

综 述

RGC32 在肿瘤中的研究进展

禹 乐综述,余英豪审校

【摘要】 补体应答基因 32(RGC32)是一种重要的补体应答基因,同时在细胞周期调控、促进组织细胞间质转化、免疫的调节、肿瘤的转移等过程中也起到关键作用。RGC32 可在多种正常组织及肿瘤中广泛表达,其异常表达具有肿瘤相关性和组织差异性,如在结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌等多种肿瘤中具有正向调控作用,在神经胶质瘤、多发性骨髓瘤中发挥反向的调节作用,在非小细胞肺癌中既可起到抑制作用又可起到促进作用。目前关于 RGC32 在肿瘤中的作用尚未形成统一的观点,文章就 RGC32 在肿瘤中的研究进行综述。

【关键词】 补体应答基因 32;肿瘤;细胞增殖分化;上皮间质转化转

【中图分类号】 R730 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2020)01-0071-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.01.016

Research progress of RGC32 in tumor

YU Le¹ reviewing, YU Ying-hao² checking

(1. Department of Pathology, the 909th Hospital of Joint Logistics Support Force, Zhangzhou 363000, Fujian, China; 2. Department of Pathology, the 900th Hospital of Joint Logistics Support Force, Fuzhou 350025, Fujian, China)

【Abstract】 Complement response gene 32 (RGC32) is an important complement response gene, which plays a key role in the regulation of cell cycle, epithelial-mesenchymal transformation, immune and tumor metastasis. RGC32 is widely expressed in a variety of normal tissues and tumors. Its abnormal expression has tumor-relevant and tissue-differentiated characteristics. For example, RGC32 has a positive regulatory role in colorectal cancer, pancreatic cancer, breast cancer, gastric cancer, ovarian cancer and other tumors, but it has a reverse regulatory role in glioma, multiple myeloma. It can also play an inhibitory and stimulative role in non-small cell lung cancer. At present, there is no consensus on the role of RGC32 in tumors. This article reviews the research progress of RGC32 in tumors.

【Key words】 complement response gene 32; tumor; cell proliferation and differentiation; epithelial-mesenchymal transformation

0 引 言

自 20 世纪 90 年代补体应答基因 32(response gene to complement 32, RGC32)被发现以来,其参与细胞周期的调控、促进组织细胞的分化、免疫调节、肿瘤的转移等多种生物学作用受到广泛关注,

RGC32 分布极为广泛,可在多种正常组织及肿瘤中广泛表达,其异常表达具有肿瘤相关性和组织差异性,在不同肿瘤组织中发挥着促进或抑制的作用,并与多种因素相互作用参与肿瘤的发生、生长、转移等过程,近期 RGC32 在肿瘤中的作用及其分子机制上已成为一个研究热点。本文就 RGC32 在肿瘤中的研究作一综述。

1 RGC32 基因结构及表达分布

人类 RGC32 定位于 13q14.11,全长为 1126 个 bp,包含 5 个外显子和 4 个内含子,编码 137 个氨基酸,

作者单位:363000 漳州,联勤保障部队第九〇九医院病理科(禹乐);350025 福州,福建医科大学福总临床学院(联勤保障部队第九〇〇医院)病理科(余英豪)

通信作者:余英豪,E-mail:yuyinghao0808@126.com

人类 *RGC32* 蛋白除去 N 端较鼠类 *RGC32* 蛋白少了 20 个氨基酸残基以外,其余部分与鼠类的 *RGC32* 蛋白具有高达 92% 的同源性^[1-2]。*RGC32* 是一种补体应答基因,可在多种人体正常组织中广泛稳定地表达,并参与其正常的生理功能,但在不同组织中的表达水平却存在明显差异。*RGC32* 在肝、肾、骨骼肌、胎盘、脂肪组织、巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞中稳定表达,在脑组织和心脏中表达较低,在肺组织中几乎未见表达^[3-4]。*RGC32* 蛋白在细胞中的表达规律可能与细胞周期相关,在细胞间期 *RGC32* 蛋白主要位于细胞质,而在细胞有丝分裂期则转移至细胞的中心体位置。*RGC32* 在不同的肿瘤组织中表达各不相同,如在结直肠癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、食管癌和前列腺癌等多种肿瘤中具较高的表达,在多发性骨髓瘤、神经胶质瘤中出现低表达现象,而在非小细胞肺癌中既可高表达又可低表达^[5-7]。

2 *RGC32* 的生物学功能

2.1 *RGC32* 与细胞周期调控 *RGC32* 已被证明是细胞周期蛋白依赖激酶 p34cdc2 的底物和刺激物,可增强 p34cdc2 激酶活性,并与活化的细胞周期素 B1 形成复合体,进入细胞核内与相应的受体结合,诱导处于静止期的主动脉平滑肌细胞进入细胞周期的活性阶段,启动有丝分裂,由此表明 *RGC32* 可促进平滑肌细胞增殖,并在多项研究结果中得到证实^[8-10]。Saigusa 等^[11]还发现 *RGC32* 也可在无细胞因子和血清的条件下诱导细胞进入 S 期,启动有丝分裂,*RGC32* 基因还可阻止生长因子和补体诱导的主动脉内皮进入细胞周期的活性阶段^[12]。研究证实 *RGC32* 还参与了亚溶解剂介导补体 C5b-9 介导的细胞增殖功能^[13]。

2.2 促进细胞间质转化 在一些关于肾损伤肾小管修复的研究结果显示,*RGC32* 在肾小管上皮细胞损伤修复过程中发挥重要作用,*RGC32* 可通过与 Smad3 相互作用调控人肾近端小管细胞的平滑肌上皮间质转化^[14-15]。徐然等^[16]应用 TGF- β 1 受体特异性抑制剂 SB-431542 处理 A549 细胞,*RGC32* 蛋白表达显著下调,A549 细胞的凋亡增加,增殖活力降低,*RGC32* 作为转化生长因子 TGF- β 信号通路下游重要的调控基因,可能在肺腺癌细胞增殖、分化的能力上起到一定调节作用。Wang 等^[17]研究结果显示,*RGC32* 的过度表达可使结直肠癌组织 E-cadherin 表达降低,波形蛋白 Vimentin 的表达增加,*RGC32* 可通

过激活 Smad/Sip1 信号通路促进直肠癌细胞进行上皮间质转化。

2.3 *RGC32* 免疫调控 *RGC32* 作为一种补体应答基因与 CSb-9 可刺激多种细胞产生氧自由基类脂质等炎性介质介导炎症反应,*RGC32* 作为 CDC2 诱导活化 CSb-9 介导炎细胞增殖反应过程中是必不可少的关键因子,在机体免疫应答过程起到重要作用^[13]。Tang 等^[18]研究发现 *RGC32* 还可通过 PKC 途径提高巨噬细胞的吞噬功能;Sun 等^[19]认为 *RGC32* 是一种新的调节巨噬细胞发生经典活化的关键因子,*RGC32* 可与 NF- κ B 蛋白相互作用,并通过与启动子相结合来促进 iOS 和 IL-1 β 的表达,*RGC32* 缺乏会损害 M1 巨噬细胞的极化,并减弱 iNOS 和 IL-1 β 的产生。Cui 等^[20]研究发现 *RGC32* 的缺失可抑制内皮细胞间黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 在体内和体外的表达,减轻巨噬细胞的浸润和炎症的发展,*RGC32* 表现出与动脉粥样硬化发展过程密切相关的作用。Li 等^[10]关于一项扩张型心肌病研究发现,*RGC-32* 的过表达伴随着 Th17 的增加和 Treg 表达的减少,*RGC32* 上调可导致扩张型心肌病患者 Treg/Th17 细胞失衡。

2.4 *RGC32* 的其他作用 Chen 等^[21]研究显示,*RGC32* 的缺失可防止高脂饮食诱导的小鼠肥胖和胰岛素抵抗,*RGC32* 通过激活肝 X 受体促进新生脂肪的生成,诱导固醇调节原件结合蛋白 1c(SREBP-1c)及其靶基因,促进肝脂肪变性的发生。Shen 等^[15]的研究结果提示,*RGC32* 可能具有一定的抗氧化活性,在肾小管上皮细胞体外修复过程中的细胞纤维化和细胞黏附作用有着重要影响。

3 *RGC32* 与肿瘤

3.1 *RGC32* 与结直肠癌 近年来多项研究结果显示,结直肠癌组织中 *RGC32* 的表达明显高于正常结肠黏膜组织,且在结肠腺瘤中的表达明显高于正常的结肠黏膜组织,在晚期结肠癌中 *RGC32* 的表达明显高于癌前状态和早期癌,由此表明 *RGC32* 可能促进结肠癌的发展,结肠癌组织中 *RGC32* 高表达与患者性别、年龄无关,与肿瘤的分化程度、大小和淋巴结转移等呈正相关,*RGC32* 高表达促进结直肠癌肿瘤细胞增殖和侵袭,*RGC32* 在结直肠癌组织中高表达与患者的预后相关^[18,22-23]。田杰等^[24]研究结果显示转染了 *RGC32* 过表达质粒的结直肠癌细胞株可出现一些结构性变化,如细胞的微丝纤维束变长且数量增多,细胞膜伸出伪足等改变,这些变化使

细胞便于运动,细胞的迁移能力增强,从而促使肿瘤发生转移。研究证实 TGF- β 及其下游信号分子在上皮间质转换(epithelial mesenchymal transition, EMT)中起着重要作用,当启动 TGF- β 信号传导时,激活的 TGF- β I 型受体磷酸化下游信号介质 Smad2 和 Smad3,然后与 Smad4 结合并转运到细胞核中,作为转录因子激活参与 EMT 的 TGF- β 反应基因的表达。研究发现 *RGC32* 作为 TGF- β 下游 Smad 信号通路的关键调控分子,参与了 TGF- β 诱导的人类近端肾小管上皮细胞的 EMT^[25-27]。Wang 等^[17]研究证实 *RGC32* 高表达促进结直肠癌肿瘤细胞增殖和侵袭,*RGC32* 在结直肠癌组织中高表达与患者的预后相关,并使用靶向 Smad 相互作用蛋白 1(Sip1)的 siRNAs 敲除 SW620 细胞中的内源性 Sip1,Western Blot 分析显示,在 sip1 敲低的 CRC 细胞中,作为上皮标志物的 E-cadherin 表达水平出现上调现象,而作为间充质标志物的 N-cadherin 和 vimentin 表达水平则出现下调现象,在随后的体外划伤愈合实验和迁移能力实验中对 Sip1 在 CRC 细胞迁移中的作用进行研究,结果显示 Sip1 的下调降低了 CRC 细胞的迁移能力,表明受 *RGC32* 调控的 Smad/Sip1 信号通道可通过 EMT 促进 CRC 细胞迁移。

3.2 *RGC32* 与胰腺癌 研究发现 *RGC32* 在胰腺癌组织中的表达水平明显高于正常胰腺和慢性胰腺炎组织,*RGC32* 的表达情况与胰腺癌患者淋巴结转移以及 TNM 分期有关,推测出 *RGC32* 可能是胰腺癌发生转移的一种促进因子,胰腺癌组织中 *RGC32* 和 E-cadherin 两者的阳性表达率呈正相关,表明 *RGC32* 可能参与了胰腺癌的 EMT 过程,从而促进其侵袭和转移,随后又利用非依赖性信号通路的化学抑制剂阻断相应的通路,结果显示 TGF- β 可通过非依赖于性 Smad 信号传导通路诱导胰腺癌细胞发生 EMT^[28-29]。多项研究表明 TGF- β 持续刺激胰腺癌细胞可诱导发生其发生 EMT 的同时并伴有 *RGC32* 的表达水平的升高,*RGC32* 可通过 p38-MAPK 和 Erk-MAPK 两条信号通路,介导由 TGF- β 诱导发生的 EMT 过程,TGF- β 诱导肿瘤细胞发生 EMT 是促进胰腺癌发生侵袭和转移的一大重要因素^[30]。朱亮等^[31]使用 *RGC32* 表达质粒 pcDNA3.1/myc-His C-*RGC32* 瞬时转染胰腺癌 BxPC-3 细胞,*RGC32* 过表达可抑制胰腺癌 BxPC-3 细胞的增殖,但是对胰腺癌 BxPC-3 细胞的凋亡作用无明显影响,随后 Guzmán 等^[32]和 Fujiwara 等^[33]学者的相关研究也得出了类似的结论。这似乎与 *RGC32* 在胰腺癌组织中的高表

达现象相互矛盾,反映了 *RGC32* 在胰腺癌中可能具有双重作用,既能抑制胰腺癌细胞的增殖,又可促进胰腺癌细胞发生转移,*RGC32* 很可能是介导 TGF- β 双重作用的关键分子之一。也有学者在一项关于增强 CT 定量参数与胰腺癌病灶内增殖、侵袭基因表达量的相关性研究时发现,胰腺癌组病灶组织中 *RGC32* mRNA 的表达量低于胰腺炎组,并认为 *RGC32* 在胰腺癌的发生和发展中扮演抑癌基因的角色^[34]。

3.3 *RGC32* 与肺癌 现有资料显示,*RGC32* 在肺癌组织中表达明显高于正常肺组织,*RGC32* 在肺癌细胞的增殖、侵袭过程中发挥正向调控作用。Xu 等^[25]研究发现,*RGC32* 在肺癌组织中表达明显上调,应用 SiRNA 干扰技术,在体外敲低 *RGC32* 基因在人肺癌细胞株 A549 中的表达,结果显示 A549 细胞的增殖能力、集落形成能力、迁移能力和侵袭能力均出现明显减低的现象,表明 *RGC32* 可能参与了人肺癌的发生,随后的研究发现 *RGC32* 受 TGF- β 1 信号通路调控。徐然等^[16]研究发现,*RGC32* 和 TGF- β 1 在肺癌组织中表达均呈现显著增加,且两者呈正相关,应用 TGF- β 1 受体特异性抑制剂 SB-431542 处理 A549 细胞,结果 *RGC32* 蛋白表达水平显著下调,A549 细胞的增殖能力降低,凋亡增加,进一步的研究发现在肺癌细胞中 *RGC32* 是 TGF- β 1 信号通路下游重要的调控基因,参与肺癌细胞增殖能力的调节。Guo 等^[12]研究发现在 *RGC32* 过表达的肺癌细胞中会出现肿瘤细胞增殖速度加快、分化能力和侵袭性增强的现象,同时此类肿瘤细胞的细胞周期停滞,凋亡增加。Sun 等^[35]用表达载体 pcDNA3.1-*RGC32* 转染到 A549 细胞,发现 *RGC32* 的过度表达增加了基质金属蛋白酶-2 和 A549 细胞的表达和活性,NF- κ B 抑制剂 Bay 11-7028 明显减弱了由 *RGC32* 诱导的 E-钙黏蛋白的下调,*RGC32* 可通过 NF- κ B 信号通路途径介导肺癌细胞的侵袭和 EMT 过程促进肺癌细胞的侵袭和发生上皮间质转化过程。Kim 等^[36]报道在非小细胞肺癌中,*RGC32* 受到表观遗传沉默的影响,恶性和相应非恶性的肺组织中出现较低或不可检测的 *RGC32* mRNA 表达水平与可能是由该基因的启动子甲基化引起的。

3.4 *RGC32* 与乳腺癌 现有研究结果显示,*RGC32* 在乳腺乳头状瘤及导管上皮不典型增生等癌前病变的组织中呈阳性表达,且表达水平显著高于正常的乳腺组织,*RGC32* 在晚期乳腺癌中的表达水平明显高于癌前病变和早期乳腺癌,表明 *RGC32* 的过表达

与乳腺癌的发生存在相关性^[8]。Lu 等^[6]研究表明,在乳腺癌细胞中 *RGC32* 基因的上调对过敏毒素 C5a 产生显著的刺激反应, C5a 的刺激可增强人类乳腺癌细胞的体外增殖, 阻断 C5a 受体可显著降低 *RGC32* 的表达和在 C5a 刺激下的乳腺癌细胞增殖, 表明 C5a 可能通过激活 *RGC32* 基因的表达来促进乳腺癌细胞的增殖; 磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K)/AKT 信号通路是人类癌症中最常见的失调途径之一, AKT 的激活可促进细胞增殖以响应补体的刺激, 在乳腺癌细胞中抑制 AKT 激活可以降低 *RGC32* 的表达以及由 C5a 诱导的乳腺癌细胞的增殖, 表明 AKT 激活参与了 C5a 诱导的 *RGC32* 表达和乳腺癌细胞的增殖。Ebrahim 等^[37]研究发现乳腺癌组织中 *RGC32* mRNA 的表达水平明显高于非肿瘤组织, 虽然甲基化表型在肿瘤组织中比在非肿瘤乳腺组织中更常见, 但两者中 *RGC32* 基因的启动子甲基化无明显差异。

3.5 *RGC32* 与胃癌 胃癌是消化系统常见恶性肿瘤, 在我国发病率、死亡率均较高。胃癌的发生发展是一个多步骤、多阶段的过程, 其主要原因可能是原癌基因的激活、抑癌基因的失活、黏附机制的失调等, 但目前其具体发生发展的机制并不十分清楚。夏祥伟等^[38]采用免疫组 S-P 法检测胃癌进程中不同阶段胃组织中的 *RGC32* 蛋白表达情况, 结果显示正常胃组织、癌前病变组织、胃癌组织中阳性表达率有逐渐增高的趋势, *RGC32* 的异常表达可能参与了胃癌的发生发展过程。*RGC32* 蛋白的表达情况与胃癌的肿瘤分化程度、淋巴结转移和 TNM 分期有关, ZEB1 是一种重要的 EMT 诱导因子, 在胃癌组织、癌前病变组织中 *RGC32* 与 ZEB1 的表达呈正相关, 表明在胃癌中 *RGC32* 蛋白的异常表达可能也存在促进肿瘤细胞发生 EMT, 导致肿瘤细胞的浸润转移。尚超等^[39]采用 RT-PCR 法检测胃癌组织及配对癌旁组织标本的 *RGC32* mRNA 相对表达量, 结果胃癌组织中 *RGC32* mRNA 的相对表达明显高于癌旁组织, Borrmann III/IV 型、分化程度低、弥漫型生长、浸润程度深、存在脉管癌栓、淋巴结分期晚的患者胃癌组织中的 *RGC32* mRNA 表达明显升高, *RGC32* mRNA 的表达与患者年龄、性别、肿瘤部位及癌灶大小的差异均无统计学意义, 低表达组为 64.2%, 而高表达组的 5 年生存率仅为 31.0%, 两者比较差异有统计学意义, 提示 *RGC32* 基因的过表达与胃癌的转移、浸润等恶性生物学行为和患者预后不良有关。

目前关于 *RGC32* 在子宫颈癌、胶质瘤、多发骨髓瘤等其他肿瘤中表达与作用机制的研究报道相

对较少^[40], *RGC32* 的表达异常所导致的肿瘤细胞转移浸润等过程中的机制尚有待于进一步研究。

4 结 语

恶性肿瘤是导致人类死亡的最主要的原因之一, 肿瘤的发生发展与原癌基因激活、抑癌基因的失活等一系列的异常改变存在着密切关系。*RGC32* 与各种肿瘤的发生发展密切相关, 但 *RGC32* 在不同肿瘤中的表达及其作用却是不尽相同的。目前对 *RGC32* 的分子结构和功能, 组织细胞分布和表达规律、确切的生物学功能, 以及在肿瘤的发生发展中的详细作用机制尚不清楚, 现有的研究资料对 *RGC32* 在肿瘤中是起到抑制还是促进作用尚未形成统一的观点。相信随着不断地研究探索, *RGC32* 有可能成为恶性肿瘤的诊疗提供新的思路 and 新的靶点。

[参考文献]

- [1] Badea TC, Niculescu FI, Soane L, *et al.* Molecular cloning of *RGC32*, a novel gene induced by complement activation in oligodendrocyte[J]. *Biol Chem*, 1998, 273 (41): 26977-26981.
- [2] Vlaicu SI, Cudrici C, Ito T, *et al.* Role of response gene to complement 32 in diseases[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2008, 56(2): 115-122.
- [3] Cui XB, Luan JN, Chen SY. RGC-32 deficiency protects against hepatic steatosis by reducing lipogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(33): 20387-20395.
- [4] Sisi C, Xiaohan M, Amelia Y, *et al.* Response gene to complement 32 suppresses adipose tissue thermogenic genes through inhibiting β 3-adrenergic receptor/mTORC1 signaling[J]. *FASEB J*, 2018, 32(9): 4836-4847.
- [5] Brocard M, Khasnis S, Wood CD, *et al.* Pumilio directs deadenylation-associated translational repression of the cyclin-dependent kinase 1 activator RGC-32[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(7): 3707-3725.
- [6] Lu Y, Hu XB. C5a stimulates the proliferation of breast cancer cells via Akt-dependent RGC-32 gene activation[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(6): 2817-2823.
- [7] Nishioka R, Itoh S, Gui T, *et al.* SNAIL induces epithelial-to-mesenchymal transition in a human pancreatic cancer cell line (BxPC3) and promotes distant metastasis and invasiveness in vivo[J]. *Exp Mol Pathol*, 2010, 89(2): 149-157.
- [8] Tegla CA, Cudrici CD, Azimzadeh P, *et al.* Dual role of Response gene to complement-32 in multiple sclerosis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2013, 94(1): 17-28.
- [9] Vlaicu SI, Tegla CA, Cudrici CD, *et al.* Epigenetic modifications induced by RGC-32 in colon cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2010, 88(1): 67-76.
- [10] Li B, Zhou W, Tang X, *et al.* Response Gene to Complement-32 Promotes the Imbalance of Treg/Th17 in Patients with Dilated

- Cardiomyopathy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017 (43) : 1515-1525.
- [11] Saigusa K, Imoto I, Tankawa C, *et al*. RGC32 a novel pS3 inducible gene is located on centrosomes during mitosis and results in G₂/M arrest [J]. *Oncogene*. 2007, 26(8): 1110-1121.
- [12] Guo S, Philbrick MJ, An X, *et al*. Response gene to complement 32 (RGC-32) in endothelial cells is induced by glucose and helpful to maintain glucose homeostasis. [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(9): 2541-2549.
- [13] Vlaicu SI, Tegla CA, Cudrici CD, *et al*. Role of C5b-9 complement complex and response gene to complement-32 (RGC-32) in cancer [J]. *Immunol Res*, 2013, 56(1): 109-121.
- [14] 沈云琳, 钮小玲, 刘华杰, 等. 转化生长因子 β 1 通过 Smad3 调控补体应答基因 32 转录的分子机制 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2015, 24(5): 447-452.
- [15] Shen Y L, Liu H J, Sun L, *et al*. Response gene to complement 32 regulates the G₂/M phase checkpoint during renal tubular epithelial cell repair [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2016, 21: 19.
- [16] 徐 然, 赵俊刚, 石文君. RGC32 与转化生长因子 β 1 在肺腺癌细胞增殖过程中调控关系的研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(5): 1009-1011.
- [17] Wang XY, Li SN, Zhu HF, *et al*. RGC32 induces epithelial-mesenchymal transition by activating the Smad/Sip1 signaling pathway in CRC [J]. *Sci Rep*, 2014, 289(33): 22715-22722.
- [18] Tang R, Zhang G, Chen SY. Response Gene to Complement 32 Protein Promotes Macrophage Phagocytosis via Activation of Protein Kinase C Pathway [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (33) : 22715-22722.
- [19] Sun C, Chen SY. RGC32 Promotes Bleomycin-Induced Systemic Sclerosis in a Murine Disease Model by Modulating Classically Activated Macrophage Function [J]. *J Immunol*, 2018, 200 (8): 2777-2785.
- [20] Cui XB, Luan JN, Dong K, *et al*. RGC-32 (Response Gene to Complement 32 Protein) Deficiency Protects Endothelial Cells From Inflammation and Attenuates Atherosclerosis [J]. *Arterioscler. Thromb. Vasc*, 2018, 38(4) : e36-e47.
- [21] Chen S, Mei X, Yin A, *et al*. Response gene to complement 32 suppresses adipose tissue thermogenic genes through inhibiting β 3-adrenergic receptor/mTORC1 signaling. [J]. *FASEB J*, 2018, 32(9): 4836-4847.
- [22] 汪再炎, 丁百静. RGC-32 在结肠癌组织中的表达及临床意义 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(11): 1958-1961.
- [23] 谢英娜. 补体反应基因-32 在结肠癌组织中的表达及临床意义 [J]. *中国药物经济学*, 2017, 12(1): 135-137
- [24] 田 杰, 徐 川, 杨敏慧, 等. 补体应答基因-32 过表达对 SW480 细胞骨架的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31 (7): 1179-1182.
- [25] Xu R, Shang C, Zhao J, *et al*. Knockdown of response gene to complement 32 (RGC32) induces apoptosis and inhibits cell growth, migration, and invasion in human lung cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 394(1-2): 109-118.
- [26] Huang WY, Li ZG, Rus H, *et al*. RGC-32 Mediates Transforming Growth Factor-beta-induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Renal Proximal Tubular Cells [J]. *Journal of Biological Chemistry J Biol Chem*, 2009, 284(14): 9426-9432.
- [27] 石昌龙, 宋永胜. 染料木素抑制趋化因子受体 4 表达对膀胱癌 T24 细胞迁移和侵袭的影响机制 [J]. *东南国防医药*, 2019, 21(3): 229-233.
- [28] 林斯丽, 段 华. 上皮间质转化在子宫腺肌瘤重的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(6): 642-645.
- [29] Zhu L, Qin H, Li PY, *et al*. Response gene to complement-32 enhances metastatic phenotype by mediating transforming growth factor beta-induced epithelial-mesenchymal transition in human pancreatic cancer cell line Bx PC-3 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31: 29.
- [30] 朱 凤, 徐 文, 谢洋洋, 等. RGC32 在肿瘤中的表达及其临床意义 [J]. *医学与哲学(B)*, 2015, 36(8): 60-63.
- [31] 朱 亮, 赵 秋, 李德民, 等. 过表达 RGC-32 对胰腺癌 Bx PC-3 细胞增殖、凋亡的影响 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2014, 23(11): 1347-1350.
- [32] Guzmán EA, Harmody D, Pitts T P, *et al*. Inhibition of IL-8 secretion on BxPC-3 and MIA PaCa-2 cells and induction of cytotoxicity in pancreatic cancer cells with marine natural products [J]. *Anticancer drugs*, 2016, 28(2): 153-160.
- [33] Fujiwara M, Kanayama K, Hirokawa Y S, *et al*. ASF-4-1 fibroblast-rich culture increases chemoresistance and mTOR expression of pancreatic cancer BxPC-3 cells at the invasive front in vitro, and promotes tumor growth and invasion in vivo [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(4): 2773-2779.
- [34] 毛卫霞, 韩 文. 增强 CT 定量参数与胰腺癌病灶内增殖、侵袭基因表达量的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23 (21): 3025-3031.
- [35] Sun Q, Yao X, Ning Y, *et al*. Overexpression of response gene to complement 32 (RGC32) promotes cell invasion and induces epithelial - mesenchymal transition in lung cancer cells via the NF- κ B signaling pathway [J]. *Tumor Biol*, 2013, 34(5): 2995-3002.
- [36] Kim DS, Lee JY, Lee SM, *et al*. Promoter methylation of the RGC32 gene in nonsmall cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2011, 117(3): 590-596.
- [37] Ebrahim EN, Mohammad H, Firoozeh R. Promoter methylation and mRNA expression of Response Gene to Complement 32 in breast Carcinoma [J]. *J Cancer Epidemiol*, 2016, 2016: 1-6.
- [38] 夏祥伟, 茅国新. RGC-32 和 ZEB1 在胃癌组织中的表达 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2015, 28(3): 193-197.
- [39] 尚 超, 张佳星, 陈秀秀, 等. RGC32 基因在胃癌组织中的表达及其意义 [J]. *山东医药*, 2016, 56 (16): 77-79.
- [40] 田 杰, 周东华, 平 静, 等. 子宫颈鳞状细胞癌及鳞状上皮内病变中 RGC32 的表达及临床意义 [J]. *实用医学*, 2018, 34 (16): 1777-1779.

(收稿日期: 2019-06-06; 修回日期: 2019-07-16)

(责任编辑: 刘玉巧; 英文编辑: 吕锋烽)