doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.011

Cav-1 通过增加 lncRNA HOTAIR 的表达促进非小细胞肺癌细胞增殖 *

潘 琪 王守峰 杨 立 吴俊伟 茅乃权△

(广西医科大学附属肿瘤医院胸外科 广西 南宁 530021)

摘要 目的:探讨 Cav-1 对非小细胞肺癌(NSCLC)细胞增殖的影响及其分子机制。**方法:**取我院收治的 2017 年 1 月至 2018 年 1 月 15 例 NSCLC 患者手术切除的肺组织,并获取肺癌旁组织 15 例。实时定量 PCR 检测其中 Cav-1 和 lncRNA HOTAIR 的表达。进一步检测 Cav-1 和 lncRNA HOTAIR 在各肺癌细胞系中的表达。采用脂质体 3000 介导将 siCAV-1 和 pcDNA3.1/CAV-1 转染入 NSCLC 细胞系中,实时定量 PCR 检测 lncRNA HOTAIR 的表达,CCK-8 检测细胞增殖。随后,将 siHOTAIR 以及 pcDNA3.1/HOTAIR 转染入 CAV-1 过表达的 NSCLC 细胞系中,CCK-8 检测细胞增殖情况。**结果:**NSCLC 患者手术切除的肺组织中 CAV-1 mRNA 和 HOTAIR lncRNA 的表达均显著高于其在癌旁组织(*P<0.001*)。与健康人肺组织上皮细胞系(NuLi-1)相比,各肺癌细胞系中 CAV-1 mRNA 和 HOTAIR lncRNA 的表达均显著增加,鳞状细胞癌细胞系 (SK-MES-1) 除外。siCAV-1 显著降低 NSCLC 中 CAV-1 的表达(P0.01)以及其增殖能力,而 pcDNA3.1/CAV-1 显著增加 NSCLC 中 CAV-1 的表达(*P<0.01*)以及其增殖。与对照 siRNA 相比,siCAV-1 显著降低 HOTAIR lncRNA 的表达 (*P<0.05*)。与对照质粒相比,pcDNA3.1/CAV-1 显著增加 HOTAIR lncRNA 的表达(*P<0.01*)。siHOTAIR 可显著抑制 NSCLC 细胞增殖(*P<0.05*),且可明显取消 pcDNA3.1/CAV-1 转染对 NSCLC 细胞增殖的促进作用 (*P<0.05*),而 pcDNA3.1/HOTAIR 可显著增加 NSCLC 细胞增殖 (*P<0.05*),且 CAV-1 过表达可增强 pcDNA3.1/HOTAIR 对 NSCLC 细胞增殖的促进作用(*P<0.05*),而 siCAV-1 转染可抑制 pcDNA3.1/HOTAIR 对 NSCLC 细胞增殖的促进作用。**结论:**CAV-1 通过上调 lncRNA HOTAIR 的表达促进肺癌细胞的增殖。

关键词: Cav-1;lncRNA;HOTAIR;肺癌;细胞增殖

中图分类号:R-33;R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)06-1055-05

Cav-1 Promotes the Cell Proliferation of Lung Cancer by Increasing the lncRNAHOTAIR Expression*

PAN Qi, WANG Shou-feng, YANG Li, WU Jun-wei, MAO Nai-quan△

(Department of thoracic surgery, Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital, Nanning, Guangxi, 530021, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect and molecular mechanism of Cav-1 on the proliferation of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells. **Methods:** Surgically removed lung tissue was obtained from 15 cases of NSCLC patients who admitted in our hospital from January 2017 to January 2018 and 15 cases of corresponding paracancer tissue was also obtained. The expressions of CAV-1 and lncRNA HOTAIR were detected by real-time quantitative PCR (qRT-PCR). The siCAV-1 and pcDNA3.1/CAV-1 were transfected into NSCLC cells by Lipofectamine3000. Expression of lncRNA HOTAIR was tested by qRT-PCR, cell proliferation was measured by CCK-8. Then, siHOTAIR and pcDNA3.1/ HOTAIR were transfected into CAV-1-overexpressed NSCLC cells, the cell proliferation was measured by CCK-8. **Results:** The expressions of CAV-1 and lncRNA HOTAIR in NSCLC tissue were higher than those in the paracancer tissue (*P<0.001*). Compared with normal lung tissue epithelial cell lines (NuLi-1), the expressions of CAV-1 and lncRNA HOTAIR in multifarious lung cancer cell lines were also increased, besides that in squamous cell cancer cell line (SK-MES-1). The siCAV-1 significantly reduced the CAV-1 expression(*P<0.01*) and cell proliferation of NSCLC cells. The pcDNA3.1/CAV-1 significantly increased the CAV-1 expression (*P<0.01*) and cell proliferation of NSCLC cells. The siHOTAIR reduced cell proliferation of NSCLC cells, whereas pcDNA3.1/CAV-1 increased siHOTAIR-induced cell proliferation. pcDNA3.1/HOTAIR increased cell proliferation, and pcDNA3.1/CAV-1 also enhanced pcDNA3.1/HOTAIR-induced cell proliferation which was inhibited by siCAV-1 transfection. **Conclusions:** CAV-1 may promote the proliferation of NSCLC cells by regulating lncRNA HOTAIR expression.

Key words: Cav-1; lncRNA; HOTAIR; Lung cancer; Cell proliferation

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R734.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)06-1055-05

* 基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z2016486)

作者简介:潘琪(1974-),男,硕士,副主任医师,主要研究方向:肺癌的基础与临床研究,电话:13617719681,E-mail: Panqi19740@163.com

△通讯作者:茅乃权(1967-),男,本科,主任医师,主要研究方向:肺癌基础与临床研究,电话:13978889618

(收稿日期:2018-08-06 接受日期:2018-08-30)

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

前言

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率持续上升。随着近年来对肺癌发病机制的理解[1],其在治疗方面也取得了极大的进展，尤其是化学疗法和靶向分子疗法的应用[2]。然而,由于肺癌的快速发展和转移特征,晚期肺癌的治疗受到一定程度的限制[3]。因此,揭示肺癌的发展机制并确定新的治疗靶点已迫在眉睫。

Caveolin-1(CAV-1)是细胞膜微囊膜的重要结构功能蛋白,其在不同肿瘤组织和细胞系中表达不同,表明其作用可随癌症类型而变化[4]。CAV-1 作为细胞膜微囊膜的主要成分,也是影响这些囊泡信号调节的主要蛋白 [4]。越来越多的证据表明 CAV-1 在各种肿瘤的发展和转移中起至关重要的作用。目前,已经有越来越多的研究集中在 CAV-1 对肿瘤增殖、侵袭和转移的影响[5-8]。Kim 等人研究发现 CAV-1 参与肺癌细胞的侵袭和迁移过程[9]。Liang 等人的研究表明 CAV-1 与表皮生长因子受体联合可作为乳腺癌诊断中的预后指标[10]。但 CAV-1 在不同的癌症中表达不同，其作用意义也可能截然相反。研究 CAV-1 对肺癌的影响并探讨其作用机制有助于临床肺癌的预防、诊断和治疗。因此,本研究主要探讨了 CAV-1 对肺癌的调控作用及分子机制,以期为肺癌的治疗提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 组织样本收集 取我院收治的 2017 年 1 月 -2018 年 1 月 15 例 NSCLC 患者手术切除的肺组织。肺癌旁组织 15 例,均取自肿瘤远端 3 cm 以外，或手术边缘经病理检查未发现癌细胞。获取组织标本后,立即储存在 -80℃ 备用。所有患者术前均未接受放化疗,术后经组织病理学检查确诊。

1.1.2 细胞培养 健康人肺组织上皮细胞系 NuLi-1,人肺癌细胞系 A549(来自恶性肿瘤肺组织)、SK-MES-1(来自鳞状细胞癌肺组织)、NCI-H1184(来自小细胞肺癌肺组织)、NCI-H1770(来自 4 期非小细胞肺癌肺组织)、NCI-H2087 (来自 1 期非小细胞肺癌肺组织)和 NCI-H1573(来自 4 期恶性腺癌肺组织)。所有细胞均分别培养在含有 10%胎牛血清的 DMEM 培养基中，放置于 37℃ 、5%CO_2 的培养箱中。

1.1.3 主要试剂和仪器 所有细胞系均购自美国 ATCC 公司。Lipofectamine3000 (中国上海 Invitrogen 公司),TRIzol 试剂(中国上海 Invitrogen 公司),Nanodrop 2000(美国赛默飞公司),RevertAidHMinus 第一链 cDNA 合成试剂盒 (中国上海 Promega 公司),ABI 7500 系统(美国赛默飞公司),CCK-8 试剂盒(中国北京索莱宝科技有限公司),酶标仪(美国 Bio-rad 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞转染 严格按照说明书进行瞬时转染,siCAV-1 以及它的对照 siRNA、siHOTAIR 以及它的对照 siRNA 引物由 BLOCK-iT™ RNAi Designer 在线引物设计软件设计,由上海生工股份有限公司合成。pcDNA3.1/CAV-1 以及它的对照质粒、pcDNA3.1/ HOTAIR 以及它的对照质粒由上海吉玛制药技术有限公司设计。脂质体 3000 介导转染。转染后 48 小时收集细胞,实时定量 PCR 检测转染效率。siRNA 引物设计见表 1。

1.2.2 实时定量 PCR 检测 严格按照说明书操作，用 TRIzol 试剂提取细胞和组织中的总 RNA。Nanodrop 2000 进行总 RNA 定量。取 5 μg 总 RNA，采用 RevertAidHMinus 第一链 cDNA 合成试剂盒合成 cDNA。然后在 ABI 7500 系统上进行实时定量 PCR。18 s 为内参,$2^{-\triangle\triangle\alpha}$ 计算所有 mRNA 水平,每个样本做 3 个平行实验。用 Primer designing tool 在线引物设计软件设计引物,引物设计见表 1。

表 1 引物设计

Table 1 Primer sequences

Name	Forward primers5'-3'	Reverse primers5'-3'
siCAV-1_91	GGAGCGGUUAGUUCGAUUUdTdT	AAAUCGAACUAACCGCUCCdTdT
siControl CAV-1_91	GGAUUGGUUGAAGCCGUUUdTdT	AAACGGCUUCAACCAAUCCdTdT
siHOTAIR _484	CCUUAUAAGUAUGCACAUUdTdT	AAUGUGCAUACUUAUAAGGdTdT
siControl HOTAIR _484	CCUAAUAUGCGUCAUAAUUdTdT	AAUUAUGACGCAUAUUAGGdTdT
CAV-1	GGAGTGTCCGCTTCTGCTAT	GCCCAACAGACCCAATCTCA
HOTAIR	GTGAAACCAGCCCTAGCCTT	GCTCTGTGCTGCCAGTTAGA

1.2.3 CCK-8 法检测细胞增殖 将 3× 10^3 个细胞的悬浮液接种于 96 孔板中,每孔 100 μL。放置于 37℃ 、5%CO_2 的培养箱中分别培养 1 天、2 天、3 天、4 天和 5 天。随后向每孔中加入 10 μL CCK-8 溶液,继续在培养箱中培养 4 小时。用酶标仪在波长 450 nm 处读取吸光度[11]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析，所有数据均以平均值 标准偏差 ($\bar{x}\pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA),两组间比较采用 LSD-t 检验,以 *P<0.05* 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非小细胞肺癌 (NSCLC) 组织和癌旁组织中 CAV-1 mRNA 和 HOTAIR lncRNA 的表达比较

NSCLC 患者手术切除的肺组织中 CAV-1 mRNA 和 lncRNA HOTAIR 的表达均显著高于其在癌旁组织 (*P<0.001*,*P<0.001*),见图 1。

2.2 肺癌细胞系中 CAV-1 mRNA 和 HOTAIR lncRNA 的表达

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

与健康人肺组织上皮细胞系 NuLi-1 相比，CAV-1 mRNA 和 HOTAIR lncRNA 的表达在各肺癌细胞系中均显著增加，鳞状细胞癌细胞系 SK-MES-1 除外。而 CAV-1 mRNA 和 HOTAIR lncRNA 的表达增加在 4 期非小细胞肺癌细胞系 NCI-H1770 中最为显著，因此后续试验采用 NCI-H1770 为研究对象。见图 2。

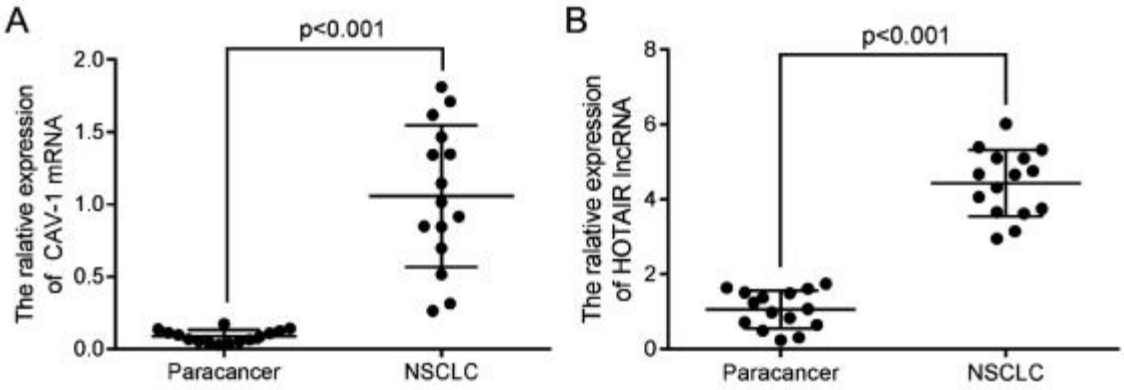


图 1 在 NSCLC 组织和癌旁组织中 CAV-1 mRNA(A)和 HOTAIR lncRNA(B)的表达

Fig.1 The expressions of CAV-1 mRNA (A)and HOTAIR lncRNA (B) in the NSCLC tissue and paracancer tissue

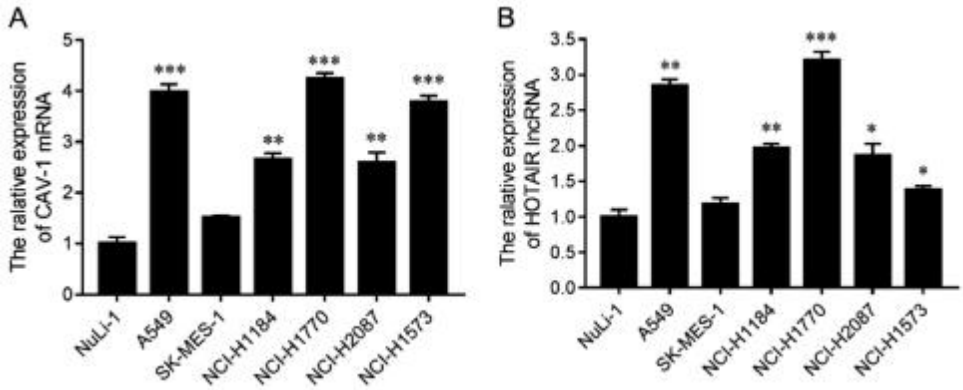


图 2 健康人肺上皮细胞系和各肺癌细胞系中 CAV-1 mRNA(A)和 HOTAIR lncRNA(B)的表达

Fig.2 The expressions of CAV-1 mRNA (A)and HOTAIR lncRNA(B) in the healthy human lung epithelial cell line and lung cancer cell lines

注：**p*<0.05，与 NuLi-1 对比；***p*<0.01，与 NuLi-1 对比；****p*<0.001，与 NuLi-1 对比。

Note: **p*<0.05, vs NuLi-1; ***p*<0.01, vs NuLi-1; ****p*<0.001, vs NuLi-1.

2.3 CAV-1 的表达水平对 NSCLC 细胞增殖的影响

将 siCAV-1 转染入 NCI-H1770 细胞系之后，CAV-1 mRNA 的表达显著降低(*P*<0.01)，其增殖能力明显降低；而 pcDNA3.1/CAV-1 转染入 NCI-H1770 细胞系之后，CAV-1 mRNA 的表达显著增加(*P*<0.01)，其增殖能力显著增强。见图 3。

2.4 CAV-1 的表达水平对 HOTAIR lncRNA 表达的影响

与对照 siRNA 相比，siCAV-1 显著降低 HOTAIR lncRNA 的表达(*P*<0.05)。与对照质粒相比，pcDNA3.1/CAV-1 显著增加 HOTAIR lncRNA 的表达(*P*<0.01)。见图 4。

2.5 HOTAIR 的表达抑制对 pcDNA3.1/CAV-1 诱导的 NSCLC 细胞增殖的影响

采用 siHOTAIR 可显著抑制 NSCLC 细胞增殖，且可明显取消 pcDNA3.1/CAV-1 转染对 NSCLC 细胞增殖的促进作用。pcDNA3.1/HOTAIR 可显著增加 NSCLC 细胞增殖，且 CAV-1 过表达可显著增强 pcDNA3.1/HOTAIR 对 NSCLC 细胞增殖的促进作用，而 siCAV-1 转染可抑制 pcDNA3.1/HOTAIR 对 NSCLC 细胞增殖的促进作用。见图 5。

3 讨论

肺癌的转移性强、死亡率高、预后差，其发生和发展过程涉及多种因素[12,13]，揭示其潜在的发生机制可为临床治疗提供有效的治疗靶点。CAV-1 为细胞膜表面特定囊泡中的结构蛋白，其在各种细胞类型中广泛分布。CAV-1 的调节涉及多种生理活动的改变，包括细胞增殖，分化，细胞凋亡和信号转导[16,17]。近年来，研究显示 CAV-1 在肿瘤增殖和转移中发挥重要作用[14,15]。CAV-1 与不同的肿瘤有关，特别值得关注的是 CAV-1 在癌症发生和发展过程中起促进和抑制双重作用[18,19]。Yang 等人通过对 76 例结肠直肠癌患者的研究显示 Cav-1 水平与肿瘤结节转移期、淋巴结转移和远处转移之间呈负相关。且此研究的体外实验还表明 Cav-1 过表达可抑制结肠直肠癌细胞系 SW480 的增殖、迁移和浸润，其机制可能与降低表皮生长因子受体的活性有关[20]。

Wu 等人的免疫组化结果显示在 70%(49/70)的小细胞肺癌患者癌组织中发现 CAV-1 阳性表达[14]。在本研究中，CAV-1 在

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

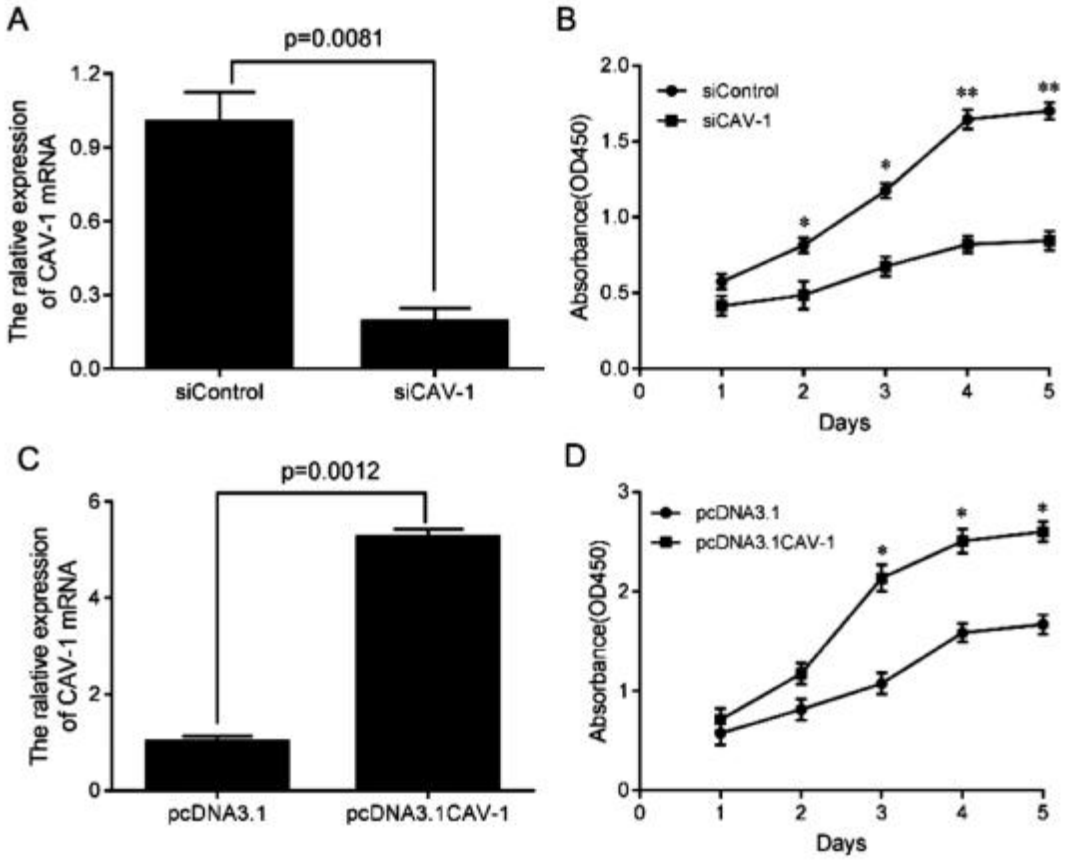


图 3 siCAV-1 转染的鉴定(A)以及其对 NSCLC 细胞增殖的影响(B), pcDNA3.1/CAV-1 转染的鉴定(C)以及其对 NSCLC 细胞增殖的影响(D)

Fig.3 The identification of siCAV-1 transfection(A) and its effect of NSCLC proliferation(B), the identification of pcDNA3.1/CAV-1 transfection(C) and its effect of NSCLC proliferation(D)

注:*$p<0.05$,与对照对比;$p<0.01$,与对照对比。**

Note: *$p<0.05$, vs Control; **$p<0.01$, vs Control.

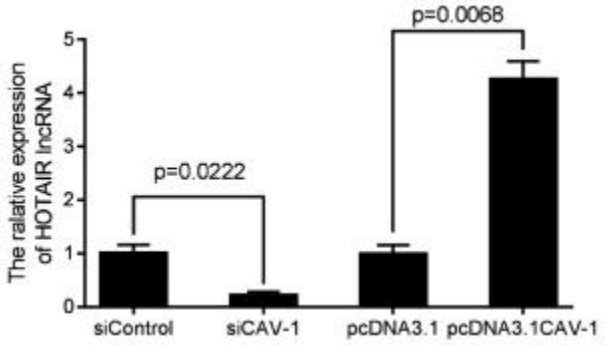


图 4 CAV-1 的表达水平对 HOTAIR lncRNA 表达的影响

Fig.4 The effect of CAV-1 expression on the HOTAIR lncRNA expression

NSCLC 患者手术切除的肺组织中显著上调。我们进一步检测了 CAV-1 在各肺癌细胞系中的表达，结果显示 Cav-1 在人恶性肿瘤细胞系 A549、小细胞肺癌细胞系 NCI-H1184、4 期非小细胞肺癌细胞系 NCI-H1770、1 期非小细胞肺癌细胞系 NCI-H2087 和 4 期恶性腺癌细胞系 NCI-H1573 中的表达均显著增加，表明这些癌症的发生发展与 Cav-1 的过表达密切相关。目前，越来越多的证据表明 CAV-1 的功能主要取决于 CAV-1 和 Lnc HOTAIR 之间的相互作用 [21]。因此，我们检测 CAV-1 是否影响肺癌组织中的 HOTAIR 表达，结果表明 CAV-1 的表达改变可有效 HOTAIR 的表达。

随后，我们通过在体外过表达或敲低 CAV-1 的表达来阐明其功能。CAV-1 过表达提高肺癌细胞的增殖，表明 CAV-1 促进了肿瘤的发生和发展。此结果与 Takeda 等人的研究一致，CAV-1 缺失的肝癌细胞系 HepG2 展现出细胞增殖的降低以及细胞凋亡增加 [18]。那么，CAV-1 是否可以调节 HOTAIR 的表达？本研究结果显示 CAV-1 过表达增加 HOTAIR 表达，而 CAV-1 敲减降低 HOTAIR 表达，表明 CAV-1 与 HOTAIR 的表达存在关联。此外，当 HOTAIR 过表达时，肺癌细胞的增殖增强，而阻断 HOTAIR 的表达则相反，这与 CAV-1 的作用相符。因此，HOTAIR 在肺癌中扮演了致癌基因的角色，这与其他人的研究结果一致[22-24]。

长链非编码 RNA 在过去几十年中仅仅被认为是转录 "噪音 "。许多研究表明 lncRNA 在表观遗传水平上调控基因表达[25, 26]。此外，lncRNA 在肿瘤细胞的增殖，凋亡和侵袭中发挥重要作用，并参与癌症的转移[27, 28]。HOTAIR 的异常表达与各种癌症相关，如乳腺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌等，并影响癌症患者的生存和预后[23, 29]。HOTAIR 与细胞凋亡、增殖和肿瘤细胞的侵袭密切相关[24, 30]。HOTAIR 在癌症中的作用机制可能与其招募 PRC2 和 LSD1 复合物，H3K27 甲基化和 H3K4 去甲基化，并最终导致基因沉默有关[31]。但是，异常表达的 HOTAIR 如何推动癌症进展的确切机制尚未完全了解。

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

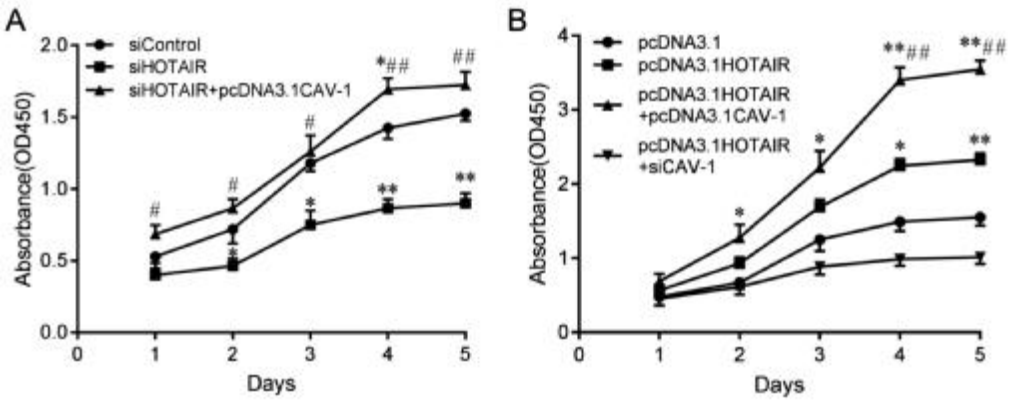


图 5 siHOTAIR(A)和 pcDNA3.1/HOTAIR(B)对 NSCLC 细胞增殖的影响

Fig.5 The effect of siHOTAIR(A)and pcDNA3.1/HOTAIR(B)on NSCLC proliferation

注:**p<0.05*,**与对照对比;*****p<0.01*,**与对照对比;**#*p<0.05*,**与转染 siHOTAIR 或者 pcDNA3.1/HOTAIR 对比;**

##*p<0.01*,**与转染 siHOTAIR 或者 pcDNA3.1/HOTAIR 对比。**

Note: **p<0.05*, vs Control; ***p<0.01*,vs Control; #*p<0.05*, vs siHOTAIRor pcDNA3.1/HOTAIR;

##*p<0.01*, vs siHOTAIRor pcDNA3.1/HOTAIR.

总之,本研究结果表明 CAV-1 通过调节 lncRNA HOTAIR 的表达促进肺癌细胞的增殖，CAV-1 可能是一种新的肺癌治疗靶点,希望为临床上肺癌的预防和治疗提供新思路。

参 考 文 献(References)

[1] Schmid S, Fruh M. Immune checkpoint inhibitors and small cell lung cancer: what's new?[J]. J Thorac Dis, 2018, 10 (Suppl 13): S1503-S1508

[2] Guo W, Hui X, Alfaifi S, et al. Preoperative contralateral lung radiation dose is associated with postoperative pulmonary toxicity in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with trimodality therapy[J]. Pract Radiat Oncol, 2018, 8(4): e239-e248

[3] Domagala-Kulawik J. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer - towards daily practice[J]. Adv Respir Med, 2018, 86(3). [Epub ahead of print]

[4] Khater IM, Meng F, Wong TH, et al. Super Resolution Network Analysis Defines the Molecular Architecture of Caveolae and Caveolin-1 Scaffolds[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 9009

[5] Eliyatkin N, Aktas S, Diniz G, et al. Expression of Stromal Caveolin- 1 May Be a Predictor for Aggressive Behaviour of Breast Cancer [J]. Pathol Oncol Res, 2018, 24(1): 59-65

[6] Jiang Y, Li S, Yang H, et al. Caveolin-1 in relation with mitochondria and cancer metabolism-a promising target for cancer therapy [J]. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 2017, 34(5): 803-806

[7] Li HY, Qu C, Zhang YJ, et al. Caveolin-1 is involved in DNA damage and repair signaling in X-irradiated Chang liver cells [J]. Sheng Li Xue Bao, 2017, 69(6): 759-766

[8] Yang W, Xu T, Qiu P, et al. Caveolin-1 promotes pituitary adenoma cells migration and invasion by regulating the interaction between EGR1 and KLF5[J]. Exp Cell Res, 2018, 367(1): 7-14

[9] Kim ES, Kwon JH, Shin JH, et al. Identification of Caveolin-1 as an Invasion-Associated Gene in Liver Cancer Cells Using Dendron-Coated DNA Microarrays [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2017, 182 (4): 1276-1289

[10] Liang YN, Liu Y, Wang L, et al. Combined caveolin-1 and epidermal growth factor receptor expression as a prognostic marker for breast cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 15(6): 9271-9282

[11] Zhang X, Fan Q, Li Y, et al. Transforming growth factor-beta1 suppresses hepatocellular carcinoma proliferation via activation of Hippo signaling[J]. Oncotarget, 2017, 8(18): 29785-29794

[12] Maruthappu M, Head MG, Zhou CD, et al. Investments in cancer research awarded to UK institutions and the global burden of cancer 2000-2013: a systematic analysis[J]. BMJ Open, 2017, 7(4): e013936

[13] Abdel-Rahman O. Global trends in mortality from malignant mesothelioma: Analysis of WHO mortality database (1994-2013)[J]. Clin Respir J, 2018.[Epub ahead of print]

[14] Wu J, Di D, Zhao C, et al. Clinical Significance of Gli-1 And Caveolin-1 Expression in the Human Small Cell Lung Cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(2): 401-406

[15] Li L, Zhang K, Lu C, et al. Caveolin-1-mediated STAT3 activation determines electrotaxis of human lung cancer cells [J]. Oncotarget, 2017, 8(56): 95741-95754

[16] Fu P, Chen F, Pan Q, et al. The different functions and clinical significances of caveolin-1 in human adenocarcinoma and squamous cell carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 819-835

[17] Wang S, Wang N, Zheng Y, et al. Caveolin-1: An Oxidative Stress-Related Target for Cancer Prevention [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 7454031

[18] Takeda M, Sakaguchi T, Hiraide T, et al. Role of caveolin-1 in hepatocellular carcinoma arising from non-alcoholic fatty liver disease[J]. Cancer Sci, 2018[Epub ahead of print]

[19] Gerstenberger W, Wrage M, Kettunen E, et al. Stromal Caveolin-1 and Caveolin-2 Expression in Primary Tumors and Lymph Node Metastases[J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2018, 2018: 8651790

[20] Yang J, Zhu T, Zhao R, et al. Caveolin-1 Inhibits Proliferation, Migration, and Invasion of Human Colorectal Cancer Cells by Suppressing Phosphorylation of Epidermal Growth Factor Receptor [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 332-341

(下转第 1073 页)

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

[9] Safiri S, Ayubi E, Mansori K. Comments on procalcitonin for the early diagnosis of sepsis in burn patients: A retrospective study [J]. Burns, 2018, 44(4)

[10] 柴家科. 烧伤脓毒症诊断与综合防治策略[J]. 中华烧伤杂志, 2013, 29(2): 105-108

[11] Seymour C W, Liu V X, Iwashyna T J, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. Jama, 2016, 315 (8): 762-774

[12] Shankar-Hari M, Singer M. Caring for Sepsis Patients: An Update[J]. Critical Care Clinics, 2018, 34(1): xiii

[13] Zheng Z, Jiang L, Ye L, et al. The accuracy of presepsin for the diagnosis of sepsis from SIRS: a systematic review and meta-analysis [J]. Annals of Intensive Care, 2015, 5(1): 48

[14] Gille J, Dietz A, Taha H, et al. A sirs-based automated alarm system for the diagnosis of sepsis after burn injury[J]. Annals of Fires & Burn Disaster, 2017, 30(3): 177-184

[15] Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin[J]. Physiological Research, 2000, 49 Suppl 1(Suppl 1): S57

[16] Vincent J L, Nuffelen M V, Lelubre C. Host Response Biomarkers in Sepsis: The Role of Procalcitonin [J]. Methods in Molecular Biology, 2015, 1237(1237): 213

[17] Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin[J]. Clinica Chimica Acta, 2003, 323(1): 17-29

[18] Liu Y, Yang W, Wei J. Guiding Effect of Serum Procalcitonin (PCT) on the Antibiotic Application to Patients with Sepsis [J]. Iranian Journal of Public Health, 2017, 46(11): 1535-1539

[19] Heimburg D V, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, et al. Procalcitonin-a sepsis parameter in severe burn injuries [J]. Burns Journal of the International Society for Burn Injuries, 1998, 24(8): 745

[20] Ren H, Li Y, Han C, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic biomarker for sepsis in burned patients: a meta-analysis [J]. Burns, 2015, 41(3): 502-509

[21] Cabral L, Afreixo V, Almeida L, et al. The Use of Procalcitonin (PCT) for Diagnosis of Sepsis in Burn Patients: A Meta-Analysis[J]. Plos One, 2016, 11(12)

[22] Seoane L, Pértega S, Galeiras R, et al. Procalcitonin in the burn unit and the diagnosis of infection[J]. Burns, 2014, 40(2): 223

[23] Huang M Y, Chen C Y, Chien J H, et al. Serum Procalcitonin and Procalcitonin Clearance as a Prognostic Biomarker in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock [J]. BioMed research international, 2016, 2016(2): 1758501

[24] Van T E, Wiersinga W J, Scicluna B P, et al. Biomarkers in Sepsis[J]. Critical Care Clinics, 2018, 34(1): 139

(上接第 1059 页)

[21] Liu W, Yin NC, Liu H, et al. Cav-1 promote lung cancer cell proliferation and invasion through lncRNA HOTAIR[J]. Gene, 2018, 641: 335-340

[22] Zhang Y, Wang LJ, Li WF, et al. The prognostic value of HOTAIR for predicting long-term prognosis of patients with gastrointestinal cancers[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(26): e11139

[23] Chang YT, Lin TP, Tang JT, et al. HOTAIR is a REST-regulated lncRNA that promotes neuroendocrine differentiation in castration resistant prostate cancer[J]. Cancer Lett, 2018[Epub ahead of print]

[24] Tang Q, Hann SS. HOTAIR: An Oncogenic Long Non-Coding RNA in Human Cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(3): 893-913

[25] Lei B, Yu L, Jung TA, et al. Prospective Series of Nine Long Noncoding RNAs Associated with Survival of Patients with Glioblastoma [J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2018[Epub ahead of print]

[26] Xia H, Jing H, Li Y, et al. Long noncoding RNA HOXD-AS1 promotes non-small cell lung cancer migration and invasion through regulating miR-133b/MMP9 axis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 156-162

[27] Yang Q, Yu Y, Sun Z, et al. Long non-coding RNA PVT1 promotes cell proliferation and invasion through regulating miR-133a in ovarian cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 61-67

[28] Jing N, Huang T, Guo H, et al. LncRNA CASC15 promotes colon cancer cell proliferation and metastasis by regulating the miR4310/LGR5/Wnt/betacatenin signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2018 [Epub ahead of print]

[29] Wang H, Qin R, Guan A, et al. HOTAIR enhanced paclitaxel and doxorubicin resistance in gastric cancer cells partly through inhibiting miR-217 expression[J]. J Cell Biochem, 2018[Epub ahead of print]

[30] Wang LP, Wang JP, Wang XP. HOTAIR contributes to the growth of liver cancer via targeting miR-217[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 7963-7972

[31] Portoso M, Ragazzini R, Brencic Z, et al. PRC2 is dispensable for HOTAIR-mediated transcriptional repression [J]. EMBO J, 2017, 36 (8): 981-994

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn