

文章编号 1006-8147(2021)06-0580-06

论著

PTBP1 在胶质瘤进展中的作用研究

王克朕^{1,2}, 兰春根^{1,2}, 谷峰^{1,2}, 马勇杰¹

(天津医科大学肿瘤医院 1.肿瘤细胞生物学实验室;2.乳腺病理科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

摘要 目的:探讨多聚嘧啶区结合蛋白1(PTBP1)在胶质瘤进展中的作用。方法:利用多个数据库分析 PTBP1 在胶质瘤组织和正常脑组织中的表达水平及其与胶质瘤的组织学级别和患者预后的关系。构建稳定敲低 PTBP1 的 LN229 细胞系,通过 Western 印迹和 RT-qPCR 技术验证细胞中 PTBP1 的敲低效率。通过 EdU 实验检测细胞的增殖能力。利用 Transwell 实验检测细胞的迁移和侵袭能力。结果:PTBP1 在胶质瘤组织中较正常脑组织表达更高($P<0.0001$),其表达水平随组织学级别的升高而升高($P<0.0001$);PTBP1 高表达的胶质瘤患者总生存期(OS)明显缩短($P<0.0001$);稳定敲低 PTBP1 的 LN229 细胞系,细胞的增殖速度变慢($t=3.579, P=0.0373$),迁移($t=13.16, P<0.0001$)和侵袭能力($t=3.111, P=0.0358$)显著下降。结论:PTBP1 在胶质瘤中高表达且与胶质瘤的组织学级别和患者不良预后呈正相关;PTBP1 促进胶质瘤细胞的增殖、迁移、侵袭。

关键词 胶质瘤;PTBP1;增殖;迁移;侵袭

中图分类号 R739.4

文献标志码 A

Role of PTBP1 in glioma progression

WANG Ke-zhen^{1,2}, LAN Chun-gen^{1,2}, GU Feng^{1,2}, MA Yong-jie¹

(Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University 1.Laboratory of Tumor Cell Biology;2.Department of Breast Pathology, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: To explore the role of polypyrimidine tract-binding protein 1 (PTBP1) in glioma progression. **Methods:** PTBP1 expression level and its relationship with glioma grading and prognosis were analyzed using multiple databases. The glioma cell line LN229 stably silencing PTBP1 was constructed. PTBP1 expression was verified by Western blotting analysis and RT-qPCR. The abilities of cell proliferation, migration and invasion were detected by EdU assay and Transwell assays. **Results:** The expression of PTBP1 in glioma was higher than that in normal brain tissues ($P<0.0001$) and increased with glioma grading ($P<0.0001$). The patients with higher PTBP1 expression exerted a shorter overall survival (OS) ($P<0.0001$). PTBP1 knockdown inhibited the abilities of cell proliferation ($t=3.579, P=0.0373$), migration ($t=13.16, P<0.0001$) and invasion ($t=3.111, P=0.0358$) significantly. **Conclusion:** PTBP1 is highly expressed in glioma and is correlated with glioma grading and prognosis. PTBP1 promotes the proliferation, migration and invasion abilities of glioma cells.

Key words glioma; PTBP1; proliferation; migration; invasion

胶质瘤是成年人中最常见,同时致死率最高的脑部肿瘤^[1-2]。尽管现阶段对胶质瘤的认识日渐加深,包括手术切除、放疗和化疗在内的治疗手段已取得长足进步,但由于胶质瘤的高侵袭性,治疗效果仍不令人满意^[3-6]。进一步探索胶质瘤恶性进展过程中的关键分子对于实现胶质瘤患者的精准治疗具有重要价值。多聚嘧啶区结合蛋白1(PTBP1)是核不均一性核糖核蛋白(hnRNP)家族的成员,参与调控多种分子的转录后修饰^[7-8]。研究表明,PTBP1在正常神经发育过程中表达受到抑制,而在多种脑肿瘤中高表达^[9-10],但是其在胶质瘤恶性进展中发挥的功

能尚不明确。本研究利用多个数据库分析 PTBP1 在胶质瘤和癌旁组织中的表达水平及其与胶质瘤的组织学级别和患者预后的关系;并通过慢病毒感染筛选出稳定敲低 PTBP1 的 LN229 细胞株,进而探究 PTBP1 蛋白对胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭能力的影响。

1 材料与方法

1.1 细胞系和主要试剂 人胶质瘤细胞系 LN229 和人胚胎肾细胞系 HEK-293T (American Type Culture Collection), 胎牛血清 (GIBCO 公司), DMEM 细胞培养基 (GIBCO 公司), Transwell 小室 (Corning 公司), Matrigel 基质胶 (Corning 公司), 聚凝胺 (polybrene, Sigma 公司), 遗传霉素 (G418, Solarbio 公司), EdU 细胞增殖试剂盒 (碧云天生物技术有限

基金项目 天津市教委科研计划 (2020KJ130)

作者简介 王克朕 (1993-), 男, 硕士在读, 研究方向: 生物化学与分子生物学; 通信作者: 谷峰, E-mail: gufeng@tjmuch.com。

公司),PCR引物(生工生物工程股份有限公司),胶回收试剂盒(TaKaRa公司),限制性内切酶BamH1-HF和EcoR1-HF(NEB公司),质粒小提试剂盒(天根生物科技有限公司),Trizol(Invitrogen公司),M-MLV逆转录酶和SYBR Green(TaKaRa公司),PTBP1抗体(Santa Cruz公司), β -actin抗体(Santa Cruz公司)。

1.2 研究对象 下载并整理GTEX(Genotype-Tissue Expression)数据库中的正常脑组织样本信息,选取资料完善的1 152例正常脑组织样本的转录组数据和临床信息进行分析。下载并整理TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据库中的胶质瘤样本信息,选取资料完善的603例胶质瘤样本(Grade II: $n=213$, Grade III: $n=238$, Grade IV: $n=152$)的转录组数据和临床信息进行分析。下载并整理CGGA(Chinese Glioma Genome Atlas)数据库中的胶质瘤样本信息(数据集ID:mRNAseq_325),选取资料完善的309例胶质瘤样本(Grade II: $n=98$, Grade III: $n=74$, Grade IV: $n=137$)的转录组数据和临床信息进行分析。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 LN229和HEK-293T细胞系用含10%胎牛血清的DMEM培养,放置在含有5%CO₂的37℃恒温培养箱中。

1.3.2 稳定敲低PTBP1重组质粒的构建 将引物(上游引物:5'-GATCCGCGTGAAGATCCTGTTCAATACTCGAGTATTGAACAGGATCTTCACGCTTT-TTG-3';下游引物:5'-AATTCAAAAAGCAAAGTG-CAACGTATTGTTACTCGAGTATTGAACAGGATCTTCACGCG-3')退火,用限制性内切酶BamH1-HF和EcoR1-HF对质粒空载体pLVX-scramble进行双酶切,直接与退火产物连接,转化DH5 α 感受态宿主细菌,最终提取质粒,然后进行双酶切和测序验证,得到pLVX-shPTBP1重组质粒。

1.3.3 慢病毒载体的包装 在10 cm培养皿中提前铺好HEK-293T细胞,待细胞贴壁并长到80%~90%时,将目的质粒、包装质粒1和包装质粒2共转染进HEK-293T细胞,6~8 h换液,48 h收集上清于离心管中,3 000 r/min离心5 min,取上清在-80℃保存。

1.3.4 细胞的感染 在3.5 cm培养皿中铺入约30%~40%的LN229细胞,次日待细胞贴壁后移除培养液,重新加入1 mL新培养液和1 mL制备好的病毒液,以及2 μ L polybrene(10 mg/mL),5 h后更换培养液。慢病毒感染48 h后加入G418(2 g/L)进行药筛,药筛1周后即可进行后续验证。

1.3.5 Western印迹检测 移除细胞培养液,加入PBS冲洗3次,将PBS移除干净,加入裂解液于冰上裂解细胞蛋白,测定浓度并定量后进行SDS-PAGE变性电泳(胶浓度:10%),然后转到硝酸纤维素膜上,用5%的脱脂奶粉封闭1 h,加入一抗(β -actin:蛋白上样量:40 μ g,一抗稀释比例:1:5 000;PTBP1:蛋白上样量:40 μ g,一抗稀释比例:1:1 000)4℃过夜孵育。孵育完成后用TBST洗膜3次,每次10 min,然后避光加入二抗(稀释比例:1:8 000),室温孵育50 min。孵育完成后用TBST洗膜4次,每次10 min。使用双色红外激光成像系统进行曝光。

1.3.6 RNA提取和RT-qPCR 使用Trizol试剂从LN229细胞中提取总RNA,并通过M-MLV逆转录酶逆转得到cDNA。以cDNA为模板,使用SYBR Green进行RT-qPCR对PTBP1的mRNA表达进行定量。以GAPDH的表达量作为对照。使用 $\Delta\Delta$ Ct法计算差异倍数。

1.3.7 EdU实验 将细胞接种于12孔板,使其汇合度小于10%。移除细胞培养液,加入PBS冲洗3次,移除PBS,加入含有10%胎牛血清的新培养液,然后加入10 μ mol/L EdU,在含有5%CO₂的37℃恒温培养箱中孵育2 h。孵育完成后移除培养液并用PBS冲洗3次,将PBS移除干净后加入4%的多聚甲醛(PFA),室温固定30 min。固定完成后移除4%的PFA并用PBS冲洗3次,然后加入DAPI(PBS稀释,稀释比例1:1 500)染色10 min。移除DAPI,用PBS冲洗3次后在倒置显微镜下观察细胞染色情况并拍照计数。

1.3.8 细胞迁移实验 在Transwell小室上室中加入200 μ L无血清的DMEM培养基重悬的 5×10^4 个细胞,下室加入500 μ L含有2%胎牛血清的DMEM培养基,置于含有5%CO₂的37℃恒温培养箱中培养12 h后取出,用棉签小心擦拭掉上室细胞,然后将Transwell小室用4%的PFA溶液固定30 min,用吉姆萨染液染色45 min,用DDW清洗3次后封片并在显微镜下拍照计数。

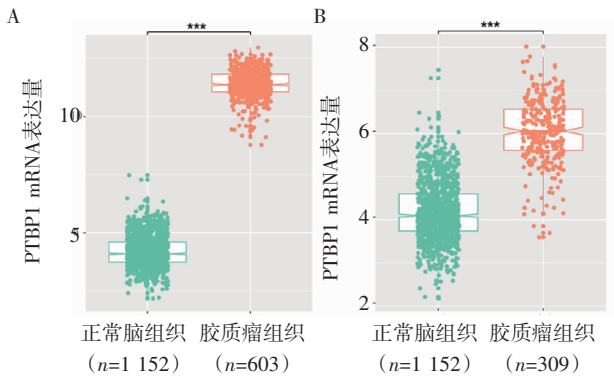
1.3.9 细胞侵袭实验 在Transwell小室上室中铺入用无血清的DMEM培养基7:1稀释的Matrigel基质胶35 μ L,置于37℃凝胶1 h以上后取出,上室加入200 μ L无血清的DMEM培养基重悬的 1×10^5 个细胞,下室加入500 μ L含有2%胎牛血清的DMEM培养基,置于含有5%CO₂的37℃恒温培养箱中培养24 h后取出,用棉签小心擦拭掉上室细胞,然后将Transwell小室用4%的PFA溶液固定30 min,用吉姆萨染液染色45 min,用DDW清洗3次后封

片并在显微镜下拍照计数。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析,正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态、方差齐资料组间比较采用 Wilcoxon 符号秩检验和 t 检验, *Kaplan-Meier* 分析患者的预后情况, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

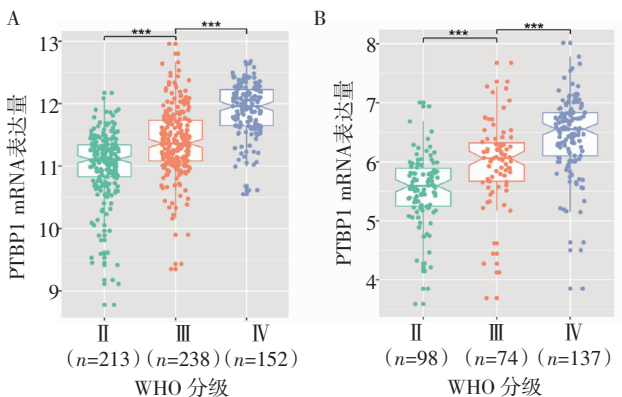
2.1 PTBP1 在胶质瘤中的表达 数据显示,与正常脑组织相比,胶质瘤组织中 PTBP1 的 mRNA 水平升高(图 1)。PTBP1 mRNA 在胶质瘤中的表达随着组织学级别的升高而升高(Grade IV > Grade III >



注:A:PTBP1 mRNA 在正常脑组织(GTEX 数据库)和胶质瘤组织(TCGA 数据库)中的表达($w=0, P < 0.0001$);B:PTBP1 mRNA 在正常脑组织(GTEX 数据库)和胶质瘤组织(CGGA 数据库,数据集 ID: mRNAseq_325)中的表达($w=15170, P < 0.0001$);PTBP1:多聚嘧啶区结合蛋白 1

图 1 PTBP1 在胶质瘤和正常脑组织中的表达

Fig 1 The expression of PTBP1 in glioma and normal brain tissues



注:A:PTBP1 mRNA 在不同 WHO 分级(grade II~IV)的胶质瘤中的表达(TCGA 数据库)(grade II 比 grade III: $w=15990, P < 0.0001$, grade III 比 grade IV: $w=7817.5, P < 0.0001$);B: PTBP1 mRNA 在不同 WHO 分级(grade II~IV)的胶质瘤中的表达(CGGA 数据库,数据集 ID: mRNAseq_325)(grade II 比 grade III: $w=1941, P < 0.0001$, grade III 比 grade IV: $w=2881.5, P < 0.0001$);PTBP1:多聚嘧啶区结合蛋白 1

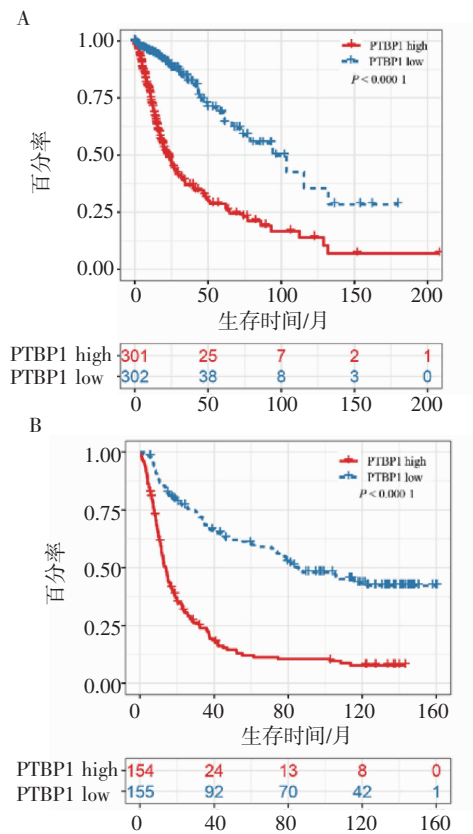
图 2 PTBP1 在不同 WHO 分级的胶质瘤中的表达

Fig 2 The expression of PTBP1 in different WHO grades of glioma

Grade II),即与组织学级别呈正相关(图 2)。

2.2 PTBP1 的表达与胶质瘤患者预后的关系 如图 3 所示, *Kaplan-Meier* 生存分析结果表明 PTBP1

高表达患者拥有更短的总生存期(OS),预后更差,即



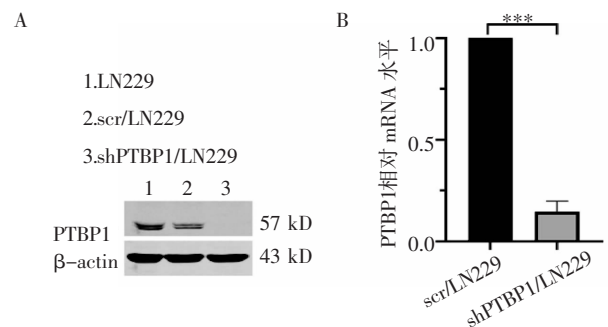
注:A:PTBP1 mRNA 表达对胶质瘤患者 OS 的影响(TCGA 数据库)($\chi^2=71.4, P < 0.0001$);B:PTBP1 mRNA 表达对胶质瘤患者 OS 的影响(CGGA 数据库,数据集 ID: mRNAseq_325)($\chi^2=84.3, P < 0.0001$);PTBP1:多聚嘧啶区结合蛋白 1;OS:总生存期

图 3 PTBP1 的表达与胶质瘤患者预后的关系

Fig 3 Relationship between the expression of PTBP1 and the prognosis of glioma patients

PTBP1 的高表达与胶质瘤患者的不良预后呈正相关。

2.3 稳定敲低 PTBP1 的胶质瘤细胞系的构建及验证 人胶质瘤细胞系 LN229 用慢病毒感染后,获得稳定敲低目的蛋白的细胞株 shPTBP1/LN229 及对照 scr/LN229。Western 印迹和 RT-qPCR 结果显示 PTBP1 蛋白和 mRNA 在 LN229 细胞中稳定敲低



注:A:Western 印迹检测 LN229 细胞系中 PTBP1 蛋白的表达情况;B:RT-qPCR 检测 LN229 细胞系中 PTBP1 mRNA 的表达情况($t=27.67, ***P < 0.001$);PTBP1:多聚嘧啶区结合蛋白 1

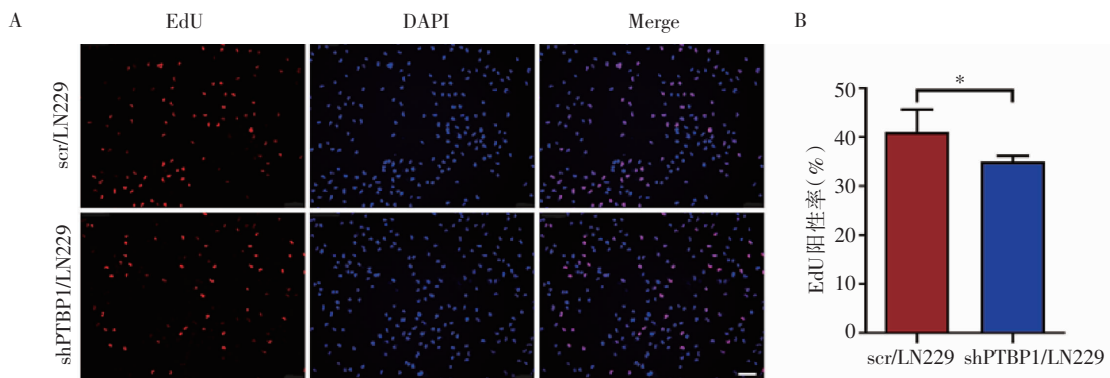
图 4 LN229 细胞系中 PTBP1 的表达情况

Fig 4 The expression of PTBP1 in LN229 cell line

(图4),mRNA水平的差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.4 敲低 PTBP1 对胶质瘤细胞增殖能力的影响 结果表明,shPTBP1/LN229 的增殖能力弱于对照组细胞系(图 5),差异有统计学意义($P<0.05$)。

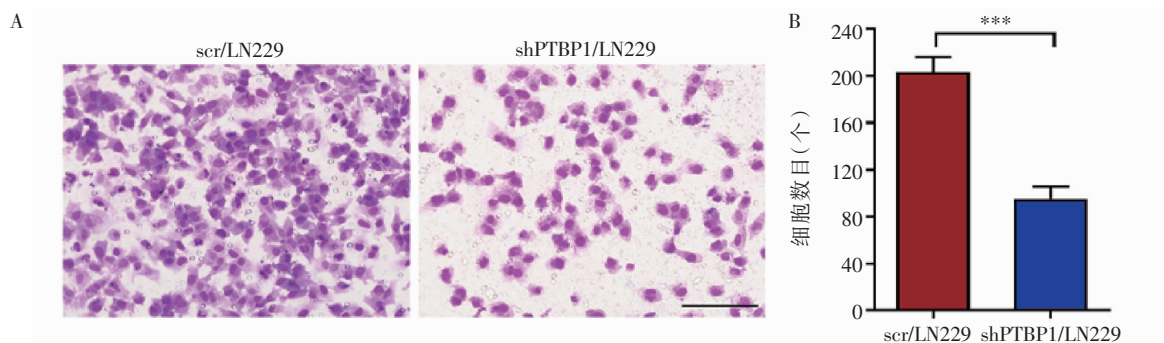
2.5 敲低 PTBP1 对胶质瘤细胞迁移、侵袭能力的影响 结果表明,shPTBP1/LN229 迁移的细胞数目少于对照组细胞系(图 6),差异有统计学意义($P<0.001$)。另外,shPTBP1/LN229 侵袭的细胞数目也少于对照



注:A:EdU 实验检测 EdU 的阳性率,其中红色为 EdU 阳性细胞,蓝色为细胞核染色(标尺=200 μm);B:EdU 实验结果定量分析比较($t=3.579$, $***P<0.05$);PTBP1:多聚嘧啶区结合蛋白 1

图 5 EdU 实验检测敲低 PTBP1 对 LN229 细胞增殖能力的影响

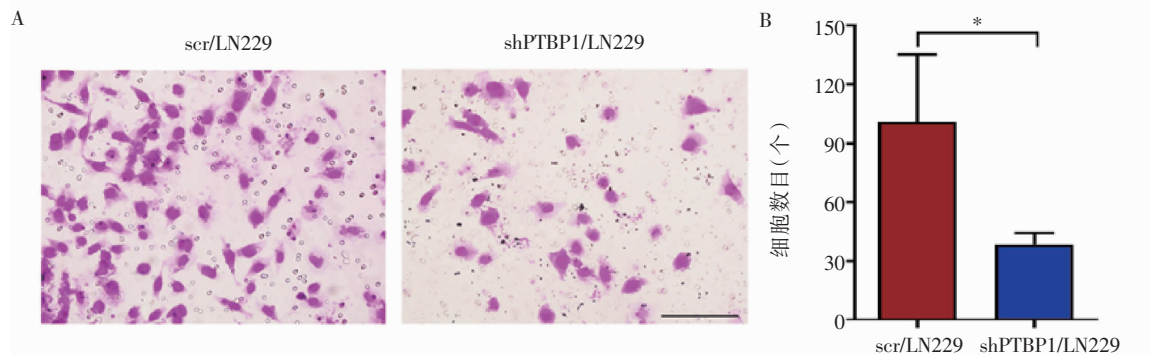
Fig 5 Effect of PTBP1 knockdown on the cell proliferation ability of LN229 by EdU assay



注:A:细胞迁移实验检测迁移的细胞数目(标尺=200 μm);B:细胞迁移实验结果定量分析比较($t=13.16$, $***P<0.001$);PTBP1:多聚嘧啶区结合蛋白 1

图 6 细胞迁移实验检测敲低 PTBP1 对 LN229 细胞迁移能力的影响

Fig 6 Effect of PTBP1 knockdown on the cell migration ability of LN229 by migration assay



注:A:细胞侵袭实验检测侵袭的细胞数目(标尺=200 μm);B:细胞侵袭实验结果定量分析比较($t=3.111$, $*P<0.05$);PTBP1:多聚嘧啶区结合蛋白 1

图 7 细胞侵袭实验检测敲低 PTBP1 对 LN229 细胞侵袭能力的影响

Fig 7 Effect of PTBP1 knockdown on the cell invasion ability of LN229 by invasion assay

组细胞系(图 7),差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

胶质瘤是源自神经上皮的肿瘤,占颅脑肿瘤的 40%~50%,是最常见的原发性颅内肿瘤。年发病率

为 3 人/10 万人~8 人/10 万人。胶质瘤一般呈侵袭性生长,总体疗效不佳,尤其是具有高度间变的生长特性的高分级胶质瘤,术后复发快且预后差,是神经外科治疗中最棘手的难治性肿瘤之一。现阶段,

随着分子生物学、免疫学及基因组学的发展,人们对其发病机制有了更深的认识,靶向治疗、免疫治疗等内科综合治疗有望成为胶质瘤极具潜力的治疗方式。所以,深入探索胶质瘤恶性进展过程中的关键分子对于提高胶质瘤治疗效果,实现胶质瘤患者的精准治疗具有重要意义。

hnRNP 家族包括一大类 RNA 结合蛋白,它们在核酸代谢的多个方面发挥作用,包括选择性剪接、维持 mRNA 稳定性以及转录和翻译调节。尽管在结构域组成和功能上不尽相同,但是多种 hnRNP 都具有相似的特征^[11]。近年来越来越多的研究发现, hnRNP 蛋白在许多肿瘤中高表达。已有报道发现,在非小细胞癌中可以监测到 hnRNP A2/B1 单克隆抗体,大部分肺癌细胞系中高表达 hnRNP A2/B1,且在肺癌早期表达高于晚期,因此有学者推测它可以用作监测肺癌早期发生的血清肿瘤标志物^[12]。此外,还有报道发现, hnRNP K、E1 及 E2 可以促进原癌基因 c-myc mRNA 的翻译; hnRNP K 也在肿瘤细胞扩散过程中起限速作用^[13]。以上研究结果表明, hnRNP 家族作为肿瘤标志物可能拥有良好的前景。

PTBP1 作为 hnRNP 家族的一员,是一种已知的转录后基因表达调节因子,可以调控 mRNA 的剪接、翻译、稳定性和定位,具有多种与 RNA 代谢相关的分子功能^[14-15]。在肿瘤细胞中,糖酵解是 PTBP1 参与的重要过程之一^[16]。PTBP1 促进丙酮酸激酶(PK)M2 亚型的表达,同时降低 PKM1 的表达,导致肿瘤细胞从氧化磷酸化到糖酵解的代谢转变,最终影响肿瘤发生^[17-18]。另外, PTBP1 通过与自噬相关蛋白 10(ATG10)的直接相互作用负反馈调节其表达水平,在结肠癌细胞的迁移和侵袭中发挥关键作用^[19]。敲降 PTBP1 能够促进细胞分化周期蛋白(CDC42)的抑癌亚型 CDC42-v2 的表达,进而影响卵巢癌的恶性进展^[20]。此外, PTBP1 通过调控可变剪接以及多种分子相互作用,在胶质瘤的恶性进展中发挥作用。已有研究证实, PTBP1 能够通过其内部核糖体进入位点(IRES)样元件调节 RNA 特异性腺苷脱氨酶 1(ADAR1)p110 的翻译模式,进而影响胶质瘤细胞的增殖^[21]。胶质瘤组织和细胞中长链非编码 RNA(lncRNA)PVT1 和 PTBP1 表达增强, miR-128-1-5p 表达降低。PVT1 的下调或 miR-128-1-5p 的上调通过抑制 PTBP1 的表达,促进胶质瘤细胞的凋亡^[22]。PTBP1 的升高介导人膜联蛋白 A7(ANXA7)外显子的可变剪接,削弱其肿瘤抑制功能并促进胶质瘤的转移^[23]。另外,丝氨酸和精氨酸富含剪接因子 3(SRSF3)通过与 PTBP1 及其同源蛋白多聚嘧啶区结合蛋白 2(PTBP2)

相互作用,促进胶质瘤细胞的迁移、侵袭^[24]。

本研究利用多个数据库以及生物信息学分析探究了 PTBP1 在胶质瘤中的表达情况,发现其在胶质瘤中高表达并与胶质瘤的组织学级别和胶质瘤患者的不良预后呈正相关。此外,本研究通过感染慢病毒的方法在胶质瘤细胞系中敲低 PTBP1,利用功能学实验证实了 PTBP1 蛋白可以促进胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力。

综上所述, PTBP1 在胶质瘤中的高表达及其在胶质瘤细胞系中发挥的促癌功能,提示 PTBP1 具有在胶质瘤中作为生物标志物和重要治疗靶点的潜力,其在胶质瘤中发挥功能的具体分子机制具有重要研究价值。

参考文献:

- [1] WELLER M, WICK W, ALDAPE K, et al. Glioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15017
- [2] MA Q, LONG W, XING C, et al. Cancer stem cells and immunosuppressive microenvironment in glioma[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2924
- [3] CUDDAPAH V A, ROBEL S, WATKINS S, et al. A neurocentric perspective on glioma invasion[J]. Nat Rev Neurosci, 2014, 15(7): 455
- [4] RAJESH Y, PAL I, BANIK P, et al. Insights into molecular therapy of glioma: current challenges and next generation blueprint[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(5): 591
- [5] WANG J, YANG Z Y, GUO Y F, et al. Targeting different domains of gap junction protein to control malignant glioma[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(7): 885
- [6] HUMPHREYS L M, SMITH P, CHEN Z, et al. The role of E3 ubiquitin ligases in the development and progression of glioblastoma[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(2): 522
- [7] CHEUNG H C, CORLEY L J, FULLER G N, et al. Polypyrimidine tract binding protein and Notch1 are independently re-expressed in glioma[J]. Mod Pathol, 2006, 19(8): 1034
- [8] VUONG J K, LIN C H, ZHANG M, et al. PTBP1 and PTBP2 serve both specific and redundant functions in neuronal pre-mRNA splicing[J]. Cell Rep, 2016, 17(10): 2766
- [9] CHEUNG H C, CORLEY L J, FULLER G N, et al. Polypyrimidine tract binding protein and Notch1 are independently re-expressed in glioma[J]. Mod Pathol, 2006, 19(8): 1034
- [10] MCCUTCHEON I E, HENTSCHEL S J, FULLER G N, et al. Expression of the splicing regulator polypyrimidine tract-binding protein in normal and neoplastic brain[J]. Neuro Oncol, 2004, 6(1): 9
- [11] GEUENS T, BOUHY D, TIMMERMAN V. The hnRNP family: insights into their role in health and disease[J]. Hum Genet, 2016, 135(8): 851
- [12] MULSHINE J L, DE LUCA L M, DEDRICK R L, et al. Considerations in developing successful, population-based molecular screening and prevention of lung cancer[J]. Cancer, 2000, 89(11 Suppl): 2465
- [13] GALLARDO M, HORNBAKER M J, ZHANG X, et al. Aberrant hnRNP K expression: all roads lead to cancer[J]. Cell Cycle, 2016, 15(12): 1552

- [14] BUSHELL M, STONELEY M, KONG Y W, et al. Polypyrimidine tract binding protein regulates IRES-mediated gene expression during apoptosis[J]. *Mol Cell*, 2006, 23(3):401
- [15] SODERBERG M, RAFFALLI-MATHIEU F, LANG M A. Identification of a regulatory cis-element within the 3'-untranslated region of the murine inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNA; interaction with heterogeneous nuclear ribonucleoproteins I and L and role in the iNOS gene expression[J]. *Mol Immunol*, 2007, 44(4):434
- [16] SHINOHARA H, KUMAZAKI M, MINAMI Y, et al. Perturbation of energy metabolism by fatty-acid derivative AIC-47 and imatinib in BCR-ABL-harboring leukemic cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(1):1
- [17] HE X, ARSLAN A D, HO T T, et al. Involvement of polypyrimidine tract-binding protein (PTBP1) in maintaining breast cancer cell growth and malignant properties[J]. *Oncogenesis*, 2014, 3:e84
- [18] TANIGUCHI K, UCHIYAMA K, AKAO Y. PTBP1-targeting microRNAs regulate cancer-specific energy metabolism through the modulation of PKM1/M2 splicing[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(1):41
- [19] SHARMA S H, RAJAMANICKAM V, NAGARAJAN S. Antiproliferative effect of p-Coumaric acid targets UPR activation by downregulating Grp78 in colon cancer[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 291:16
- [20] HE X, YUAN C, YANG J. Regulation and functional significance of CDC42 alternative splicing in ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30):29651
- [21] YANG B, HU P, LIN X, et al. PTBP1 induces ADAR1 p110 isoform expression through IRES-like dependent translation control and influences cell proliferation in gliomas[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(22):4383
- [22] DAHAI Z, DALIANG C, FAMU L, et al. Lowly expressed lncRNA PVT1 suppresses proliferation and advances apoptosis of glioma cells through up-regulating microRNA-128-1-5p and inhibiting PTBP1[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 163:1
- [23] FERRARESE R, HARSH G T, YADAV A K, et al. Lineage-specific splicing of a brain-enriched alternative exon promotes glioblastoma progression[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(7):2861
- [24] BARBAGALLO D, CAPONNETTO A, CIRNIGLIARO M, et al. Circ-SMARCA5 inhibits migration of glioblastoma multiforme cells by regulating a molecular axis involving splicing factors SRSF1/SRSF3/PTB[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2):480

(2021-02-08 收稿)

(上接第 579 页)

- biomarker for cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):94
- [15] KRISTENSEN L S, HANSEN T B, VENØ M T, et al. Circular RNAs in cancer: opportunities and challenges in the field [J]. *Oncogene*, 2018, 37(5):555
- [16] ZHOU Y, ZHENG X, XU B, et al. Circular RNA hsa_circ_0004015 regulates the proliferation, invasion, and TKI drug resistance of non-small cell lung cancer by miR-1183/PDPK1 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(2):527
- [17] 徐飞, 马蕾娜, 冯龄鑫, 等. 环状 RNA circ_MTHFD2 对 mircoRNA-124 的调控在肺癌培养曲霉耐药中的作用[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(11):961.
- [18] VERDUCI L, FERRAIUOLO M, SACCONI A, et al. The oncogenic role of circPVT1 in head and neck squamous cell carcinoma is mediated through the mutant p53/YAP/TEAD transcription-competent complex[J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1):237
- [19] VERDUCI L, FERRAIUOLO M, SACCONI A, et al. The oncogenic role of circPVT1 in head and neck squamous cell carcinoma is mediated through the mutant p53/YAP/TEAD transcription-competent complex[J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1):237
- [20] CHEN L, HAN X, HU Z, et al. The PVT1/miR-216b/beclin-1 regulates cisplatin sensitivity of NSCLC cells via modulating autophagy and apoptosis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(5):921
- [21] DI H, ZHANG X, GUO Y, et al. Silencing LDHA inhibits proliferation, induces apoptosis and increases chemosensitivity to temozolomide in glioma cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4):5131

(2020-12-23 收稿)