

• 综 述 •

非编码 RNA 在前列腺癌上皮间质转化中的研究进展^{*}

尹 冶,丁明霞,陈振杰 综述,王玉明[△]审校

昆明医科大学第二附属医院:1. 检验科;2. 泌尿外科,云南昆明 650000

摘 要:前列腺癌是最常见的男性恶性肿瘤之一,早期不易诊断,常伴有远端转移,预后极差。上皮间质转化是肿瘤细胞发生侵袭、转移的重要因素,非编码 RNA 能以多种方式参与调控前列腺癌的上皮间质转化,从而影响前列腺癌的发生、发展和恶性转移。该文主要对 3 类非编码 RNA 调控前列腺癌上皮间质转化的机制作一综述,旨在对其进行深刻阐述与总结,并为寻找高效的前列腺癌治疗靶标提供一定参考。

关键词:前列腺癌; 上皮间质转化; 微小 RNA; 长链非编码 RNA; 环状 RNA

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.01.027 **中图法分类号:**R737.2

文章编号:1673-4130(2021)01-0116-06 **文献标志码:**A

Related research of non-coding RNA in prostate cancer epithelial-mesenchymal transition^{*}

YIN Ye, DING Mingxia, CHEN Zhenjie, WANG Yuming[△]

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Urology Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China

Abstract: Prostate cancer is one of the most common male malignant tumors. It is characterized by difficult early diagnosis, distant metastasis, and poor prognosis. Epithelial-mesenchymal transformation is important for the invasion and metastasis of tumor cells. Non-coding RNA can regulate the process of prostate cancer in many ways, thus affecting its occurrence, development and malignant metastasis. This article mainly reviews the mechanisms of three types of non-coding RNA in regulating the process of prostate cancer, in order to elaborate and summarize them, and to provide some reference for finding efficient therapeutic targets for metastatic prostate cancer.

Key words: prostate cancer; epithelial-mesenchymal transition; microRNA; long non coding RNA; circular RNA

前列腺癌是严重威胁全球中老年男性健康的恶性肿瘤之一,到 2020 年美国前列腺癌确诊人数预计达 19 万余人,3.3 万余人死于该病^[1]。近十年来,前列腺癌已成为我国增速最快的男性恶性肿瘤,且晚期患者比例较西方国家更高,80% 的患者虽得益于初期的雄激素剥夺疗法,但最终均会抵抗雄激素剥夺疗法,发展为去势抵抗性前列腺癌^[2]。去势抵抗性前列腺癌极具转移性和侵袭性的特点使得器官转移成为多数患者死亡的主要原因,恶性肿瘤转移的机制极为复杂,其中,上皮间质转化(EMT)被认为是这一行为特征的关键因素。

EMT 是指上皮细胞失去上皮表型,并获得间质表型后转化为间质细胞的过程。起源于前列腺上皮而恶性增殖的癌细胞经过 EMT 失去细胞极性,导致细胞间黏附力减弱,侵袭与迁移能力增强,同时,伴随上皮细胞标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin)、β-连环素

(β-catenin)和紧密连接蛋白 ZO-1 的表达下调,以及间质细胞标志物 N-钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(vimentin)的表达上调^[3]。EMT 作为前列腺癌恶性转移的重要环节,它的激活受到一系列基因表达变化的调控。其中,长链非编码 RNA(lncRNA)、微小 RNA(miRNA)及环状 RNA(circRNA)等多种非编码 RNA(ncRNA)可通过转录和表观遗传等多水平调控肿瘤相关基因的表达。研究表明,ncRNA 可通过多种途径对 Snail 超家族(Snail, Slug)、碱性螺旋-环-螺旋蛋白家族(Twist1)和 E 盒结合锌指蛋白家族(Zeb1, Zeb2)等 EMT 相关转录因子的表达进行调控,也可调控转化生长因子 β(TGF-β)、表皮细胞生长因子(EGF)和肿瘤坏死因子(TNF)的表达,从而参与到前列腺癌的 EMT 进程中^[4-5]。本文通过综述 3 类 ncRNA 的相关研究,总结并探讨其调控前列腺癌 EMT 的作用机制,以期深刻认识 EMT 在前列腺癌中

^{*} 基金项目:云南省基础研究计划项目(2019FE001-226);云南省科技人才和平台计划项目(2019IC034)。

[△] 通信作者, E-mail: wangym992011@163.com。

本文引用格式:尹冶,丁明霞,陈振杰,等. 非编码 RNA 在前列腺癌上皮间质转化中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(1): 116-121.

的分子机制,同时为获得前列腺癌新的治疗靶点提供依据。

1 miRNA 与前列腺癌 EMT

1.1 miR-200 家族与前列腺癌 EMT 作为与恶性肿瘤 EMT 高度相关的基因系列家族,miR-200 家族(miR-200a/b/c、miR-141 和 miR-429)被广泛研究,目前认为其主要靶向调控 Zeb 家族参与 EMT 进程^[6]。近年来,miR-200 家族调控前列腺癌 EMT 的机制也取得了一定的突破。

研究表明,miR-200-3c 可通过靶向调控 Zeb2 抑制前列腺癌细胞的侵袭和迁移,从而上调 E-cadherin 的表达,抑制 EMT 进程^[7]。此外,转录因子 Zeb1 和 Slug 可直接相互作用于 vimentin 启动子中的 E-box 序列,miR-200c 可对二者进行转录、抑制,从而阻碍前列腺癌的 EMT 进程^[8]。这提示了 miR-200c 可逆转前列腺癌的细胞表型从上皮向间质的转变,Zeb1-Slug 轴的分子重编程或许可以作为转移性前列腺癌的潜在治疗靶点。基于此,ABISOYE 等^[9]发现转录抑制因子 Kaiso 可通过激活表皮细胞生长因子受体(EGFR)信号通路,促使 miR-200 沉默。Kaiso 作为转录抑制物,可通过结合 E-cadherin 的甲基化区域参与到调控多种恶性肿瘤的 EMT 进程中^[10]。该研究在 LNCaP 细胞中过表达 Kaiso 后,miR-200 表达下调,Zeb1 和 EGFR 表达上调。经验证,EGFR-Kaiso 信号轴是 miR-200-Zeb1 反馈环的关键环节,可加速前列腺癌的 EMT 进程。由此看来,Zeb1/Zeb2 作为 miR-200 家族的直接靶标,或以更为复杂的机制调控前列腺癌的 EMT 进程。另外,上皮可塑性相关基因的选择性剪接作为 miR-200 调控 EMT 的新机制被初次报道^[11]。RNA 结合蛋白 QKI-5 可指导间质相关基因的剪切变化,尤其是发生 EMT 时,可改变与肌动蛋白细胞骨架变化相关的基因。该蛋白可在 EMT 进程中直接结合并调控数百个可变剪接靶标,发挥多效作用,例如调控上皮与间质状态之间的可塑性,以促进细胞的迁移和侵袭^[11]。研究表明,miR-200 和 miR-375 可通过抑制 QKI-5 的翻译,对 EMT 相关的选择性剪接变化进行广泛的约束,从而抑制前列腺癌的 EMT 进程^[12]。上皮可塑性相关基因与 EMT 紧密相关,以此为出发点或能深入探究 miRNA 调控前列腺癌 EMT 的复杂机制。

1.2 其他 miRNA 与前列腺癌 EMT

1.2.1 促癌 miRNA 与前列腺癌 EMT 除 miR-200 家族外,其他 miRNA 在前列腺癌 EMT 中的调控也有重要意义。ZHANG 等^[13]研究发现,miR-410-3p 可作用于磷酸酶及张力蛋白同源基因 PTEN 来调控 AKT/mTOR 信号通路,从而加速前列腺癌 EMT 的进程。PTEN 作为强大的肿瘤抑制因子,可负向调控 PI3K/AKT 信号通路,其表达的缺失可促进不同癌细胞的增殖,并减少凋亡。miR-498 也被证实可通过结

合 PTEN 的 3'-UTR 调节 AKT 信号通路,从而促进前列腺癌细胞的增殖、侵袭和 EMT 进程^[14]。肿瘤的恶性增殖和转移严重影响前列腺癌患者的生活质量和生存时间,一些失调的 miRNA 是器官转移的关键介质。研究表明,miR-141-3p 可通过激活核因子(NF)- κ B 信号通路促进前列腺癌的骨转移,上调 PC3 细胞的 miR-141-3p 后,棒状或长纺锤形的间充质表型转化为明显的鹅卵石样或短纺锤形的上皮轮廓,表明 EMT 进程受到抑制。而 NF- κ B 途径在肿瘤中具有核心作用,可促进肿瘤的发生与转移^[15]。miR-210-3p 可通过靶向抑制 NF- κ B 信号通路的负调节剂来维持 NF- κ B 信号的持续激活,从而诱导前列腺癌 EMT 和骨转移的发生^[16]。由此看来,肿瘤信号通路的调控在前列腺癌 EMT 中依然占据重要地位,但要将高效的靶点进行临床转化,仍需大量数据验证出特异的信号途径。另外,LO 等^[17]研究发现 γ 干扰素(IFN- γ)可诱导前列腺癌的体外细胞侵袭和体内肺转移,其具体机制可能是 IFN- γ 诱导的四肽重复序列 5 复合体降解部分前体 miRNA(pre-miRNA),包括 pre-miR-363、pre-miR-101 和 pre-miR-128,通过阻断 pre-miRNA 对 EMT 相关转录因子的靶向调控,从而促进远端转移和 EMT。这一结论与 LIU 等^[18]研究 INF- γ 通过抑制 miRNA 调控前列腺癌 EMT 的结果一致。因此,从相关抑制剂或阻断剂的方向进行探索,或许能更全面地探讨其机制,并为有效抑制剂的开发提供依据。

1.2.2 抑癌 miRNA 与前列腺癌 EMT 肿瘤 miRNA 表达谱分析的主要挑战是细胞亚群和肿瘤组织的异质性。因此,ZONI 等^[19]分析了前列腺癌上皮祖细胞亚群中 miRNA 的表达,确定 miR-25 在祖细胞亚群中低表达,而在前列腺癌细胞系中高表达,该研究表明,miR-25 可通过与 α v/ α 6-整合蛋白直接相互作用影响 EMT 相关细胞骨架变化,从而减少前列腺癌的体外迁移和体内转移,miR-25 作为肿瘤抑制因子,是前列腺癌的关键调节剂。不仅肿瘤转移与 EMT 相关(Ⅲ型 EMT),胚胎生长发育(I 型 EMT)和组织再生(Ⅱ型 EMT)等也与其紧密相关。SOX 基因家族与生长发育存在密切关系,该家族的异常表达可导致多种恶性肿瘤。研究表明,部分 miRNA 可通过调控 SOX 家族影响前列腺癌的 EMT^[20],其中,miR-139-5p 通过靶向 SOX5,下调 Twist1、N-cadherin 和 vimentin 的表达,从而抑制前列腺癌 EMT 的进程。另一项研究则基于生物信息学工具和荧光素酶报告基因检测确定 SOX4 作为 EMT 的一种关键调节剂,miR-132、miR-212 可通过直接靶向 SOX4 破坏 EMT,抑制前列腺癌的恶化与转移^[21]。miR-19a-3p 也可通过抑制 SOX4 下调 N-cadherin、 α -平滑肌肌动蛋白,以及与肿瘤浸润转移相关的基质金属蛋白酶 2、金属蛋白酶 9,从而抑制前列腺癌的 EMT 进程^[22]。同样,通过

靶向调控 SOX 家族延缓前列腺癌 EMT 的 miRNA 还包括 miR-140、miR-653 等。这些结果提示肿瘤抑制因子和生长发育相关基因可能是 miRNA 调控前列腺癌 EMT 的连接桥梁,且与胚胎生长发育和组织再生相关的基因对Ⅲ型 EMT 的机制研究也有较大的探索价值。

尽管目前 miRNA 调控前列腺癌 EMT 的机制研究缺乏足够的深入性和统一性,但从零散的研究中发现,EMT 相关因子和肿瘤相关基因是探索此机制的主要方向。以此为基础展开研究得到的分子机制线索,为前列腺癌 miRNA 靶点的发掘提供了依据。见图 1。

2 lncRNA 与前列腺癌 EMT

2.1 与竞争性内源 RNA(ceRNA)机制相关的 lncRNA lncRNA 具有一级序列信息,可以通过碱基互补与核酸分子相互作用,也可以通过其二级结构与蛋白质、核酸分子及 RNA-蛋白质复合物相互作用,此种基因共表达或基因间相互调控的模式是研究 lncRNA 在癌症中发挥生物学功能的重要方法。miRNA 可以通过结合 mRNA 导致基因沉默,而 lncRNA 作为 ceRNA 可以竞争性地结合 miRNA 来调节基因

表达,从而影响 miRNA 导致的基因沉默。lncRNA 通过此种 ceRNA 机制调控前列腺癌的 EMT 进程。研究表明,lncRNA MALAT1 可作为 ceRNA,与冠状蛋白 1C 竞争 miR-1-3p 的结合位点,通过抑制 miR-1-3p 的表达诱导冠状蛋白 1C 上调,下调 N-cadherin、vimentin、Snail 和 Slug 的表达水平,从而促进前列腺癌的侵袭、迁移和 EMT 进程^[5]。基于 ceRNA 机制证实了 lncRNA 在前列腺癌 EMT 调控中占据重要地位,关键是 ceRNA 机制将与前列腺癌 EMT 相关的 lncRNA 与 miRNA 联系起来,为揭开 lncRNA 调控功能带来更多可靠的证据。见表 1。

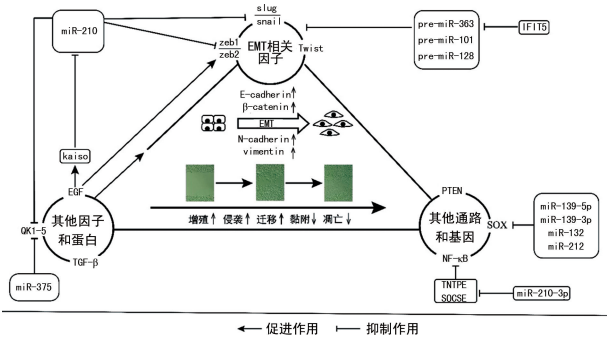


图 1 miRNA 调控前列腺癌 EMT 的分子机制

表 1 lncRNA 作为 ceRNA 调控前列腺癌 EMT 的分子机制

lncRNA	miRNA	mRNA	调控作用	参考文献
lncRNA FEZF1-AS1	miR-25-3p	ITGB8	促进 PCa 细胞的化学抗性和 EMT	[23]
lncRNA ZFAS1	miR-135a-5p	—	促进 PCa 细胞的增殖、迁移和 EMT	[24]
lncRNA PCAT7	miR-324-5p	FGFBR1	促进 PCa 细胞的 EMT 和骨转移	[25]
lncRNA SNHG7	miR-324-3p	WNT2B	促进 PCa 细胞的 EMT	[26]
lncRNA SNHG15	miR-338-3p	FKBP1A	抑制 PCa 细胞增殖、迁移和 EMT	[27]
lncRNA PVT1	miR-186	TWIST1	促进 PCa 细胞的 EMT	[28]
lncRNA CHR1	miR-106	—	抑制 PCa 细胞增殖及 EMT	[29]

注:—为此项无数据。

2.2 与其他机制相关的 lncRNA 部分 lncRNA 可通过直接作用在前列腺癌的 EMT 中发挥调控作用。前列腺癌抗原 3(PCA3)是首个用于前列腺癌诊断的 lncRNA^[30]。研究发现下调 LNCaP 细胞的 PCA3 后,E-cadherin、紧密连接蛋白 3、紧密连接蛋白 4 和细胞角蛋白 8 的表达上调,而 Snail、Slug、Twist 及 vimentin 的表达下调^[30]。PCA3 的下调与部分 EMT 标志物的表达逆转有关,因此,针对 PCA3 开发有效抑制剂或许可以为前列腺癌转移的阻断带来新的转机。XIAO 等^[31]发现 lncRNA H19 可以充当细胞黏附分子的转录抑制剂,沉默 PC3 细胞的 lncRNA H19 后,E-cadherin、整合素 β3、整合素 β4 上调,细胞运动性和侵袭性减弱,提示 lncRNA H19 可通过调控 E-cadherin、整合素 β3、整合素 β4 控制前列腺癌的 EMT 进展。同样,lncRNA PCAT-1、lncRNA VIM-AS1 和 lncRNA 01638 等也通过直接影响 EMT 相关蛋白标记物的作用方式来调控前列腺癌的侵袭、转移。而另一些 lncRNA 则通过调控癌症信号通路等参与 EMT

进程。LI 等^[32]证明 lncRNA PlncRNA-1 可通过 TGF-β1 途径调节前列腺癌的细胞周期和 EMT 进程。TGF-β1 信号通路是稳定细胞生长动态平衡的重要通路,细胞致瘤后可通过激活 TGF-β1 获得迁移能力并促进 EMT 进程。位于 TGF-β1 下游的 lncRNA ATB 是前列腺癌患者无复发生存的独立影响因素,其表达水平可因 TGF-β1 的过表达而上调。研究表明,lncRNA ATB 可通过细胞外调节蛋白激酶和 PI3K/AKT 信号通路刺激 Zeb1 和 Zeb2 的表达,从而促进前列腺癌的 EMT 进程^[33]。因此,lncRNA ATB 有成为预测前列腺癌患者预后新指标的潜力,而 TGF-β1 作为部分 lncRNA 调控 EMT 的核心指标,在 lncRNA 靶点相关阻断剂的研究中也极具价值。此外,PAN 等^[34]证明 lncRNA MNX1-AS1 可通过调控增殖细胞核抗原和磷酸化组蛋白 H3 影响 DU145 细胞中 EMT 标记蛋白的表达水平,从而抑制其 EMT 进程。这提示了在 lncRNA 与 EMT 相关蛋白直接作用的背后,其他潜在的作用因子和调控机制

有待探究。

综上所述,目前的研究多集中于 ceRNA 机制,或局限于已知的转化相关因子和信号通路。但 lncRNA 是参与前列腺癌 EMT 调控中涉及基因蛋白互作最多的 ncRNA,在前列腺癌高效靶点的发掘及临床转化中极具潜力,后继仍需更多深入的研究将其中的复杂机制阐述清楚。

3 circRNA 与前列腺癌 EMT

circRNA 是没有 5'端或 3'尾巴的独特共价闭环状 RNA 分子,能以较强的稳定性在哺乳动物细胞中广泛表达^[35]。在膀胱癌、乳腺癌和肝癌等癌症中表达失调的 circRNA,可通过包含 ceRNA 在内的多种机制影响肿瘤的发生、发展。但其在前列腺癌中的调控作用还处于初步探索阶段,对前列腺癌 EMT 的分子机制更是知之甚少。

YAN 等^[36]在 IFN- γ 诱导的 PC3 细胞中以高通量测序筛选了差异表达的 circRNA,其中,800 多种 circRNA 经京都基因与基因组百科全书富集分析后均富集于与 EMT 相关的信号通路中,表明这些 circRNA 可能调控前列腺癌的 EMT 进程。研究表明,IFN- γ 处理组的 E-cadherin 表达水平下调, Twist1 表达水平上调,构建的 circRNA-miRNA-mRNA 网络提示, circ0001165 可通过 miR-187-3p 调节 TNF 以诱导前列腺癌细胞中 EMT 的发生, circ0001085 则通过 miR-196b-5p 间接调节 PI3K/AKT 和 TGF- β 信号通路,进而调控 EMT 进程^[36]。然而,这些数据分析提供的机制线索需要加以验证。生物信息学分析提示,在前列腺癌组织中上调的 circ0005276 是 X 连锁凋亡蛋白抑制剂 (XIAP) 的宿主基因,研究表明 circ0005276 通过与 RNA 结合蛋白相互作用激活 XIAP 的转录,从而促进前列腺癌细胞的增殖和 EMT 进程^[37]。作为后起之秀, circRNA 同样可作为 ceRNA 以“miRNA 海绵”参与促进或抑制前列腺癌的 EMT 进程。JIN 等^[38]证实,沉默前列腺癌中高表达的 circZNF609, PC3 细胞的 vimentin、蛋白水解酶 3、蛋白水解酶 9 和基质金属蛋白酶 9 下调。 circZNF609 可通过上调 miR-186-5p,负向调控 Yes 相关蛋白 1 通路和单磷酸腺苷活化蛋白激酶信号途径,从而抑制前列腺癌的细胞迁移和侵袭。另外, YANG 等^[39]研究发现,过表达前列腺癌细胞中的 circSMAD2 可致 miR-9 水平下调, E-cadherin 水平上调, vimentin 水平下调,表明 EMT 进程受阻。结果显示, circSMAD2 可通过下调 miR-9 抑制前列腺癌的 EMT 进程^[39]。在前列腺癌中低表达的 circAMOTL1L 则可充当 miR-193a-5p 的海绵,通过弱化原钙黏蛋白超家族中的 Pcdha 基因簇抑制 miR-193a-5p,下调 E-cadherin 和 β -catenin,从而促进前列腺癌的 EMT 进程^[40]。同样在前列腺癌中低表达的 circITCH 与前

列腺癌特异性抗原、肿瘤分期和 Gleason 评分等高度相关,过表达该基因可抑制前列腺癌的恶性表型转化, circITCH 可通过充当 miR-17-5p 的海绵,上调 HOXB13 基因的表达,从而促进前列腺癌的恶性进展^[41]。无论是促癌或抑癌基因,这些 circRNA 的初步研究结果均有指示意义,为 circRNA 的深入探究做了铺垫。

尽管 circRNA 在前列腺癌 EMT 中有调控作用,但具体机制和调控方式仍不清楚。 circRNA 作为结构稳定性最强的 ncRNA,其在细胞中的差异表达被认为与肿瘤的恶性侵袭有密切关系, miRNA 和 lncRNA 在前列腺癌 EMT 中的调控机制或许可以为起步较晚的 circRNA 提供一定线索,甚至发现更多关于这 3 种 ncRNA 共同调控前列腺癌上皮向间充质转化的潜在联系。

4 总结与展望

EMT 是一个多途径且多基因参与的生物学过程,在前列腺癌的恶化转移中极为关键。因 ceRNA 模式而紧密联系起来的 ncRNA,在前列腺癌 EMT 中构成庞大的调节网络,与其他潜在机制一同为前列腺癌 EMT 的深层探究提供了全新、全面的视角。尽管对 ncRNA 调控前列腺癌 EMT 的研究有所收获,但其具体机制仍需更多可靠的数据。且安全有效的癌基因传递系统和有效肿瘤抑制剂的开发也亟需解决,以此才能促进靶点的临床转化。相信随着高通量测序技术和生物信息学的日益进步,高效的 ncRNA 分子靶标将被成功运用于临床,攻克前列腺癌恶性转移的难题。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] WANG X, WANG X, ZHU Z, et al. Prostate carcinoma cell-derived exosomal microRNA-26a modulates the metastasis and tumor growth of prostate carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109109.
- [3] BRABLETZ T, KALLURI R, NIETO M, et al. EMT in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(2): 128-134.
- [4] SHAO N, MA G, ZHANG J. miR-221-5p enhances cell proliferation and metastasis through post-transcriptional regulation of SOCS1 in human prostate cancer[J]. BMC Urol, 2018, 18(1): 14.
- [5] DAI X, LIANG Z, LIU L, et al. Silencing of MALAT1 inhibits migration and invasion by sponging miR-1-3p in prostate cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(4): 3499-3508.
- [6] LIU C, HU W, LI L L, et al. Roles of miR-200 family members in lung cancer: more than tumor suppressors[J]. Future Oncol, 2018, 14(27): 2875-2886.
- [7] ZHANG J, ZHANG H, QIN Y, et al. MicroRNA-200c-3p/ZEB2 loop plays a crucial role in the tumor progression of prostate carcinoma[J]. Ann Transl Med, 2019, 7

- (7);141.
- [8] BASU S, CHAU A, CHOWD P, et al. Evaluating the role of hsa-miR-200c in reversing the epithelial to mesenchymal transition in prostate cancer[J]. *Gene*, 2020, 730: 144264.
 - [9] ABISOYE A, LIN H, GHEB A, et al. Transcriptional repressor kaiso promotes epithelial to mesenchymal transition and metastasis in prostate cancer through direct regulation of miR-200c[J]. *Cancer Lett*, 2018, 431: 1-10.
 - [10] PIERRE C C, HERCULES S M, YATES C, et al. Dancing from bottoms up-Roles of the POZ-ZF transcription factor Kaiso in Cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(1): 64-74.
 - [11] CAINES R, COCHRANE A, KELAINI S, et al. The RNA-binding protein QKI controls alternative splicing in vascular cells, producing an effective model for therapy[J]. *J Cell Sci*, 2019, 132(16): 133-142.
 - [12] PILLMAN K A, PHILLIPS C A, ROSLAN S, et al. miR-200/375 control epithelial plasticity-associated alternative splicing by repressing the RNA-binding protein Quaking[J]. *EMBO J*, 2018, 37(13): e99016.
 - [13] ZHANG Y, ZHANG D, LV J, et al. miR-410-3p promotes prostate cancer progression via regulating PTEN/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2459-2465.
 - [14] DUAN X M, LIU X N, LI Y X, et al. MicroRNA-498 promotes proliferation, migration, and invasion of prostate cancer cells and decreases radiation sensitivity by targeting PTEN[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(11): 659-671.
 - [15] HUANG S, WA Q, PAN J, et al. Downregulation of miR-141-3p promotes bone metastasis via activating NF- κ B signaling in prostate cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 173.
 - [16] REN D, YANG Q, DAI Y, et al. Oncogenic miR-210-3p promotes prostate cancer cell EMT and bone metastasis via NF- κ B signaling pathway[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 117.
 - [17] LO U G, PONG R C, YANG D, et al. IFN γ -Induced IFIT5 promotes epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer via miRNA processing[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(6): 1098-1112.
 - [18] LIU C. IFN γ , a double-edged sword in cancer immunity and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(6): 1032-1033.
 - [19] ZONI E, VANDER H G, MERBEL A F, et al. miR-25 modulates invasiveness and dissemination of human prostate cancer cells via regulation of α - and α 6-integrin expression[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2326-2336.
 - [20] YANG B, ZHANG W, SUN D, et al. Downregulation of miR-139-5p promotes prostate cancer progression through regulation of SOX5[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2128-2135.
 - [21] FU W, TAO T, QI M, et al. MicroRNA-132/212 upregulation inhibits TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition of prostate cancer cells by targeting SOX4[J]. *Prostate*, 2016, 76(16): 1560-1570.
 - [22] FENG Y G, ZHAO J F, XIAO L, et al. MicroRNA-19a-3p suppresses invasion and metastasis of prostate cancer via inhibiting SOX4[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(19): 6245-6251.
 - [23] LANG C, DAI Y, WU Z, et al. SMAD3/SP1 complex-mediated constitutive active loop between lncRNA PCAT7 and TGF- β signaling promotes prostate cancer bone metastasis[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(4): 808-828.
 - [24] HAN Y, HU H. Knockdown of lncRNA SNHG7 inhibited epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer through miR-324-3p/WNT2B axis in vitro[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(10): 152537.
 - [25] ZHANG Y, ZHANG D, LV J, et al. lncRNA SNHG15 acts as an oncogene in prostate cancer by regulating miR-338-3p/FKBP1A axis[J]. *Gene*, 2019, 705: 44-50.
 - [26] CHANG Z, CUI J. Long noncoding RNA PVT1 promotes EMT via mediating microRNA-186 targeting of Twist1 in prostate cancer[J]. *Gene*, 2018, 654: 36-42.
 - [27] LIU S, WANG L, LI Y, et al. Long non-coding RNA CHRF promotes proliferation and mesenchymal transition (EMT) in prostate cancer cell line PC3 requiring up-regulating microRNA-10b[J]. *Biol Chem*, 2019, 47(2): 231-234.
 - [28] LEMOS A, MATOS A, FERREIRA L. The long non-coding RNA: an update of its functions and clinical applications as a biomarker in prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(61): 6589-6603.
 - [29] BACCI L, AIELLO A, RIPOLI C, et al. H19-dependent transcriptional regulation of β 3 and β 4 integrins upon estrogen and hypoxia favors metastatic potential in prostate cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 21-23.
 - [30] JIN Y, CUI Z, LI X, et al. Upregulation of long non-coding RNA PlncRNA-1 promotes proliferation and induces epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 26090-26099.
 - [31] XIAO H, ZHANG F, ZOU Y, et al. The function and mechanism of long non-coding RNA-ATB in Cancers[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 321.
 - [32] LI Z, WANG F. Knockdown of lncRNA MNX1-AS1 suppresses cell proliferation, migration, and invasion in prostate cancer[J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9(5): 851-858.
 - [33] WANG Z H, WANG J H, WANG K Q, et al. lncRNA FEZF1-AS1 promoted chemoresistance, autophagy and epithelial-mesenchymal transition (EMT) through regulation of miR-25-3p/ITGB8 axis in prostate cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5): 2281-2293.
 - [34] PAN J, XU X. lncRNA ZFAS1 is involved in the proliferation, invasion and metastasis of prostate cancer cells through competitively binding to miR-135a-5p[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12(2): 1135-1149.
 - [35] WAN B, LIU B. Progress of research into circular RNAs in urinary neoplasms[J]. *Peer J*, 2020, 8(1): e8666.

[36] YAN Z, XIAO Y, CHEN Y. Screening and identification of epithelial-to-mesenchymal transition-related circRNA and miRNA in prostate cancer[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(2):152784.

[37] FENG Y, YANG Y, ZHAO X, et al. Circular RNA circ0005276 promotes the proliferation and migration of prostate cancer cells by interacting with FUS to transcriptionally activate XI-AP[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11):792.

[38] JIN C, ZHAO W, ZHANG Z. Silencing circular RNA circZNF609 restrains growth, migration and invasion by up-regulating microRNA-186-5p in prostate cancer[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1):3350-3358.

[39] YANG Z, QU C B, ZHANG Y, et al. Dysregulation of p53-RBM25-mediated circAMOTL1L biogenesis contributes to prostate cancer progression through the circAMOTL1L-miR-193a-5p-Pcdha pathway[J]. Oncogene, 2019, 38(14):2516-2532.

[40] HAN N, DING L, WEI X, et al. circSMAD2 governs migration and epithelial-mesenchymal transition by inhibiting microRNA-9[J]. J Cell Biochem, 2019, 34(2):171-172.

[41] WANG X, WANG R, WU Z, et al. Circular RNA ITCH suppressed prostate cancer progression by increasing HOXB13 expression via spongy miR-17-5p[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19:328.

(收稿日期:2020-05-02 修回日期:2020-09-06)

• 综 述 •

酶法检测肌酐水平降低的秘密:羟苯磺酸钙的干扰

陈克娜 综述, 谌海兰[△] 审校

重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016

摘 要:血清中的肌酐水平可反映肾小球滤过功能,是衡量和监测肾功能最常用的指标之一。目前肌酐检测方法已达 10 余种,但各种方法的结果之间有一定程度的差异,其中特异度和抗干扰能力较强的酶法被临床实验室广泛运用。然而,研究发现一些临床常用药物会对肌酐检测产生干扰,其中羟苯磺酸钙会对酶法检测肌酐产生较为严重的负干扰,导致检测结果与患者临床表现不符,且其干扰机制尚不明确。探究其干扰机制、寻求解决办法是临床一线工作者的重任。

关键词:羟苯磺酸钙; 肌酐; 肌氨酸氧化酶法; 负干扰

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.01.028 **中图法分类号:**R446.11+2

文章编号:1673-4130(2021)01-0121-05 **文献标志码:**A

The secret of creatinine decrease by enzyme method: the interference of calcium dobesilate

CHEN Kena, SHEN Hailan[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Serum creatinine level can reflect glomerular filtration function, which is one of the most commonly used index to measure and monitor renal function. At present, there are more than 10 kinds of methods to detect serum creatinine, but differences between the results of different methods can be easily found. Among them, the enzyme method with high specificity and anti-interference ability is widely used in clinical laboratories. However, studies have found that some commonly used clinical drugs can interfere with creatinine detection, in which the calcium dobesilate will produce a serious negative interference to the enzyme creatinine detection and result in the inconsistency between the detection results and manifestations of patients, and its interference mechanism is not clear. It is an important task for clinical frontline workers to explore its interference mechanism and seek solutions.

Key words: calcium dobesilate; creatinine; sarcosine oxidase assay; negative interference

肌酐是一种相对分子量较低的含氮化合物,是肌肉组织中肌酸的代谢终产物,它主要从肾小球滤过,不被肾小管重吸收,可作为评估肾小球滤过率和肾功能的重要指标^[1-2]。目前,临床应用较多的检测肌酐的方法是苦味酸法和酶法。现在实验室应用酶法检测肌酐的有 70.4%,苦味酸法检测肌酐的有

[△] 通信作者, E-mail: 281392991@qq.com.

本文引用格式: 陈克娜, 谌海兰. 酶法检测肌酐水平降低的秘密: 羟苯磺酸钙的干扰[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(1): 121-125.