

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180794

# 前列腺癌相关转录因子 1 在恶性肿瘤中的研究进展

周原世, 李响, 姜兴明\*, 崔云甫\*

哈尔滨医科大学附属第二医院肝胆胰外科, 哈尔滨 150086

**[摘要]** 越来越多的长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)被发现在肿瘤中发挥极其重要的作用。前列腺癌相关转录因子 1(prostate cancer associated transcript-1, PCAT-1)作为一种 lncRNA,在许多人类肿瘤组织中过表达,并与肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭转移及患者的预后密切相关,其机制却不十分清晰与完善。本文就 PCAT-1 作为新的分子标志物或潜在靶点,在肿瘤的诊断、治疗及患者预后评估等方面一一阐述。

**[关键词]** 长链非编码 RNA;前列腺癌相关转录因子 1;肿瘤;肿瘤标志物

**[中图分类号]** R 737.25 **[文献标志码]** A

## Research progress of prostate cancer associated transcript-1 in malignant tumors

ZHOU Yuan-shi, LI Xiang, JIANG Xing-ming\*, CUI Yun-fu\*

Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China

**[Abstract]** Long non-coding RNA (lncRNA) play important roles in cancer progression. Studies have shown that as a lncRNA, prostate cancer associated transcript-1 (PCAT-1) is aberrant overexpressed in varieties of cancers, which is closely correlated to the proliferation, apoptosis, invasion, metastasis of tumor cells and the prognosis of tumor patients, however, the mechanism is not well elucidated. In this review, PCAT-1 as a new molecular marker or potential target is described in terms of tumor diagnosis, treatment and prognosis.

**[Key Words]** long non-coding RNA; prostate cancer associated transcript-1; tumor; tumor biomarker

近年来,癌症的发病率逐年上升,全世界癌症患者人数已逾 3 750 万,5 年存活率仍然整体偏低,癌症依然是全世界亟待解决的重要公共卫生问题<sup>[1]</sup>。非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)在肿瘤领域被广泛研究,如:胃液中游离 microRNA(miRNA)对胃癌具有潜在诊断价值<sup>[2]</sup>;长链 ncRNA(long non-coding RNA, lncRNA)SOX2OT 能促进胆管癌的发生发展<sup>[3]</sup>;下调环状 ncRNA PVRL3 的表达能促进胃癌细胞的增殖和迁移<sup>[4]</sup>。其中,lncRNA 被大量研究,其长度超过 200 nt,本身不编码蛋白,但可通过多种途径影响基因的表达,如:通过 Sponge 机制结合 miRNA 对靶基因进行转录水平的调控<sup>[5]</sup>,从而影响肿瘤细胞的生物学行为。前列腺癌相关转录因子 1(prostate cancer

associated transcript-1, PCAT-1)作为一种热门的 lncRNA,在多种恶性肿瘤中过表达,与肿瘤的发生发展密切相关,在癌症的诊断、治疗和患者预后评估等方面有着潜在的应用前景。本文主要就 PCAT-1 在肿瘤发生发展中的作用、机制及研究前景作一综述。

### 1 PCAT-1 概述

PCAT-1 位于染色体 8q24,与前列腺癌高风险密切相关<sup>[6]</sup>,长度 725 kb,于 c-Myc 致癌基因上游且和前列腺癌风险相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)位点相邻,隶属于 mariner 转座子家族,带有 Alu 序列及长末端重复启动子区域,由 Prensner 等<sup>[7]</sup>于 2011 年有关前

**[收稿日期]** 2018-07-21

**[接受日期]** 2018-09-26

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81602088),中国博士后科学基金(2017M621305),黑龙江省博士后科学基金(LBH-Z16096),黑龙江省卫生计生委科研课题(2016-049)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81602088), Postdoctoral Science Foundation of China (2017M621305), Postdoctoral Science Foundation of Heilongjiang Province (LBH-Z16096) and Research Project of Heilongjiang Provincial Health and Family Planning Commission (2016-049)。

**[作者简介]** 周原世,硕士生。E-mail: zhouyuanshi@hotmail.com

\* 通信作者(Corresponding authors)。Tel: 0451-86605356, E-mail: xnjiang@hrbmu.edu.cn; Tel: 0451-86605043, E-mail: yfcui777@hotmail.com

列腺癌的研究中首次发现并命名。其主要通过招募多梳蛋白抑制复合体 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2)或竞争性地结合 miRNA 的方式调控靶基因的表达。最近, Liang 等<sup>[8]</sup>对来自 9 个研究的 1 005 例患者进行 Meta 分析发现, PCAT-1 在多种肿瘤中过表达且和肿瘤浸润深度、淋巴结转移、远端转移及 TNM 分期明显相关, 而和患者性别、肿瘤大小及分化程度无关。此外, PCAT-1 的过表达会导致患者存活时间更短、无病生存率更低, 并且可作为预测患者预后的独立因素。

## 2 PCAT-1 与泌尿系统肿瘤

2.1 PCAT-1 与前列腺癌 Prensner 等<sup>[7]</sup>通过对前列腺癌组织和细胞的高通量测序发现了 121 个前列腺癌相关转录因子, 其中 PCAT-1 带有 Alu 序列及长末端重复启动子区域, 作为前列腺癌特异调节因子调控肿瘤细胞的增殖; 同时, PCAT-1 能与 PRC2 靶向结合, 且根据 PCAT-1 和 PRC2 结合后所抑制的靶基因可将前列腺癌分为不同的分子亚型。Prensner 等<sup>[9]</sup>继续研究发现, PCAT-1 能抑制肿瘤细胞中乳腺癌易感基因 2 (breast cancer susceptibility gene 2, BRCA2) 3'-UTR 的活性, 以转录后调节的方式下调 BRCA2 蛋白的表达从而使同源重组产生功能性缺陷; 利用 PARP1 抑制剂奥拉帕尼等处理 PCAT-1 过表达的 Du145 和 LNCaP 细胞, 肿瘤细胞的双链 DNA 断裂 (double-stranded DNA break, DSB) 修复能力受损且对 PARP1 抑制剂的敏感性和 BRCA2 的下调程度正相关。上述研究表明, PCAT-1 虽抑制了 BRCA2 基因的表达, 但却能以转录后调节的方式下调 BRCA2 蛋白的表达从而使同源重组产生缺陷, 增加肿瘤细胞对 PARP1 抑制剂的敏感性, 为 PARP1 治疗前列腺癌进一步提供了理论基础。Prensner 所在团队首次将 lncRNA 和 c-Myc 在前列腺癌中的表达联系起来, 发现 PCAT-1 可增强 c-Myc 3'-UTR 区域的活性, 增加 c-Myc 的表达, 促进肿瘤细胞的增殖<sup>[10]</sup>。Guo 等<sup>[11]</sup>对前列腺癌进行全基因组关联分析发现, PCAT-1 和前列腺癌风险相关度最高, 且 PCAT-1 变异体 rs7463708 和 ONECUT2 的结合增加, ONECUT2 作为末端增强子能对 PCAT-1 的启动子进行增强, 导致 PCAT-1 表达上调; 另外, PCAT-1 和雄激素受体、组蛋白去甲基化酶 1 相互作用, 这对于甘氨酸甲基转移酶 (glycine-N-

methyltransferase, GNMT) 和 24-脱氢胆固醇还原酶 (3 $\beta$ -hydroxysteroid- $\Delta$ 24 reductase, DHCR24) 基因增强子的招募是必需的。Xu 等<sup>[12]</sup>发现 PCAT-1 和 miR-145-5p 能相互结合, 且 miR-145-5p 和 PCAT-1 的表达负相关。FSCN1 基因和癌症的侵袭和转移密切相关, 在前列腺癌中过表达, 与 miR-145-5p 的表达负相关, 即 PCAT-1 竞争性地结合 miR-145-5p 上调 FSCN1 的表达, 促进前列腺癌的进展。Yuan 等<sup>[13]</sup>利用 PCAT-1 过表达载体转染 DU145 细胞发现, PCAT-1 过表达且能明显地促进前列腺癌细胞的增殖; 流式细胞术测定出 PCAT-1 过表达载体转染的 DU145 细胞凋亡减少; 选择 4 个 tagSNPs (rs16901904, rs710886, rs1902432, rs4871771), 经过逻辑回归和基因模型分析发现只有 rs1902423 有明显的前列腺癌风险相关性。以上研究表明, 基因筛查前列腺癌具有潜在的应用前景。

2.2 PCAT-1 与膀胱癌 Liu 等<sup>[14]</sup>利用 qRT-PCR 测定了 36 例膀胱癌患者肿瘤组织和癌旁正常组织中 PCAT-1 的表达, 结果表明, 与正常组织相比, 肿瘤组织中 PCAT-1 明显过表达; 利用 PCAT-1 shRNA 转染 5637 细胞和 T24 细胞以抑制 PCAT-1 的表达, 结果证实肿瘤细胞的增殖受到了抑制, ELISA 法及流式细胞术测定出转染 48 h 后的 5637 细胞和 T24 细胞中 caspase-3 活性下降, 细胞凋亡率升高, 即沉默 PCAT-1 诱导了细胞凋亡的发生。Lin 等<sup>[15]</sup>利用生物信息技术预测了 4 个 PCAT-1 tagSNPs (rs4871771T > A, rs1902432A > G, rs16901904T > C, rs710886A > G), 经过附加模型等基因模型分析发现, 只有 rs710886 和膀胱癌风险相关, 经 TaqMan 等位基因测定及统计学分析验证, 结果表明 rs710886 确实和膀胱癌风险相关且 rs710886A 比 rs710886G 等位基因有更高的膀胱癌风险相关性。Liu 等<sup>[15]</sup>进一步行 Meta 分析发现, rs710886G 等位基因具有潜在的保护作用, 分层分析结果证明 rs710886 和膀胱癌的相关性与年龄、吸烟有关, 采用 qRT-PCR 测定了 22 组 rs710886 基因型个体癌旁正常组织中的 PCAT-1, 结果表明 rs710886G 能抑制 PCAT-1 的表达。上述实验表明, rs710886 是 PCAT-1 的一个数量性状基因座 (expression quantitative trait locus, eQTL), 与中国人的膀胱癌易感性明显相关, 且 GG 基因型个体比 AA 基因型、AG 基因型个体的膀胱癌易感性都低, PCAT-1 rs710886 可作为生物学标志来预测膀

膀胱癌发生的风险。

### 3 PCAT-1 与消化系统肿瘤

3.1 PCAT-1 与肝细胞肝癌 Yan 等<sup>[16]</sup>测定了 117 例肝细胞肝癌(简称肝癌)组织和癌旁正常组织中 PCAT-1 的表达并进行分析发现,肿瘤组织中 PCAT-1 过表达且与 TNM 分期及转移高度相关;Kaplan-Meier 分析和 Cox 分析发现,PCAT-1 的过表达会导致肝癌患者生存时间明显缩短且可作为独立因素预测肝癌的预后。Wen 等<sup>[17]</sup>研究发现,PCAT-1 在肝癌组织、HepG2 细胞和 Bel-7402 细胞中明显过表达;采用 shRNA 干扰肿瘤细胞中 PCAT-1 的表达会使其增殖和迁移能力都受到抑制,但细胞凋亡发生增加,反之,构建质粒表达载体使肿瘤细胞过表达 PCAT-1,则会得到与上述实验相反的结果。Zhang 等<sup>[18]</sup>的研究表明,PCAT-1 在肝癌组织、HepG2 细胞和 HCCLM3 细胞中过表达,且促进肝肿瘤细胞的侵袭和迁移,下调 PCAT-1 的表达可抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力;生物信息学分析表明,PCAT-1 能直接和 miR-129-5p 结合;荧光素酶报告实验和 Western 印迹结果进一步证实 PCAT-1 通过竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)模式与高迁移率族蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1)mRNA 竞争性结合 miR-129-5p。Ren 等<sup>[19]</sup>通过双荧光素酶报告实验发现,miR-215 和 PCAT-1 间存在相互作用,利用 miR-215 沉默 PCAT-1 能明显抑制肝癌细胞的增殖、侵袭转移及肿瘤在体内的生长,过表达肿瘤细胞中的 TP53 能够上调 miR-215 的表达并下调 PCAT-1 的表达;基因分析结果显示 CRKL(Crk-like protein)基因是 miR-215/PCAT-1 轴的下游靶点,沉默 CRKL 能明显抑制肿瘤细胞的增殖,说明 PCAT-1 可通过 TP53/miR-215/PCAT-1/CRKL 信号通路在肝癌的发生发展中起作用。有研究<sup>[20]</sup>指出肝癌组织精氨酸酶 2 和诱导型一氧化氮合酶的表达参与了肿瘤微血管的形成,而 PCAT-1 与肝肿瘤微血管的形成是否相关还未可知,有待进一步研究。

3.2 PCAT-1 与胆管癌 Zhang 等<sup>[21]</sup>利用 qRT-PCR 测定肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC)和癌旁正常组织中的 PCAT-1,结果显示 ECC 中 PCAT-1 的表达水平是癌旁正常组织中的 5 倍多;同时还测定出 QBC939

细胞、KMBC 细胞中 PCAT-1 较 HIBEC 细胞明显过表达;用 PCAT-1 siRNA 转染 QBC939 细胞来抑制 PCAT-1 的表达,肿瘤细胞的生长受到抑制;克隆形成实验结果也表明细胞克隆随 PCAT-1 的下调而减少;Western 印迹及 AO/EB 染色结果证实 caspase-3 的裂解随 PCAT-1 的下调增多,表明凋亡发生增加;细胞划痕实验和 transwell 实验结果证明用 PCAT-1 siRNA 转染的 QBC939 细胞的迁移和侵袭能力受到了抑制;生物信息学分析及荧光素酶报告实验结果证实,与 PCAT-1/Mut/miR-122 及其阴性对照组相比,PCAT-1/WT/miR-122 共转染的 QBC939 细胞中荧光素酶的活性受到了明显抑制,说明 PCAT-1 是 miR-122 的 ceRNA。Zhang 等<sup>[21]</sup>进一步实验发现,Wnt1 是 miR-122 在 ECC 细胞中的靶点,下调 PCAT-1 能抑制 Wnt1 3'-UTR 的表达使 Wnt1 表达下调;沉默 PCAT-1 可使 QBC939 细胞中的  $\beta$  连环蛋白明显减少,糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 $\beta$ )显著增加;利用 miR-122 抑制剂和 PCAT-1 siRNA 转染的肿瘤细胞中  $\beta$ -catenin 的表达水平提高,说明 PCAT-1 可通过 miR-122 调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路。上述实验表明:PCAT-1 可通过 Wnt1/miR-122/PCAT-1/ $\beta$ -catenin 信号通路促进 ECC 的增殖、迁移和侵袭并抑制其凋亡,有望成为 ECC 诊断和治疗的新靶点。

3.3 PCAT-1 与胃癌 Cui 等<sup>[22]</sup>研究发现,PCAT-1 在胃癌细胞中过表达且和肿瘤的侵袭程度、TNM 分期及淋巴转移高度相关,沉默 PCAT-1 能抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭;Kaplan-Meier 分析表明 PCAT-1 过表达能降低患者总体生存率;Cox 分析显示 PCAT-1 是患者预后的独立预测因素。Bi 等<sup>[23]</sup>通过 qRT-PCR 测定发现,PCAT-1 在胃肿瘤组织和 AGS、MGC-803、BGC939、GES-1、MKN-45 细胞中上调表达;PCAT-1 和肿瘤的淋巴结转移、M 分期、T 分期及临床分期明显相关;在对 110 例胃癌患者的预后分析中,PCAT-1 过表达的患者预后明显较差;利用 shRNA 抑制 AGS 和 MGC-803 细胞中 PCAT-1 的表达,肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力受到抑制,但诱导了细胞周期停滞及细胞凋亡的发生。Bi 等<sup>[23]</sup>进一步研究表明,下调 PCAT-1 能增加细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A)的表达,从而使 G1 期的 CDK2-CCNE 活

性受到抑制,以此来调节胃癌的发生发展,抑制 PCAT-1 的异常表达对胃癌的治疗及预后都具有重要的意义。Hu 等<sup>[24]</sup>经临床研究发现,Ⅲ型食管胃结合部腺癌较Ⅱ型肿瘤大、分化程度低、淋巴结浸润多、患者预后差,对Ⅲ型食管胃结合部腺癌患者适合行全胃切除术,但是关于 PCAT-1 与胃癌分型及术式选择的问题至今仍未有研究,需要进一步探索。

3.4 PCAT-1 与食管癌 Zhen 等<sup>[25]</sup>发现 PCAT-1 在食管癌组织和 KYSE450、KYSE30、Eca109 细胞中都明显过表达;MTT 和克隆形成实验结果表明 PCAT-1 的过表达能促进肿瘤细胞的增殖,沉默 PCAT-1 则能削弱肿瘤细胞的生长和增殖能力,且增加肿瘤细胞对顺铂的敏感性;同时,体内实验结果也证实下调 PCAT-1 能抑制肿瘤细胞在裸鼠体内的生长。Shi 等<sup>[26]</sup>利用 qRT-PCR 测定 130 例食管鳞状上皮癌患者肿瘤组织和癌旁正常组织中 PCAT-1 的表达,结果显示食管鳞状上皮肿瘤组织中 PCAT-1 明显过表达;临床数据分析显示 PCAT-1 与肿瘤侵袭、淋巴结转移、T 分期有明显的相关性,而与年龄、性别及 M 分期等临床资料无明显相关;Kaplan-Meier 分析发现 PCAT-1 过表达的食管癌患者预后更差、5 年生存率更低;多变量分析结果表明 PCAT-1 能独立预测患者预后。上述实验结果表明:PCAT-1 能促进食管癌的发生发展,沉默 PCAT-1 不失为治疗食管癌的一种有效手段。

3.5 PCAT-1 与结直肠癌 Ge 等<sup>[27]</sup>利用 qRT-PCR 测定 108 例结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 患者肿瘤组织和 81 例 CRC 患者癌旁正常组织中 PCAT-1 的表达并进行分析,结果表明 PCAT-1 在结直肠肿瘤中明显过表达,但这并不是基因拷贝数变异导致的;PCAT-1 的过表达和 CRC 的 M 分期明显相关,和性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、T 分期、N 分期及分化程度无明显相关;Cox 分析结果显示 PCAT-1 可作为独立因素预测 CRC 患者预后。Qiao 等<sup>[28]</sup>研究发现,PCAT-1 在 CRC 组织和细胞中过表达,下调 PCAT-1 能抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭,导致 CRC 细胞周期停滞、增殖能力下降,诱导 CRC 细胞凋亡,还能抑制 CRC 细胞在 BALB/c 裸鼠体内的生长;Western 印迹和明胶酶谱实验结果表明,沉默 PCAT-1 导致基质金属蛋白酶 (matrix metalloprotein, MMP)2 和 MMP9 表达下降、活性降低,与上皮间质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 过程相关的 E-

cadherin 表达被上调,Snail 表达被下调,EMT 过程受到抑制。Qiao 等<sup>[28]</sup>利用 5-氟尿嘧啶处理 PCAT-1 沉默的 CRC 细胞发现肿瘤细胞的凋亡率明显升高,即抑制 PCAT-1 能增加结直肠肿瘤细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性。进一步研究<sup>[28-29]</sup>表明,抑制 PCAT-1 导致 c-Myc 的表达明显抑制,利用 c-Myc 表达载体转染 PCAT-1 沉默的 CRC 细胞并进行 transwell 实验,结果显示 c-Myc 的表达上调,细胞周期蛋白 B、D1 和 E 的表达增加,且由于 PCAT-1 下调导致的 CRC 肿瘤细胞侵袭能力下降及细胞周期的停滞得到了恢复,由此推断出 PCAT-1 可能以 c-Myc 依赖的方式促进 CRC 细胞的侵袭及细胞周期的推进,靶向抑制 PCAT-1 对结直肠肿瘤的治疗具有十分重要的意义。

#### 4 PCAT-1 与多发性骨髓瘤

Shen 等<sup>[30]</sup>测定了 60 例新诊断且未经治疗的多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者及 48 名健康人血清中 PCAT-1 的浓度,并评估 PCAT-1 和 LDH、 $\beta_2$ M、 $\lambda$  轻链和  $\kappa$  轻链浓度之间的关系,结果证明 MM 患者血清中 PCAT-1 的含量更高,且这种增高和  $\beta_2$ M 的浓度及 MM 的免疫学分型有明显的相关性,但和 LDH 水平、 $\lambda$  轻链和  $\kappa$  轻链的浓度无关;将这 5 个标志物单独进行 MM 诊断,结果发现 PCAT-1 的 ROC 曲线下面积最高,将 PCAT-1 和 4 个标志物两两组合进行 MM 诊断,结果证实 PCAT-1 和  $\beta_2$ M 组合诊断 MM 的敏感度最高,PCAT-1 和  $\lambda$  轻链、 $\kappa$  轻链及  $\beta_2$ M 组合具有相同的特异度,高于和 LDH 的组合,表明 PCAT-1 和  $\beta_2$ M 组合更适合用来辅助诊断 MM。Pan 等<sup>[31]</sup>的研究除了发现 MM 患者血清中 PCAT-1 含量增高外,还发现 MM 患者 PCAT-1 的表达与患者年龄及血钙含量相关,高龄患者及血清中钙含量较高者易出现血清高 PCAT-1;Cox 分析结果表明,年龄、PCAT-1 都是影响 MM 患者预后的独立因素。综合以上研究而言,PCAT-1 在 MM 的诊断及预后方面能发挥重要的作用。

#### 5 PCAT-1 与骨肉瘤

Huang 等<sup>[32]</sup>研究发现,PCAT-1 在骨肉瘤 (osteosarcoma, OS) 组织和细胞中过表达;Kaplan-Meier 及临床数据分析指出,PCAT-1 过表达的 OS 患者有更少的生存时间且 PCAT-1 和肿瘤大小、

TNM分期、Enneking分期及转移明显相关;抑制U2OS和143B细胞中PCAT-1的表达,导致G<sub>1</sub>/G<sub>0</sub>期的细胞增多而G<sub>2</sub>/S期的细胞减少,肿瘤细胞的增殖受到抑制;transwell实验证实PCAT-1能促进肿瘤细胞的迁移和侵袭;BALB/c裸鼠体内成瘤实验结果显示,沉默PCAT-1肿瘤的生长会受到明显抑制。Huang等<sup>[32]</sup>进一步研究发现,PCAT-1存在于OS细胞的胞质和细胞核中,细胞核中含量更高,且PCAT-1能和OS细胞中的zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)结合,下调PCAT-1能降低EZH2上p21启动子区域的表达,而p21被证实确实参与了PCAT-1促进的OS细胞增殖、迁移和侵袭过程,即PCAT-1能通过PCAT-1/EZH2/p21信号通路调控OS的发生发展。Zhang等<sup>[33]</sup>研究也表明,PCAT-1在OS组织及细胞中过表达且能抑制肿瘤细胞凋亡发生,与肿瘤的临床分期、转移及较短的存活时间密切相关;细胞实验结果显示MG-63细胞中PCAT-1的过表达可减少G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期的细胞数量,增加S期的细胞数量,促进细胞周期的推进,增强细胞的增殖、迁移、侵袭能力,加快EMT进程,抑制细胞凋亡的发生。

## 6 PCAT-1与其他肿瘤

Zhao等<sup>[34]</sup>在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的研究中发现PCAT-1在NSCLC组织及细胞中过表达,利用shRNA-PCAT-1转染A549细胞,肿瘤细胞的增殖受到抑制,而利用PCAT-1表达质粒转染A549细胞则能增强其增殖能力;transwell实验结果表明,抑制PCAT-1的表达能促进NSCLC细胞的迁移和侵袭。Ma等<sup>[35]</sup>发现PCAT-1在宫颈癌中同样过表达,利用PCAT-1 siRNA转染HeLa细胞和C-33A细胞,肿瘤细胞的增殖受到抑制;细胞划痕实验和transwell实验证明,PCAT-1能促进宫颈肿瘤细胞的迁移和侵袭;临床数据分析证明PCAT-1和FIGO分期、肿瘤大小及转移有关;生存分析结果证实PCAT-1过表达组患者较低表达的患者生存时间减少。Sarrafzadeh等<sup>[36]</sup>却发现在47例新诊断的乳腺癌患者肿瘤组织和癌旁正常组织中只有25.5%的肿瘤组织中PCAT-1过表达,且PCAT-1的表达和患者的临床资料间没有明显的相关性。有研究<sup>[37]</sup>指出,miRNA-106b失活可通过上调MMP2表达参与乳腺癌骨转移,但PCAT-1能否促进MMP2的表达来

促进乳腺癌的侵袭转移犹未可知。

## 7 结语及展望

虽然近年来关于PCAT-1的研究较多,但对于其生物学功能及机制研究时间尚短,尚需进一步研究。目前认为PCAT-1主要通过招募PRC2或者ceRNA模式调控靶基因的表达来促进肿瘤的发生发展,但是否有其他方式参与下游基因的表达调控仍有待进一步研究。就目前研究而言,只有关于PCAT-1与肿瘤关系的研究,并无PCAT-1与其他疾病的研究,且仅在肿瘤已形成的基础上研究,而肿瘤形成过程中的变化犹未可知。相信随着研究的深入,上述谜团都将一一解开,PCAT-1将在肿瘤的基因筛查、早期诊断、治疗及预后评估等方面发挥更重要的作用,更好地服务于临床。

## 参考文献

- [1] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [2] 陈妍洁, 吴昊, 董玲, 等. 6种胃液游离microRNAs对胃癌的诊断价值[J]. *中国临床医学*, 2018, 25(1): 13-17.
- [3] 李正龙, 林轩, 周原世, 等. 胆管癌中长链非编码RNA SOX2OT表达水平与调控作用及临床相关性分析[J]. *临床与实验病理杂志*, 2018, 34(7): 724-728.
- [4] SUN H D, XU Z P, SUN Z Q, et al. Down-regulation of circPVR13 promotes the proliferation and migration of gastric cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10111.
- [5] KAPRANOV P, CHENG J, DIKE S, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription [J]. *Science*, 2007, 316(5830): 1484-1488.
- [6] YEAGER M, ORR N, HAYES R B, et al. Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24 [J]. *Nat Genet*, 2007, 39(5): 645-649.
- [7] PRENSNER J R, IYER M K, BALBIN O A, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression [J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(8): 742-749.
- [8] LIANG C J, QI Z J, HUA G, et al. Long non-coding RNA PCAT-1 in human cancers: a meta-analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480: 47-55.
- [9] PRENSNER J R, CHEN W, IYER M K, et al. PCAT-1, a long noncoding RNA, regulates BRCA2 and controls homologous recombination in cancer [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(6): 1651-1660.
- [10] PRENSNER J R, CHEN W, Han S, et al. The long non-

- coding RNA PCAT-1 promotes prostate cancer cell proliferation through c-Myc[J]. *Neoplasia*, 2014, 16(11): 900-908.
- [11] GUO H, AHMED M, ZHANG F, et al. Modulation of long noncoding RNAs by risk SNPs underlying genetic predispositions to prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(10): 1142-1150.
- [12] XU W, CHANG J, DU X, et al. Long non-coding RNA PCAT-1 contributes to tumorigenesis by regulating FSCN1 via miR-145-5p in prostate cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1112-1118.
- [13] YUAN Q, CHU H, GE Y, et al. LncRNA PCAT1 and its genetic variant rs1902432 are associated with prostate cancer risk[J]. *J Cancer*, 2018, 9(8): 1414-1420.
- [14] LIU L, LIU Y, ZHUANG C, et al. Inducing cell growth arrest and apoptosis by silencing long non-coding RNA PCAT-1 in human bladder cancer[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(10): 7685-7689.
- [15] LIN Y, GE Y, WANG Y, et al. The association of rs710886 in lncRNA PCAT1 with bladder cancer risk in a Chinese population[J]. *Gene*, 2017, 627: 226-232.
- [16] YAN T H, YANG H, JIANG J H, et al. Prognostic significance of long non-coding RNA PCAT-1 expression in human hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4): 4126-4131.
- [17] WEN J, XU J, SUN Q, et al. Upregulation of long non coding RNA PCAT-1 contributes to cell proliferation, migration and apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5): 4481-4486.
- [18] ZHANG D, CAO J, ZHONG Q, et al. Long noncoding RNA PCAT-1 promotes invasion and metastasis via the miR-129-5p-HMGB1 signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1187-1193.
- [19] REN Y, SHANG J, LI J, et al. The long noncoding RNA PCAT-1 links the microRNA miR-215 to oncogene CRKL-mediated signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(43): 17939-17949.
- [20] 肖峰,顾春燕,邵建国,等. 肝细胞肝癌组织精氨酸酶2和诱导型一氧化氮合酶的表达及与肿瘤血管形成的相关性[J]. *中国临床医学*, 2017, 24(6): 912-915.
- [21] ZHANG F, WAN M, XU Y, et al. Long noncoding RNA PCAT1 regulates extrahepatic cholangiocarcinoma progression via the Wnt/ $\beta$ -catenin-signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 55-62.
- [22] CUI W C, WU Y F, QU H M. Up-regulation of long non-coding RNA PCAT-1 correlates with tumor progression and poor prognosis in gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(13): 3021-3027.
- [23] BI M, YU H, HUANG B, et al. Long non-coding RNA PCAT-1 over-expression promotes proliferation and metastasis in gastric cancer cells through regulating CDKN1A [J]. *Gene*, 2017, 626: 337-343.
- [24] 胡春华,李冬冬,徐义军,等. II/III型食管胃结合部腺癌临床预后相关因素分析[J]. *中国临床医学*, 2017, 24(3): 369-376.
- [25] ZHEN Q, GAO L N, WANG R F, et al. LncRNA PCAT-1 promotes tumour growth and chemoresistance of oesophageal cancer to cisplatin[J]. *Cell Biochem Funct*, 2018, 36(1): 27-33.
- [26] SHI W H, WU Q Q, LI S Q, et al. Upregulation of the long noncoding RNA PCAT-1 correlates with advanced clinical stage and poor prognosis in esophageal squamous carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4): 2501-2507.
- [27] GE X, CHEN Y, LIAO X, et al. Overexpression of long noncoding RNA PCAT-1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(2): 588.
- [28] QIAO L, LIU X, TANG Y, et al. Knockdown of long non-coding RNA prostate cancer-associated ncRNA transcript1 inhibits multidrug resistance and c-Myc-dependent aggressiveness in colorectal cancer Caco-2 and HT-29 cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 441(1-2): 99-108.
- [29] QIAO L, LIU X, TANG Y, et al. Down regulation of the long non-coding RNA PCAT-1 induced growth arrest and apoptosis of colorectal cancer cells[J]. *Life Sci*, 2017, 188: 37-44.
- [30] SHEN X, ZHANG Y, WU X, et al. Upregulated lncRNA-PCAT1 is closely related to clinical diagnosis of multiple myeloma as a predictive biomarker in serum [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 18(3): 257-263.
- [31] 盘国雄,谭才燕,何嘉颖,等. 多发性骨髓瘤患者血清中 LncRNA PCAT-1 的表达水平与临床预后研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(1): 72-76.
- [32] HUANG J, DENG G, LIU T, et al. Long noncoding RNA PCAT-1 acts as an oncogene in osteosarcoma by reducing p21 levels[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(4): 2622-2629.
- [33] ZHANG X, ZHANG Y, MAO Y, et al. The lncRNA PCAT1 is correlated with poor prognosis and promotes cell proliferation, invasion, migration and EMT in osteosarcoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 629-638.
- [34] ZHAO B, HOU X, ZHAN H. Long non-coding RNA PCAT-1 over-expression promotes proliferation and metastasis in non-small cell lung cancer cells[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 18482-18487.
- [35] MA T T, ZHOU L Q, XIA J H, et al. LncRNA PCAT-1 regulates the proliferation, metastasis and invasion of cervical cancer cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(7): 1907-1913.
- [36] SARRAFZADEH S, GERANPAYEH L, GHAFOURI S. Expression analysis of long non-coding PCAT-1 in breast cancer[J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2017, 11(3): 185-191.
- [37] 倪小健,张宏伟,朱玮. miRNA-106b 失活可通过上调 MMP2 表达参与乳腺癌骨转移[J]. *中国临床医学*, 2017, 24(5): 673-680.