



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.010
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.010
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(3):328-334.

· 基础研究 ·

长链非编码 RNA BCAR4 对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响及机制

邢宏松¹, 江帆¹, 吴国俊¹, 孙权², 陈伟业¹

(1. 武汉科技大学附属普仁医院 肝胆外科, 湖北 武汉 430081; 2. 武汉大学中南医院 普通外科, 湖北 武汉 430071)

摘要

目的: 探讨长链非编码 RNA BCAR4 (LncRNA BCAR4) 在胰腺癌细胞中的表达以及对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响。

方法: 用 qRT-PCR 检测胰腺癌细胞系 (AsPC-1、HPAC、BxPC-3、Panc-1) 和正常胰腺导管上皮细胞系 HPDE6-C7 中 LncRNA BCAR4 的表达。将胰腺癌 AsPC-1 细胞分别转染 BCAR4 siRNA 序列和阴性对照 siRNA 序列, 以无转染的 AsPC-1 细胞为空白对照, 用 CCK-8 和流式细胞术检测细胞的增殖和凋亡, Western blot 检测细胞中 mTOR 与 P70S6K 及磷酸化 mTOR (p-mTOR) 与磷酸化 P70S6K (p-P70S6K) 蛋白的表达。

结果: LncRNA BCAR4 在各胰腺癌细胞系中的相对表达量均明显高于正常胰腺导管上皮细胞系 HPDE6-C7 (均 $P < 0.05$); AsPC-1 细胞转染 BCAR4 siRNA 后表现为增殖能力明显降低、凋亡率明显升高、p-mTOR 及 p-P70S6K 蛋白相对表达量明显降低 (均 $P < 0.05$)。

结论: LncRNA BCAR4 在胰腺癌细胞中表达升高, LncRNA BCAR4 的高表达可促进胰腺癌细胞增殖抑制凋亡, 机制可能与 LncRNA BCAR4 上调 mTOR/P70S6K 通路的磷酸化水平有关。

关键词

胰腺肿瘤; RNA, 长链非编码; 细胞增殖; 细胞凋亡
中图分类号: R735.9

Effect of long non-coding RNA BCAR4 on proliferation and apoptosis of pancreatic carcinoma cells and the mechanism

XING Hongsong¹, JIANG Fan¹, WU Guojun¹, SUN Quan², CHEN Weiye¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Puren Hospital, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China; 2. Department of General Surgery, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract

Objective: To investigate the expression of long non-coding RNA BCAR4 (LncRNA BCAR4) in pancreatic carcinoma cells and its effects on proliferation and apoptosis of pancreatic carcinoma cells.

Methods: The expressions of LncRNA BCAR4 in different pancreatic carcinoma cell lines (AsPC-1, HPAC, BxPC-3 and Panc-1) and normal pancreatic duct epithelial cells HPDE6-C7 were determined by qRT-PCR method. The pancreatic carcinoma AsPC-1 cells were transfected with BCAR4 siRNA or crumbled sequences, with untransfected AsPC-1 cells as blank control, and then the cell proliferation and apoptosis were measured

收稿日期: 2018-01-28; 修订日期: 2018-02-20。

作者简介: 邢宏松, 武汉科技大学附属普仁医院主治医师, 主要从事普通外科肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 陈伟业, Email: weiyechen398@126.com

by CCK-8 assay and flow cytometry, and the protein expression levels of p-mTOR and p-P70S6K as well as phosphorylated mTOR (p-mTOR) and phosphorylated P70S6K (p-P70S6K) were detected by Western blot analysis.

Results: The relative expression levels of LncRNA BCAR4 in all studied pancreatic carcinoma cell lines were significantly higher than that in normal pancreatic duct epithelial HPDE6-C7 cells (all $P < 0.05$). After BCAR4 siRNA transfection, AsPC-1 cells exhibited decreased proliferation, increased apoptosis rate and down-regulated p-mTOR and p-P70S6K expressions (all $P < 0.05$).

Conclusion: LncRNA BCAR4 expression is increased in pancreatic carcinoma cells. High LncRNA BCAR4 expression can promote proliferation and inhibit apoptosis of the pancreatic carcinoma cells, and the mechanism may be associated with its up-regulating phosphorylation level of mTOR/P70S6K pathway.

Key words

Pancreatic Neoplasms; RNA, Long Noncoding; Cell Proliferation; Apoptosis

CLC number: R735.9

胰腺癌是我国癌症相关死亡的第5位主要原因^[1]。2015年,我国胰腺癌新发病例90.1万例,死亡病例79.4万例^[1]。胰腺癌也是恶性肿瘤中预后最差的肿瘤类型,患者平均存活时间为6个月,5年生存率仅6%^[2]。即便患者在早期可成功诊断,但术后复发率仍很高,复发与转移仍是影响胰腺癌预后的主要原因^[3]。因此,对胰腺癌发生、发展及发病机制作深入探索将为胰腺癌的诊治提供新的思路。长链非编码RNA(Long non-coding RNA, LncRNA)是一类长度超过200 bp的非编码RNA,近几年已成为肿瘤分子生物学研究热点^[4]。LncRNA参与多种生物学过程,如细胞分化、衰老、凋亡和转移、化疗耐药性等^[5-6]。研究^[7-9]发现,LncRNA能通过表观遗传修饰、剪接、RNA降解、翻译后修饰等方式沉默抑癌基因或激活促癌基因,参与肿瘤发生和转移等过程。先前报道,LncRNA BCAR4参与多种肿瘤发生发展过程,如乳腺癌^[10]、骨肉瘤^[11]、肺癌^[12]等。但至今尚无LncRNA BCAR4在胰腺癌中的相关报道。本研究旨在研究LncRNA BCAR4对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响,并探讨其机制。

1 材料与方法

1.1 材料

人正常胰腺导管上皮细胞系HPDE6-C7及胰腺癌细胞系AsPC-1、HPAC、BxPC-3、Panc-1均购自美国ATCC细胞库,实验所需的磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphorylated mammalian

target of rapamycin, p-mTOR)、磷酸化核糖体蛋白S6激酶(phosphorylated ribosomal protein S6 kinase, p-P70S6K)、核糖体蛋白S6激酶(ribosomal protein S6 kinase, P70S6K)及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)一抗均购自美国Santa Cruze公司,二抗购自美国BD公司,RPMI 1640培养基购自上海经科化学科技有限公司,LncRNA BCAR4 siRNA套装购自广州锐博生物科技有限公司,LipofectamineTM 2000转染试剂购自美国BD公司。RT-PCR仪购自美国BD公司,HBS-1096B酶标仪购自南京德铁实验设备有限公司,蛋白免疫印迹电泳设备购自美国Bio-Rad公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 人正常胰腺导管上皮细胞系HPDE6-C7及胰腺癌细胞系AsPC-1、HPAC、BxPC-3、Panc-1均种植于RPMI 1640培养基,并培养于37℃、5% CO₂培养箱中,于48 h后消化传代,实验所用的细胞均为对数生长期细胞。

1.2.2 细胞转染及分组 取AsPC-1细胞系分成3组,si-BCAR4组、阴性对照组及空白对照组,并制备终浓度为80 nmol/L的LncRNA BCAR4 siRNA脂质体复合物,将AsPC-1细胞系以每孔 2×10^5 个接种于6孔板上,待细胞生长至70%~80%时,更换无血清培养基,si-BCAR4组和阴性对照组经LipofectamineTM 2000分别转染BCAR4 siRNA序列和阴性对照siRNA序列,以无转染的AsPC-1细胞为空白对照。BCAR4 siRNA序列正义链:5'-GGG ACU UGA GUU AUG UUG GUG GCU A-3';反义

链: 5'-UAG CCA CCA ACA UAA CUC AAG UCC C-3'。阴性对照 siRNA 序列正义链: 5'-UUC UCC GAA CGU GUC ACG U-3'; 反义链: 5'-ACG UGA CAC GUU CGG AGA A-3'。

1.2.3 qRT-PCR 检测 RNA 的提取: 收集 si-BCAR4 组、阴性对照组及空白对照组 3 组细胞, 每孔不少于 1×10^6 个细胞, 用 All-in-One miRNA 抽提试剂盒提取总 RNA, 取 5 μg 总 RNA 行反转录合成 cDNA, 以 cDNA 为模板, GAPDH 为内参, LncRNA BCAR4 引物序列正向: 5'-ACA GCA GCT TGT TGC TCA TCT-3', 反向: 5'-TTG CCT TGG GGA CAG TTC AC-3'; GAPDH 引物序列正向: 5'-GCT CTC TGC TCC TCC TGT TC-3'; 反向: 5'-ACG ACC AAA TCC GTT GAC TC-3'。行 qRT-PCR 反应。反应条件: 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 30 s, 95 $^{\circ}\text{C}$ 5 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 20 s, 共 40 个循环, 使用 Bio-Rad real-time PCR 仪自带软件分析样本的循环阈值 (cycle threshold, CT), 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法定量, 计算 LncRNA BCAR4 的相对表达量。

1.2.4 细胞增殖能力测定 CCK-8 法测定 si-BCAR4 组、阴性对照组及空白对照组 3 组细胞增殖能力, 将 si-BCAR4 组、阴性对照组及空白对照组 3 组细胞消化成单细胞悬液后, 以 2×10^3 个/孔将 3 组细胞种植于 96 孔板上, 每个孔按 200 μL 的体积上样, 经 0、1、2、3、4 d 培养后, 20 μL CCK-8 溶液加入于每孔中去, 继续培养 1 h 后, 在 450 nm 波长下, 用酶标仪测定各孔吸光值, 以时间为横坐标, 吸光值为纵坐标绘制细胞增殖曲线。

1.2.5 细胞凋亡测定 采用流式细胞术测定 si-BCAR4 组和阴性对照组两组细胞凋亡率, 染色采用 Annexin V/PI, 将 si-BCAR4 组和阴性对照组两组细胞消化后, 结合缓冲液重悬混匀后, 加入 Annexin V 抗体, 避光染色 10 min 后加入适量 PBS 溶液及 PI 染料, 流式细胞仪检测 Annexin V 阳性细胞比例来确定细胞凋亡率。

1.2.6 Western blot 检测 采用 Western blot 法, 将 si-BCAR4 组和阴性对照组两组细胞裂解、变性后, 上样量为每孔 30 μg 蛋白, 浓缩胶条件为 50 min 80 V, 分离胶条件为 100 min 100 V, 常规转膜, 加入 p-mTOR、mTOR、p-P70S6K 及 P70S6K 一抗, 一抗浓度为 1:200, 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 二抗 (1:1 000) 经 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 4 h 后, PBST 漂洗 3 次,

在 ECL 发光液下显影, Quantity One 1-D 分析目标蛋白灰度值, 目标蛋白相对表达量 = 目标蛋白灰度值 / GAPDH 灰度值, 实验重复 3 次, 取平均值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间的比较采用 *t* 检验, 3 组比较先用方差分析, 有意义时, 两两比较再用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LncRNA BCAR4 在胰腺癌细胞系中的表达

qRT-PCR 结果显示, 人正常胰腺导管上皮细胞系 HPDE6-C7 的 LncRNA BCAR4 的相对表达量为 1.0 ± 0.03 , 胰腺癌细胞系 AsPC-1、HPAC、BxPC-3、Panc-1 中 LncRNA BCAR4 的相对表达量分别为 5.38 ± 0.27 ($P < 0.001$)、 4.05 ± 0.22 ($P < 0.01$)、 3.49 ± 0.15 ($P < 0.05$) 及 2.94 ± 0.11 ($P < 0.05$), LncRNA BCAR4 在胰腺癌细胞系中呈高表达 (图 1)。

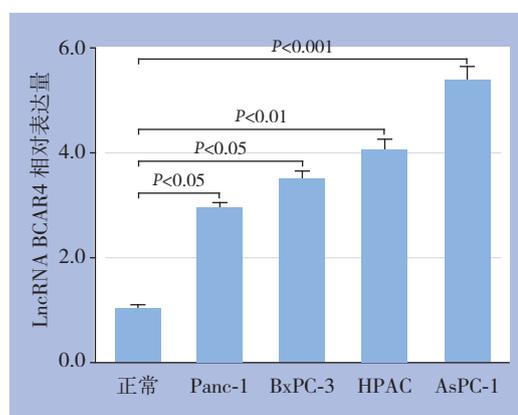


图 1 LncRNA BCAR4 在不同胰腺癌细胞系及正常胰腺导管上皮细胞系中的表达

Figure 1 The expression of LncRNA BCAR4 in different pancreatic carcinoma cell lines and normal pancreatic duct epithelial cells

2.2 抑制 LncRNA BCAR4 表达对 AsPC-1 细胞增殖的影响

qRT-PCR 结果显示, 转染 48 h 后, si-BCAR4 组 LncRNA BCAR4 相对表达量为 0.26 ± 0.03 , 阴性

对照组为 1.03 ± 0.05 , 空白对照组为 1.0 ± 0.03 , si-BCAR4组LncRNA BCAR4相对表达量低于阴性对照组和空白对照组(均 $P < 0.001$) (图2A); CCK-8实验结果显示, 转染0、24、48、72、96 h后, si-BCAR4组与阴性对照组的 OD_{450nm} 值分别为 $[(0.33 \pm 0.04) vs. (0.32 \pm 0.04), P > 0.05]$ 、

$[(0.49 \pm 0.05) vs. (0.52 \pm 0.06), P > 0.05]$, $[(0.72 \pm 0.07) vs. (0.84 \pm 0.08), P > 0.05]$, $[(0.97 \pm 0.09) vs. (1.28 \pm 0.10), P < 0.05]$ 、 $[(1.31 \pm 0.10) vs. (1.97 \pm 0.14), P < 0.01]$, 空白对照组与阴性对照组各时间点 OD_{450nm} 值差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$) (图2B)。

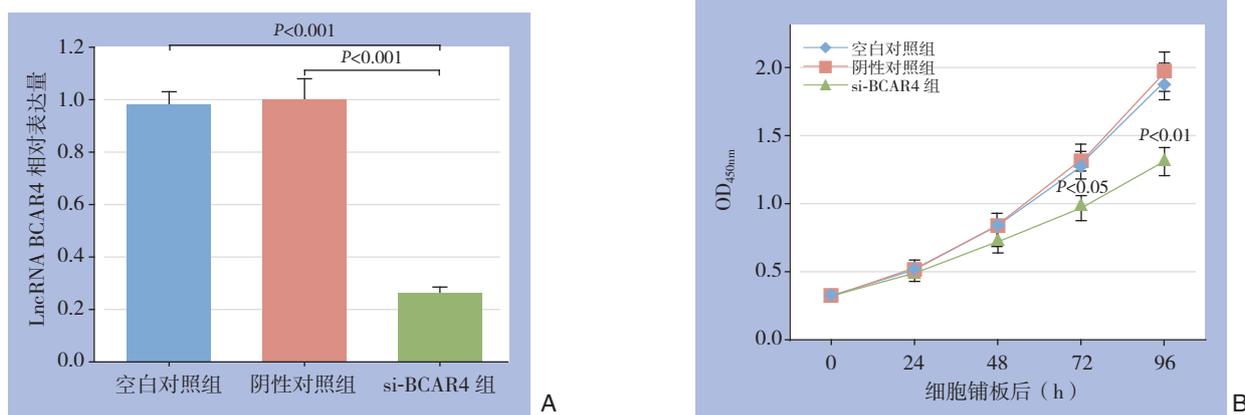


图2 BCAR4 siRNA 转染对 AsPC-1 细胞 LncRNA BCAR4 表达及增殖的影响 A: LncRNA BCAR4 表达检测; B: 细胞增殖检测

Figure 2 Effect of BCAR4 siRNA transfection on LncRNA BCAR4 expression and proliferation in AsPC-1 cells A: Determination of LncRNA BCAR4 expression; B: Determination of cell proliferation

2.3 抑制 LncRNA BCAR4 表达对 AsPC-1 细胞凋亡的影响

流式细胞检测结果显示, 转染 48 h 后,

si-BCAR4组细胞凋亡率为 $(15.63 \pm 3.19) \%$, 阴性对照组为 $(4.84 \pm 1.67) \%$, si-BCAR4组细胞凋亡率高于阴性对照组($P < 0.01$) (图3)。

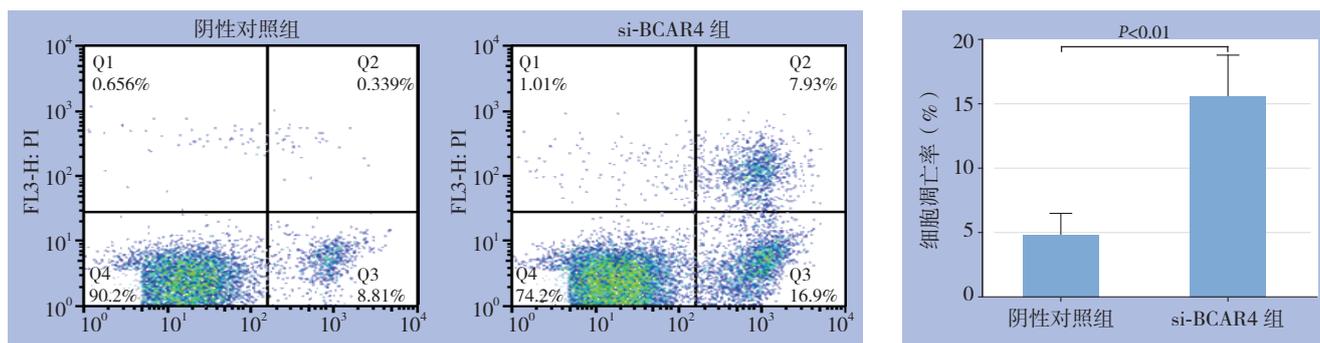


图3 细胞凋亡检测
Figure 3 Apoptosis analysis

2.4 抑制 LncRNA BCAR4 表达对 AsPC-1 细胞 mTOR 信号通路的影响

Western blot结果显示, si-BCAR4组p-mTOR蛋白相对表达量为 0.37 ± 0.04 , 阴性对照组为 1.0 ± 0.05 , si-BCAR4组p-mTOR蛋白相对表达量低于阴性对照组($P < 0.01$); si-BCAR4组

p-P70S6K蛋白相对表达量为 0.43 ± 0.04 , 阴性对照组为 1.0 ± 0.08 , si-BCAR4组p-P70S6K蛋白相对表达量低于阴性对照组($P < 0.01$); 两组mTOR与P70S6K相对表达量均无统计学差异(均 $P > 0.05$) (图4)。

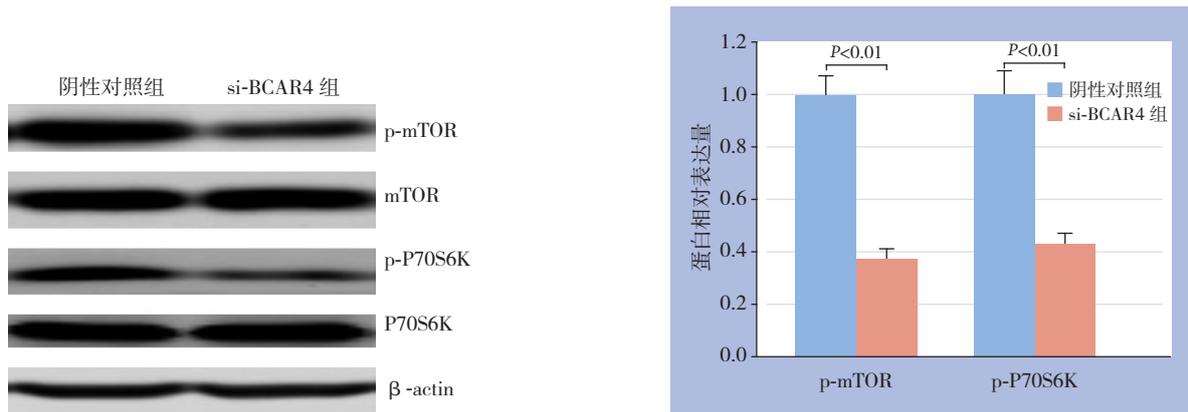


图 4 Western blot 检测 mTOR 信号通路相关蛋白

Figure 4 Western blot analysis for mTOR signaling pathway related proteins

3 讨 论

近年来，胰腺癌发病率呈逐渐上升趋势，已成为我国常见的恶性肿瘤之一^[1]。胰腺导管腺癌是胰腺癌的主要病理类型，它由腺泡导管化生或肿瘤前体病变发展而来^[13-14]。在过去30年里，其他胃肠道恶性肿瘤患者的生存率呈持续上升趋势，但胰腺癌患者的预后并无显著改善，超过80%的患者在手术切除后会复发^[15-17]。

当前研究^[18-20]表明，胰腺癌的发生发展受基因变异及表观遗传学的影响。越来越多的证据表明，LncRNA常在肿瘤发展、转移阶段呈异常表达。Godinho等^[10]指出LncRNA BCAR4在27%的原发性乳腺癌患者肿瘤中表达，LncRNA BCAR4高表达与患者无进展生存率相关。Chen等^[11]发现LncRNA BCAR4高表达于骨肉瘤组织，过表达的LncRNA BCAR4与肿瘤大小、分期、肺转移及预后不良相关，LncRNA BCAR4敲除后可通过调控锌指蛋白2的表达抑制骨肉瘤增殖和迁移。Bae等^[21]检测了LncRNA BCAR4在原发性肺癌组织和癌旁组织中的表达差异，发现LncRNA BCAR4在71%的肺癌细胞中高表达，过表达LncRNA BCAR4后肺癌细胞生长能力增强，而采用siRNA技术敲除肿瘤细胞LncRNA BCAR4表达后，细胞克隆形成能力明显受抑制。本研究通过荧光定量PCR检测了LncRNA BCAR4在胰腺癌细胞系和正常胰腺细胞中的表达差异，证实LncRNA BCAR4在胰腺癌细胞中高表达。随后，采用siRNA技术行功能研究，CCK-8检测表明LncRNA BCAR4敲除

后胰腺癌细胞增殖能力明显受抑制，流式细胞术检测发现该基因沉默后肿瘤细胞凋亡率升高。这些结果表明，LncRNA BCAR4是作为促癌基因参与胰腺癌致瘤过程，可影响肿瘤细胞增殖和凋亡过程。

有报道^[22]指出，LncRNA BCAR4通过激活mTOR信号途径促进软骨细胞增殖和迁移。因此，我们通过Western blot技术发现胰腺癌细胞敲除LncRNA BCAR4后p-mTOR和p-P70S6K蛋白表达降低，mTOR和P70S6K蛋白表达上升。mTOR是一种典型的丝氨酸/苏氨酸激酶，在调节细胞增殖、生长、分化、迁移和生存中起核心作用^[23]。它通过磷酸化激活下游效应物4EBP1和P70S6K激酶参与细胞生长、周期进展（如诱导G₁期基因细胞周期蛋白D的表达）和细胞代谢等。mTOR-p70S6K信号通路常在多数人类肿瘤细胞系中被激活，如胰腺癌和小细胞肺癌等^[24]。研究^[25]发现，细胞质磷酸化mTOR（p-mTOR）的表达与胃癌肿瘤侵袭深度呈正相关，高表达细胞质p-mTOR的患者无复发生存率和总生存率较低。在本研究，本研究发现敲除LncRNA BCAR4的胰腺癌细胞中活性mTOR（p-mTOR）及活性p70S6K（p-P70S6K）蛋白表达水平降低，表明mTOR-p70S6K信号途径因LncRNA BCAR4敲除而受抑制。推测，LncRNA BCAR4沉默抑制胰腺癌细胞增殖和促进凋亡，与mTOR-p70S6K信号通路失调有一定关联。

综上，LncRNA BCAR4在胰腺癌细胞系中高表达，沉默其表达可抑制胰腺癌细胞增殖、促进凋亡，其机制可能与mTOR-p70S6K信号通路失调

有关, 这为胰腺癌发生发展的分子机制研究提供了新的思路, 也为肿瘤诊断、治疗、预后提供新的策略。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115–132. doi: 10.3322/caac.21338.
- [2] Ouyang H, Gore J, Deitz S, et al. microRNA-10b enhances pancreatic cancer cell invasion by suppressing TIP30 expression and promoting EGF and TGF- β actions[J]. *Oncogene*, 2014, 33(38):4664–4674. doi: 10.1038/onc.2013.405.
- [3] Jones OP, Melling JD, Ghaneh P. Adjuvant therapy in pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40):14733–14746. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14733.
- [4] Sun M, Nie F, Wang Y, et al. LncRNA HOXA11-AS promotes proliferation and invasion of gastric cancer by scaffolding the chromatin modification factors PRC2, LSD1, and DNMT1[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(21):6299–6310.
- [5] Yarmishyn AA, Kurochkin IV. Long noncoding RNAs: a potential novel class of cancer biomarkers[J]. *Front Genet*, 2015, 6:145. doi: 10.3389/fgene.2015.00145.
- [6] Shi SJ, Wang LJ, Yu B, et al. LncRNA-ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13):11652–11663.
- [7] Kim HS, Minna JD, White MA. GWAS meets TCGA to illuminate mechanisms of cancer predisposition[J]. *Cell*, 2013, 152(3):387–389. doi: 10.1016/j.cell.2013.01.027.
- [8] Rinn JL. lncRNAs: linking RNA to chromatin[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(8). pii: a018614. doi: 10.1101/cshperspect.a018614.
- [9] Iguchi T, Uchi R, Nambara S, et al. A long noncoding RNA, lncRNA-ATB, is involved in the progression and prognosis of colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(3):1385–1388.
- [10] Godinho M, Meijer D, Setyono-Han B, et al. Characterization of BCAR4, a novel oncogene causing endocrine resistance in human breast cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(7):1741–1749. doi: 10.1002/jcp.22503.
- [11] Chen F, Mo J, Zhang L. Long noncoding RNA BCAR4 promotes osteosarcoma progression through activating GLI2-dependent gene transcription[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10):13403–13412.
- [12] van Agthoven T, Dorssers LC, Lehmann U, et al. Breast cancer anti-estrogen resistance 4 (BCAR4) drives proliferation of IPH-926 lobular carcinoma cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0136845. doi: 10.1371/journal.pone.0136845.
- [13] Aichler M, Seiler C, Tost M, et al. Origin of pancreatic ductal adenocarcinoma from atypical flat lesions: a comparative study in transgenic mice and human tissues[J]. *J Pathol*, 2012, 226(5):723–734. doi: 10.1002/path.3017.
- [14] Morris JP 4th, Wang SC, Hebrok M. KRAS, Hedgehog, Wnt and the twisted developmental biology of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(10):683–695. doi: 10.1038/nrc2899.
- [15] Garrido-Laguna I, Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(6):319–334. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.53.
- [16] 刘江, 吉顺荣, 徐近, 等. 临界可切除胰腺癌的诊疗策略[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(9):1089–1092. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.09.002.
Liu J, Ji SR, Xu J, et al. Diagnosis and treatment strategies for borderline resectable pancreatic cancer [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(9):1089–1092. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.09.002.
- [17] 黄耿文, 宁彩虹, 申鼎成, 等. 《日本胰腺协会胰腺癌临床实践指南(2016)》解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(9):1093–1096. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.09.003.
Huang GW, Ning CH, Shen DC, et al. Interpretation of Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2016 from the Japan Pancreas Society[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(9):1093–1096. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.09.003.
- [18] Li Z, Dong M, Fan D, et al. LncRNA ANCR down-regulation promotes TGF- β -induced EMT and metastasis in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40):67329–67343. doi: 10.18632/oncotarget.18622.
- [19] 魏伟, 杨波, 唐翎. 长链非编码RNA XIST在胰腺癌中的表达及意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(3):304–310. doi: 10.3978/j.issn.1005–6947.2017.03.006.
Wei W, Yang B, Tang L. Expression of long noncoding RNA XIST in pancreatic cancer and its significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(3):304–310. doi: 10.3978/j.issn.1005–6947.2017.03.006.
- [20] 陈辉星, 陈实, 李小燕, 等. 胰腺癌中Ring1B、LSD1及P16表达及其与预后的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(9):1148–1154. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.09.011.
Chen HX, Chen S, Li XY, et al. Expressions of Ring1B, LSD1 and P16 in pancreatic cancer and their prognostic impacts[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(9):1148–1154. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.09.011.
- [21] Bae K, Lee M, Yoon D, et al. Breast cancer anti-estrogen resistance 4 (BCAR4) is a novel oncogene in lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, Abstract 3137. doi: 10.1158/1538–7445.
- [22] Shui X, Zhou C, Lin W, et al. Long non-coding RNA BCAR4 promotes chondrosarcoma cell proliferation and migration

- through activation of mTOR signaling pathway[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2017, 242(10):1044–1050. doi: 10.1177/1535370217700735.
- [23] Huang S, Houghton PJ. Targeting mTOR signaling for cancer therapy[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3(4):371–377.
- [24] Gao N, Flynn DC, Zhang Z, et al. G1 cell cycle progression and the expression of G1 cyclins are regulated by PI3K/AKT/mTOR/p70S6K1 signaling in human ovarian cancer cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(2):C281–291.
- [25] Murayama T, Inokuchi M, Takagi Y, et al. Relation between outcomes and localisation of p-mTOR expression in gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(5):782–788. doi: 10.1038/sj.bjc.6604915.
- (本文编辑 宋涛)

本文引用格式：邢宏松，江帆，吴国俊，等. 长链非编码RNA BCAR4对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响及机制[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(3):328–334. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.010

Cite this article as: Xing HS, Jiang F, Wu GJ, et al. Effect of long non-coding RNA BCAR4 on proliferation and apoptosis of pancreatic carcinoma cells and the mechanism[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(3):328–334. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.010

本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	心电图	ECG
Toll样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心脏监护病房	CCU
氨基末端激酶	JNK	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素 II	AngII
白细胞	WBC	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC法	血管内皮生长因子	VEGF
白细胞介素	IL	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
半数抑制浓度	IC ₅₀	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC法	血红蛋白	Hb
变异系数	CV	磷酸盐缓冲液	PBS	肌酐	SCr
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP法	绿色荧光蛋白	GFP	尿素氮	BUN
表皮生长因子	EGF	酶联免疫吸附测定	ELISA	血小板	PLT
丙氨酸转氨酶	ALT	美国食品药品监督管理局	FDA	血压	BP
丙二醛	MDA	脑电图	EEG	血氧饱和度	SO ₂
丙型肝炎病毒	HCV	内毒素/脂多糖	LPS	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	尿素氮	BUN	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	凝血酶时间	TT	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO ₂	凝血酶原时间	PT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO ₂	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒	HBV
二甲亚砜	DMSO	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒 e 抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒 e 抗原	HBeAg
辅助性 T 细胞	Th	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗体	HBeAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	生理氯化钠溶液	NS	乙型肝炎病毒核心抗原	HBeAg
谷胱甘肽	GSH	世界卫生组织	WHO	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相 pH 梯度	IPG	双蒸水	ddH ₂ O	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	原位末端标记法	TUNEL
核因子-κB	NF-κB	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	苏木精-伊红染色	HE	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
环氧酶-2	COX-2	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活化部分凝血活酶时间	APTT	天冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
活性氧	ROS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK 细胞
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
肌酐	Cr	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	TBIL
计算机 X 线断层照相技术	CT	纤连蛋白	FN		