

## 论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.14.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200526.1724.008.html\(2020-05-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200526.1724.008.html(2020-05-27))

## 长链非编码 RNA PTENP1 在非小细胞肺癌中的表达及对增殖和迁移的影响

李磊,周密,许俊,倪正义<sup>△</sup>

(武汉市金银潭医院胸外科 430023)

**[摘要]** **目的** 研究非小细胞肺癌(NSCLC)细胞系和正常肺上皮细胞系中长链非编码 RNA PTENP1(LncRNA PTENP1)的表达,探讨过表达 LncRNA PTENP1 对 NSCLC 细胞增殖和迁移的影响并阐述其机制。**方法** 采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)技术检测 NSCLC 细胞系 A549、H1299、H1650、HCC827 和正常肺上皮细胞系 BEAS-2B 中 LncRNA PTENP1 的表达。NSCLC 细胞系 H1299 分别转染 LncRNA PTENP1 过表达质粒 (PTENP1 组)、阴性对照质粒(Vector 组)及空白质粒(Blank 组),CCK-8 法和细胞划痕实验分别测定细胞增殖和迁移能力,Western blot 检测 PTEN 和 SOCS6 蛋白的表达。**结果** NSCLC 细胞系 A549、H1299、H1650、HCC827 中 LncRNA PTENP1 的相对表达水平明显低于人正常肺上皮细胞系 BEAS-2B( $P < 0.05$ )。在细胞铺板后 0、24、48 h,PTENP1 组与 Vector 组 450 nm 处吸光度值( $A_{450}$  值)无明显差异( $P > 0.05$ );72、96 h,PTENP1 组  $A_{450}$  值明显低于 Vector 组( $P < 0.05$ )。PTENP1 组划痕愈合率为(29.5±2.6)%,Vector 组为(53.4±4.8)%,Blank 组为(52.7±5.3)%,PTENP1 组划痕愈合率明显低于 Vector 组( $P < 0.01$ ),Vector 组与 Blank 组无明显差异( $P > 0.05$ )。PTENP1 组 PTEN、SOCS6 蛋白相对表达水平高于 Vector 组( $P < 0.01$ ),Blank 组与 Vector 组无明显差异( $P > 0.05$ )。**结论** LncRNA PTENP1 在 NSCLC 细胞系中低表达,过表达 LncRNA PTENP1 可抑制 NSCLC 增殖和迁移,其机制可能与 PTEN、SOCS6 蛋白上调有关。

**[关键词]** 癌,非小细胞肺;长链非编码 RNA;PTENP1;细胞增殖;细胞迁移;PTEN;SOCS6**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)14-2265-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Expression of long-chain non-coding RNA PTENP1 in non-small cell lung cancer and its effect on proliferation and migration

LI Lei,ZHOU Mi,XU Jun,NI Zhengyi<sup>△</sup>

(Department of Thoracic Surgery,Wuhan Jinyintan Hospital,Wuhan,Hubei 430023,China)

**[Abstract]** **Objective** To study the expression of long-chain non-coding RNA PTENP1 (LncRNA PTENP1) in non-small cell lung cancer (NSCLC) cell lines and normal lung epithelial cell lines, and to explore the effect of over-expression of LncRNA PTENP1 on the proliferation and migration of NSCLC cells and elucidate its mechanism. **Methods** The expression of LncRNA PTENP1 in NSCLC cell lines A549, H1299, H1650, HCC827 and normal lung epithelial cell line BEAS-2B was detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR). LncRNA PTENP1 over-expression plasmid (the PTENP1 group), negative control plasmid (the vector group) and blank plasmid (the blank group) were transfected into NSCLC cell line H1299. Cell proliferation and migration were measured by CCK-8 method and cell scratch test. Western blot was used to analyze the expression of PTEN and SOCS6 protein. **Results** The relative expression level of LncRNA PTENP1 in NSCLC cell lines A549, H1299, H1650 and HCC827 was significantly lower than that in human normal lung epithelial cell lines BEAS-2B ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in value of absorbance at 450 nm ( $A_{450}$ ) between the PTENP1 group and the vector group at 0, 24 and 48 h after cell placement ( $P > 0.05$ ); while, the of  $A_{450}$  in the PTENP1 group was significantly lower than that in the vector group at 72 and 96 h after cell placement ( $P < 0.05$ ). The healing rate of scratches in the PTENP1 group was (29.5±2.6)%, (53.4±4.8)% in the vector group, and (52.7±5.3)% in the blank group. The healing rate of scratches in the PTENP1 group was significantly lower than that in the vector group ( $P < 0.01$ ), while no statistically significant difference was found between the vector group and the blank group ( $P > 0.05$ ). The relative expression levels of PTEN and SOCS6 proteins in the PTENP1 group were higher than those in the vector group ( $P < 0.05$ ), while no statistically

significant difference was found between the blank group and the vector group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** LncRNA PTENP1 is under-expressed in NSCLC cell lines. Overexpression of LncRNA PTENP1 can inhibit the proliferation and migration of NSCLC cells, which may be related to the up-regulation of PTEN and SOCS6 proteins.

**[Key words]** carcinoma, non-small-cell lung; long-chain non-coding RNA; PTENP1; cell proliferation; cell migration; PTEN; SOCS6

肺癌约占所有肿瘤的 12.4%<sup>[1]</sup>。手术结合化疗仍是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的主要治疗方法,但由于确诊时多数患者已进入进展期,因此治疗效果不佳<sup>[1]</sup>。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)在调控基因表达和细胞功能上引起人们广泛关注,可调控细胞周期、凋亡、分化等多种生物学过程<sup>[2]</sup>。LncRNA PTENP1 在胃癌<sup>[3]</sup>、神经胶质瘤<sup>[4]</sup>、乳腺癌<sup>[5]</sup>、黑色素瘤<sup>[6]</sup>、肝癌<sup>[7]</sup>等肿瘤中异常表达,且与肿瘤恶性特征相关。但是,目前少见文献报道 NSCLC 中 LncRNA PTENP1 的表达及功能。本研究选取体外 NSCLC 细胞系,探索 LncRNA PTENP1 的表达及生物学功能,阐明可能的机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

人正常肺上皮细胞系 BEAS-2B 及 NSCLC 细胞系 A549、H1299、H1650、HCC827 均购自美国 ATCC 细胞库,PTEN、细胞因子信号抑制物 6(SOCS6)及 GAPDH 一抗购自美国 Cell Signaling 公司,羊抗兔二抗购自美国 Invitrogen 公司,Lipofectamine<sup>TM</sup> 3000 Transfection Reagent 购自美国 Thermo Fisher 公司;LncRNA PTENP1 过表达质粒、阴性对照质粒及空白质粒,LncRNA-GAS5 引物及 GAPDH 引物均由广州锐博生物科技有限公司设计合成。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞分组

将 H1299 细胞系接种于 6 孔板中,待融合度达到 50%,分成 3 组:LncRNA PTENP1 过表达组(PTENP1 组)、阴性对照组(Vector 组)、空白对照组(Blank 组),采用 Lipofectamine<sup>TM</sup> 3000 分别转染 LncRNA PTENP1 过表达质粒、阴性对照质粒及空白质粒。

#### 1.2.2 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)

LncRNA PTENP1 上游引物:5'-AAA GGT GGG AGG TGG GAG GA-3',下游引物:5'-CAC ACA AGG GAG TGC AGA GG-3';GAPDH 上游引物:5'-GAA GAT GGT GAT GGG ATT TC-3',下游引物:5'-GAA GGT GAA GGT CGG AGT-3'。合成 cDNA 采用反转录法,内参为 GAPDH,反应条件:95 °C 预变性 30 s;95 °C 5 s,60 °C 20 s,共 35 个循环。测定 PTENP1 组、Vector 组及 Blank 组样品的循环阈值,定量采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法,计算 LncRNA PTENP1 的相对表达水平。

#### 1.2.3 细胞增殖能力测定

采用 CCK-8 法测定 PTENP1 组、Vector 组及 Blank 组 3 组细胞增殖能力,按标准方法将 PTENP1

组、Vector 组及 Blank 组细胞上样,并每孔加入 CCK-8 20  $\mu$ L,于培养 0、24、48、72、96 h 在波长 450 nm 下,用酶标分析仪测定每组的吸光度值( $A_{450}$  值)。

#### 1.2.4 细胞迁移能力测定

按细胞划痕实验步骤测定细胞迁移:将 PTENP1 组、Vector 组及 Blank 组 3 组细胞在无菌孔板培养至融合度为 100%时,划痕,并于培养后 24 h 计算愈合面积,划痕愈合率的计算公式:划痕愈合率=(划痕后即刻的划痕面积-划痕后 24 h 的划痕面积)/划痕后即刻的划痕面积 $\times 100\%$ 。

#### 1.2.5 Western blot

裂解变性 PTENP1 组、Vector 组及 Blank 组细胞,裂解提取细胞总蛋白及蛋白定量上样后,采用半干法转膜,实验条件:浓缩胶 80 V 60 min,分离胶 100 V 90 min。PTEN、SOCS6 及 GAPDH 一抗浓度采用 1:300,二抗羊抗兔采用 1:800,电化学发光法(ECL)发光液显影后使用胶片曝光,扫描仪导入胶片图片后使用 Image J 软件分析灰度值,实验重复 3 次。

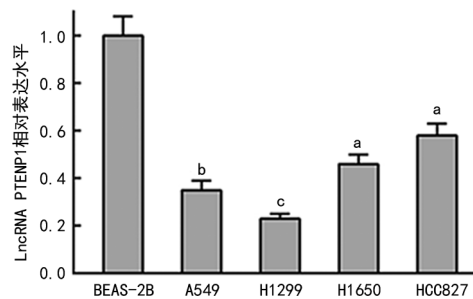
### 1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析,以  $\bar{x} \pm s$  表示计量资料,3 组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD- $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 LncRNA PTENP1 在 NSCLC 细胞系中高表达

qRT-PCR 检测 NSCLC 细胞系中 LncRNA PTENP1 的相对表达水平,在 NSCLC 细胞系 A549、H1299、H1650、HCC827 中相对表达水平分别为  $0.35 \pm 0.04$ 、 $0.23 \pm 0.02$ 、 $0.46 \pm 0.04$ 、 $0.58 \pm 0.05$ ,人正常肺上皮细胞系 BEAS-2B 的 LncRNA PTENP1 相对表达水平为  $1.04 \pm 0.05$ ,NSCLC 细胞系 A549、H1299、H1650、HCC827 中 LncRNA PTENP1 的相对表达水平明显低于人正常肺上皮细胞系 BEAS-2B ( $P < 0.05$ ),见图 1。



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>b</sup>:  $P < 0.01$ , <sup>c</sup>:  $P < 0.001$ , 与 BEAS-2B 比较。

图 1 LncRNA PTENP1 在 NSCLC 及正常肺上皮细胞系中的表达

## 2.2 LncRNA PTENP1 过表达抑制细胞系 H1299 细胞增殖

转染 24 h 后, qRT-PCR 检测 LncRNA PTENP1 的表达水平, PTENP1 组 LncRNA PTENP1 相对表达水平为  $8.42 \pm 0.57$ , Blank 组为  $1.02 \pm 0.06$ , Vector 组为  $0.96 \pm 0.07$ , PTENP1 组 LncRNA PTENP1 相对表达水平明显高于 Vector 组 ( $P < 0.001$ ); Blank 组与 Vector 组 LncRNA PTENP1 相对表达水平无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 见图 2A, 提示转染成功, 可行下一步实验。CCK-8 实验显示: 在细胞铺板后 0、24、48、72 及 96 h, PTENP1 组与 Vector 组  $A_{450}$  值比较:  $0.28 \pm 0.03$  vs.  $0.26 \pm 0.03$  ( $P > 0.05$ ),  $0.36 \pm 0.03$  vs.  $0.44 \pm 0.03$  ( $P > 0.05$ ),  $0.49 \pm 0.05$  vs.  $0.64 \pm 0.06$  ( $P > 0.05$ ),  $0.67 \pm 0.06$  vs.  $0.95 \pm 0.07$  ( $P < 0.05$ ),  $0.88 \pm 0.08$  vs.  $1.39 \pm 0.11$  ( $P < 0.01$ )。Blank 组对应时间点的  $A_{450}$  值依次为  $0.29 \pm 0.02$ 、 $0.46 \pm 0.03$ 、 $0.67 \pm 0.05$ 、 $0.97 \pm 0.07$ 、 $1.45 \pm 0.10$ , 与 Vector 组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 2B。

## 2.3 LncRNA PTENP1 过表达抑制细胞系 H1299 迁移

细胞划痕实验显示: PTENP1 组划痕愈合率为  $(29.5 \pm 2.6)\%$ , Vector 组为  $(53.4 \pm 4.8)\%$ , Blank 组为  $(52.7 \pm 5.3)\%$ , PTENP1 组划痕愈合率明显低

于 Vector 组 ( $P < 0.01$ ), Vector 组与 Blank 组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 3。

## 2.4 3 组 PTEN 和 SOCS6 蛋白表达的比较

Western blot 显示: PTENP1 组 PTEN 蛋白相对表达水平为  $2.27 \pm 0.14$ , Vector 组为  $1.03 \pm 0.06$ , Blank 组为  $1.04 \pm 0.08$ , PTENP1 组 PTEN 蛋白相对表达水平明显高于 Vector 组 ( $P < 0.01$ ), Blank 组与 Vector 组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); PTENP1 组 SOCS6 蛋白相对表达水平为  $2.62 \pm 0.25$ , Vector 组为  $1.05 \pm 0.03$ , Blank 组为  $1.06 \pm 0.05$ , PTENP1 组 SOCS6 蛋白相对表达水平明显高于 Vector 组 ( $P < 0.01$ ), Blank 组与 Vector 组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 4。

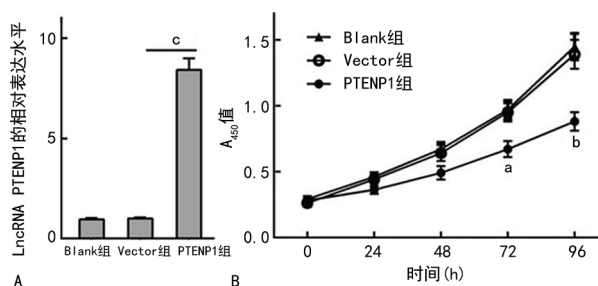


图 2 LncRNA PTENP1 过表达抑制细胞系 H1299 细胞增殖

图 2 A:3 组转染效率比较; B:3 组细胞增殖曲线比较; <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与 Vector 组相应时间点比较; <sup>c</sup> $P < 0.001$ , 与 Vector 组比较。

图 2 LncRNA PTENP1 过表达抑制细胞系 H1299 细胞增殖

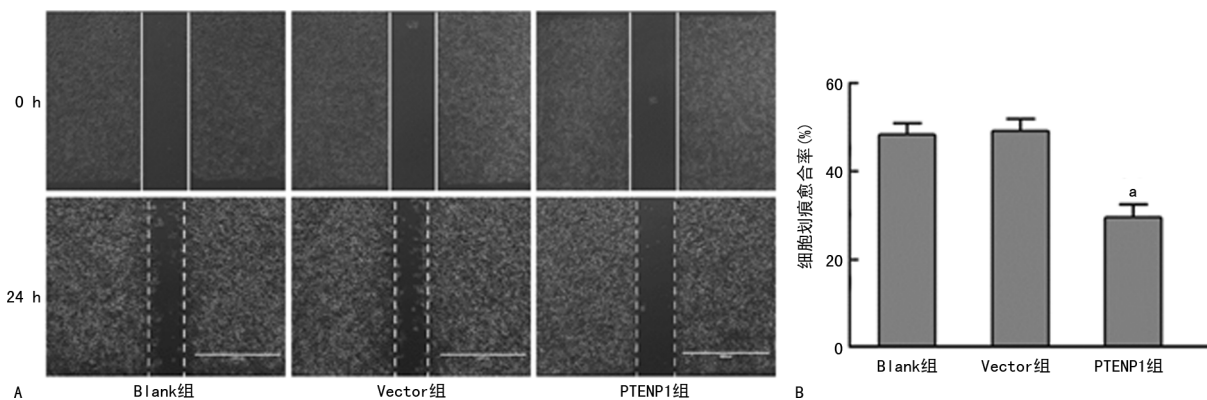


图 3 A:3 组细胞划痕实验比较; B:3 组细胞划痕愈合率比较; <sup>a</sup> $P < 0.01$ , 与 Vector 组比较。

图 3 LncRNA PTENP1 过表达抑制细胞系 H1299 迁移

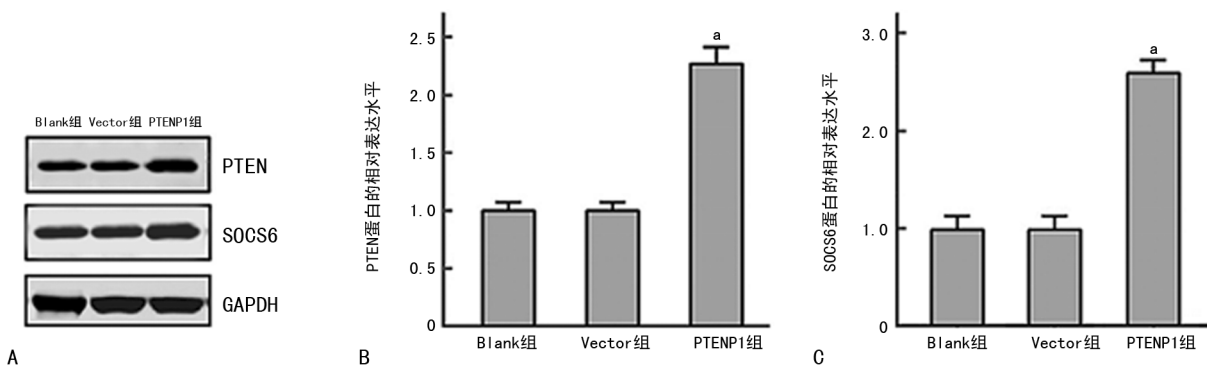


图 4 A:Western blot 显示 3 组 PTEN 和 SOCS6 蛋白表达; B:3 组 PTEN 蛋白相对表达水平比较柱状图; C:3 组 SOCS6 蛋白相对表达水平比较柱状图; <sup>a</sup> $P < 0.01$ , 与 Vector 组比较。

图 4 3 组 PTEN 和 SOCS6 蛋白表达水平比较

### 3 讨 论

全球肺癌的发病率都居高不下,约占所有肿瘤的 12.4%<sup>[1]</sup>。近年来,多种分子标志物被发现与肺癌的发生、发展密切相关,如 LncRNA、微 RNA(miRNA)等。LncRNA 虽没有编码蛋白质的功能,但在基因表达调控上有重要的功能,如转录水平调控、染色体沉默及修饰等。LncRNA PTENP1 是与多种肿瘤恶性生物学行为相关的 LncRNA 分子<sup>[8]</sup>。在肝癌中,CHEN 等<sup>[7]</sup>发现 LncRNA PTENP1 在肝癌细胞株中表达下调,过表达 LncRNA PTENP1 可诱导 PTEN 上调,抑制细胞增殖、迁移、侵袭,促进细胞自噬和凋亡。YU 等<sup>[9]</sup>报道,LncRNA PTENP1 因甲基化而在肾细胞癌中下调表达,其高表达可抑制细胞生长、转移。此外,LncRNA PTENP1 也被报道在黑色素瘤及白血病中表达下调<sup>[6,10]</sup>。本研究发现,LncRNA PTENP1 在 NSCLC 细胞系中下调表达,这与肝癌<sup>[7]</sup>、肾癌<sup>[9]</sup>及黑色素瘤<sup>[6]</sup>中的结果一致。

本研究 CCK-8 实验显示,在细胞铺板后 24、48 h,PTENP1 组和阴性对照组(Vector 组)在细胞增殖方面无明显差异,但在 72、96 h 时,PTENP1 组细胞增殖水平明显低于 Vector 组。细胞划痕实验显示,PTENP1 组细胞划痕愈合率明显低于 Vector 组,提示 LncRNA PTENP1 可抑制 NSCLC 细胞增殖和迁移。

LncRNA PTENP1 也被认为是肿瘤抑制因子 PTEN 的假基因<sup>[8]</sup>。PTEN 编码一种具有蛋白酪氨酸磷酸酶结构域的细胞质蛋白<sup>[11]</sup>。越来越多的证据表明,PTEN 与多种恶性肿瘤密切相关,在肺癌<sup>[12]</sup>、神经胶质瘤<sup>[4]</sup>、黑色素瘤<sup>[6]</sup>等肿瘤细胞中突变或缺失。PTEN 可通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号通路调控细胞增殖、细胞生长、能量代谢等多种细胞生物学过程<sup>[13]</sup>。此外,PTEN 在保持染色体完整性和细胞周期进程中也起着重要作用<sup>[14]</sup>。有研究指出,微 RNA-21(miR-21)通过抑制 PTEN,从而促进 NSCLC 细胞生长和侵袭<sup>[15]</sup>。更重要的是,GUO 等<sup>[16]</sup>在胃癌中证实 PTEN 介导 LncRNA PTENP1 抑制胃癌发展进程。本研究发现,PTENP1 组 PTEN 表达上调,LncRNA PTENP1 抑制 NSCLC 细胞增殖和迁移的机制可能与 PTEN 蛋白表达上调,进而抑制 PI3K/AKT/mTOR 等信号通路有关。研究发现,启动子甲基化、mRNA 前体的选择性剪切、转录后修饰等机制可能是 PTEN 在肿瘤中功能失活的重要原因<sup>[12]</sup>。当然,LncRNA PTENP1 调控 PTEN 的具体作用机制还有待进一步研究。

另有文献报道,LncRNA PTENP1 与食管鳞状细胞癌预后有关,可通过调控 SOCS6 表达进而抑制肿

瘤细胞生长<sup>[17]</sup>。为此,本研究鉴定了 PTENP1 组和 Vector 组中 SOCS6 蛋白的表达差异,发现 LncRNA PTENP1 正调控 SOCS6 蛋白表达。SOCS6 被发现许多组织中广泛表达,且低表达于肺癌、结肠癌、胰腺癌等肿瘤类型<sup>[18]</sup>。LAI 等<sup>[19]</sup>指出,SOCS6 在胃癌中表达下调,其过表达抑制肿瘤细胞生长和克隆形成。SRIRAM 等<sup>[20]</sup>证实低 mRNA 水平的 SOCS6 与肺癌转移复发有关。作者推测,本研究中 SOCS6 在 PTENP1 组的高表达状态对细胞增殖、迁移有一定的阻碍作用。

综上所述,LncRNA PTENP1 在 NSCLC 细胞系中呈低表达。LncRNA PTENP1 过表达抑制 NSCLC 细胞增殖和迁移,其机制可能与调控 PTEN 和 SOCS6 表达有关。这可能为肺癌早期诊断、预后评估、开发新的治疗手段提供一定的实验基础。

### 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] SUN Y Q, ZHANG F F, WANG L F, et al. A five lncRNA signature for prognosis prediction in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6):5237-5250.
- [3] ZHANG R P, GUO Y N, MA Z C, et al. Long non-coding RNA PTENP1 functions as a ceRNA to modulate PTEN level by decoying miR-106b and miR-93 in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16):26079-26089.
- [4] HU S, XU L, LI L H, et al. Overexpression of lncRNA PTENP1 suppresses glioma cell proliferation and metastasis in vitro[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 12:147-156.
- [5] CHEN S, WANG Y, ZHANG J H, et al. Long non-coding RNA PTENP1 inhibits proliferation and migration of breast cancer cells via AKT and MAPK signaling pathways[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4):4659-4662.
- [6] POLISENO L, HAIMOVIC A, CHRISTOS P J, et al. Deletion of PTENP1 pseudogene in human melanoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(12):2497-2500.
- [7] CHEN C L, TSENG Y W, WU J C, et al. Suppression of hepatocellular carcinoma by baculo-

- virus-mediated expression of long non-coding RNA PTENP1 and microRNA regulation[J]. *Biomaterials*, 2015, 44: 71-81.
- [8] WANG L, ZHANG N, WANG Z, et al. Pseudogene PTENP1 functions as a competing endogenous RNA (ceRNA) to regulate PTEN expression by sponging miR-499-5p[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2016, 81(7): 739-747.
- [9] YU G, YAO W M, GUMIREDDY K, et al. Pseudogene PTENP1 functions as a competing endogenous RNA to suppress Clear-Cell renal cell carcinoma progression[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(12): 3086-3097.
- [10] 王翠翠, 怀磊, 张翠萍, 等. 抑癌基因 PTEN 与其假基因 PTENP1 在急性白血病细胞中的表达及其相关性研究[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(11): 896-901.
- [11] DI CRISTOFANO A, PANDOLFI P P. The multiple roles of PTEN in tumor suppression [J]. *Cell*, 2000, 100(4): 387-390.
- [12] SORIA J C, LEE H Y, LEE J I, et al. Lack of PTEN expression in non-small cell lung cancer could be related to promoter methylation[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(5): 1178-1184.
- [13] SONG M S, SALMENA L, PANDOLFI P P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(5): 283-296.
- [14] SQUATRITO M, HOLLAND E C. DNA damage response and growth factor signaling pathways in gliomagenesis and therapeutic resistance[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(18): 5945-5949.
- [15] ZHANG J G, WANG J J, ZHAO F, et al. MicroRNA-21 (miR-21) represses tumor suppressor PTEN and promotes growth and invasion in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(11/12): 846-852.
- [16] GUO X Q, DENG L, DENG K Y, et al. Pseudogene PTENP1 suppresses gastric cancer progression by modulating PTEN[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(4): 456-464.
- [17] GONG T T, ZHENG S Y, HUANG S, et al. PTENP1 inhibits the growth of esophageal squamous cell carcinoma by regulating SOCS6 expression and correlates with disease prognosis[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(12): 2610-2619.
- [18] KABIR N N, SUN J M, RONNSTRAND L, et al. SOCS6 is a selective suppressor of receptor tyrosine kinase signaling[J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(11): 10581-10589.
- [19] LAI R H, HSIAO Y W, WANG M J, et al. SOCS6, down-regulated in gastric cancer, inhibits cell proliferation and colony formation [J]. *Cancer Lett*, 2010, 288(1): 75-85.
- [20] SRIRAM K B, LARSEN J E, FRANCIS S M S, et al. Array-comparative genomic hybridization reveals loss of SOCS6 is associated with poor prognosis in primary lung squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30398.
- (收稿日期: 2019-12-23 修回日期: 2020-03-12)
- 
- (上接第 2264 页)
- between damage and metabolic needs[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(3): 377-388.
- [13] SHEN W, GANETZKY B. Autophagy promotes synapse development in *Drosophila* [J]. *J Cell Biol*, 2009, 187(1): 71-79.
- [14] LIANG X H, JACKSON S, SEAMAN M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1 [J]. *Nature*, 1999, 402(6762): 672-676.
- [15] KAKUTA S, YAMAGUCHI J, SUZUKI C, et al. Small GTPase Rab1B is associated with ATG9A vesicles and regulates autophagosome formation [J]. *FASEB J*, 2017, 31(9): 3757-3773.
- [16] HAN K, LEHRINGER-POLZIN M, ZHOU H, et al. Cellular autophagy in proximal tubules of early diabetic rats following insulin treatment and islet transplantation [J]. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 1992, 61(6): 367-373.
- [17] TOWNS R, GUO C, SHANGGUAN Y, et al. Type 2 diabetes with neuropathy: autoantibody stimulation of autophagy via Fas [J]. *Neuroreport*, 2008, 19(3): 265-269.
- (收稿日期: 2019-12-27 修回日期: 2020-03-27)