

长链非编码RNA MALAT1对弥漫性大B细胞淋巴瘤增殖、凋亡的影响

马乐¹ 官蔷¹ 李茜² 陈洁平^{1*}

(¹陆军军医大学第一附属医院血液科, 重庆 400038; ²陆军军医大学第一附属医院感染科, 重庆 400038)

摘要 为了探讨长链非编码RNA MALAT1在弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)疾病中的作用及可能的分子机制, 该研究在体外培养DLBCL细胞系SU-DHL-1和SU-DHL-4, 并过表达或敲低MALAT1, 应用实时荧光定量PCR实验分析各组细胞中MALAT1的表达水平, 用CCK-8实验和BrdU掺入实验分析细胞增殖活性, 用Annexin V/PI双标记实验检测细胞凋亡水平, 用蛋白质免疫印记实验分析 β -catenin信号通路的活性调控。结果发现, 与Control组相比过表达MALAT1, DLBCL细胞中MALAT1的表达显著提高($P<0.001$), 细胞增殖活性显著升高($P<0.05$), BrdU阳性细胞比例显著升高($P<0.01$)。与转染对照siRNA组细胞相比, 转染MALAT1 siRNA组细胞MALAT1表达水平显著下降($P<0.01$), 细胞增殖活性显著下降($P<0.01$), BrdU阳性细胞比例显著下降($P<0.001$), 细胞晚期凋亡比例显著升高($P<0.001$)。蛋白质免疫印记结果显示, 过表达MALAT1促进了GSK3 β 的磷酸化及 β -catenin的活化, 而敲低MALAT1则降低了GSK3 β 的磷酸化及 β -catenin的活化。这些实验数据表明, MALAT1可促进DLBCL细胞的增殖, 抑制细胞凋亡, 影响细胞 β -catenin信号通路的活化。

关键词 长链非编码RNA; MALAT1; B细胞淋巴瘤; 增殖; 凋亡

Effects of Long Non-Coding RNA MALAT1 on Proliferation and Apoptosis of Diffuse Large B Cell Lymphoma

MA Le¹, GONG Qiang¹, LI Xi², CHEN Jieping^{1*}

(¹Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China;

²Department of Infection, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract This study was to investigate the role of long non-coding RNA MALAT1 in DLBCL (diffuse large B cell lymphoma) and the underlying molecular mechanism. DLBCL cell lines SU-DHL-1 and SU-DHL-4 were cultured *in vitro*, and MALAT1 was overexpressed or inhibited. The expression level of MALAT1 in each group was analyzed by real-time qPCR. The proliferation activities were analyzed by CCK-8 assay and BrdU staining assay. The apoptotic rates were detected by Annexin V/PI double staining assay, and the activation of β -catenin signaling pathway was analyzed by immunoblotting assay. Compared with Control group, overexpression of MALAT1, the expression of MALAT1 in DLBCL cells was significantly increased ($P<0.001$), cell proliferation activity was significantly increased ($P<0.05$), and the proportion of BrdU positive cells was significantly increased ($P<0.01$). Compared with the control siRNA transfection group, the expression level of MALAT1 and proliferation

收稿日期: 2021-05-19 接受日期: 2021-07-08

国家自然科学基金委员会青年科学基金(批准号: 81700185)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13983766908, E-mail: chenjpxn@163.com

Received: May 19, 2021

Accepted: July 8, 2021

This work was supported by the Youth Science Foundation of the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81700185)

*Corresponding author. Tel: +86-13983766908, E-mail: chenjpxn@163.com

activity of cells in the MALAT1 siRNA transfection group were significantly decreased ($P<0.01$), and the proportion of BrdU positive cells was significantly decreased ($P<0.001$). The proportion of late apoptosis was significantly increased ($P<0.001$). Immunoprecipitation results showed that overexpression of MALAT1 promoted the phosphorylation of GSK3 β and the activation of β -catenin, while inhibition of MALAT1 decreased the phosphorylation of GSK3 β and the activation of β -catenin. These results indicated that MALAT1 could promote the proliferation of DLBCL cells, inhibit apoptosis, and affect the activation of β -catenin signaling pathway.

Keywords long non-coding RNA; MALAT1; B cell lymphoma; proliferation; apoptosis

弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是临床上最常见的一类非霍奇金淋巴瘤,但由于其临床特点、组织形态具有明显的异质性等,其临床治疗及病理机制研究仍然面临很多问题^[1-3]。对DLBCL的遗传学研究,人们发现了一系列与其疾病进展相关的基因及异常调控的信号通路,如NF- κ B、Notch等,但其致病机制仍然不清楚^[4-5]。

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度大于200核苷酸的一类非编码RNA^[6]。近年来许多重要的lncRNA如HOTAIR^[7]、H19^[8]等被发现在肿瘤发生过程中发挥了重要作用。肺腺癌转移相关转录本1(metastasis associated in lung deno-carcinoma transcript 1, MALAT1)最早在早期非小细胞肺癌的研究中被发现^[9],长度为8.5 Kb,定位于11号染色体。MALAT1在多种癌症组织中呈现异常表达,其表达水平与肿瘤恶性程度和预后密切相关^[10]。最近一项研究发现, MALAT1在DLBCL组织中表达水平升高,但MALAT1在DLBCL疾病中发挥的作用还不清楚^[11]。本文探究了过表达和敲低MALAT1对DLBCL细胞增殖和凋亡的影响。

1 材料和方法

1.1 实验材料

人弥漫性大B细胞淋巴瘤细胞系SU-DHL-1和SU-DHL-4均购自美国典型培养物保藏中心(American type culture collection, ATCC)。pCDH-CMV载体和pCDH-MALAT1载体购自Addgene。对照小干扰RNA和MALAT1 siRNA由上海吉玛制药技术有限公司合成,序列信息为: Anti-NC, 5'-UUC UCC GAA CGU GUC ACG U-3'; Anti-MALAT1, 5'-GGC AAU GUU UUA CAC UAU U-3'。

1.2 实验试剂

RPMI-1640培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、胰酶消化液、Lipofectamine 2000转

染试剂购自美国Thermo Fisher公司; CCK-8细胞增殖试剂盒购自日本同仁化学研究所; 牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)、磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)粉末购自上海生工生物工程有限公司; Q5 DNA聚合酶、T4 DNA连接酶购自美国NEB公司; 细胞凋亡试剂盒、PE-BrdU细胞增殖试剂盒、Trizol RNA提取试剂盒购自美国Invitrogen公司; 逆转录试剂盒、SYBR green PCR mix购自北京全式金生物技术有限公司; Active β -catenin (Non-phospho Ser33/37/Thr41)抗体、GSK3 β 抗体、p-GSK3 β (Ser9)抗体、GAPDH抗体购自美国Cell Signaling Technology公司; HRP二抗购自美国Santa-Cruz公司; ECL化学发光底物购自美国Milipore公司。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养及转染 SU-DHL-1和SU-DHL-4细胞用含有10% FBS的RPMI-1640培养基悬浮培养,并放置于37 °C、5% CO₂培养箱中培养。将细胞分为4组, Control组 转染pCDH-CMV载体, MALAT1组转染pCDH-MALAT1载体, Anti-NC组转染对照siRNA, Anti-MALAT1组转染MALAT1 siRNA。载体和siRNA的转染均使用Lipofectamine 2000, 依照产品说明书进行操作,并于转染24 h后换液。

1.3.2 实时荧光定量PCR 转染48 h后消化收集各组细胞,经1 000 $\times$ g离心3 min后弃上清,用PBS漂洗1次,然后加入500 μ L Trizol重悬,室温静置15 min,待细胞充分裂解后,加入酚/氯仿抽提总RNA,经异丙醇沉淀后充分晾干,加入DEPC处理的双蒸水溶解RNA,利用紫外分光光度计定量。取0.5 μ g总RNA,使用逆转录试剂盒进行逆转录得到cDNA,随后以cDNA为模板,用SYBR green qPCR试剂进行荧光定量PCR,分析MALAT1的表达水平, U6作为内参对照基因。所用引物为MALAT1-forward: 5'-GAC GGA GGT TGA GAT GAA GC-3'; MALAT1-re-

verse: 5'-ATT CGG GGC TCT GTA GTC CT-3'; U6-forward: 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3'; U6-reverse: 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。

1.3.3 CCK-8细胞增殖实验 SU-DHL-1和SU-DHL-4细胞经过转染过表达载体或siRNA 24 h后, 离心收集细胞, 并重悬细胞, 以每孔5 000个细胞接种于96孔细胞培养板中。在接种后第0、1、2、3天取出培养板, 每孔加入10 μ L CCK-8溶液, 重复振荡混匀后继续培养4 h, 使用酶标仪读取 D_{450} 值。

1.3.4 BrdU染色检测细胞增殖 SU-DHL-1细胞转染过表达载体或siRNA 24 h后, 向培养基中加入10 μ L 1 μ mol/L的BrdU, 避光放置于37 $^{\circ}$ C培养箱孵育12 h。随后离心收集细胞, 用4%多聚甲醛溶液固定10 min, 随后用0.2% Triton X-100通透10 min, 最后加入PE-BrdU抗体染色45 min。染色后的细胞使用流式细胞仪分析PE通道荧光信号。

1.3.5 Annexin V/PI双染检测细胞凋亡 SU-DHL-1细胞和SU-DHL-4细胞转染siRNA 24 h后, 离心收集细胞, 使用Annexin V结合缓冲液重悬细胞, 加入5 μ L FITC-Annexin V溶液室温染色15 min, 随后加入2 μ L PI染色液, 室温染色5 min。最后用流式细胞仪分析PI通道和FITC通道荧光信号。

1.3.6 蛋白质免疫印记实验 离心收集转染表达载体或siRNA的SU-DHL-1细胞, 加入300 μ L细胞裂解液, 放置于冰上裂解20 min, 随后10 000 $\times$ g离心10 min, 取上清加入60 μ L 6 $\times$ SDS上样缓冲液, 100 $^{\circ}$ C煮沸10 min。随后使用SDS-PAGE电泳分离蛋白样品, 并转印到PVDF膜上。用2%牛血清白蛋白室温封闭PVDF膜, 随后分别用 β -catenin(1:1 000稀释)、GSK3 β (1:1 000稀释)、p-GSK3 β (1:500稀释)和GAPDH(1:3 000稀释)抗体室温孵育1 h, 再用HRP偶联的二抗(1:5 000稀释)孵育1 h。最后加入ECL发光底物检测蛋白条带。

1.3.7 统计学分析 采用SPSS 22.0软件进行数据的统计分析, 首先验证数据符合正态分布, 且方差齐, 再采用独立样本 t 检验分析组间差异, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 过表达MALAT1对细胞增殖活性的影响

实时荧光定量实验结果(图1)表明, 与Control组相比, 转染MALAT1过表达载体的SU-DHL-1细胞

和SU-DHL-4细胞中的MALAT1表达水平显著升高($P<0.001$)。CCK-8细胞增殖实验结果表明, 与Control组相比, MALAT1组SU-DHL-1细胞在转染2天和3天后细胞增殖活性显著升高($P<0.05$, $P<0.001$), MALAT1组SU-DHL-4细胞在转染3天后细胞增殖活性显著升高($P<0.05$)。

2.2 敲低MALAT1表达对细胞增殖活性的影响

实时荧光定量实验结果(图2)表明, 与Anti-NC组相比, Anti-MALAT1组SU-DHL-1细胞和SU-DHL-4细胞中的MALAT1表达水平显著下降($P<0.001$)。CCK-8细胞增殖实验结果表明, 与Anti-NC组相比, Anti-MALAT1组SU-DHL-1细胞在转染2天和3天后细胞增殖活性显著升高($P<0.05$, $P<0.01$), MALAT1组SU-DHL-4细胞在转染2天和3天后细胞增殖活性显著升高($P<0.05$, $P<0.01$)。

2.3 过表达和敲低MALAT1对细胞分裂的影响

BrdU流式细胞染色分析结果表明, 与Control组相比, 过表达MALAT1的SU-DHL-1细胞中BrdU阳性细胞比例显著升高($P<0.01$); 与Anti-NC组相比, 敲低MALAT1表达的BrdU阳性细胞比例显著下降($P<0.01$)(图3)。

2.4 敲低MALAT1对细胞凋亡的影响

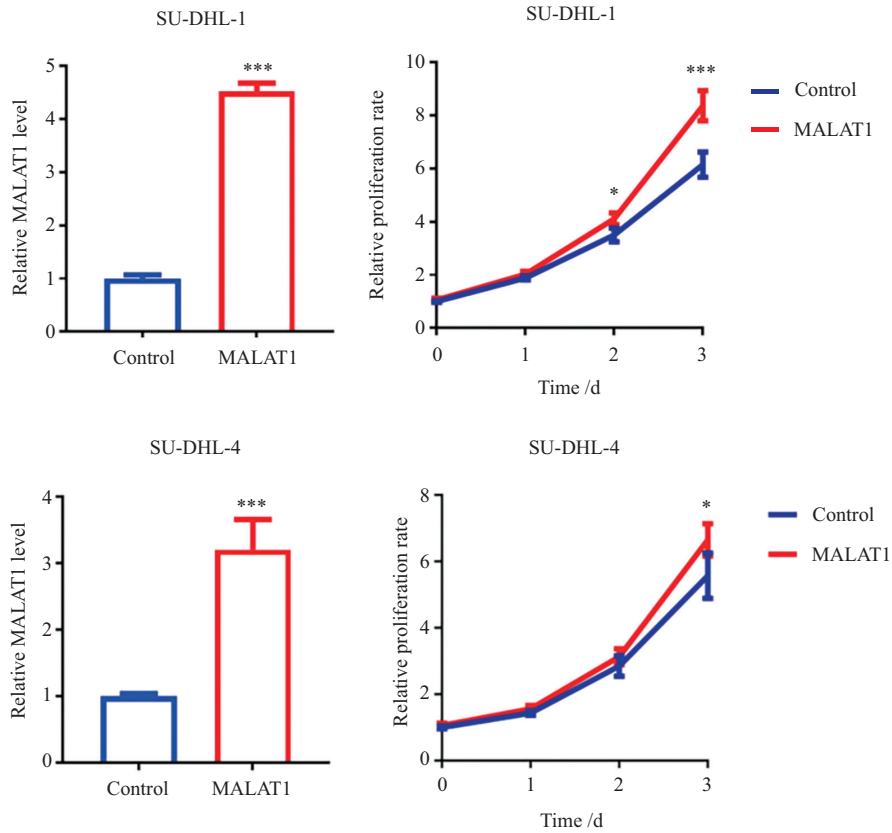
利用流式细胞仪分析PI和Annexin V染色阳性细胞, 结果(图4)表明, 与Anti-NC组相比, Anti-MALAT1组的SU-DHL-1细胞早期凋亡细胞比例升高, 但无显著性差异($P>0.05$), 晚期凋亡细胞比例显著升高($P<0.01$)。与Anti-NC组相比, Anti-MALAT1组SU-DHL-4细胞早期凋亡和晚期凋亡比例均呈现显著升高($P<0.01$, $P<0.001$)。

2.5 过表达和敲低MALAT1对 β -catenin信号通路的影响

蛋白质免疫印记实验结果表明, 过表达或敲低MALAT1不影响GSK3 β 蛋白的表达水平, 但过表达MALAT1增加了GSK3 β 第9位丝氨酸残基的磷酸化修饰水平, 并促进了 β -catenin的活化; 而敲低MALAT1的表达则降低了GSK3 β 第9位丝氨酸残基的磷酸化修饰水平, 且抑制了 β -catenin的活化(图5)。

3 讨论

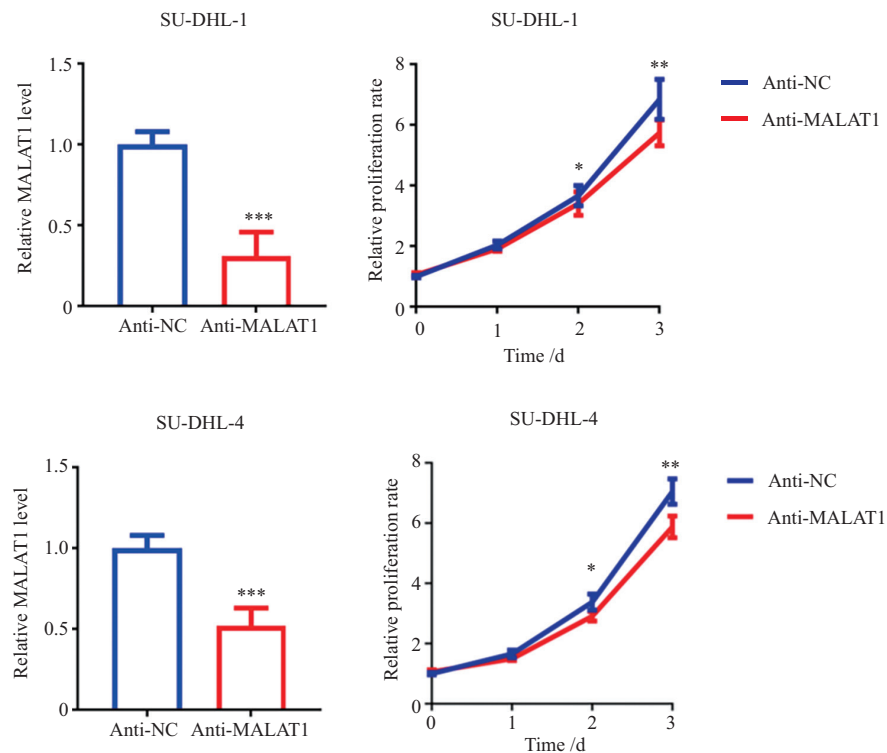
通过抑制细胞增殖、促进细胞凋亡遏制肿瘤的生长、延长患者生存期是淋巴瘤化疗和靶向治疗的主要思路。因此, 研究淋巴瘤增殖和凋亡的调



* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$.

图1 过表达MALAT1影响DLBCL细胞的增殖

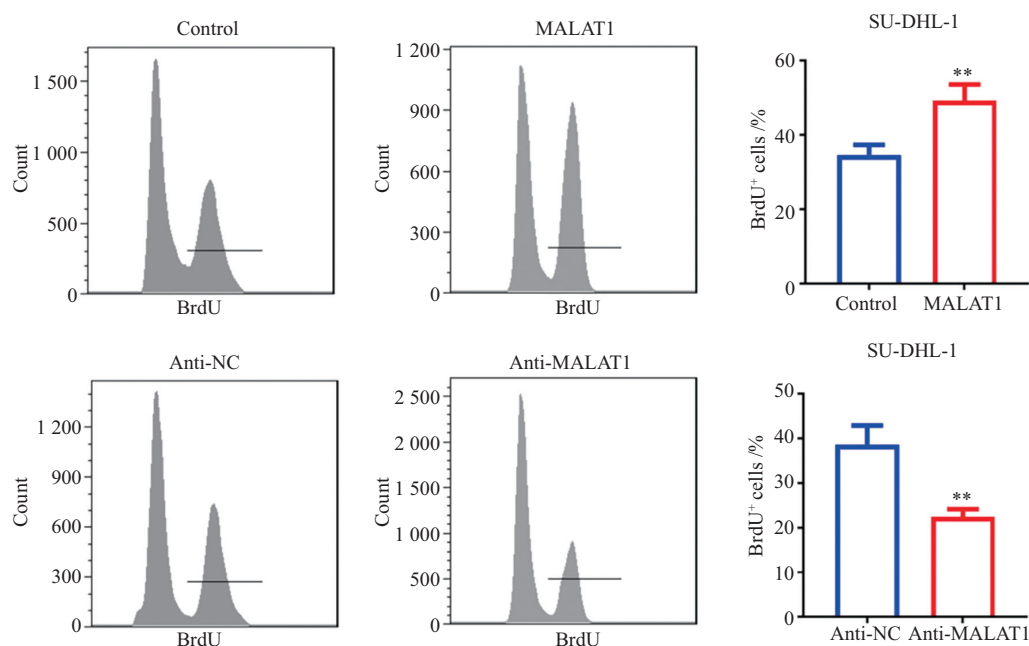
Fig.1 Overexpression of MALAT1 affects the proliferation of DLBCL cells



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

图2 敲低MALAT1影响DLBCL细胞的增殖

Fig.2 Knockdown MALAT1 affects the proliferation of DLBCL cells

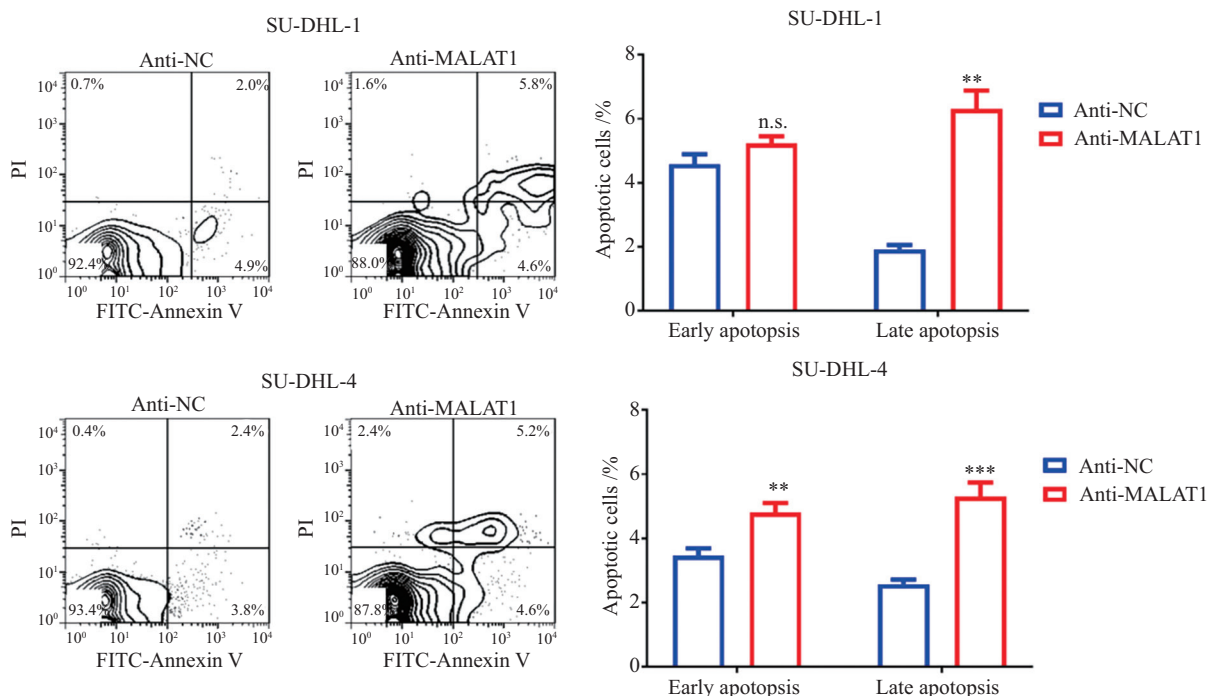


横线表示BrdU阳性细胞亚群。 **P<0.01。

The lines represent the subsets of BrdU positive cells. **P<0.01.

图3 流式细胞术检测过表达和敲低MALAT1对细胞分裂的影响

Fig.3 Flow cytometry analyzes the effect of overexpression and knockdown of MALAT1 on cell division



n.s.: P>0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

图4 流式细胞术检测敲低MALAT1对细胞凋亡的影响

Fig.4 Flow cytometry analyzes the effect of knockdown of MALAT1 on cell apoptosis

控机制, 有助于寻找有效的药物靶点和干预策略。MALAT1广泛表达在多种类型的器官和组织中, 提示其具有重要的生物学功能^[12]。近年来, 研究发现

MALAT1在肺癌、乳腺癌等多种肿瘤组织中的表达水平与肿瘤的发生和恶性程度存在一定的相关性, 并影响了肿瘤细胞的增殖、凋亡和转移^[13-14], WANG

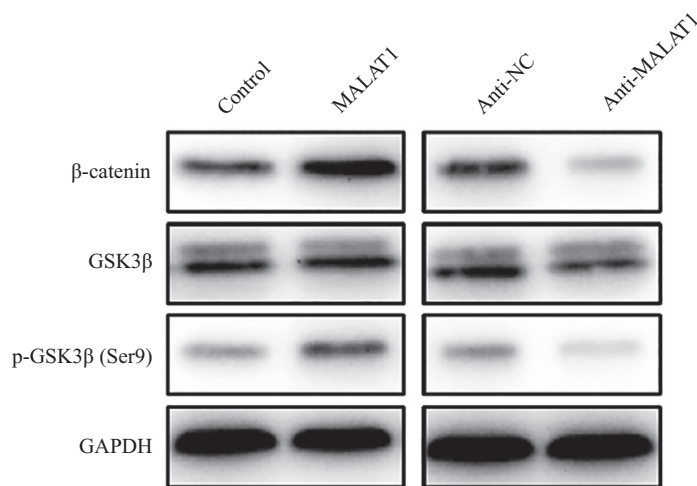


图5 蛋白质免疫印迹分析过表达和敲低MALAT1对 β -catenin信号通路的影响

Fig.5 Immunoblotting analyzes the effects of overexpression and knockdown of MALAT1 on β -catenin signaling pathway

等^[15]的一项临床荟萃研究分析(Meta-analysis)表明,高表达MALAT1的患者有更高的肿瘤淋巴结转移的风险。近期有研究发现, MALAT1在DLBCL组织中表达水平上调,可能与DLBCL疾病进展有关^[10,16]。本文通过在体外培养的DLBCL细胞中过表达或敲低MALAT1,发现MALAT1可以促进DLBCL细胞的增殖活性。此外, BrdU掺入实验也同样表明过表达MALAT1的DLBCL细胞DNA合成增加,而敲低MALAT1引起DNA合成减少,进一步表明MALAT1促进了DLBCL细胞的增殖。细胞增殖活性被抑制通常会激活细胞程序性死亡,我们利用Annexin V/PI双染色实验研究了敲低MALAT1对细胞凋亡的影响,发现敲低MALAT1导致细胞Annexin V和PI阳性细胞比例升高,表明敲低MALAT1可以促进DLBCL细胞的凋亡。

MALAT1可以通过靶向调控多种基因的表达和信号通路影响肿瘤的发生。在肿瘤细胞中, MALAT1定位在核仁,可与SR家族剪接因子如SRSF1、SC35等相互作用,调控靶基因的表达^[17]。此外, MALAT1还可以作为竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA),通过与CDC42竞争性结合miR-1,抑制CDC42的表达,促进肿瘤的迁移和侵袭^[18]。MALAT1对转录的调控亦会影响多种信号通路如NF- κ B、P53等,但其是否影响DLBCL细胞中 β -catenin信号通路仍缺乏研究^[19-20]。Wnt/ β -catenin信号通路的激活在个体发育和肿瘤发生中都发挥了重要的作用。胞外配体Wnt通过与膜受体Frizzled结合,激

活下游信号。下游蛋白GSK3 β 第9位丝氨酸残基磷酸化后活性被抑制,则无法进一步磷酸化修饰 β -catenin,从而促进了 β -catenin入核,启动下游基因的表达^[21]。本研究发现,在DLBCL细胞系中过表达MALAT1促进了GSK3 β 的磷酸化修饰及 β -catenin的活化,而敲低MALAT1则抑制了GSK3 β 的磷酸化和 β -catenin的活化,这提示MALAT1的表达水平可以影响 β -catenin信号通路的活化。考虑到已有研究表明Wnt/ β -catenin可以促进DLBCL细胞的增殖、迁移^[22-23],因此MALAT1对DLBCL细胞增殖和凋亡的影响可能是通过调控 β -catenin信号通路实现的。此外,已有较多研究发现, MALAT1可以通过靶向多种miRNAs调控PI3K/AKT信号通路,并影响炎症、肿瘤等疾病发展^[24-25]。活化的AKT可以直接作用于GSK3 β ,从而调控 β -catenin活化。因此,在DLBCL细胞中, MALAT1是否通过对PI3K/AKT信号通路的调控,影响GSK3 β 磷酸化及 β -catenin活化,还需要深入研究讨论。

参考文献 (References)

- [1] 祁昱, 徐晓莹, 张会来, 等. 弥漫性大B细胞淋巴瘤基因分型研究进展[J]. 中国肿瘤临床(QI Y, XU X Y, ZHANG H L, et al. Research progress on genotyping of diffuse large B-cell lymphoma [J]. Chin Clin Oncol), 2021, 48(5): 264-8.
- [2] 龚予希, 杨野梵, 冯奕菲, 等. 复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志(GONG Y X, YANG Y F, FENG Y F, et al. Clinicopathological features of recurrent diffuse large B cell lymphoma [J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi), 2020, 49(10): 1015-20.

- [3] 汪太松, 乔文礼, 邢岩, 等. 弥漫性大B细胞淋巴瘤预后因素研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志(WANG T S, QIAO W L, XING Y, et al. Advances in prognostic factors of diffuse large B cell lymphoma [J]. Guo Ji Fang She Yi Xue He Yi Xue Za Zhi), 2020, 44(3): 182-8.
- [4] 田艳, 朱军. p53 rs1625895基因多态性与弥漫大B细胞淋巴瘤预后相关性分析[J]. 北京大学学报(医学版)(TIAN Y, ZHU J. Relationship between p53 rs1625895 polymorphism and prognosis in diffuse large Bcell lymphoma [J]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban), 2019, 51(5): 791-6.
- [5] SCHMITZ R, WRIGHT G W, HUANG D W, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2018, 378(15): 1396-407.
- [6] 龚予希, 张响, 翟博雅, 等. 长链非编码RNA在弥漫大B细胞淋巴瘤中的研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤(GONG Y X, ZHANG X, ZHAI B Y, et al. Research progress of long non-coding RNA in diffuse large B-cell lymphoma [J]. J Leuk Lymphoma), 2020, 29(10): 633-6.
- [7] 杜学谦, 孙青凤, 田龙江. LncRNA HOTAIR、VEGF在肾上腺恶性肿瘤组织中的表达及其预后相关性[J]. 临床肾脏病杂志(DU X Q, SUN Q F, TIAN L J. Expressions of lncRNA HOTAIR and VEGF in adrenal malignant tumors and their prognostic significance [J]. J Clin Nephrol), 2021, 21(2): 130-5.
- [8] 朱敏, 郝雪艳, 杜伯雨. LncRNA H19在肿瘤发病中的作用机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志(ZHU M, XI X Y, DU B Y. Research progress of mechanism of LncRNA H19 in cancer disease development [J]. Zhongguo Mianyixue Zazhi), 2021, 37(7): 883-7.
- [9] JI P, DIEDERICH S, WANG W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer [J]. Oncogene, 2003, 22(39): 8031-41.
- [10] LI Z X, ZHU Q N, ZHANG H B, et al. MALAT1: a potential biomarker in cancer [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 6757-68.
- [11] KANG J, YAO P, TANG Q, et al. Systematic analysis of competing endogenous rna networks in diffuse large B-cell lymphoma and hodgkin's lymphoma [J]. Front Genet, 2020, 11: 586688.
- [12] LETI F, LEGENDRE C, STILL C D, et al. Altered expression of MALAT1 lncRNA in nonalcoholic steatohepatitis fibrosis regulates CXCL5 in hepatic stellate cells [J]. Transl Res, 2017, 190: 25-39, e21.
- [13] ARUN G, SPECTOR D L. MALAT1 long non-coding RNA and breast cancer [J]. RNA Biol, 2019, 16(6): 860-3.
- [14] 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): 1180-9.
- [15] WANG J, PAN Y, WU J, et al. The association between abnormal long noncoding RNA MALAT-1 expression and cancer lymph node metastasis: a meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 1823482.
- [16] 农卫霞, 王奎, 龙珍珠玛, 等. LncRNA MALAT-1对弥漫性大B细胞淋巴瘤增殖和耐药性的影响[J]. 中国免疫学杂志(NONG W X, WANG K, LONGZHEN Z M et al. Effect of long non-coding RNA MALAT-1 on proliferation and drug resistance of diffuse large B lymphoma [J]. Zhongguo Mianyixue Zazhi), 2020, 36(14): 1710-13.
- [17] BERNARD D, PRASANTH K V, TRIPATHI V, et al. A long nuclear-retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression [J]. EMBO J, 2010, 29(18): 3082-93.
- [18] CHOU J, WANG B, ZHENG T, et al. MALAT1 induced migration and invasion of human breast cancer cells by competitively binding miR-1 with cdc42 [J] Biochem Biophys Res Commun, 2016, 472(1): 262-9.
- [19] ZHU B, ZHANG L, LIANG C, et al. Stem cell-derived exosomes prevent aging-induced cardiac dysfunction through a novel exosome/lncRNA MALAT1/NF- κ B/TNF- α signaling pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9739258.
- [20] ZHANG T, WANG H, LI Q, et al. MALAT1 activates the P53 signaling pathway by regulating MDM2 to promote ischemic stroke [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(6): 2216-28.
- [21] 董建婷, 王琼英, 牟玉苹, 等. Wnt信号转导通路在心肌肥厚中的作用的研究进展[J]. 医学综述(DONG J T, WANG Q Y, MOU Y P, et al. Research progress in role of wnt signaling pathway in cardiac hypertrophy [J]. Yixue Zongshu), 2021(9):1717-21.
- [22] 叶春美, 孙爱宁. GSK-3 β 和 β -catenin在弥漫性大B细胞性淋巴瘤组织中的表达及意义[J]. 河北联合大学学报(医学版)(YE C M, SUN A N. Expression and significance of GSK-3 β and β -catenin in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Huabei Li Gong Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban), 2013, 15(2): 155-7.
- [23] 葛学玲. Metadherin和Wnt/ β -catenin信号通路在弥漫大B细胞淋巴瘤中的作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [24] JIN Y, FENG S J, QIU S, et al. LncRNA MALAT1 promotes proliferation and metastasis in epithelial ovarian cancer via the PI3K-AKT pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(14): 3176-84.
- [25] LI H, XIE S, LI H, et al. LncRNA MALAT1 mediates proliferation of LPS treated-articular chondrocytes by targeting the miR-146a-PI3K/Akt/mTOR axis [J]. Life Sci, 2020, 254: 116801.