

· 综 述 ·

长非编码 RNA 通过调控磷酸甘油激酶 1 影响 肿瘤细胞增殖的研究进展*

苟稼祥¹, 李 湏²综述, 符德元^{3△} 审校(1. 大连医科大学研究生院, 辽宁 大连 116044; 2. 天津中医药大学第一附属医院国家中医针灸临床
医学研究中心, 天津 300381; 3. 苏北人民医院甲乳外科, 江苏 扬州 225001)

[摘要] 磷酸甘油激酶 1(PGK1)在肿瘤细胞中存在高表达,并通过多种信号转导通路,促进肿瘤细胞的增殖和转移,与其不良预后密切相关。长非编码 RNA(lncRNA)具有多样的调控机制,从染色质重塑、转录调控及转录后加工等多个层面对基因表达进行调节。既往很多研究表明,lncRNA 可通过调控 PGK1 影响恶性肿瘤细胞的增殖。本文主要就这一核心问题展开综述。

[关键词] 长非编码 RNA; 磷酸甘油激酶 1; 肿瘤细胞增殖; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.01.024 **中图法分类号:**R730.7

文章编号:1009-5519(2023)01-0112-05

文献标识码:A

Study progress of long non-coding RNA affecting tumor cells proliferation by regulating phosphoglycerate kinase 1*

GOU Jiexiang¹, LI Zhen², FU Deyuan^{3△}(1. Graduate School, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China; 2. National Clinical
Research Center of Acupuncture and Moxibustion, First Affiliated Hospital of Tianjin
University of Chinese Medicine, Tianjin 300381, China; 3. Department of Thyroid and
Breast Surgery, Subei Peoples Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

[Abstract] Phosphoglycerate kinase 1 (PGK1) is highly expressed in tumor cells and promotes the proliferation and metastasis of tumor cells through a variety of signal transduction pathways, which is closely correlated to its poor prognosis. Long non coding RNA (lncRNA) has a variety of regulatory mechanisms to regulate the gene expression from the multiple aspects of chromatin remodeling, transcriptional regulation and post-transcriptional processing. Many previous studies have shown that lncRNA affects the proliferation of malignant tumor cells by regulating PGK1. The paper mainly summarizes this core issue.

[Key words] LncRNA; PGK1; Tumor cell proliferation; Review

据美国癌症协会(ACS)统计,2021 年美国预计新增恶性肿瘤患者 1 898 160 例,新增癌症死亡 608 570 例,严重影响人类生命健康^[1]。有氧糖酵解在肿瘤细胞的增殖过程中发挥巨大作用,磷酸甘油激酶 1 (phosphoglycerate kinase 1, PGK1)作为有氧糖酵解途径重要的调节酶之一,与恶性肿瘤的不良预后密切相关。已有研究表明,PGK1 的功能受一些长非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)的调控。因此,探讨 lncRNA 通过调控 PGK1 进而影响肿瘤细胞增殖的机制,显得尤为重要。

1 PGK1 与肿瘤细胞的增殖及代谢

能量代谢改变是肿瘤的特征之一,即使在有氧环境下,肿瘤细胞也会优先选择糖酵解途径提供能量,这就是肿瘤细胞的有氧糖酵解理论,也称为 Warburg 效应^[2]。导致这一结果的原因有两点:(1)已经证实,肿瘤细胞中经常会发生线粒体 DNA (MtDNA)突变和核 DNA 中的线粒体基因(nDNA)突变,从而导致能量代谢的改变^[3]。(2)更为重要的是,糖酵解酶及糖酵解中间产物在肿瘤的增殖过程中有重要作用,肿瘤细胞对它们的需求甚至超过了对 ATP 的需求^[4],

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82072909);江苏省第十六批“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助项目(YJ-217);江苏省 333 高层次人才培养工程项目(BRA2019182)。

△ 通信作者, E-mail: fdy1003@163.com。

如丙酮酸激酶 PKM2 参与了大分子生物合成(如核酸)的调节^[5],并作为磷酸激酶磷酸化组蛋白 H3 以促进肿瘤的发生^[6]。PGK1 作为有氧糖酵解途径重要的调节酶之一,催化高能磷酸基从 1,3-二磷酸甘油酸(1,3-bisphosphoglycerate;1,3-BPG)可逆转移至二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP),生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)和 3-磷酸甘油酸(3-phosphoglycerate,3-BP),可关键调节有氧糖酵解,促进肿瘤细胞的增殖。PGK1 的这种调节有氧糖酵解的作用通过多种机制实现,包括:(1)肿瘤细胞在缺氧条件下会增加 HIF-1 α 的表达,通过 HIF-1 α -PGK1 轴,导致 PGK1 过表达,增强 Warburg 效应,从而促进肿瘤细胞的增殖和转移;(2)肿瘤细胞可能通过 PIM1-MYC-PGK1 途径增强有氧糖酵解,促进肿瘤的增殖和转移;(3)PGK1-CXCR4/CXCL12/ β -catenin 途径可正向调控,促进肿瘤细胞的增殖和转移;(4)PGK1 过表达可通过上调 PGK1/AKT/mTOR 致癌通路,导致肿瘤细胞的增殖;(5)PGK1 可上调转移相关因子 EGR1、血管生成诱导因子 61(CYR61)及其下游转录因子 FOS 和 JUN 的表达,促进结肠癌转移^[7]。

2 LncRNA 简介

在人类基因组中,大约 93% 的 DNA 可以经转录获得 mRNA,而这些 mRNA 仅 2% 为可经翻译获得蛋白质,其余 98% mRNA 不能经翻译获得蛋白质,称为非编码 RNA(ncRNA),其中超过 200 个碱基的称为 lncRNA^[8]。PONTING 等^[9]根据与亲本基因或邻近基因的关系将 lncRNA 分为 5 类:正义 lncRNA (sense lncRNA);反义 lncRNA (antisense lncRNA);双向 lncRNA (bidirectional lncRNA);基因间 lncRNA (intergenic lncRNA) 和内含子 lncRNA (intronic lncRNA)。自从 20 世纪 80 年代,科学家利用差异杂交筛选 cDNA 文库来克隆和研究具有组织特异性和时间表达模式的基因,发现了第 1 个非编码基因 lncRNA H19^[10]。大多数人一直认为这些没有编码蛋白质功能的 RNA 片段只不过转录翻译过程中产生的“噪音”。随着研究的不断深入,LEE 等^[11]根据前人的研究成果,证明 lncRNA 在表观遗传中具有重要作用。现在一般认为,lncRNA 具有多样的调控机制:(1)细胞核内的 lncRNA。顺式调控作用,其可通过招募转录因子、组蛋白修饰因子等方式或根据碱基配对形成 RNA-DNA 复合物,结合在转录位置附近调控邻近基因的表达^[12];反式调控作用,也可被转运到转录位置的远处,结合在不同染色体的不同结合位点,广泛或特异的影响多个或某个特定基因的表达^[9];还可影响编码基因的转录后修饰^[13]。(2)细胞

质中的 lncRNA。可影响 mRNA 的稳定性和翻译,也可通过调控细胞内蛋白质的转录后修饰,影响细胞信号转导^[13];也可作为竞争性内源性 lncRNA 与 miRNA 发生配对,预防 miRNA 与靶 mRNA 的结合^[14];还可以调控 miRNA 的加工过程,或被加工为 miRNA^[15]。

3 LncRNA 通过调控 PGK1 影响肿瘤细胞增殖

近年来,对 lncRNA 对肿瘤细胞的作用机制的研究如火如荼。大量国内外研究证据表明,lncRNA 通过上调或下调 PGK1 的表达,抑制 PGK1 的泛素化降解、增强 PGK1 的稳定性等机制影响有氧糖酵解,与恶性肿瘤细胞的增殖明显相关。

3.1 LncRNA 通过上调 PGK1 分泌促进肿瘤细胞增殖

2020 年,CAO 等^[16]的研究表明,LncRNA MSC-AS1 通过诱导 PGK1 的表达促进肝癌细胞(HCC)的发生。2021 年,CARDOSO 等^[17]证明,lncRNA MVIH 作为 miR-302a 海绵,上调 PGK1 的分泌,人胶质母细胞瘤(GB)细胞中的 lncRNA MVIH 沉默显著降低了糖酵解、细胞生长、迁移和侵袭,并使 GB 细胞对西地尼布敏感。WANG 等^[18]证实,lncRNA LINC01559 通过上调 PGK1 和下调 PTEN 以触发磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸/苏氨酸激酶 (PI3K/AKT) 通路,促进胃癌进展。张冬艳等^[19]在肝癌细胞(HCC)中,检测在过表达 lncRNA UPK1A-AS1 的基础上干扰 HIF-1 α 的表达后,肝癌细胞葡萄糖消耗及乳酸生成水平,低氧反应元件(HRE)活性水平和糖酵解关键酶 PGK1 的表达情况,结果表明 lncRNA UPK1A-AS1 通过稳定 HIF-1 α 的表达上调 PGK1 表达,进而促进肝癌细胞的糖酵解水平。PAN 等^[20]通过功能实验研究 lncRNA HCG18 和 miR-365a-3p 对骨肉瘤(OS)细胞生长的影响,发现 HCG18 在 OS 细胞系中的表达增加,敲低 HCG18 可抑制 OS 细胞增殖;他们进一步研究其机制,lncRNA HCG18 通过海绵化 miR-365a-3p 直接靶向其 3' UTR 以增加有氧糖酵解来提高 PGK1 的表达,促进有氧糖酵解促进 OS 细胞增殖。

3.2 LncRNA 通过下调 PGK1 分泌抑制肿瘤细胞增殖

2012 年,YUAN 等^[21]的研究表明,lncRNA MVIH 通过抑制 PGK1 的分泌来激活诱导肿瘤的血管生成,并可作为肝细胞癌患者肝切除术后无复发生存率低的预测因子。2020 年,WANG 等^[22]证明,RPS24c 同种型是肿瘤血管生成的主要促进因素之一,lncRNA MVIH 与 RPS24c mRNA 相互作用,增强彼此的稳定性,从而通过抑制 PGK1 的分泌来激活结肠直肠癌(CRC)中的肿瘤血管生成。2022 年,HU

等^[23]发现 lncRNA DICER1-AS1 通过将转录因子 YY1 募集到 DICER1 启动子来促进其正义基因 DICER1 的转录, DICER1 进一步促进 miR-5586-5p 的成熟, 从而抑制了糖酵解基因 PGK1 的表达, 抑制胰腺癌(PC)的糖酵解和肿瘤发生。

3.3 LncRNA 通过抑制 PGK1 的泛素化降解促进肿瘤细胞增殖 2017 年, TAO 等^[24]的研究表明, lncRNA MetaLnc9 可与糖酵解激酶 PGK1 相互作用并阻止其在非小细胞肺癌(NSCLC)中的泛素化, 导致致癌 AKT/mTOR 信号通路的激活, 促进体外 NSCLC 细胞的迁移和侵袭。2019 年, CAI 等^[25]的研究表明, lncRNA GBCDRlnc1 作用于 PGK1 并抑制其在耐阿霉素(Dox)的胆囊癌细胞中的泛素化降解, 导致自噬引发剂 ATG5-ATG12 偶联物的下调, 激活自噬诱导胆囊癌细胞的化学抗性。2021 年 JIANG 等^[26]的研究发现, lncRNA 甲状腺乳头状癌易感候选 3 (PTCSC3) 在甲状腺乳头状癌(PTC)中显著下调, PTCSC3 过表达通过直接与糖酵解途径中的关键酶 PGK1 相互作用, 促进其泛素化降解, 显著抑制 PTC 细胞有氧糖酵解和肿瘤生长, 抑制了体内肿瘤的进展。CHU 等^[27]发现在乳腺癌中, lncRNA LINC00926 可通过增强 E3 连接酶 STUB1 介导的 PGK1 泛素化来下调 PGK1 的表达, 缺氧条件下, 肿瘤细胞主要通过 FOXO3A 抑制 LINC00926 的表达并激活 PGK1 的表达, 这种 FOXO3A/LINC00926/PGK1 轴参与调节乳腺癌糖酵解、肿瘤生长和肺转移; 通过抑制 FOXO3A 或补充 LINC00926 而靶向调控 PGK1 可能是乳腺癌的潜在治疗策略。JIANG 等^[28]研究发现 lncRNA SNHG26 直接与 PGK1 蛋白结合, 抑制其泛素化并激活 Akt/mTOR 信号通路, lncRNA SNHG26 的表达与舌鳞状细胞癌(TSCC)增殖、上皮间质转化、迁移、侵袭和顺铂耐药呈正相关。

3.4 lncRNA 通过增强 PGK1 的稳定性促进肿瘤细胞增殖 2022 年 LIANG 等^[29]进行体外实验以评估 lncRNA NEAT1 对胶质瘤细胞增殖和糖酵解的影响, 经 RNA pulldown 和 RIP 分析发现 lncRNA NEAT1 的发夹 A 与 PGK1 的 M1 结构域相互作用, 从而促进 PGK1 的稳定性, 敲低 lncRNA NEAT1 显著抑制了胶质瘤细胞的增殖和糖酵解。

3.5 其他机制 2021 年, LUO 等^[30]在胰管腺癌(PDAC)中, 通过 hub 基因和 CEGs 的整合表达和生存分析表明, lncRNA NR2F1-AS1 竞争性海绵吸收 miR-146a5p 和 miR-877-5p, 存在 NR2F1-AS1-miR-146a-5p/miR-877-5p-GALNT10/ZNF532/SLC39A1/PGK1/LCO3A1/NRP2/LPCAT2/PSMA4 网络, 该

网络与 PDAC 的预后显著相关。PARK 等^[31]发现在 MMTV-PyVT 小鼠中, lncRNA Neat1 可结合并形成支架桥, 组装成 PGK1/PGAM1/ENO1 复合物, 促进底物通道, 实现高效糖酵解, 靶向阻断 lncRNA Neat1, 严重损害肿瘤的起始、生长和转移, 消除 lncRNA Neat1 依赖性肿瘤发生和进展。2022 年 ZHU 等^[32]发现了一种 c-MYC 响应的 lncRNA, 即 glyco lncRNA, 是糖酵解酶 PGK1、PGAM1、ENO1 和 PKM2 与乳酸脱氢酶 A 之间形成的骨架, 增强糖酵解通量, 增加 ATP 产生, 并使癌细胞在丝氨酸剥夺下存活; 他们还发现 glyco lncRNA 过表达促进了喂食丝氨酸饮食小鼠的移植癌细胞生长, 这表明 glyco lncRNA 参与了癌细胞的代谢重编程过程。

这些证据充分说明, lncRNA 不仅仅是转录翻译过程中产生的“噪音”, 大多数 lncRNA 通过许多途径参与肿瘤细胞的增殖, 与其预后明显相关。尤其是 lncRNA 通过调控 PGK1 的表达, 影响肿瘤细胞的有氧糖酵解, 进而影响肿瘤细胞增殖这条途径已经具有非常完备和充分的证据。

4 总结与展望

能量代谢改变是恶性肿瘤的重要特征, 肿瘤细胞通过有氧糖酵解为其提供大量的代谢所需能量和糖酵解中间产物, 这对肿瘤细胞的增殖至关重要。LncRNA 不仅仅是转录翻译过程中产生的“噪音”, 而是具有多种功能, 包括: 顺式调控作用, 反式调控作用, 影响编码基因的转录后修饰影响 mRNA 的稳定性和翻译, 调控细胞内蛋白质的转录后修饰, 影响细胞信号转导作为 miRNA 的竞争性内源性 lncRNA 以及调控 miRNA 的加工过程, 或被加工为 miRNA。通过系统梳理现有研究成果, 发现 lncRNA 通过调控糖酵解的关键酶之一 PGK1 的表达, 影响肿瘤细胞的有氧糖酵解, 促进其能量代谢的改变, 进而影响肿瘤增殖, 直接改变癌症患者的生存和预后。

目前已有许多研究通过抑制 PGK1 的表达及其活性来抑制肿瘤细胞的增殖, 延缓癌症进展, 改善患者预后, 已经取得了相当不错的成果, 但应用于临床, 还存在包括靶向性不高等在内的诸多问题^[33]。受到这种启发, 可以从 lncRNA 着手, 找到新的特异性 PGK1 抑制剂, 以期进一步有效抑制 PGK1 的表达及其活性, 抑制肿瘤细胞的增殖, 延缓癌症进展, 改善患者预后。而且, 很多研究表明除了 lncRNA、miRNA、shRNA、环状 RNA 等非编码 RNA 对于 PGK1 及有氧糖酵解都存在调控作用, 与肿瘤细胞的增殖及癌症患者预后明显相关, 这也是下一步有兴趣的研究者可以深入展开的方向。另外, 也有一些研究表明 lnc-

cRNA 与其他疾病相关,如 TONG 等^[34]证明 lncRNA PGK1P2 与 PGK1 具有高度的序列同源性,可作为其竞争性内源性 RNA 调节血管生成和糖酵解代谢,参与人类蜕膜化过程,导致先兆子痫的发生,这也印证了 lncRNA 的重要作用,值得进一步探讨。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. Science, 2009, 324 (5930): 1029-1033.
- [3] GANAPATHY-KANNIAPPAN S, GESCHWIND J. Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: progress and prospects [J]. Mol Cancer, 2013, 12 (1): 152.
- [4] DEBERARDINIS R J, SAYED N, DITSWORTH D, et al. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth [J]. Curr Opin Genet Dev, 2008, 18 (1): 54-61.
- [5] WU S, LE H. Dual roles of PKM2 in cancer metabolism [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2013, 45(1): 27-35.
- [6] YANG W, XIA Y, HAWKE D, et al. PKM2 phosphorylates histone H3 and promotes gene transcription and tumorigenesis [J]. Cell, 2014, 158(5): 1210.
- [7] AHMAD S S, GLATZLE J, BAJAEIFER K, et al. Phosphoglycerate kinase 1 as a promoter of metastasis in colon cancer [J]. Int J Oncol, 2013, 43(2): 586-590.
- [8] QIAN X, ZHAO J, YEUNG P Y, et al. Revealing lncRNA structures and interactions by sequencing-based approaches [J]. Trends Biochem Sci, 2019, 44(1): 33-52.
- [9] PONTING C P, OLIVER P L, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. Cell, 2009, 136(4): 629-641.
- [10] BARTOLOMEI M S, ZEMEL S, TILGHMAN S M. Parental imprinting of the mouse H19 gene [J]. Nature, 1991, 351(6322): 153-155.
- [11] LEE H, ZHANG Z, KRAUSE H M. Long non-coding RNAs and repetitive elements: junk or intimate evolutionary partners? [J]. Trends Genet, 2019, 35(12): 892-902.
- [12] WANG X, ARAI S, SONG X, et al. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription [J]. Nature, 2008, 454(7200): 126-130.
- [13] HAN P, CHANG C P. Long non-coding RNA and chromatin remodeling [J]. RNA Biol, 2015, 12(10): 1094-1098.
- [14] SZCZESNIAK M W, MAKALOWSKA I. LncRNA-RNA interactions across the human transcriptome [J]. PLoS One, 2016, 11 (3): e0150353.
- [15] DEY B K, PFEIFER K, DUTTA A. The H19 long noncoding RNA gives rise to microRNAs miR-675-3p and miR-675-5p to promote skeletal muscle differentiation and regeneration [J]. Genes Dev, 2014, 28(5): 491-501.
- [16] CAO C, ZHONG Q, LU L, et al. Long noncoding RNA MSC-AS1 promotes hepatocellular carcinoma oncogenesis via inducing the expression of phosphoglycerate kinase 1 [J]. Cancer Med, 2020, 9(14): 5174-5184.
- [17] CARDOSO A M, MORAIS C M, REBELO O, et al. Downregulation of long non-protein coding RNA MVIH impairs glioblastoma cell proliferation and invasion through an miR-302a-dependent mechanism [J]. Hum Mol Genet, 2021, 30(1): 46-64.
- [18] WANG L, BO X, YI X, et al. Exosome-transferred LINC01559 promotes the progression of gastric cancer via PI3K/AKT signaling pathway [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(9): 723.
- [19] 张冬艳, 邹雪晶, 宋旻, 等. 长链非编码 RNA UPK1A-AS1 通过稳定 HIF-1 α 的表达促进肝癌细胞的糖酵解 [J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(2): 193-199.
- [20] PAN X H, GUO J, LIU C J, et al. LncRNA HCG18 promotes osteosarcoma growth by enhanced aerobic glycolysis via the miR-365a-3p/PGK1 axis [J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1): 5.
- [21] YUAN S X, YANG F, YANG Y, et al. Long noncoding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular carcinoma promotes

angiogenesis and serves as a predictor for hepatocellular carcinoma patients' poor recurrence-free survival after hepatectomy[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6):2231-2241.

- [22] WANG Y, WU Y, XIAO K, et al. RPS24c isoform facilitates tumor angiogenesis promoting the stability of MVIH in colorectal cancer[J]. *Curr Mol Med*, 2020, 20(5):388-395.
- [23] HU Y H, TANG J, XU F Y, et al. A reciprocal feedback between N6-methyladenosine reader YTHDF3 and lncRNA DICER1-AS1 promotes glycolysis of pancreatic cancer through inhibiting maturation of miR-5586-5p [J]. *J Exper Clin Can Res*, 2022, 41(1):69.
- [24] TAO Y, ZHAO Y, HU Z, et al. Meta Lnc9 facilitates lung cancer metastasis via a PGK1-Activated AKT/mTOR pathway[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21):5782-5794.
- [25] CAI Q, WANG S, JIN L, et al. Long non-coding RNA GBCDRlnc1 induces chemoresistance of gallbladder cancer cells by activating autophagy [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):82.
- [26] JIANG B, CHEN Y, XIA F, et al. PTCSC3-mediated glycolysis suppresses thyroid cancer progression via interfering with PGK1 degradation [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(17):8454-8463.
- [27] CHU Z, HUO N, ZHU X, et al. FOXO3A-induced LINC00926 suppresses breast tumor growth and metastasis through inhibition of PGK1-mediated Warburg effect[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(9):2737-2753.
- [28] JIANG Q, WANG Z, QI Q, et al. LncRNA SNHG26

promoted the growth, metastasis, and cisplatin resistance of tongue squamous cell carcinoma through PGK1/Akt/mTOR signal pathway [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 24:355-370.

- [29] LIANG J S, LIU C T, XU D Z, et al. LncRNA NEAT1 facilitates glioma progression via stabilizing PGK1[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):80.
- [30] LUO D, LIU Y, LI Z, et al. NR2F1-AS1 Promotes Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Progression Through Competing Endogenous RNA Regulatory Network Constructed by Sponging miRNA-146a-5p/miRNA-877-5p[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:736980.
- [31] PARK M K, ZHANG L, MIN K W, et al. NEAT1 is essential for metabolic changes that promote breast cancer growth and metastasis [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(12):2380-2397.
- [32] ZHU Y, JIN L, SHI R, et al. The long noncoding RNA glycoLINC assembles a lower glycolytic metabolon to promote glycolysis[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(3):542-554.
- [33] HE Y, LUO Y, ZHANG D, et al. PGK1-mediated cancer progression and drug resistance[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(11):2280-2302.
- [34] TONG J, YANG J, LV H, et al. Dysfunction of pseudogene PGK1P2 is involved in preeclampsia by acting as a competing endogenous RNA of PGK1 [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2018, 13:37-45.

(收稿日期:2022-05-06 修回日期:2022-11-08)

(上接第 111 页)

- [30] 徐芳娣, 高军. Wnt/ β -catenin 在卵巢癌发展机制中的研究[J]. *医学信息*, 2021, 34(23):22-24.
- [31] 陈茹, 苏莹, 柳江. 淫羊藿苷通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对卵巢癌细胞 CAOV 增殖的影响[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(3):131-134.
- [32] 杨志烈, 王成龙, 赵东峰, 等. 淫羊藿苷对环磷酸腺苷化导致小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化障碍的保护作用[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20

(6):777-784.

- [33] LIU Y, LI W, YE C, et al. Gambogic acid induces G0/G1 cell cycle arrest and cell migration inhibition via suppressing PDGF receptor β tyrosine phosphorylation and Rac1 activity in rat aortic smooth muscle cells [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(9):901-913.

(收稿日期:2022-03-25 修回日期:2022-09-21)