

• 论 著 •

LncRNA FTH1P3 通过调控 PI3K/AKT 信号通路促进胃癌细胞增殖和迁移能力*

周永兴¹, 谭观桥¹, 周大为¹, 杨 钊^{2△}

1. 湖南省郴州市第四人民医院普外科, 湖南郴州 423000; 2. 湖南省郴州市
第一人民医院胃肠外科, 湖南郴州 423000

摘要:目的 研究长链非编码 RNA 铁蛋白重链 1 伪基因 3(LncRNA FTH1P3)在胃癌组织中的表达及临床意义,并探讨 LncRNA FTH1P3 通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/苏氨酸蛋白激酶(AKT)信号通路促进胃癌细胞增殖和迁移的作用机制。**方法** 收集胃癌和癌旁组织标本,采用 qRT-PCR 检测 LncRNA FTH1P3 在胃癌组织中的表达,分析 LncRNA FTH1P3 的表达与胃癌患者病理参数和预后的关系。常规培养胃癌细胞,分为 si-NC 组和 si-LncRNA FTH1P3-1 组、si-LncRNA FTH1P3-2 组,采用 LncRNA FTH1P3 siRNA 转染胃癌细胞,qRT-PCR 检测各组细胞中 LncRNA FTH1P3 的表达;CCK8 实验检测各组细胞增殖能力;Transwell 实验检测各组细胞迁移能力;体内成瘤实验检测各组细胞体内成瘤能力;Western blot 检测各组细胞 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白 PI3K、AKT、磷酸化 PI3K(pPI3K)、磷酸化 AKT(pAKT)的表达。**结果** LncRNA FTH1P3 在胃癌组织中表达上调($P<0.05$)。LncRNA FTH1P3 高表达与患者肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移情况和 TNM 分期有关($P<0.05$)。与 si-NC 组相比,si-LncRNA FTH1P3-1 组和 si-LncRNA FTH1P3-2 组胃癌细胞中 LncRNA FTH1P3 表达显著减少($P<0.05$),si-LncRNA FTH1P3-1 组和 si-LncRNA FTH1P3-2 组胃癌细胞增殖、迁移、体内成瘤能力显著降低($P<0.05$);细胞中 pPI3K 和 pAKT 的表达减少($P<0.05$)。**结论** LncRNA FTH1P3 通过调控 PI3K/AKT 信号通路促进胃癌细胞增殖及迁移,有望成为治疗胃癌的潜在分子靶点。

关键词:胃癌; 长链非编码 RNA 铁蛋白重链 1 伪基因 3; 增殖; 迁移

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.015 **中图法分类号:**R735.2

文章编号:1673-4130(2022)19-2380-06 **文献标志码:**A

LncRNA FTH1P3 promotes the proliferation and migration of gastric cancer cells by regulating the PI3K/AKT signaling pathway*

ZHOU Yongxing¹, TAN Guanqiao¹, ZHOU Dawei¹, YANG Zhao^{2△}

1. Department of General Surgery, Hunan Chenzhou Fourth People's Hospital, Chenzhou, Hunan 423000, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Hunan Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou, Hunan 423000, China

Abstract: Objective To study the expression level and clinical significance of long noncoding RNA ferritin heavy chain 1 pseudogene 3(LncRNA FTH1P3) in gastric cancer tissues, and to investigate the mechanism of LncRNA FTH1P3 to regulate phosphatidylinositol-3-kinase(PI3K)/AKT signaling pathway to promote the proliferation and migration of gastric cancer cells. **Methods** Gastric cancer and adjacent tissue samples were collected, qRT-PCR was used to detect the expression level of LncRNA FTH1P3 in gastric cancer tissues, and analyzed the relationship between the expression of LncRNA FTH1P3 and the pathological parameters and prognosis of patients with gastric cancer. Routinely cultured gastric cancer cells and they were divided into si-NC group, si-LncRNA FTH1P3-1 group, si-LncRNA FTH1P3-2 group, gastric cancer cells were transfected with LncRNA FTH1P3 siRNA, and the expression level of LncRNA FTH1P3 in each group was detected by qRT-PCR; CCK8 experiment was used to detect cell proliferation ability of each group; Transwell experiment was used to detect cell migration ability of each group; in vivo tumor formation experiment was used to detect tumor formation ability of each group; Western blot was used to detect the expression of PI3K/AKT signaling pathway related proteins PI3K, AKT, phosphorylated-PI3K (pPI3K), phosphorylated-AKT (pAKT) of each

* 基金项目:湖南省自然科学基金(2019JJ80047)。

作者简介:周永兴,男,主治医师,从事胃肠癌方面的研究。△ 通信作者, E-mail:goodspeed10000@163.com。

group. **Results** LncRNA FTH1P3 expression was up-regulated in gastric cancer tissues ($P < 0.05$). The high expression of LncRNA FTH1P3 was correlated with the maximum tumor diameter, tumor differentiation, lymph node metastasis, and TNM staging ($P < 0.05$). Compared with the si-NC group, the expression of LncRNA FTH1P3 in gastric cancer cells of the si-LncRNA FTH1P3-1 group and the si-LncRNA FTH1P3-2 group were significantly reduced ($P < 0.05$), and the proliferation, migration and tumor formation ability of the si-LncRNA FTH1P3-1 group and si-LncRNA FTH1P3-2 gastric cancer cells were significantly reduced ($P < 0.05$); the expression of pPI3K and pAKT in the cells were reduced ($P < 0.05$). **Conclusion** LncRNA FTH1P3 regulates the PI3K/AKT signaling pathway to promote the proliferation and migration of gastric cancer cells, which may be a potential molecular target for the treatment of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; long noncoding RNA ferritin heavy chain 1 pseudogene 3; proliferation; migration

胃癌是全球第五大常见恶性肿瘤和第三大肿瘤相关死亡原因,其中死亡率最高的地区是东亚,包括中国^[1]。尽管采用了包括手术、放疗、化疗和生物治疗在内的综合疗法,但由于转移引起的癌症复发,胃癌患者 5 年生存率仍然很差^[2]。同时目前仍然缺乏对胃癌进展机制的了解,因此,阐明参与胃癌增殖和迁移进展的分子机制对发现更有效的生物标志物和治疗靶点,以改善患者生存和预后是必要的。多种长链非编码 RNA (LncRNA) 失调并在许多恶性肿瘤中发挥致癌基因或抑癌基因的作用^[3],长链非编码 RNA 铁蛋白重链 1 伪基因 3 (LncRNA FTH1P3) 是新近发现的 LncRNA 之一,位于染色体 2p23.3 上,长度为 954 个核苷酸。有研究报道, LncRNA FTH1P3 在宫颈癌、乳腺癌和非小细胞肺癌等常见恶性肿瘤中高表达,均为促癌分子,促进肿瘤细胞的增殖、转移和化疗耐药等肿瘤不良生物学行为^[4-6],并调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/苏氨酸蛋白激酶 (AKT)、SP1/NF- κ B 等信号通路发挥抗肿瘤进展的作用^[7-8]。然而, LncRNA FTH1P3 在胃癌中的作用尚未阐明。本研究旨在验证 LncRNA FTH1P3 在胃癌组织中的表达,评估其在胃癌进展中的临床意义,并在细胞水平研究其在胃癌中的生物学功能和发挥作用的机制。

1 材料与方法

1.1 标本来源 2014 年 1 月至 2015 年 10 月,前瞻性地纳入本院 96 例确诊为胃癌的患者。纳入标准:(1)术前评估原发性胃癌可切除,未怀疑远处转移;(2)行根治性胃切除术并充分清扫淋巴结;(3)术后病理明确为胃癌。排除标准:(1)同时患有另一种恶性肿瘤;(2)伴有严重心肺功能障碍、肺结核、克罗恩病或精神病等基础疾病;(3)有除幽门螺杆菌感染外未控制的感染。手术室分离的胃癌组织和距离肿瘤 3 cm 的正常胃组织,立即用液氮冷冻并储存在 -80°C 环境中。同时本课题按照美国国立综合癌症网络胃癌指南进行研究,获得本院伦理审查委员会批准,并根据赫尔辛基宣言获得所有受试者书面知情同意。

1.2 试剂和仪器 TRIzol 试剂、LncRNA FTH1P3 和甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 引物、Lipofectamine 2000 试剂,美国 Invitrogen 公司;逆转录试剂盒,美国 Promega 公司;SYBR Green PCR Master Mix PCR 试剂盒,美国 Applied Biosystems 公司;胃癌细胞株 MGC-803,中国上海医学科学院细胞库;RPMI-1640 培养基、胎牛血清、胰酶、青霉素和链霉素, Thermo Fisher Scientific 公司;LncRNA FTH1P3 siRNA 和阴性对照 siRNA,中国上海 Obio Technology 公司;CCK8 试剂购自南京 BestBio 公司;Transwell 小室,美国 Corning 公司;4 周龄、28 g 左右的 BALB/c-nu 雌性裸鼠,北京维通利华实验动物技术有限公司;细胞裂解缓冲液、增强型 BCA 蛋白检测试剂盒和增强型 ECLTM 检测试剂盒,中国南京 KeyGene 公司;BCA 蛋白质测定试剂盒,美国 Thermo 试剂公司;PVDF 膜,美国 BioRad 公司;PI3K、AKT、磷酸化 PI3K (pPI3K)、磷酸化 AKT (pAKT)、GAPDH 和二抗,英国 Abcam 公司。

1.3 qRT-PCR TRIzol 试剂提取胃癌患者肿瘤和邻近的正常组织总的 RNA,并根据说明采用逆转录试剂盒进行 RNA 至 cDNA 的合成。以 cDNA 为模板使用 SYBR Green PCR Master Mix 试剂盒配制 PCR 反应体系,采用 Applied Biosystems 7900HT 序列检测系统测量 LncRNA FTH1P3 和内参 GAPDH 的表达。使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法评估 LncRNA FTH1P3 相对蛋白表达。引物序列:LncRNA FTH1P3 正向引物:5'-CTACGCCTCCTCCATTTA-3',反向引物:5'-GCCACCTCGTTGGTTCTA-3';GAPDH 正向引物:5'-TCAAGAAGGTGGTGAAGCA-3',反向引物:5'-AGGTGGAGGAGTGGGTGT-3'。

1.4 细胞培养和转染 胃癌细胞 MGC-803 在含有 10% 胎牛血清、青霉素 (100 U/mL) 和链霉素 (100 mg/mL) 的 RPMI-1640 培养基中培养,放置在 37°C 含有 5% CO_2 的湿润培养箱中。及时更换细胞培养基并在细胞长满时采用胰酶消化并传代。 2×10^5 个 MGC-803 细胞在 6 孔板中培养,随机分为对照组 si-

NC 组和实验组 si-LncRNA FTH1P3-1 组、si-LncRNA FTH1P3-2 组。细胞贴壁后,按照说明书使用 Lipofectamine 2000 试剂用 4 μ g siRNA 进行转染,即 5 μ L Lipofectamine 2000 与 4 μ g 阴性对照 siRNA 转染 si-NC 组、5 μ L Lipofectamine 2000 与 4 μ g LncRNA FTH1P3 siRNA-1 转染 si-LncRNA FTH1P3-1 组、5 μ L Lipofectamine 2000 与 4 μ g LncRNA FTH1P3 siRNA-2 转染 si-LncRNA FTH1P3-2 组。放置在 37 $^{\circ}$ C 含有 5% CO₂ 的湿润培养箱中转染 48 h,通过 qRT-PCR 检测 LncRNA FTH1P3 siRNA 的干扰效果。

1.5 CCK8 实验 采用 96 孔板和 CCK8 试剂进行细胞增殖能力的测定。收集各组细胞,磷酸缓冲盐溶液(PBS)洗 1 次后,将 2 $\times$ 10³ 个各组 MGC-803 细胞悬浮在 150 μ L 含有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中,并加至 96 孔板中,每组设置 6 个平行复孔,放置在 37 $^{\circ}$ C 含有 5% CO₂ 的湿润培养箱中培养。将细胞贴壁计为第 0 h,以及每隔 24 h 计为 24 h、48 h 和 72 h。分别在对应的时间点更换 100 μ L 培养基,并加入 10 μ L CCK8 试剂混匀并继续培养 2 h 后,采用酶标仪检测各细胞在 450 nm 处测定吸光度值。

1.6 Transwell 实验 采用 24 孔板和 8 μ m 孔径的 Transwell 小室进行细胞迁移能力的测定。收集各组细胞,无血清培养基洗 3 次后,将 1 $\times$ 10⁵ 个各组 MGC-803 细胞悬浮在 100 μ L 的无血清 RPMI-1640 培养基中,并加至上室中培养。将含有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基(500 μ L) 添加到 24 孔板的下室中,每组设置 3 个平行复孔,放置在 37 $^{\circ}$ C 含有 5% CO₂ 的湿润培养箱中培养 12 h。用棉签去除残留在 Transwell 小室上侧的细胞。将迁移到 Transwell 小室下侧的细胞固定在甲醇中,在室温下用结晶紫染色 30 min,在显微镜下拍照计数。

1.7 裸鼠体内实验 采用 BALB/c-nu 裸鼠体内实验检测细胞体内成瘤能力。裸鼠随机分为 si-NC 组和实验组 si-LncRNA FTH1P3-1 组、si-LncRNA FTH1P3-2 组,每组 6 只。收集各组细胞,PBS 洗 3 次后,将 2 $\times$ 10⁶ 个各组 MGC-803 细胞悬浮在 100 μ L 的 PBS 中,接种至裸鼠右腋窝皮下。每周采用游标卡尺测量一次皮下肿瘤的最大径(a)和最小径(b),按体积=(a $\times$ b)/2 的公式计算肿瘤体积。培养 4 周左右处死裸鼠,将瘤体解剖并称重。

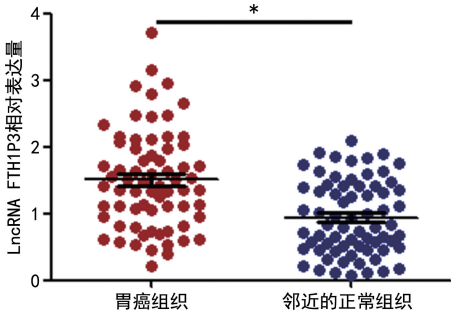
1.8 Western blot 实验 采用细胞裂解缓冲液从各组细胞中提取细胞总蛋白,并使用增强型 BCA 蛋白检测试剂盒定量蛋白质水平。蛋白质煮沸变性后,通过 8%~10% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离并电转移到 PVDF 上,并将带有沉积蛋白的 PVDF 膜在 Tris 缓冲盐水 Tween(TBST)中封闭 1 h。用待

检测一抗与 PVDF 膜孵育,在 4 $^{\circ}$ C 下过夜,TBST 洗 3 次后,与二抗常温孵育 1 h。通过增强型 ECLTM 检测试剂盒可视化蛋白质条带。

1.9 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,所有实验结果至少重复 3 次。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;采用 Log-rank 检验分析 LncRNA FTH1P3 的表达与胃癌患者预后的关系。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 LncRNA FTH1P3 在胃癌组织中表达上调 qRT-PCR 检测 LncRNA FTH1P3 在胃癌组织中的表达(1.51 $\pm$ 0.74)显著高于在邻近的正常组织中的表达(0.94 $\pm$ 0.55),差异有统计学意义(*t*=5.128, *P*<0.05)。见图 1。



注:胃癌组织与邻近的正常组织相比,**P*<0.05。

图 1 qRT-PCR 检测 LncRNA FTH1P3 在胃癌组织和邻近的正常组织中的表达

2.2 LncRNA FTH1P3 表达与胃癌患者病理参数的关系 高表达 LncRNA FTH1P3 与胃癌患者年龄、性别无关(*P*>0.05),与患者肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移情况和 TNM 分期有关(*P*<0.05),见表 1。

表 1 LncRNA FTH1P3 蛋白在胃癌组织中的表达与临床病理参数之间的关系($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	LncRNA FTH1P3	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			0.631	0.530
$\leq$ 60	54	1.47 $\pm$ 0.68		
>60	42	1.56 $\pm$ 0.71		
性别			0.574	0.567
男	62	1.54 $\pm$ 0.75		
女	34	1.46 $\pm$ 0.42		
肿瘤最大径(cm)			2.059	0.042
$\leq$ 5	46	1.36 $\pm$ 0.73		
>5	50	1.65 $\pm$ 0.65		
分化程度			2.432	0.017
低分化	38	1.28 $\pm$ 0.74		
中高分化	58	1.62 $\pm$ 0.62		
淋巴结转移			2.670	0.009
有	53	1.68 $\pm$ 0.68		

续表 1 LncRNA FTH1P3 蛋白在胃癌组织中的表达与临床病理参数之间的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	LncRNA FTH1P3	<i>t</i>	<i>P</i>
无	43	1.30±0.71		
TNM 分期			2.561	0.012
I ~ II	41	1.31±0.66		
III ~ IV	55	1.69±0.76		

2.3 LncRNA FTH1P3 表达与胃癌患者预后的关系

Log-rank 检验显示,与低表达 LncRNA FTH1P3 的胃癌患者相比,高表达 LncRNA FTH1P3 的胃癌患者预后较差($\chi^2=4.811, P=0.028$),见图 2。

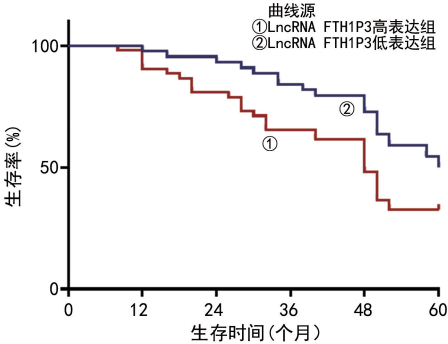


图 2 Log-Rank 检验分析 LncRNA FTH1P3 表达与胃癌患者预后的关系

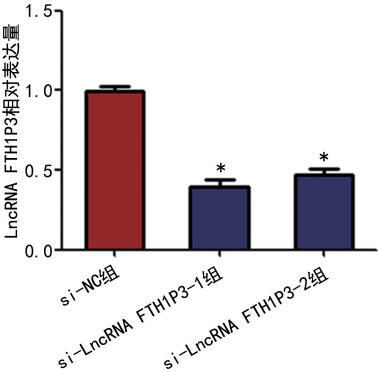
2.4 LncRNA FTH1P3 siRNA 转染胃癌细胞效果

LncRNA FTH1P3 在 si-LncRNA FTH1P3-1 组 (0.40 ± 0.07)、si-LncRNA FTH1P3-2 组 (0.47 ± 0.08)MGC-803 细胞中的表达均低于在 si-NC 组 MGC-803 细胞中的表达 (1.00 ± 0.06),差异有统计学意义 ($t=12.081, P<0.05; t=9.731, P<0.05$),见图 3。

2.5 细胞增殖能力检测 与 si-NC 组相比,si-Ln-

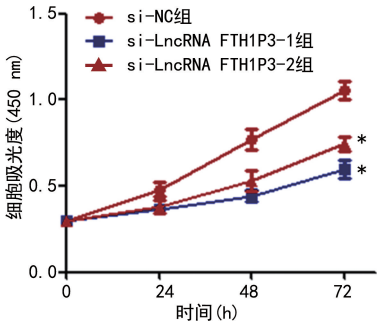
cRNA FTH1P3-1 组和 si-LncRNA FTH1P3-2 组胃癌细胞 MGC-803 的增殖能力均降低,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见图 4。

2.6 细胞迁移能力检测 与 si-NC 组[迁移细胞数目 (52.33 ± 7.53) 个]相比,si-LncRNA FTH1P3-1 组[迁移细胞数目 (19.67 ± 4.28) 个]和 si-LncRNA FTH1P3-2 组[迁移细胞数目 (33.67 ± 5.81) 个]胃癌细胞 MGC-803 的迁移能力均降低,差异有统计学意义 ($t=6.531, P<0.05; t=3.398, P<0.05$),见图 5。



注:与 si-NC 组相比, * $P<0.05$ 。

图 3 LncRNA FTH1P3 siRNA 转染胃癌细胞效果



注:与 si-NC 组相比, * $P<0.05$ 。

图 4 细胞增殖能力检测

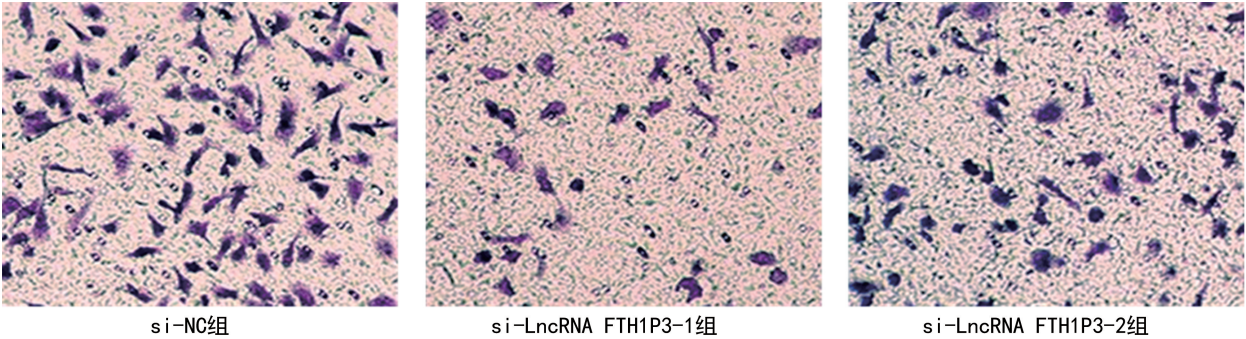
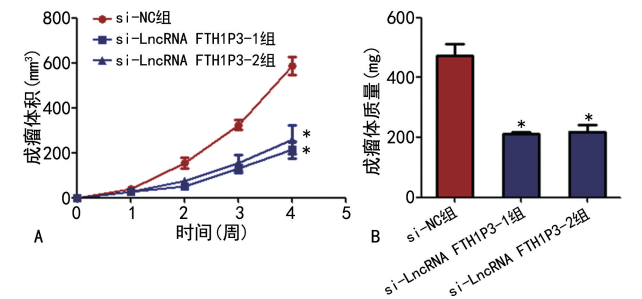


图 5 细胞迁移能力检测

2.7 细胞体内成瘤能力检测 与 si-NC 组相比,si-LncRNA FTH1P3-1 组和 si-LncRNA FTH1P3-2 组胃癌细胞 MGC-803 的体内成瘤体积均减小 ($P<0.05$),见图 6A。与 si-NC 组相比,si-LncRNA FTH1P3-1 组和 si-LncRNA FTH1P3-2 组胃癌细胞 MGC-803 的体内成瘤体质量均减少 ($P<0.05$),见图

6B。
2.8 PI3K/AKT 信号通路检测 与 si-NC 组相比,si-LncRNA FTH1P3-1 组和 si-LncRNA FTH1P3-2 组胃癌细胞 MGC-803 中 PI3K/AKT 信号通路蛋白 pPI3K 和 pAKT 的表达减少 ($P<0.05$),PI3K 和 AKT 蛋白表达差异无统计学意义 ($P>0.05$),见

图 7。



注:A为3组成瘤体积的对比;B为3组成瘤体质量的对比;与 si-NC 组相比, * $P < 0.05$ 。

图 6 细胞体内成瘤能力检测

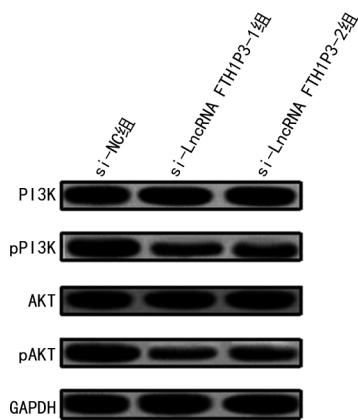


图 7 PI3K/AKT 信号通路检测

3 讨 论

LncRNA 被定义为大于 200 个核苷酸且不能被翻译成蛋白质的 RNA 转录本,其作为参与正常发育和肿瘤发生的重要分子而受到广泛关注。越来越多的研究表明,LncRNA 在细胞增殖、分化、迁移、细胞周期和凋亡等多种生物学过程中发挥着重要的调控作用^[3]。胃癌中异常表达的 LncRNA 有希望成为肿瘤生物标志物和抗肿瘤治疗的分子靶点^[9]。目前尽管已经发现了大量 LncRNA,但 LncRNA 在胃癌进展中的潜在功能仍需要进一步研究。FTH1P3 属于 LncRNA,是铁蛋白重链(FHC) 基因家族的成员之一。LncRNA FTH1P3 在不同的人类细胞系和组织中广泛表达,并在细胞分化过程中发挥正向调节作用^[10]。LncRNA FTH1P3 在肿瘤中的作用也逐渐被重视,具有成为肿瘤治疗潜在分子靶点的潜力^[4-8]。

YUAN 等^[11]报道 LncRNA FTH1P3 在喉鳞状细胞癌组织中的表达比在非肿瘤组织中的表达增加,并且 LncRNA FTH1P3 高表达与患者分化差、T 分期高、淋巴结转移阳性、临床分期高呈正相关,高表达的 LncRNA FTH1P3 预示着喉鳞状细胞癌患者预后不良。LncRNA 微阵列分析显示 LncRNA FTH1P3 在吉非替尼耐药非小细胞肺癌细胞中表达上调,LncRNA FTH1P3 高表达与非小细胞肺癌患者的不良预后密切相关^[6]。在口腔鳞状细胞癌组织中高表达的 LncRNA FTH1P3 与肿瘤 T 分期、N 分期、TNM

分期和不良预后有关,Cox 回归分析显示 LncRNA FTH1P3 表达是口腔鳞状细胞癌患者的独立预后预测因素^[7]。而 LncRNA FTH1P3 在胃癌中的表达情况未知,本研究发现与邻近正常组织相比,LncRNA FTH1P3 在胃癌组织中的表达上调,统计分析显示 LncRNA FTH1P3 的表达与胃癌患者肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移情况和 TNM 分期有关,高表达的 LncRNA FTH1P3 的胃癌患者预后较差,具有重要的临床意义,与 LncRNA FTH1P3 在喉鳞状细胞癌、非小细胞肺癌和口腔鳞状细胞癌中的研究一致^[6-7,11]。表明 LncRNA FTH1P3 是胃癌患者预后不良的生物分子标志物,可能是促进胃癌恶性进展的驱动分子。

同时 LYU 等^[4]报道 LncRNA FTH1P3 在宫颈癌组织和细胞系中表达显著上调,干扰 LncRNA FTH1P3 的表达会抑制细胞增殖、侵袭和迁移,促进宫颈癌细胞凋亡,作用机制是通过靶向微小 RNA (miR)-145 发挥促癌因子的作用。以及 LncRNA FTH1P3 表达升高会促进喉鳞状细胞癌细胞增殖、迁移和侵袭,并抑制细胞凋亡^[11]。LncRNA FTH1P3 在体外促进非小细胞肺癌细胞的增殖和侵袭,LncRNA FTH1P3 的敲低抑制体内肿瘤的生长^[6]。本研究结果提示 LncRNA FTH1P3 与胃癌的生长和转移相关,本研究中采用 LncRNA FTH1P3 siRNA 的两个干扰序列转染胃癌细胞研究 LncRNA FTH1P3 的生物学功能,结果两个干扰序列均显示,抑制 LncRNA FTH1P3 的表达后,胃癌细胞体外增殖和迁移能力降低,体内成瘤能力降低,表明 LncRNA FTH1P3 促进胃癌的恶性进展。

但是 LncRNA FTH1P3 在胃癌中发挥促癌作用的机制仍需进一步探讨,有文献报道,在非小细胞肺癌中 LncRNA FTH1P3 可以通过招募赖氨酸特异性脱甲基酶 1 (LSD1) 促进肿瘤的发生^[6]。LncRNA FTH1P3 通过调节口腔鳞状细胞癌和葡萄膜黑色素瘤中的 miR-224-5p 增强细胞增殖和侵袭能力^[12-13]。在口腔鳞状细胞癌和食管鳞状细胞癌中分别通过调控 SP1/NF- κ B、PI3K/AKT/GSK3 β /Wnt/ β -catenin 信号通路发挥促癌作用,表明 LncRNA FTH1P3 在不同恶性肿瘤中发挥促癌因子的作用机制不同^[7-8]。PI3K/AKT 信号通路在胃癌中常处于激活状态,在胃癌的恶性进展中发挥重要调控作用,在肿瘤信号的刺激作用下,PI3K 蛋白发生磷酸化,pPI3K 增多促使下游蛋白 AKT 蛋白的磷酸化,pAKT 蛋白上调下游靶基因蛋白的表达促进肿瘤的增殖和转移^[14-15]。本研究 Western blot 结果显示,LncRNA FTH1P3 两个干扰序列均抑制胃癌细胞中 pPI3K 和 pAKT 蛋白的表达,表明 LncRNA FTH1P3 可能是通过调控 PI3K/AKT 信号通路促进胃癌细胞增殖和迁移。

综上所述,LncRNA FTH1P3 在胃癌中高表达,

与患者不良病理参数和预后有关。干扰 LncRNA FTH1P3 的表达会抑制胃癌细胞的增殖和迁移能力,其作用机制可能是通过调控 PI3K/AKT 信号通路发挥作用。本研究对理解 LncRNA FTH1P3 在胃癌中的重要作用迈出了重要一步,并提供了 LncRNA FTH1P3 在胃癌恶性进展中的作用的新见解。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] BIAGIONI A, SKALAMERA I, PERI S, et al. Update on gastric cancer treatments and gene therapies[J]. Cancer Metastasis Rev, 2019, 38(3): 537-548.

[3] 孟一妹, 蒋晶, 王禹涵, 等. 长链非编码 RNA 编码肽在肿瘤中的作用机制[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(9): 113-116.

[4] LYU R, ZHANG Q W. The long noncoding RNA FTH1P3 promotes the proliferation and metastasis of cervical cancer through microRNA-145[J]. Oncol Rep, 2020, 43(1): 31-40.

[5] WANG R, ZHANG T, YANG Z, et al. Long non-coding RNA FTH1P3 activates paclitaxel resistance in breast cancer through miR-206/ABCBI [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(9): 4068-4075.

[6] ZHENG G, CHEN W, LI W, et al. E2F1-induced ferritin heavy chain 1 pseudogene 3 (FTH1P3) accelerates non-small cell lung cancer gefitinib resistance[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 530(4): 624-631.

[7] LIU M, GAO X, LIU C L. Increased expression of lncRNA FTH1P3 promotes oral squamous cell carcinoma cells migration and invasion by enhancing PI3K/Akt/GSK3b/ Wnt/ β -catenin signaling[J]. Eur Rev Med Phar-

macol Sci, 2018, 22(23): 8306-8314.

[8] YANG L, SUN K, CHU J, et al. Long non-coding RNA FTH1P3 regulated metastasis and invasion of esophageal squamous cell carcinoma through SP1/NF- κ B pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1570-1577.

[9] 刘传绪, 姚增武, 鉴谧, 等. lncRNA 与胃癌相关性的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022, 29(3): 396-403.

[10] DI SANZO M, AVERSA I, SANTAMARIA G, et al. FTH1P3, a novel H-ferritin pseudogene transcriptionally active, is ubiquitously expressed and regulated during cell differentiation[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151359.

[11] YUAN H, JIANG H, WANG Y, et al. Increased expression of lncRNA FTH1P3 predicts a poor prognosis and promotes aggressive phenotypes of laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Biosci Rep, 2019, 39(6): BSR20181644.

[12] ZHANG C Z. Long non-coding RNA FTH1P3 facilitates oral squamous cell carcinoma progression by acting as a molecular sponge of miR-224-5p to modulate fizzled 5 expression[J]. Gene, 2017, 607: 47-55.

[13] ZHENG X, TANG H, ZHAO X, et al. Long non-coding RNA FTH1P3 facilitates uveal melanoma cell growth and invasion through miR-224-5p [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0184746.

[14] 陈小霞, 陈国忠, 梁毅锋, 等. 靶向 PI3K/AKT 信号通路中医药治疗胃癌的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(3): 125-130.

[15] FATTAHI S, AMJADI-MOHEB F, TABARIPOUR R, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: epigenetics and beyond[J]. Life Sci, 2020, 262: 118513.

(收稿日期: 2022-01-12 修回日期: 2022-05-28)

(上接第 2379 页)

[12] VAIDYA B, BARAL R, LAMA L D, et al. A Study of metabolic parameters in patients with gout; a single center study from Nepal[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(6): 1090-1095.

[13] SONI M, AMBROSINO M, JACOBY D S, et al. The use of subclinical atherosclerosis imaging to guide preventive cardiology management[J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(6): 61.

[14] 李敏, 郭毅飞, 龚丽, 等. 痛风合并糖调节受损男性患者氧化低密度脂蛋白、炎症因子水平与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(4): 376-380.

[15] AKYOL S, LU J, AKYOL O, et al. The role of electro-negative low-density lipoprotein in cardiovascular diseases and its therapeutic implications [J]. Trends Cardiovasc Med, 2017, 27(4): 239-246.

[16] SAWAMURA T, WAKABAYASHI I, OKAMURA T. LOX-1 in atherosclerotic disease [J]. Clin Chim Acta, 2015, 440: 157-163.

[17] KATTOOR A J, KANURI S H, MEHTA J L. Role of ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(9): 1693-1700.

[18] VAN DEN BERG V J, VROEGINDEWEY M M, KARDYS I, et al. Anti-oxidized LDL antibodies and coronary artery disease; a systematic review[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(10): 484.

[19] DOMMERMUTH R, EWING K. Metabolic syndrome: systems thinking in heart disease[J]. Prim Care, 2018, 45(1): 109-129.

(收稿日期: 2022-01-20 修回日期: 2022-06-02)