和治疗心肌缺血再灌注损伤的关键。长链非编码 RNA (lncRNA) 是一种高度保守的单链内源性 RNA, 长度超过 200 个核苷酸^[9-10]。lncRNA 广泛参与调控基因的表达, 在细胞的发育、增殖、衰老、凋亡等进程中发挥关键作用^[11-12]。越来越多的研究发现, 心肌细胞损伤伴随 lncRNA 表达谱的改变, lncRNA 表达增加或降低可导致心律失常、心肌肥大、心肌梗死等各种心脏疾病^[13]。全血 lncRNA 的表达水平是诊断心血管疾病的重要标志物^[14]。RPA3-AS1 是近年来新发现的 lncRNA, RPA3-AS1 在人类疾病特别是心血管疾病的关系尚不明确。本研究旨在探讨 RPA3-AS1 是否在心肌缺血再灌注损伤中发挥作用, 探究 RPA3-AS1 在心肌细胞中可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床标本 收集 2019 年 1 月至 2020 年 6 月利川市人民医院心血管内科治疗的 43 例急性心肌梗死患者(患者组)全血标本, 以及同期 43 例体检健康者(健康组)全血标本。本研究得到利川市人民医院伦理委员会批准, 受试者均签署知情同意书。

1.1.2 细胞与试剂 人心肌细胞系 AC16 购于中科院上海细胞库。高糖 DMEM 培养基和胎牛血清购于美国 Hyclone 公司。实时定量聚合酶链反应(qPCR)试剂盒和转染试剂 Lipofectamine™ 3000 购于美国 Invitrogen 公司。噻唑蓝(MTT)试剂盒购于南京凯基生物科技发展有限公司。TRIzol 裂解液购于美国 Sigma 公司。载有 RPA3-AS1 序列的质粒和阴性对照质粒购于上海和元生物技术股份公司。一抗和二抗购于美国 Abcam 公司。Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染 于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中, 人心肌细胞系 AC16 培养在含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 U/mL 链霉素的高糖 DMEM 培养基中。将对数生长期 AC16 细胞接种于 6 孔板, 待细胞密度达到 60% 时, 根据 Lipofectamine™ 3000 转染试剂说明书, 转染载有 RPA3-AS1 序列的质粒(实验组)和阴性对照质粒(对照组), 培养箱中继续培养 48 h。

1.2.2 qPCR 检测 RPA3-AS1、miR-203a-3p 和 BAG3 mRNA 的表达 采用 TRIzol-氯仿-异丙醇体系提取全血标本和细胞系总 RNA, 逆转录合成 cDNA。qPCR 反应条件为 95 °C 6 min, 95 °C 20 s, 60 °C 30 s, 72 °C 30 s, 总共 40 个循环。采用 2^{-ΔΔCt} 方法计算 RPA3-AS1、miR-203a-3p 和 BAG3 mRNA 相对表达量。以 GAPDH 为内参检测 RPA3-AS1 和 BAG3 mRNA 的表达; 以 U6 为内参检测 miR-203a-3p 的表达。引物序列如下, miR-203a-3p 正向引物: CCG GTG AAA TGT TTA GGA CCA CTA G, 反向引物: GCC GCG TGA AAT GTT TAG G; GAPDH 正向引物: CTG GGC TAC ACT GAG CAC C, 反向引物: AAG TGG TCG TTG AGG GCA ATG; BAG3 正向引物: AGC TCC GAC CAG GCT ACA TT, 反向引物: GGA TAG ACA TGG AAA GGG TGC。U6 正向引物: CTC GCT TCG GCA GCA CA, 反向引物: AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT。

1.2.3 MTT 法检测 AC16 细胞活力 将对数生长期的两组细胞接种于 96 孔板, 每孔 5 × 10³ 个细胞, 每孔加入 200 μL 培养基。分别在接种后第 1、2、3、4、5 d 两组的细胞活性。MTT 检测时, 在各孔细胞中加入 20 μL MTT 试剂(浓度为 5 g/L), 在培养箱中培养 4 h 后吸去液体, 各孔加入 150 μL 二甲基亚砜, 室温下在震荡摇床振荡至结晶完全溶解, 酶标仪检测各孔在 450 nm 波长处的吸光度(A)值(反映细胞活力)。

1.2.4 流式细胞术检测 AC16 细胞凋亡率 收集对数生长期的两组细胞, 采用 PBS 溶液洗 3 次, 采用

binding buffer 重悬细胞并调整细胞密度。分别取 100 μ L 细胞悬液,加入 5 μ L Annexin V-FITC 并混匀,加入 5 μ L PI 并混匀,在培养箱内避光培养 15 min。加入 100 μ L binding buffer 并混匀,在 1 h 内采用流式细胞仪检测两组细胞的凋亡率。

1.2.5 生物信息学方法预测 RPA3-AS1 的作用机制

采用生物信息学软件 starBase v2.0 预测 RPA3-AS1 可配对结合的 miRNA。采用生物信息学软件 miRWalk 2.0 和 DIANA-microT 预测 miR-203a-3p 可配对结合的靶基因 mRNA。

1.2.6 Western blot 法检测 BAG3 蛋白和相关凋亡蛋白的表达

采用细胞裂解液提取细胞总蛋白,检测蛋白浓度,每组取 35 μ g 总蛋白行聚丙烯酰胺凝胶电泳。硝酸纤维素膜转膜后,采用 5% 脱脂牛奶封闭 1 h。加入一抗在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。洗膜后,加入二抗在室温下孵育 2 h。滴加 ECL 发光液,在成像系统中采集图像。

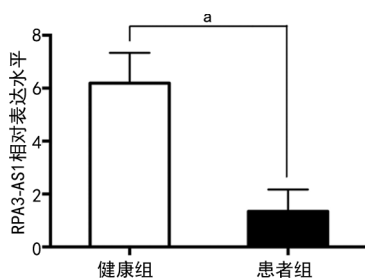
1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计学软件进行统计,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组受试者全血中 RPA3-AS1 的表达

健康组和患者组全血中 RPA3-AS1 的相对表达水平分别为 6.19 ± 0.57 和 1.35 ± 0.41 ,与健康组相比,患者组全血 RPA3-AS1 的表达水平显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 1。



注:与健康组相比,^a $P < 0.01$ 。

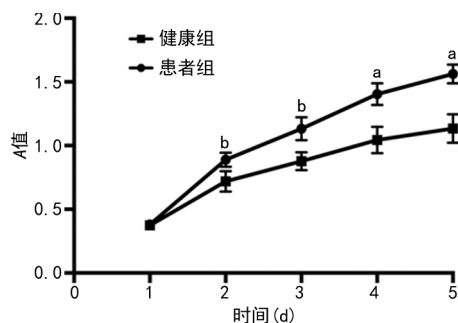
图 1 两组受试者全血中 RPA3-AS1 的表达水平

2.2 两组 AC16 细胞中 RPA3-AS1 的表达

健康组和患者组 AC16 细胞中 RPA3-AS1 相对表达水平分别为 1.01 ± 0.07 和 9.91 ± 1.27 ,患者组 RPA3-AS1 相对表达水平显著高于健康组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.3 高表达 RPA3-AS1 抑制 AC16 细胞活力

MTT 法结果显示,从第 2 天起,患者组 AC16 细胞活力显著高于健康组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2。

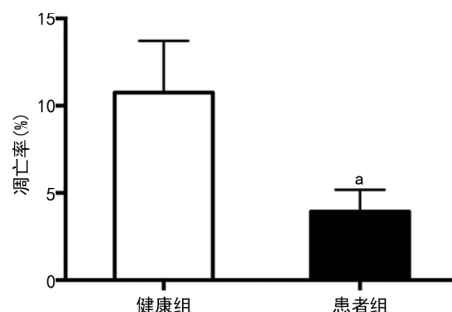


注:与健康组相比,^b $P < 0.05$,^a $P < 0.01$ 。

图 2 MTT 检测 AC16 细胞活力

2.4 高表达 RPA3-AS1 抑制 AC16 细胞凋亡

流式细胞术显示,转染质粒 48 h 后,患者组和健康组 AC16 细胞凋亡率分别为 $(3.93 \pm 0.62)\%$ 和 $(10.76 \pm 1.48)\%$,与健康组相比,高表达 RPA3-AS1 显著抑制 AC16 细胞的凋亡,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 3。



注:与健康组相比,^a $P < 0.01$ 。

图 3 流式细胞术检测 RPA3-AS1 对 AC16 细胞凋亡率的影响

2.5 生物信息学方法预测 RPA3-AS1 的作用机制

采用生物信息学软件 starBase v2.0 预测 RPA3-AS1 可配对结合 miR-203a-3p。采用生物信息学软件 miRWalk 2.0 和 DIANA-microT 预测 miR-203a-3p 可配对结合 BAG3 mRNA。见图 4。

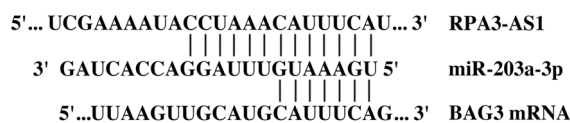


图 4 生物信息学方法预测 RPA3-AS1 的作用机制

2.6 高表达 RPA3-AS1 的 AC16 细胞中 miR-203a-3p 和 BAG3 mRNA 的表达

qPCR 结果显示,患者组和健康组 AC16 细胞 miR-203a-3p 的相对表达水平分别为 0.26 ± 0.04 和 1.03 ± 0.14 ,高表达 RPA3-AS1 可抑制 miR-203a-3p 的表达 ($P < 0.01$)。患者组和健康组 AC16 细胞 BAG3mRNA 的相对表达水平分别为 4.59 ± 0.56 和 1.03 ± 0.08 ,miR-203a-3p 表达水平降低后,BAG3 mRNA 表达水平显著升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.7 高表达 RPA3-AS1 促进 BAG3 蛋白表达

Western blot 结果显示,高表达 RPA3-AS1 的 AC16 细胞中,BAG3 蛋白表达水平明显升高,BAG3 蛋白表达水平升高后,细胞中 Bcl-2 和 p53 蛋白表达水平升高,Bax 和 Caspase-8 蛋白表达水平降低。见图 5。

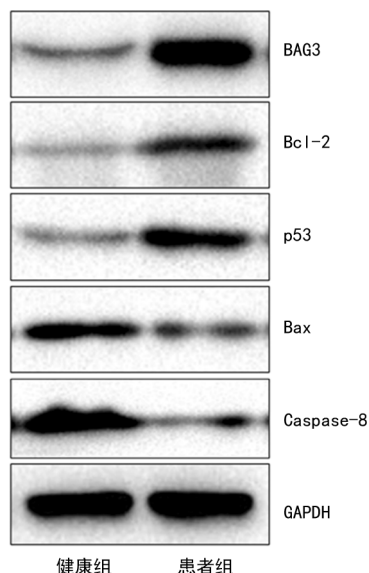


图 5 Western blot 法检测 BAG3 蛋白及相关凋亡蛋白表达情况。

3 讨 论

lncRNA 是一种内源性的非编码 RNA,参与调控基因的转录和翻译,影响细胞的各种生命进程^[15-16]。越来越多的 lncRNA 如 H19、AK139328、TUG1、KC-NQ1OT1、MALAT1 等被证实与心血管疾病的发生、发展密切相关,在心肌缺血再灌注损伤中发挥关键调控作用^[17-20]。RPA3-AS1 是近年来新发现的 lncRNA,其作用机制尚未见报道。本研究中,通过检测健康组和患者组全血标本发现,RPA3-AS1 在患者组全血标本中的表达明显低于健康组,表明其可能在心肌缺血中发挥重要作用,可能与心肌缺血再灌注损伤相关。临床研究表明,心肌细胞凋亡可能是心肌缺血再灌注损伤发生的主要因素^[21-22]。本研究结果表明,心肌细胞高表达 RPA3-AS1 后,心肌细胞的活力显著增加,心肌细胞的凋亡率显著降低,RPA3-AS1 可增强心肌细胞活力并抑制其凋亡。

近年来研究发现,lncRNA 主要通过以不完全互补配对的方式与微小 RNA(miRNA)结合,抑制 miRNA 与靶基因 mRNA 的配对结合,在转录后水平促进 miRNA 靶基因的表达^[23]。本研究通过生物信息学软件 starBase v2.0 预测,RPA3-AS1 可配对结合 miR-203a-3p。miR-203a-3p 可促进脂多糖诱导的心肌细胞凋亡和炎症,沉默 miR-203a-3p 可下调心肌细胞凋亡蛋白的表达,降低心肌细胞的凋亡率^[24]。本研究结果表明,高表达 RPA3-AS1 后,人心肌细胞中 miR-203a-3p 表达水平降低,RPA3-AS1 可抑制 miR-

203a-3p 的表达。本研究通过生物信息学软件 miR-Walk 2.0 和 DIANA-microT 预测,miR-203a-3p 可配对结合 Bcl-2 相关抗凋亡蛋白 3(BAG3) mRNA。BAG3 蛋白是一种高度保守的热休克蛋白 70(HSP70)分子结合伴侣,属于抗凋亡基因(BAG)家族蛋白,可在多个水平调控细胞的活性、凋亡、转移等生理过程^[25]。BAG3 蛋白可抑制心肌细胞的凋亡,BAG3 蛋白表达缺失与缺血再灌注心肌损伤密切相关^[26]。本研究结果表明,miR-203a-3p 表达降低后,人心肌细胞中 BAG3 基因表达显著升高,表明 miR-203a-3p 可能发挥抑制 BAG3 基因表达的作用。Bcl-2 和 p53 蛋白具有抑制细胞凋亡的作用,Bax 和 Caspase-8 蛋白具有促进细胞凋亡的作用,因此,Bcl-2、p53、Bax 和 Caspase-8 蛋白表达水平可反映细胞凋亡情况。本研究发现,高表达 RPA3-AS1 后,人心肌细胞中 Bcl-2 和 p53 蛋白表达升高,Bax 和 Caspase-8 蛋白表达降低,提示 RPA3-AS1 可抑制心肌细胞的凋亡,从而可能预防和治疗心肌缺血再灌注损伤。本课题组下一步将通过双荧光素酶报告基因实验证实 RPA3-AS1 与 miR-203a-3p 及 miR-203a-3p 与 BAG3 mRNA 之间的配对结合。

lncRNA RPA3-AS1 可能通过调控 miR-203a-3p/BAG3 分子轴促进人心肌细胞的活性并抑制其凋亡。本研究首次揭示 RPA3-AS1 在人心肌缺血再灌注损伤中的作用及可能的作用机制,为 RPA3-AS1 的临床应用提供了一定的实验基础。

参考文献

- [1] 吕仪,陈蓉,郑雯婧,等.基于氧化应激的心肌缺血再灌注损伤研究进展[J].中华中医药杂志,2020,35(2):815-819.
- [2] 刘艳秋,唐剑,符校魁,等.电针后处理对心肌缺血再灌注大鼠心律失常时微小 RNA-1 表达的影响[J].中华麻醉学杂志,2020,40(2):246-249.
- [3] 郭志佳,王成钢,田首元,等.非兴奋性电刺激减轻老龄小鼠心肌缺血再灌注损伤的研究[J].中华老年医学杂志,2020,39(4):448-450.
- [4] 李红霞,翁亦齐,喻文立,等.右美托咪定对大鼠肝脏冷缺血再灌注诱发心肌损伤的保护作用[J].中华器官移植杂志,2019,40(6):374-378.
- [5] 徐虎,范利,曹丰.褪黑激素保护心肌缺血/再灌注损伤研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(11):872-876.
- [6] 邢现良,郑娜,张静,等 SphK1/S1P 信号通路在脂联素恢复七氟烷后处理减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用[J].中华麻醉学杂志,2020,40(6):747-751.
- [7] 吴振华,郭志刚,齐玉娟,等.神经调节蛋白-1 对大鼠心肌缺血再灌注的影响[J].中华实验外科杂志,2018,35(7):1280-1282.

[8] 李全生,张东伟,贾连群,等. 益气通脉颗粒对高脂大鼠心肌缺血再灌注损伤后心肌细胞凋亡的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(6):1380-1384.

[9] 黄伟,苗昊,彭林. LncRNA-OVAAL 的表达与子宫内膜浆液性乳头状癌患者术后复发和预后的关系[J]. 中国医师杂志,2020,22(2):216-219.

[10] 陈辰,王琰,张卓,等. LncRNA KCNQ1OT1 在人脂肪细胞分化过程及肥胖人群脂肪组织中的表达[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(6):469-473.

[11] 徐书婉,夏浩明,高泽玮,等. 膀胱癌相关转录因子 1 在恶性肿瘤中的作用及机制[J]. 中国医师杂志,2020,22(3):469-473.

[12] 翟金俊,杜贤荣,李彩霞. lncRNA HOTAIR 对肝癌细胞 HCCLM3 放射敏感性的影响[J]. 中华医学杂志,2020,100(18):1419-1425.

[13] 黄广勇,相有章,刘静雯,等. 克山病与扩张型心肌病的 lncRNA-mRNA 共表达对比研究[J]. 中华地方病学杂志,2019,38(5):361-367.

[14] 刘淑珍,万大国,马军,等. 长链非编码 RNA HELT-3 和 MT1B-1 在慢性心力衰竭患者外周血单个核细胞中的表达[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文),2019,3(1):2-7.

[15] 谢小军,刘家利,姬荣伟. 长链非编码 RNA H19 在胆囊癌中的表达及其与临床病理参数和预后的关系[J]. 中国医师杂志,2019,21(9):1373-1376.

[16] 王成,刘宗文,侯歌,等. LncRNA UCA1 对肺癌细胞放射敏感性影响及机制研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2020,29(4):289-293.

[17] 赵智慧,白香花,何金玲,等. Lnc-MALAT1/miRNA-145/BNIP3 信号通路在舒芬太尼预处理对大鼠心肌保护效应中的作用:细胞实验[J]. 中华麻醉学杂志,2020,40(6):676-680.

[18] 刘岳,张晓岩,任长伟,等. 趋化因子 C-C 基序配体 6 对心

肌细胞糖氧剥夺损伤的保护作用和机制研究[J]. 中华急诊医学杂志,2019,28(6):724-728.

[19] XUE X,LUO L. LncRNA HIF1A-AS1 contributes to ventricular remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury by adsorption of microRNA-204 to regulating SOCS2 expression[J]. Cell Cycle,2019,18(19):2465-2480.

[20] YU S Y,DONG B,FANG Z F,et al. Knockdown of lncRNA AK139328 alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury in diabetic mice via modulating miR-204-3p and inhibiting autophagy[J]. J Cell Mol Med,2018,22(10):4886-4898.

[21] 黄鑫,丁华胜. 丹皮酚对大鼠心肌缺血再灌注损伤中高迁移率族蛋白 B1 和白细胞介素 1 β 及心肌凋亡的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2019,21(5):522-524.

[22] 许晓文,韩孟晓,刘一韡,等. 奥普力农调节自噬减轻大鼠心肌缺血-再灌注损伤[J]. 中华急诊医学杂志,2018,27(6):645-651.

[23] 魏少贤,牛锐,杨海林,等. 沉默 lncRNA HOTTIP 通过上调 miR-663a 表达增加非小细胞肺癌细胞系放射敏感性[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2020,29(7):563-568.

[24] LI Y,LIU X,DU A,et al. miR-203 accelerates apoptosis and inflammation induced by LPS via targeting NFIL3 in cardiomyocytes[J]. J Cell Biochem,2019,120(4):6605-6613.

[25] BAI H,CHEN B. BAG3 regulates multiple myeloma cell proliferation through FOXM1/Rb/E2F axis[J]. Cancer Gene Ther,2020,27(1-2):108-111.

[26] MCDERMOTT-ROE C, LV W, MAXIMOVA T, et al. Investigation of a dilated cardiomyopathy-associated variant in BAG3 using genome-edited iPSC-derived cardiomyocytes[J]. JCI Insight,2019,4(22):128799.

(收稿日期:2020-09-11 修回日期:2021-01-23)

(上接第 1729 页)

[14] LI Z J, YU Z Q, MENG X Y, et al. Long noncoding RNA GAS5 impairs the proliferation and invasion of endometrial carcinoma induced by high glucose via targeting miR-222-3p/p27[J]. Am J Transl Res,2019,11(4):2413-2419.

[15] 李玉环. PKM2 在肿瘤代谢及进展中的作用[J]. 安徽医科大学学报,2018,53(5):818-821.

[16] PALUMBO J A, DE SOUSA V P, ESPOSITO F, et al. Overexpression of HMGA1 figures as a potential prognostic factor in endometrioid endometrial carcinoma (EEC)[J]. Genes (Basel),2019,10(5):372-380.

[17] STEFAN K, REIJINEN C, KUSTERS-WANDEVELDE H N, et al. Mismatch repair deficiency as a predictor of adjuvant radiotherapy response in endometrioid endometrial carcinoma[J]. J Clinical Oncol,2019,37(15):5586-5586.

[18] 蔡尚霞,姜海英,杨浩. 血清 CA-125、IL-6、PKM2 检测在

子宫内膜癌诊断中的意义[J]. 中国实验诊断学,2018,22(10):1758-1759.

[19] MERENTITIS D, NGUYEN B D, SAMARTZIS E P, et al. Loss of MDC1 in endometrial carcinoma is associated with loss of MRN complex and MMR deficiency[J]. Anticancer Res,2019,39(12):6547-6553.

[20] 田鸿云,杜毅超,何云洪,等. CDCA5 对肝癌患者预后的影响及机制研究[J]. 西部医学,2019,31(7):1014-1020.

[21] MCCLUGGAGE W G, MALPICA A, MATIAS-GUIU X, et al. The international society of gynecological pathologists (ISGyP) endometrial carcinoma project[J]. Int J Gynecol Pathol,2019,38(1):1-2.

[22] 陈红燕,李莉莉,罗钦,等. 子宫内膜癌患者血清和癌组织中 CDCA5 表达变化及其诊断价值分析[J]. 山东医药,2019,59(2):58-60.

(收稿日期:2020-09-02 修回日期:2021-01-28)