

## 长链非编码 RNA PCAT4 在前列腺癌中的表达及意义

张成, 秦超, 吴杰, 成功, 华立新\*

(南京医科大学第一附属医院泌尿外科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**探讨长链非编码 RNA 前列腺癌相关转录因子 4(prostate cancer associated transcript 4, PCAT4)在前列腺癌中的表达及意义。**方法:**采用 real-time PCR(RT-PCR)分别检测 48 例前列腺癌组织及其对应癌旁组织、人前列腺癌细胞 PC3、22RV1 和前列腺正常肌成纤维基质细胞 WPMY-1 中 PCAT4 的相对表达量;分析前列腺组织 PCAT4 的表达水平与患者临床病理特征的关系;采用 RNA 干扰技术、CCK-8 法和迁移实验检测 PCAT4 对前列腺癌细胞增殖及迁移能力的影响。**结果:**前列腺癌组织与癌旁组织 PCAT4 的相对表达量分别为  $6.15 \pm 1.58$  和  $1.77 \pm 0.65$ , 两组相比差异有统计学意义( $P < 0.001$ );前列腺癌 PC3、22RV1 细胞 PCAT4 的相对表达量均高于前列腺正常肌成纤维基质细胞 WPMY-1, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。前列腺癌组织中 PCAT4 高表达 30 例, 低表达 18 例。前列腺癌组织 PCAT4 表达水平与患者 Gleason 评分、T 分期相关( $P$  均  $< 0.05$ ), 与年龄、肿瘤大小、淋巴结转移和多发病灶等均无相关性( $P$  均  $> 0.05$ )。前列腺癌 22RV1 细胞转染 PCAT4 小干扰 siRNA 后, 前列腺癌细胞增殖和迁移能力明显减弱( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论:**PCAT4 在前列腺癌中呈相对高表达, 可能通过影响前列腺癌细胞增殖和迁移促进前列腺癌的发生发展, 可作为潜在的前列腺癌诊断新指标和治疗新靶点。

**[关键词]** 前列腺癌;长链非编码 RNA;PCAT4

**[中图分类号]** R737.25

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)06-669-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170604

## Expression and clinical significance of long non-coding RNA PCAT4 in prostate cancer

Zhang Cheng, Qin Chao, Wu Jie, Cheng Gong, Hua Lixin\*

(Department of Urology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression of long non-coding RNA (lncRNA) prostate cancer associated transcript 4 (PCAT4) and its clinical significance in prostate cancer. **Methods:** Real-time-PCR method was used to determine the relative expression of PCAT4 in 48 cancer samples and corresponding paracancerous tissues from patients with prostate cancer, as well as prostate cancer cells PC3, 22RV1 and normal myofibroblast stromal cells WPMY-1. The relationship between the expression level of PCAT4 and the clinicopathological characteristics of patients with prostate cancer was analyzed. We detected the effects of PCAT4 on the cell proliferation and migration of prostate cancer cells by RNA interference, CCK-8 assay, and migration experiment. **Results:** The relative expression levels of PCAT4 in the prostate cancer tissues and adjacent tissues were  $6.15 \pm 1.58$  and  $1.77 \pm 0.65$ , respectively ( $P < 0.001$ ), while the relative expression levels of PCAT4 in the prostate cancer cell line PC3 and 22RV1 were higher than that in WPMY-1. The high expression of PCAT4 in the prostate cancer tissues was found in 30 cases of 48 cases, and 18 cases were low expression. The relative expression level of PCAT4 in prostate cancer tissues was associated with Gleason score and T stage (both  $P < 0.05$ ), and was not associated with age, tumor size, lymph node metastasis and multiple lesions (all  $P > 0.05$ ). In addition, the siRNA-mediated knockdown of PCAT4 in PC3 and 22RV1 cell lines significantly decreased the ability of proliferation and migration (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The relative expression level of PCAT4 was elevated in prostate cancer. PCAT4 may promote the carcinogenesis and development of prostate cancer by affecting the proliferation and migration of prostate cancer cells, which can be used as a potential novel target for the diagnosis and treatment.

**[Key words]** prostate cancer; long non-coding RNA; PCAT4

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(03): 669-673, 702]

**[基金项目]** 江苏省自然科学基金(BK20141495)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: drhualixin@163.com

前列腺癌是常见的男性泌尿系统恶性肿瘤。根据国家癌症中心的最新数据,在所有男性恶性肿瘤中,前列腺癌的发病率居第6位,死亡率居第9位。因此,从分子水平探索前列腺癌发病机制,寻找有效的肿瘤分子标志物,并将特征性分子作为肿瘤治疗靶点,可为前列腺癌的早期诊断和治疗开辟新途径。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一组转录本长度超过200个核苷酸的RNA,其本身并不具备编码蛋白质的功能<sup>[1-2]</sup>。近年来越来越多的研究表明,lncRNA的异常表达与肿瘤密切相关<sup>[3-12]</sup>。本项目前期研究(未发表资料)采用lncRNA基因芯片技术检测前列腺癌组织及癌旁组织中lncRNA表达谱的差异,初步筛选出与前列腺癌相关的lncRNA前列腺癌相关转录因子4(prostate cancer associate transcript 4, PCAT4)。本研究拟观察PCAT4在前列腺癌组织及对应癌旁组织中的表达,分析其与前列腺癌患者临床病理参数的关系,探索其生物学功能,旨在阐明PCAT4与前列腺癌发生发展的关系,为临床上前列腺癌的早期诊断和治疗提供新思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

收集2010年6月—2015年3月南京医科大学第一附属医院泌尿外科行前列腺癌根治切除手术的48例患者的组织标本。所有前列腺癌患者术前均未接受任何局部及全身治疗,术中切除标本送病理科,部分作病理检查,部分置入液氮中贮存。同一标本的癌旁组织经病理检查证实为肿瘤阴性的作为对照。人前列腺正常肌成纤维基质细胞(WPMY-1)和前列腺癌细胞株(PC3、22RV1)(中国科学院上海细胞库),PCAT4小干扰RNA(siRNA)和阴性对照(上海吉玛公司);TRIzol试剂、逆转录试剂盒以及SYBR PCR Master Mix(TaKaRa公司,日本);细胞计数试剂盒(CCK-8)(Dojindo公司,日本),Transwell小室(Millipore公司,美国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养

PC3细胞采用含10%胎牛血清、10 U/mL青霉素和100 mg/L链霉素的F-12K培养基,22RV1和WPMY-1细胞均采用含10%胎牛血清、10 U/mL青霉素和100 mg/L链霉素的RPMI 1640培养基,置于37℃、5% CO<sub>2</sub>、饱和湿度的培养箱中培养。

#### 1.2.2 前列腺癌组织以及细胞株中PCAT4相对表达量检测

采用real-time PCR(RT-PCR)法。用TRIzol试剂提取前列腺癌组织及对应癌旁组织、PC3、22RV1和WPMY-1细胞的总RNA,紫外分光光度计检测浓度。按TaKaRa逆转录试剂盒说明书上的步骤将总RNA逆转录成cDNA,以合成的cDNA为模板,进行PCR反应,以 $\beta$ -actin作为内参照。PCAT4上游引物为5'-GAGAGAGACACTTGGACCAG-3',下游为5'-CACGTTGGTGGCCTTCAGAG-3'; $\beta$ -actin上游引物为5'-ACGGTGAAGGTGAC-3',下游为5'-AGAGAAGTGGGGTGGCTTTT-3'。PCR反应总体系为10  $\mu$ L: SYBR Premix 5  $\mu$ L (2 $\times$ ), ROX Reference Dye II 0.2  $\mu$ L (50 $\times$ ), 上下游引物各0.4  $\mu$ L, cDNA 1  $\mu$ L, ddH<sub>2</sub>O 3  $\mu$ L; 反应条件:95℃ 10 min;95℃ 30 s,95℃ 5 s,61℃ 30 s,72℃ 5 min,共50个循环。本实验重复3次,以2<sup>- $\Delta\Delta$</sup> 表示PCAT4相对表达量。

#### 1.2.3 PCAT4表达与前列腺癌患者临床病理特征的关系

根据2<sup>- $\Delta\Delta$</sup> 计算前列腺癌组织中PCAT4相对表达量,将前列腺癌患者分为PCAT4高表达组和低表达组,并分析其与患者临床病理特征的关系。

#### 1.2.4 细胞转染及实验分组

将传代的PC3、22RV1细胞消化接种于6孔板中,当6孔板细胞密度达50%~70%时进行转染,更换为无血清无双抗培养基,配制PCAT4-siRNA或阴性对照与Lipofectamine 2000、Opti-MEM的混合转染液,加入6孔板,转染6 h后用完全培养基替换转染液继续培养细胞。3种siRNA合成序列如下:si-PCAT4-1(5'-GGAGGCUAUUUAUGACCAUTT-3'),si-PCAT4-2(5'-GCUCUCAAGGCAGAACUATT-3'),si-PCAT4-3(5'-GGAUCUCAAGACACAAGAATT-3')。转染24 h后提取细胞RNA,逆转录获得cDNA,进行PCR反应。实验设置PCAT4转染组与阴性对照组。

#### 1.2.5 CCK-8法检测细胞增殖

细胞转染48 h后,胰酶消化细胞,离心后重悬于完全培养液,接种于96孔板,每孔200  $\mu$ L,含1.5 $\times$ 10<sup>3</sup>个细胞,每组设置5个复孔。在检测前2 h每孔分别加入CCK-8溶液10  $\mu$ L,在37℃、5% CO<sub>2</sub>、饱和湿度的培养箱中孵育2 h后用酶标仪测定各孔在490 nm波长处的吸光度值,分别记录24、48、72、96 h的结果,检测细胞的增殖能力。实验重复3次。

#### 1.2.6 细胞迁移检测

将transwell小室置于24孔板中,在小室下层加入500  $\mu$ L含10%胎牛血清的完全培养基,将200  $\mu$ L

含  $2.5 \times 10^4$  个/mL 的细胞悬液加入小室上层,在  $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  培养箱中培养 48 h。将小室置于 95% 甲醇溶液中固定 20 min,结晶紫染色 20 min,取出小室用棉签轻轻擦拭上层未迁移细胞,拍照并计数。

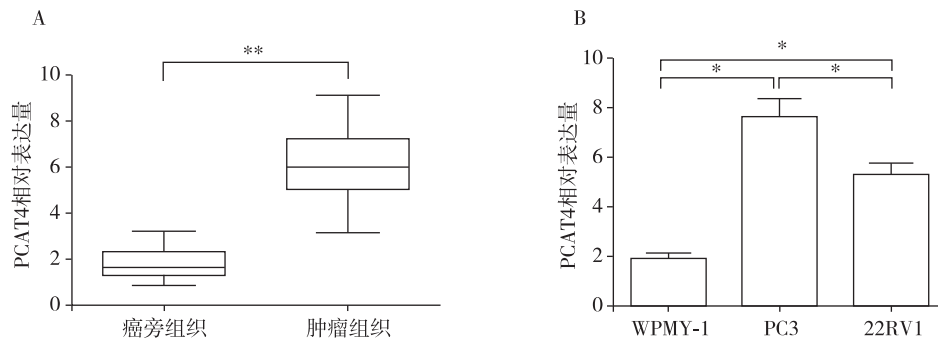
### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。计量资料多组间比较采用方差分析,组间两两比较时采用 LSD-*t* 检验,计数资料采用卡方检验及 Fisher 确切概率法,等级资料的相关性分析采用秩和检验, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PCAT4 在前列腺癌组织和细胞株中的相对表达量

前列腺癌组织中 PCAT4 的表达量为  $6.15 \pm 1.58$ ,高于其在癌旁组织中的表达量( $1.77 \pm 0.65$ ),两者比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ ,图 1A)。前列腺癌 PC3 和 22RV1 细胞中 PCAT4 的表达量分别为  $7.63 \pm 1.26$ 、 $5.30 \pm 0.80$ ,高于其在前列腺正常肌成纤维基质细胞 WPMY-1 中的表达量( $1.87 \pm 0.49$ ),两两比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,图 1B)。



A: PCAT4 在前列腺癌组织和癌旁组织中的表达;B:PCAT4 在前列腺癌细胞和正常前列腺细胞中的表达。两组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.001$ 。

图 1 RT-PCR 法检测 PCAT4 相对表达水平

Figure 1 Detection of relative expression level of PCAT4 by RT-PCR

### 2.2 PCAT4 表达与前列腺癌患者临床病理特征的关系

48 例前列腺癌患者的平均年龄 ( $63.32 \pm 8.26$ ) 岁,Gleason 评分  $< 7$  分者 15 例、 $\geq 7$  分者 33 例。前列腺癌组织中 PCAT4 高表达 30 例,低表达 18 例。

前列腺癌组织 PCAT4 表达与患者 Gleason 评分、T 分期相关 ( $P$  均  $< 0.05$ ),与年龄、肿瘤大小、淋巴结转移和多发病灶等均无相关性 ( $P$  均  $> 0.05$ ,表 1)。

表 1 PCAT4 表达与前列腺癌患者临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between PCAT4 expression and clinicopathological characteristics in patients with prostate cancer

临床病理参数	总数[n(%)]	PCAT4 表达		P 值
		高表达[n(%)]	低表达[n(%)]	
年龄				0.599
<65 岁	21(43.8)	14(66.7)	7(33.3)	
$\geq 65$ 岁	27(56.2)	16(59.3)	11(40.7)	
肿瘤大小				0.493
<2.5 cm	29(60.4)	17(58.6)	12(41.4)	
$\geq 2.5$ cm	19(39.6)	13(68.4)	6(31.6)	
Gleason 评分				0.030
<7 分	15(31.3)	6(40.0)	9(60.0)	
$\geq 7$ 分	33(68.7)	24(72.7)	9(27.3)	
病理分级				0.762
II	20(41.7)	13(65.0)	7(35.0)	
III、IV	28(58.3)	17(60.7)	11(39.3)	
T 分期				0.034
T <sub>2</sub>	28(58.3)	14(50.0)	14(50.0)	
T <sub>3</sub> 、T <sub>4</sub>	20(41.7)	16(80.0)	4(20.0)	
淋巴结转移				0.115
阴性	42(87.5)	28(66.7)	14(33.3)	
阳性	6(12.5)	2(33.3)	4(66.7)	
多发病灶				0.551
阴性	24(50.0)	16(66.7)	8(33.3)	
阳性	24(50.0)	14(58.3)	10(41.7)	

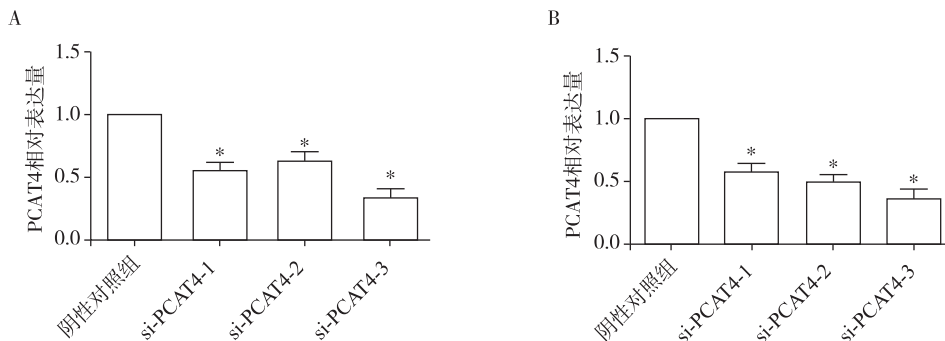
### 2.3 PCAT4-siRNA 的敲低效率验证

3 种不同的 PCAT4-siRNA 以及阴性对照转染前列腺癌 PC3 和 22RV1 细胞后,PCAT4-siRNA 组的 PCAT4 相对表达量明显减少,由于 si-PCAT4-3 在三者中有最好的敲低效率,后续实验选取 si-PCAT4-3,两组间均数比较差异有统计学意义 ( $P <$

0.05,图 2)。

### 2.4 敲低 PCAT4 对细胞增殖的影响

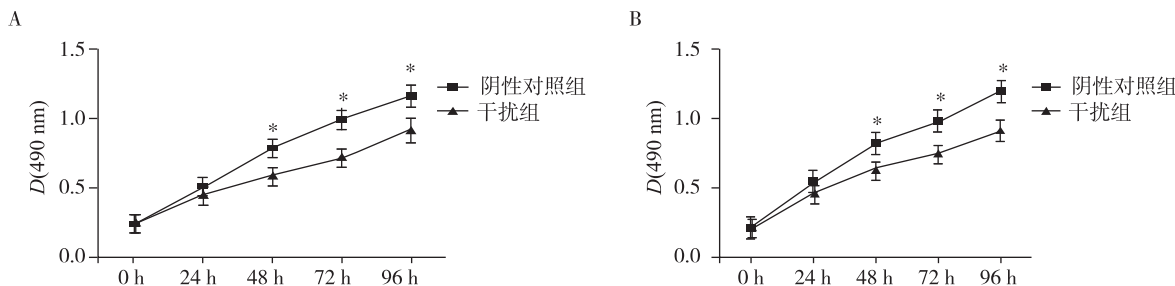
与阴性对照组相比,PCAT4-siRNA 转染 PC3、22RV1 细胞后,吸光度值降低,提示细胞增殖受到抑制,两者差异均有统计学意义 ( $P <$  0.05,图 3)。



A:在前列腺癌 PC3 细胞中的验证;B:在前列腺癌 22RV1 细胞中的验证。与阴性对照组比较,\* $P <$ 0.05。

图 2 3 种 PCAT4-siRNA 敲低效率验证

Figure 2 Knockdown efficiency verification of three kinds of PCAT4-siRNA



A:敲低 PCAT4 后对 PC3 细胞增殖的影响;B:敲低 PCAT4 后对 22RV1 细胞增殖的影响。与阴性对照组比较,\* $P <$ 0.05。

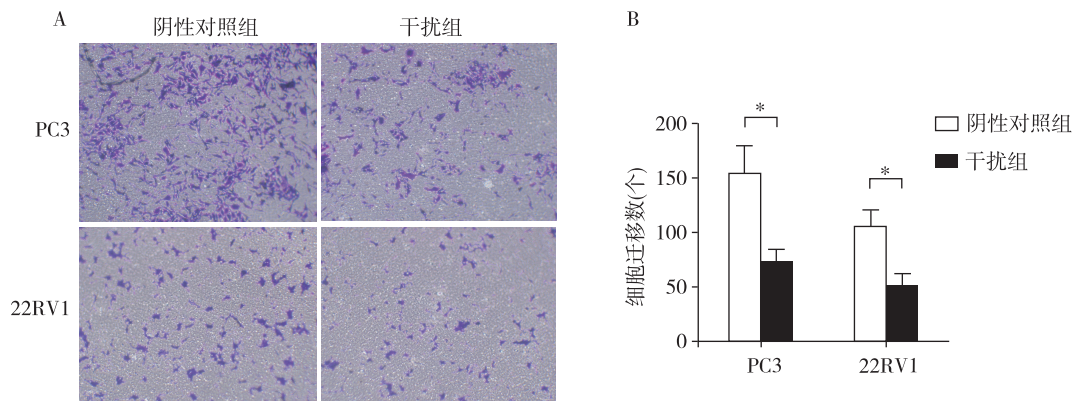
图 3 敲低 PCAT4 后细胞增殖能力的变化

Figure 3 Changes of cell proliferation after knocking down PCAT4

### 2.5 敲低 PCAT4 对细胞迁移的影响

与阴性对照组相比,敲低 PCAT4 后,PC3 和 22RV1 细胞穿到小室下层的数目明显减少,两

者比较差异均具有统计学意义 ( $P <$  0.05,图 4),提示 PCAT4 有促进 PC3 和 22RV1 细胞迁移的作用。



两组比较,\* $P <$ 0.05。

图 4 敲低 PCAT4 后细胞迁移能力的变化

Figure 4 Changes of cell migration after knocking down PCAT4



### 3 讨论

目前前列腺癌严重威胁全球男性健康,因其治疗效果仍不够理想,故对其发病机制的研究显得尤为重要。继微小 RNA (microRNA)有了深入研究之后,lncRNA 的发现再次促进非编码 RNA 领域研究的发展。近年来,关于 lncRNA 在前列腺癌中所起的作用逐渐引起临床关注。前列腺癌抗原 3 是最早发现的一种与前列腺癌相关的长链非编码 RNA,其在前列腺癌中表达较相应癌旁组织上调<sup>[13-14]</sup>。后续研究发现,在前列腺癌 CRPC 细胞中敲低 MALAT1 表达会使 CRPC 细胞的迁移和侵袭能力明显减弱<sup>[15]</sup>。Prensner 等<sup>[16]</sup>通过体外细胞实验发现下调 PCAT-1 能够明显抑制前列腺癌 LNCaP 细胞增殖。而 Luo 等<sup>[1]</sup>通过比较 21 对前列腺癌和对应癌旁组织发现 MEG3 在前列腺癌中呈低表达,敲低和过表达 MEG3 都可以明显抑制前列腺癌细胞 PC3 和 DU145 的增殖及诱导其凋亡。上述研究表明,lncRNA 在前列腺的发生发展中起着重要作用,并存在潜在的临床应用价值。

目前绝大多数 lncRNA 调控前列腺癌发生发展的分子机制尚不明确,因此仍有必要继续寻找与前列腺癌相关的新 lncRNA。在前期工作中,本研究采用基因芯片和生物学信息技术分析筛选前列腺癌组织及癌旁组织中差异表达的 lncRNA,初步筛选出与前列腺癌相关的 lncRNA PCAT4。PCAT4 基因位于人类染色体 4q21.1。基因芯片结果表明其在前列腺癌中高表达,提示 PCAT4 基因可能在前列腺癌的发生、发展中起重要作用。

本研究发现,与癌旁组织相比,前列腺癌组织中 PCAT4 显著高表达;与前列腺正常细胞 WPMY-1 比较,PCAT4 在前列腺癌细胞 PC3 和 22RV1 中表达亦显著上调,提示 PCAT4 可能在前列腺癌的发生发展过程中起着类似促癌基因的作用。进一步分析前列腺癌组织中 PCAT4 表达与患者临床病理特征的关系,结果表明 PCAT4 表达与患者 Gleason 评分、T 分期相关,提示 PCAT4 的高表达可能参与前列腺癌的恶性增殖过程。为进一步探讨 PCAT4 对前列腺癌细胞生物学功能的影响,通过体外实验观察敲低 PCAT4 对前列腺癌细胞增殖和迁移的影响,结果发现敲低 PCAT4 后前列腺癌细胞的增殖和迁移能力明显减弱,提示 PCAT4 可能通过促进肿瘤细胞增殖和迁移从而参与前列腺癌的发生发展。

然而本研究仍存在一定的局限性。首先,收集

的临床数据属于一项回顾性研究,需要扩大样本量进一步验证;其次,虽然本研究首次探讨了 PCAT4 对前列腺癌细胞增殖和迁移的影响,但是并没有研究 PCAT4 与细胞周期、异种移植肿瘤等之间的关系。

综上所述,PCAT4 在前列腺癌中表达上调,推测 PCAT4 与前列腺癌的发生发展相关,有望成为前列腺癌诊断新指标和治疗新靶点。然而,PCAT4 在前列腺癌发病中的具体作用机制尚未明确,仍有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Luo G, Wang M, Wu X, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits cell proliferation and induces apoptosis in prostate cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(6): 2209-2220
- [2] Amaral PP, Neyt C, Wilkins SJ, et al. Complex architecture and regulated expression of the Sox2ot locus during vertebrate development [J]. *RNA*, 2009, 15 (11):2013-2027
- [3] Crea F, Watahiki A, Quagliata L, et al. Identification of a long non-coding RNA as a novel biomarker and potential therapeutic target for metastatic prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(3):764-774
- [4] Gao C, Zhang J, Wang Q, et al. Overexpression of lncRNA NEAT1 mitigates multidrug resistance by inhibiting ABCG2 in leukemia[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2):1051-1057
- [5] Peng W, Fan H. Long noncoding RNA CCHE1 indicates a poor prognosis of hepatocellular carcinoma and promotes carcinogenesis via activation of the ERK/MAPK pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83:450-455
- [6] Sun TT, He J, Liang Q, et al. LncRNA GClnc1 promotes gastric carcinogenesis and may act as a modular scaffold of WDR5 and KAT2A complexes to specify the histone modification pattern[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(7):784-801
- [7] Sun Y, Zheng ZP, Li H, et al. ANRIL is associated with the survival rate of patients with colorectal cancer, and affects cell migration and invasion *in vitro* [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2):1714-1720
- [8] Xiao C, Wu CH, Hu HZ. LncRNA UCA1 promotes epithelial-mesenchymal transition (EMT) of breast cancer cells via enhancing Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(13):2819-2824
- [9] Zhao QS, Li L, Zhang L, et al. Over-expression of lncRNA SBF2-AS1 is associated with advanced tumor pro-

(下转第 702 页)

- [6] Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9748): 1233–1243
- [7] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045–1057
- [8] 周学敏, 郭莉青, 王燕庆, 等. 氯吡格雷与替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征合并慢性阻塞性肺病的疗效及安全性比较 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(4): 211–215
- [9] 李济民, 朱辉, 徐可, 等. 双倍剂量氯吡格雷对冠心病支架植入术后氯吡格雷低反应患者的疗效及安全性研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(8): 967–972
- [10] Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(12): 919–933
- [11] Breet NJ, Van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation [J]. *JAMA*, 2010, 303(8): 754–762
- [12] Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19): 1822–1834
- [13] Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(11): 1314–1322
- [14] Daemen J, Wenawser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study [J]. *Lancet*, 2007, 369(9562): 667–678
- [15] Zhang YZ, Chen BL, Zhang W, et al. Non-antiplatelet effect of clopidogrel: improving endothelial function in Chinese healthy subjects with different CYP2C19 genotype [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(1): 22–26
- [16] Palmerini T, Barozzi C, Tomasi L, et al. A randomised study comparing the antiplatelet and antiinflammatory effect of clopidogrel 150 mg/day versus 75 mg/day in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction and poor responsiveness to clopidogrel: results from the DOUBLE study [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(4): 309–314
- [17] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard-*vs.* high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial [J]. *JAMA*, 2011, 305(11): 1097–1105
- [18] Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy and safety [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(10): 1077–1090
- [19] Franchi F, Rollini F, Cho JR, et al. Impact of escalating loading dose regimens of ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of a prospective randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(11): 1457–1467

[收稿日期] 2017-01-16

(上接第 673 页)

- gression and poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(14):3031–3034
- [10] Wang W, Xing C. Upregulation of long noncoding RNA ZFAS1 predicts poor prognosis and prompts invasion and metastasis in colorectal cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(8):690–695
- [11] Zhou Y, Wang DL, Pang Q. Long noncoding RNA SPRY4-IT1 is a prognostic factor for poor overall survival and has an oncogenic role in glioma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(14):3035–3039
- [12] Zhang Z, Cheng J, Wu Y, et al. LncRNA HOTAIR controls the expression of Rab22a by sponging miR-373 in ovarian cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3):2465–2472
- [13] Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(23):5975–5979
- [14] Yang Z, Yu L, Wang Z. PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer [J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(1):65–71
- [15] Wang D, Ding L, Wang L, et al. LncRNA MALAT1 enhances oncogenic activities of EZH2 in castration-resistant prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(38):41045–41055
- [16] Prensner JR, Chen W, Han S, et al. The long non-coding RNA PCAT-1 promotes prostate cancer cell proliferation through cMyc [J]. *Neoplasia*, 2014, 16(11):900–908

[收稿日期] 2016-08-21