

RAB31 促进肾透明细胞癌增殖、侵袭及转移的机制研究

董宇豪^{1,2}, 陈欣然¹, 高石亮³, 邹南鑫¹, 陈立军⁴, 张旭²

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第三医学中心泌尿外科, 北京 100143; ³解放军联勤保障部队第908医院泌尿外科, 江西南昌 330001; ⁴解放军总医院第五医学中心泌尿外科, 北京 100039

摘要: **背景** 肾透明细胞癌是肾癌最常见的病理类型, 探究肾透明细胞癌的发生发展机制、找寻新的治疗靶点有重要意义。**目的** 探索RAB31对肾透明细胞癌增殖、迁移、侵袭能力以及线粒体分裂融合方面的影响。**方法** 荧光定量PCR与Western blot检测配对肾透明细胞癌组织和癌旁组织中RAB31的表达情况; 分析RAB31的表达与肾透明细胞癌患者分期分级的关系; Western blot检测NC-RAB31组、shRAB31-1组、shRAB31-2组、NC-786-O组、OE-RAB31组细胞的RAB31以及MMP2、SLUG等EMT相关蛋白, BAX、BCL-2等凋亡相关蛋白, DRP1、FIS1等线粒体分裂相关基因在肾透明细胞癌细胞中的表达情况; CCK-8实验、划痕实验和Transwell实验分别检测RAB31对肾透明细胞癌细胞增殖和迁移能力的影响; 利用RNA-seq技术对稳定敲低RAB31的肾透明细胞癌细胞进行测序分析。**结果** RAB31在肾透明细胞癌组织中的表达高于其在癌旁组织中的表达($P<0.05$)。Western blot结果显示, 与NC-RAB31组比较, sh-RAB31-1组与shRAB31-2组肾透明细胞癌细胞EMT相关通路被抑制, 凋亡通路被激活, 线粒体融合增多, 过表达组则相反。CCK-8、Transwell、划痕实验结果显示, 稳定敲低RAB31的肿瘤细胞增殖能力低于正常肿瘤细胞, 稳定敲低RAB31的肿瘤细胞侵袭和迁移能力低于正常肿瘤细胞, 差异均有统计学意义($P<0.001$)。**结论** RAB31在肾透明细胞癌组织中高表达, 并可能通过增强肿瘤细胞能量代谢提升其增殖和迁移能力。

关键词: 肾透明细胞癌; 线粒体; 侵袭转移; 脂代谢; 凋亡

中图分类号: R737.11

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)02-0179-07

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.24091203

引用本文: 董宇豪, 陈欣然, 高石亮, 等. RAB31促进肾透明细胞癌增殖、侵袭及转移的机制研究 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (2): 179-185.

Effects and mechanisms of RAB31 on proliferation, invasion and metastasis of kidney renal clear cell carcinoma

DONG Yuhao^{1,2}, CHEN Xinran¹, GAO Shiliang³, ZOU Nanxin¹, CHEN Lijun⁴, ZHANG Xu²

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Urology, the Third Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100143, China; ³The 908th Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Nanchang 330001, Jiangxi Province, China; ⁴Department of Urology, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China
Corresponding author: ZHANG Xu. Email: xzhang301@163.com

Abstract: Background Kidney renal clear cell carcinoma (KIRC) represents the predominant histological subtype of renal neoplasms. Elucidating the pathogenesis of ccRCC and identifying novel therapeutic targets are crucial for advancing treatment strategies. **Objective** To investigate the role of RAB31 in the proliferation, migration, and invasiveness of ccRCC, as well as its impact on mitochondrial dynamics. **Methods** The expression level of RAB31 in ccRCC and adjacent non-tumorous tissues was assessed using quantitative real-time PCR (qRT-PCR) and Western blot analysis. The correlation between RAB31 expression and patient's prognosis was analyzed. Expression profiles of epithelial-mesenchymal transition (EMT) markers (MMP2, SLUG), apoptosis-related proteins (BAX, BCL-2), and mitochondrial fission regulators (DRP1, FIS1) in ccRCC cells were evaluated by Western blot. The effects of RAB31 on ccRCC cell proliferation and migration were determined using CCK-8 and Transwell assays, respectively. RNA sequencing (RNA-seq) was employed to analyze the transcriptomic alterations in ccRCC cells following RAB31 knockdown. **Results** The expression of RAB31 in renal clear cell carcinoma tissues was higher than that in adjacent tissues. Western blot results showed that compared with the NC-RAB31 group, the EMT related pathway was inhibited, the apoptosis pathway was activated, and mitochondrial fusion was increased in the sh-RAB31-1 group and the shRAB31-2 group, which was opposite in the overexpression group. CCK8 assay showed that the proliferation ability of tumor cells with stable knockdown of RAB31 was lower than that of normal tumor cells, and the difference were statistically significant ($P<0.001$). The results of

收稿日期: 2024-09-19

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82173085)

第一作者: 董宇豪, 硕士。Email: 1016008793@qq.com

通信作者: 张旭, 主任医师, 教授, 院士, 博士生导师。Email: xzhang301@163.com

Transwell assay showed that tumor cells with stable knockdown of RAB31 had lower invasion and migration abilities than normal tumor cells, and the difference were statistically significant ($P < 0.001$). Wound healing assay showed that the migration ability of tumor cells with stable RAB31 knockdown was lower than that of normal tumor cells, and the difference were statistically significant ($P < 0.001$). **Conclusion** RAB31 is highly expressed in renal clear cell carcinoma tissues and may promote tumor cell proliferation and migration by enhancing energy metabolism.

Keywords: renal clear cell carcinoma; mitochondria; invasion and metastasis; lipid metabolism; apoptosis

Cited as: Dong YH, Chen XR, Gao SHL, et al. Effects and mechanisms of RAB31 on proliferation, invasion and metastasis of kidney renal clear cell carcinoma[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(2): 179-185.

肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma, KIRC)是常见的泌尿系肿瘤,占全部肾癌的80%~90%^[1-2]。目前,手术是主要的治疗手段。然而,无论是肾癌根治术还是肾部分切除术,术后仍有20%~30%患者出现转移性复发^[3],复发后主要以靶向治疗和免疫治疗为主^[4]。对于复发患者缺乏有效的治疗手段,寻找新的诊断与治疗靶点、新的治疗方式有重要意义。

小GTP结合蛋白31(ras-related protein RAB31)属于小G蛋白家族成员,是小G蛋白中最大的Ras超家族^[5],主要定位于细胞核膜与高尔基体,调节细胞核与高尔基体与线粒体之间的物质运输,如4型葡萄糖转运蛋白及表皮生长因子等^[6]。RAB31被认为是肿瘤发生发展的重要因素。在以往报道中,RAB31被认为是良好的乳腺癌标志物^[7]。在乳腺癌中,RAB31的蛋白水平可以通过雌激素受体 α 的RNA结合蛋白HuR稳定其转录^[8]。此外,有研究发现RAB31在胶质母细胞瘤中表达升高^[9],在胰腺癌中RAB31的升高与总生存率降低相关^[10],在胃癌与骨肉瘤中RAB31与肿瘤的恶性程度相关^[11-12]。但RAB31在肾透明细胞癌中的表达情况以及在肾癌中的调控机制研究仍处于空白阶段。因此,本研究旨在探究RAB31在肾透明细胞癌增殖、迁移、侵袭方面的影响,寻找新的治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 样本采集

本研究中所用17对肾癌及癌旁正常组织标本均源自2022年7月—2023年6月于解放军总医院第五医学中心泌尿外科医学部行肾癌根治术的肾透明细胞癌患者。所有在术前接受放疗或化疗的病例均被排除在外。本研究中临床样本的收集均获得解放军总医院医学伦理委员会的批准和许可(伦理号批件号:KY-2022-6-40-1),并且均获得所有纳入患者的知情同意。

1.2 实验材料

人肾癌细胞系(786-O、ACHN)购于普诺赛公

司;DMEM培养基、1640培养基、胎牛血清和青霉素-链霉素购自普诺赛公司;CCK-8检测试剂盒购自碧云天生物技术有限公司;Transwell小室购自美国康宁公司;结晶紫溶液购自上海碧云天生物技术有限公司;BCA蛋白定量试剂盒购自索莱宝公司;蛋白胶和预染蛋白marker购自南京诺唯赞生物科技有限公司;SYBR购自诺唯赞公司;RAB31、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、MMP2、SNAIL、Slug、GAPDH一抗购自美国Abcam公司;Bax与BCL-2一抗和辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗购自Protein公司;ECL发光试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;基质胶购自美国康宁公司。

1.3 细胞培养与敲低及过表达RAB31的肾透明细胞癌稳转株的构建

293-TN细胞复苏后,重悬于含有10%血清与1%青霉素链霉素DMEM的培养基中,将包装质粒与目的质粒使用jetPRIME按照PAX2:VSVG:目的质粒=3:2:5的比例进行转染,使293-TN细胞生成慢病毒。48 h后用0.45 μm 滤器过滤含病毒培养基并加入病毒浓缩液。4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜后,12 000 r/min离心30 min,PBS重悬后保存于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。ACHN及786-O细胞系复苏后分别重悬于含有10%血清与1%青霉素链霉素的DMEM及1640培养基中,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 细胞培养箱中培养。使用此前生成的慢病毒进行转染,分别获得ACHN(NC-RAB31, shRAB31-1, shRAB31-2)和786-O(NC-786-O, OE-RAB31),共5组细胞系。

1.4 CCK-8实验检测肾透明细胞癌的增殖能力

将ACHN(NC-RAB31, shRAB31-1, shRAB31-2)3组细胞系,按每孔2 000个细胞均匀铺至96孔板中,每组细胞系检测4次,设3个复孔,每组细胞系铺12个孔。待细胞贴壁后,每组细胞系取3个复孔进行换液,每孔加入100 μL 新鲜培养基及10 μL CCK-8试剂,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育2 h后,使用酶标仪450 nm测定吸光度,根据吸光度对细胞增殖水平进行定量。

1.5 Transwell 实验测定细胞侵袭与迁移能力

将ACHN(NC-RAB31, shRAB31-1, shRAB31-2) 3组细胞系分别配成无血清混悬液, 将Transwell小室置于24孔板之中, 吸取100 μ L细胞悬液接种到上层, 并在下层添加750 μ L含20%血清的培养基, 培养24 h后, 使用4%多聚甲醛固定, 并用1%结晶紫染色15 min。用棉签轻轻擦去小室上层细胞, 待小室晾干后置于显微镜下拍照并计数。侵袭实验先将8 μ L基质胶加入预冷的1.5 mL离心管中, 加入64 μ L预冷的无血清培养基, 并用枪头吹打充分混匀。吸取60 μ L稀释后的基质胶, 垂直加入Transwell上室中, 均匀平铺在底部。放入培养箱(37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂)中孵育3 h, 使基质胶聚合成薄膜。孵育后将上室中多余液体吸掉, 在每孔中加入100 μ L无血清培养基后, 于培养箱放置30 min, 进行基底膜水化。将上室中液体吸掉, 检查是否有液体穿过小室进入到下室中, 若没有, 按前述方法接种细胞, 处理后按前述方法拍照计数。

1.6 Western blot 实验检测肾透明细胞癌细胞中 RAB31、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、MMP2、SNAIL、Slug、BAX、BCL-2、DRP1、FIS1、GAPDH 蛋白的表达水平

取ACHN(NC-RAB31, shRAB31-1, shRAB31-2) 3组细胞加入适量RIPA及PMSF后, 冰上裂解30 min, 将提取的蛋白进行BCA定量, 加入上样缓冲液95 $^{\circ}$ C加热10 min。准备好样品后, 进行SDS-PAGE凝胶电泳, 此后, 将蛋白转移至甲醇预激活的PVDF膜上。5%脱脂牛奶封闭1 h, 分别加入不同一抗(RAB31、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、MMP2、SNAIL、Slug、BAX、BCL-2、DRP1、FIS1、GAPDH)4 $^{\circ}$ C过夜, 对应二抗室温孵育2 h, 进行ECL发光检测。

1.7 细胞划痕实验检测细胞迁移能力

将ACHN(NC-RAB31, shRAB31-1, shRAB31-2) 3组细胞分别接种在含有10%血清与1%青霉素链霉素的1640培养基的6孔板中, 当细胞生长至80%密度时, 用无菌200 μ L枪头尖端垂直划痕; PBS洗涤去除漂浮细胞, 加入不含血清的培养基培养24 h与48 h后分别拍照。使用Image J软件量化细胞迁移能力。

1.8 荧光定量PCR实验检测肾透明细胞癌细胞中 RAB31 mRNA 表达水平

采用Trizol试剂提取细胞总RNA, 使用cDNA反转录试剂盒反转录为cDNA。通过SYBR PCR试

剂盒测定肾透明细胞癌细胞中各种mRNA的相对表达水平。反应体系(20 μ L): 10 μ L SYBR Taq (2 \times), 0.5 μ L Primer F, 0.5 μ L Primer R, 2 μ L RT产物, 9.5 μ L ddH₂O。反应条件: 95 $^{\circ}$ C预变性30 s, 95 $^{\circ}$ C变性5 s, 70 $^{\circ}$ C退火20 s, 72 $^{\circ}$ C延伸30 s, 共40个循环。以GAPDH作为内参, 采用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法计算肾透明细胞癌细胞中各种mRNA的相对表达水平。见表1。

表1 RAB31引物序列

Fig. 1 Primer sequences of RAB31

名称	序列(5'-3')	长度
RAB31(Forward Primer)	GGGGTTGGGAAATCAAGCATC	21
RAB31(Reverse Primer)	GCCAATGAATGAAACCGTTCCT	22

1.9 大数据分析

使用ULCAN网站(<https://ualcan.path.uab.edu/index.html>)获取TCGA数据库数据, 在基因检索框输入RAB31, 同时将癌种限定为肾透明细胞癌, 分析RAB31在正常组织与肿瘤组织、转移与非转移肿瘤中的RAB31 mRNA水平差异。

1.10 统计学方法

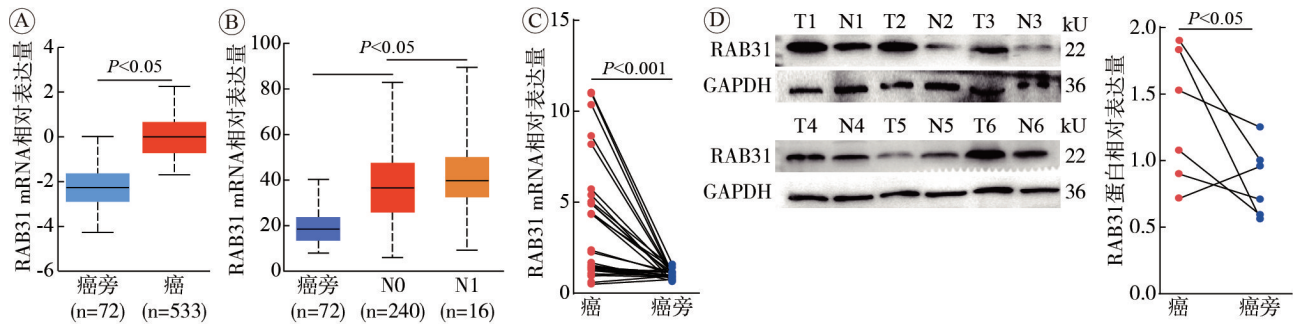
采用Graphpad Prism 8.0软件进行统计学分析。两组比较采用*t*检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用LSD检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RAB31在肾透明细胞癌中高表达且影响肿瘤分级分期

首先通过TCGA数据库选取533例肾透明细胞癌组织及72例正常组织进行*t*检验分析。结果显示, RAB31在肾透明细胞癌组织中表达水平高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见图1A。将数据库中533例患者分为RAB31高表达组与低表达组, 采用Log-rank检验分析RAB31表达水平与肾透明细胞癌患者淋巴转移的关系, RAB31高表达组转移更多(图1B)。

此后对本中心17例肾透明细胞癌患者的配对肿瘤组织与正常组织进行荧光定量PCR (fluorescence quantitative PCR, qPCR)分析, 肿瘤组织较正常组织RAB31的mRNA水平升高, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 见图1C。使用Western blot实验对本中心6对患者肿瘤组织与正常组织蛋白水平进行检测, 肿瘤组织RAB31蛋白表达大部分高于正常组织(图1D)。



A: TCGA数据库中肾透明细胞癌患者癌旁组织与癌组织中RAB31表达差异; B: TCGA数据库中RAB31的表达水平与淋巴结转移具有相关性; C: 本中心患者RAB31 mRNA相对表达量; D: 本中心患者RAB31蛋白相对表达量。

图1 RAB31在肾透明细胞癌中的表达情况

Fig. 1 Expression of RAB31 in clear cell renal cell carcinoma patients

2.2 敲低RAB31表达水平抑制肾透明细胞癌增殖、迁移和侵袭

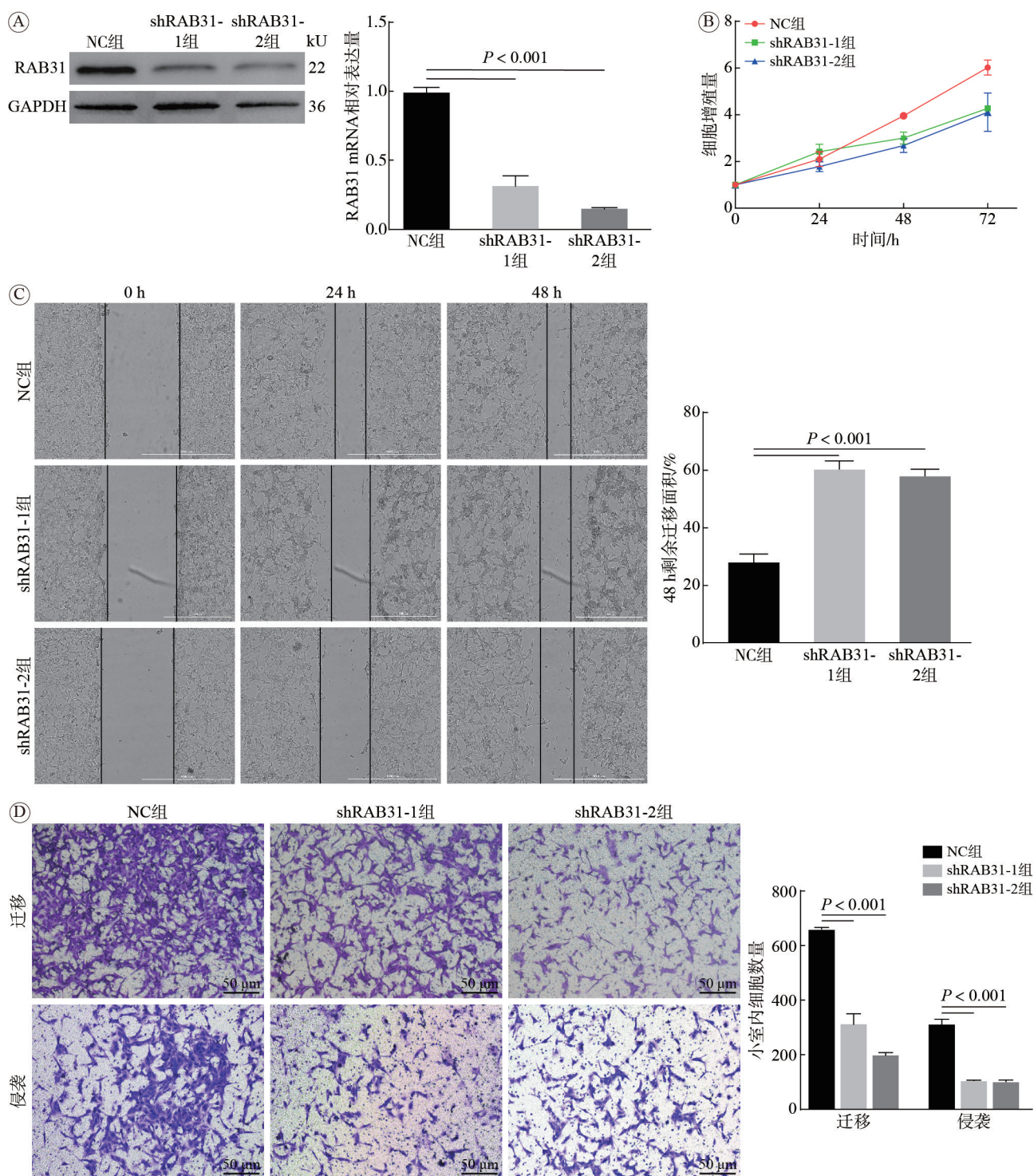
通过qPCR实验与Western blot实验进行验证,结果显示稳定敲低RAB31的肾透明细胞癌细胞系构建成功(图2A)。本文分别构建敲低与过表达RAB31的细胞系,通过调控RAB31蛋白的含量探究其在肿瘤细胞中的生物学功能。CCK-8实验表明,生长72 h后,与NC-RAB31组相比,敲低RAB31组ACHN细胞增殖能力减弱,差异有统计学意义($P<0.001$),见图2B。划痕实验证明,与NC-RAB31组相比,敲低RAB31组ACHN细胞迁移能力减弱,低表达RAB31的细胞间隙更大,差异有统计学意义($P<0.001$),见图2C。Transwell实验表明,与NC组相比,敲低RAB31的表达减弱了ACHN细胞的迁移与侵袭能力,穿过Transwell小室的细胞减少(图2D),差异有统计学意义($P<0.001$)。综上,肾透明细胞癌细胞系中低表达RAB31可以降低肾透明细胞癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力。

2.3 RAB31表达水平与凋亡相关通路及EMT通路的关系

观察到敲低RAB31细胞对增殖有影响之后,我们首先检测了凋亡相关蛋白的表达,Bax通常被认为是重要的促凋亡蛋白,通过形成多聚体插入至线粒体外膜改变线粒体通透性,通过释放细胞色素c激活Caspase家族,进而引起凋亡。Bcl-2作为体内最重要的抗凋亡的蛋白,分别通过线粒体与内质网途径抗凋亡^[13]。因此,选择这两种蛋白作为凋亡标志物,通过Western blot实验对Bax与Bcl-2蛋白表达量进行检测,结果显示,敲低RAB31后BAX表达量升高,Bcl-2表达量降低,提示细胞发生凋亡,增殖减低。此后,我们在786-O

细胞系中构建了稳定过表达RAB31的肾透明细胞癌细胞系(图3A),而过表达RAB31的细胞中观察到相反的趋势,过表达RAB31激活了抗凋亡通路(图3B)。同时,观察到敲低RAB31的细胞在迁移侵袭中的表型之后,我们检测了EMT相关蛋白的表达,EMT通路被广泛报道与肿瘤迁移与侵袭相关^[14]。结果显示,敲低RAB31之后,在肾癌ACHN细胞系中E-cadherin表达量升高,N-cadherin、Vimentin、MMP2、Snail、Slug表达量减低。过表达RAB31之后,在肾癌786-O细胞系中E-cadherin表达量减低,Vimentin、MMP2、Snail、Slug表达量升高(图3C)。综上,从蛋白水平证明,在敲低RAB31在肾癌细胞中诱导细胞发生凋亡,而过表达RAB31发挥了抗凋亡的作用。在敲低RAB31在肾癌细胞中EMT通路激活,而过表达RAB31细胞中EMT通路被抑制。

在明确了RAB31与抗凋亡通路以及EMT通路之间的关系后,我们根据Rab家族的功能推断,RAB31与其自身的生物学功能密切相关。线粒体是细胞能量中心,线粒体本身的状态与细胞凋亡与EMT密切相关,线粒体分裂与融合是反映线粒体状态的重要指标,根据先前的研究结果,线粒体状态不佳时通过融合清除^[15-16],我们推测RAB31可能通过线粒体分裂融合影响细胞凋亡及EMT。通过Western blot实验对线粒体分裂相关蛋白进行检测,发现敲低RAB31的ACHN细胞中DRP1与FIS1均降低,提示线粒体融合发生增多,受损的线粒体被清除(图4A)。同时我们对敲低RAB31的ACHN细胞系进行了RNA-seq测序,结果提示其与类固醇通路密切相关,为我们进一步探求RAB31在肾透明细胞癌细胞中发挥的生物学功能机制提供了线索(图4B)。



A: Western blot及qPCR验证RAB31稳定敲低细胞株构建成功; B: CCK-8检测RAB31稳定敲低的ACHN细胞增殖能力; C: 划痕实验检测RAB31稳定敲低的ACHN细胞迁移能力(40×); D: Transwell检测RAB31稳定敲低的ACHN细胞迁移及侵袭能力(40×)。

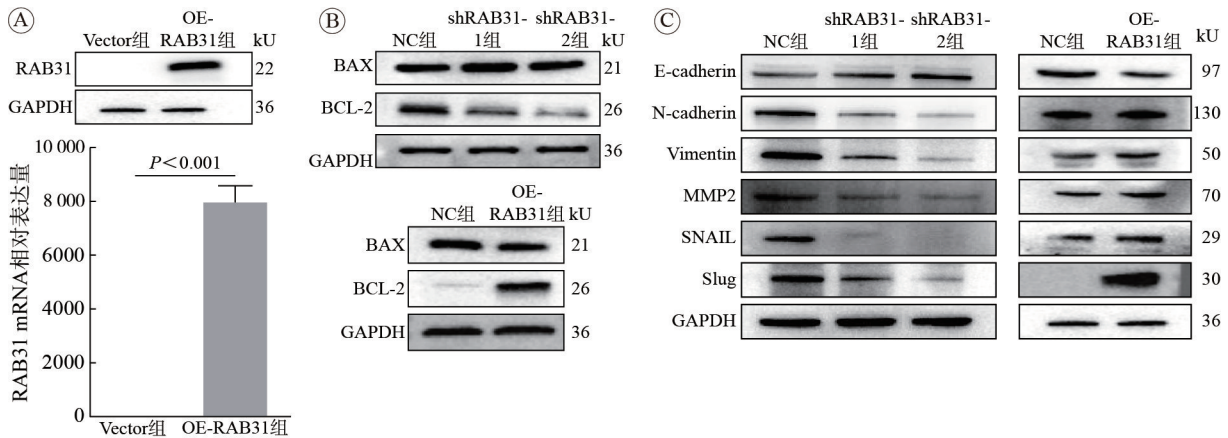
图2 RAB31影响肾透明细胞癌的增殖、侵袭及迁移

Fig. 2 Effect of RAB31 on the proliferation, invasion and migration of renal clear cell carcinoma

3 讨论

肾透明细胞癌作为肾癌中最常见的类型，寻找介导肾透明细胞癌发生发展的关键因子，对患者具有重要意义。RAB31通过其本身功能在肿

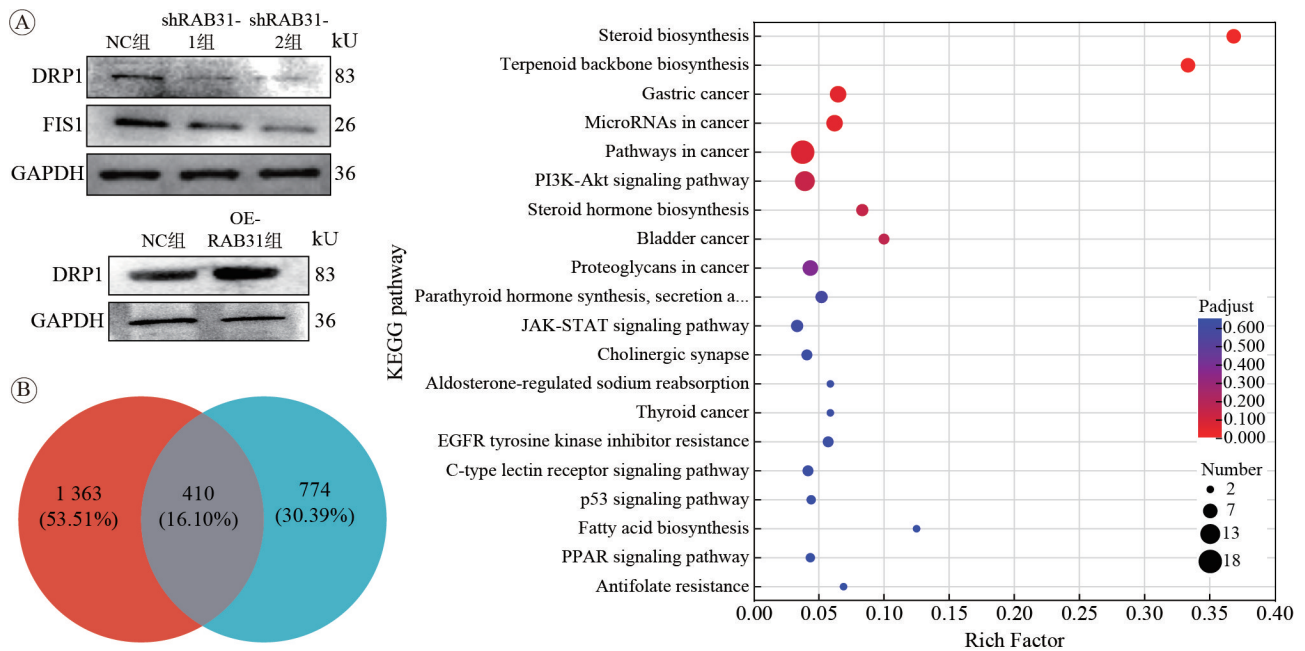
瘤中发挥了重要作用，在本研究中，我们利用TCGA数据库及我中心前期所收集的临床样本，通过Western blot实验及qPCR实验确定其在肾透明细胞癌中的表达情况，同时进行生存分析，发现其表达水平与肾透明细胞癌患者肿瘤分期分级密切



A: Western blot及qPCR验证RAB31稳定过表达的786-O细胞构建成功; B: 稳定敲低与稳定过表达RAB31在肾透明细胞癌细胞中对EMT通路相关标志物的影响; C: 稳定敲低与稳定过表达RAB31在肾透明细胞癌细胞中对凋亡相关通路相关标志物的影响。

图3 RAB31影响肾透明细胞癌的EMT通路及凋亡相关通路

Fig. 3 Effect of RAB31 on EMT pathway and apoptosis-related pathways in renal clear cell carcinoma



A: RNA-seq提示敲低RAB31影响肾透明细胞癌的脂质代谢; B: Western blot检测稳定敲低与稳定过表达RAB31在肾透明细胞癌细胞中对线粒体分裂融合相关标志物的影响。

图4 RAB31影响肾透明细胞癌的脂质代谢及线粒体分裂融合

Fig. 4 Effect of RAB31 on EMT pathway and apoptosis-related pathways in renal clear cell carcinoma

相关,这与此前RAB31在乳腺癌中的结果一致^[17]。

此前有研究说明,在结肠癌中RAB31可以通过mTOR通路促进结肠癌细胞的增殖^[18],同时在乳腺癌中HuR能够结合到RAB31 mRNA的特定区域,阻止了mRNA的降解,从而增加了RAB31 mRNA在细胞中的稳定性和半衰期,提高了RAB31的表达水平^[19]。然而,RAB31在肾癌中的生物学行为尚不明确。在本研究中,我们构建了RAB31稳定敲低的肾透明细胞癌细胞系,并提取其蛋白与RNA进行验证。随后,我们证明了敲低

RAB31可以抑制肾透明细胞癌的增殖及迁移能力,一定程度上揭示了RAB31在肾透明细胞癌发生发展中的重要作用。

在近期的研究报道中,线粒体在肿瘤中与脂滴相关代谢密切相关^[20-21]。在本研究中,在对稳定敲低RAB31的RNAseq测序中,脂代谢通路被明显富集,考虑到脂质代谢在细胞中代谢场所主要在线粒体与内质网。RAB31曾报道与细胞囊泡循环相关^[22]。Wei等^[6]的研究表明RAB31与细胞外泌体的生成密切相关。根据RAB31在亚细胞器中的

定位,我们猜测RAB31在内质网与线粒体脂质代谢运输中或许发挥了重要作用。肾透明细胞癌与代谢重编程高度相关^[23],其特点为脂质大量异常堆积,脂代谢紊乱^[24]。RAB31通过影响脂代谢及细胞能量供应状态来影响肾透明细胞癌包括增殖、迁移及侵袭相关的恶性生物学行为。

综上所述,RAB31在肾透明细胞癌中高表达,其表达水平与肾透明细胞癌预后相关。降低RAB31的表达水平,可扰乱肾透明细胞癌细胞的能量代谢过程,从而影响肾透明细胞癌的增殖、迁移及侵袭的生物学过程。本研究为进一步发展RAB31为肾透明细胞癌靶点提供了理论依据。

作者贡献 董宇豪:论文撰写,实验操作;陈欣然:实验操作,数据处理;高石亮:论文撰写,数据处理;邹南鑫:数据处理;陈立军:临床样本提供;张旭:实验指导,论文写作指导和修订。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取,Email: 1016008793@qq.com。

参考文献

- 1 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74 (3): 229-263.
- 2 赵厚铭,黄庆波,贾通宇,等.循环旁路技术在肾癌合并下腔静脉癌栓外科治疗中的应用进展 [J].解放军医学院学报, 2024, 45 (3): 315-319.
- 3 Roupôt M, Seisen T, Birtle AJ, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2023 update [J]. Eur Urol, 2023, 84 (1): 49-64.
- 4 Dutcher JP, Flippot R, Fallah J, et al. On the shoulders of giants: the evolution of renal cell carcinoma treatment-cytokines, targeted therapy, and immunotherapy [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2020, 40: 1-18.
- 5 Mima J. Self-assemblies of Rab- and Arf-family small GTPases on lipid bilayers in membrane tethering [J]. Biophys Rev, 2021, 13 (4): 531-539.
- 6 Wei DH, Zhan WX, Gao Y, et al. RAB31 marks and controls an ESCRT-independent exosome pathway [J]. Cell Res, 2021, 31 (2): 157-177.
- 7 Barzaman K, Karami J, Zarei Z, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84: 106535.
- 8 Soelch S, Beaufort N, Loessner D, et al. Rab31-dependent regulation of transforming growth factor β expression in breast cancer cells [J]. Mol Med, 2021, 27 (1): 158.
- 9 Kunkle BW, Yoo C, Roy D. Reverse engineering of modified genes by Bayesian network analysis defines molecular determinants critical to the development of glioblastoma [J]. PLoS One, 2013, 8 (5): e64140.
- 10 Li H, Zhang SR, Xu HX, et al. SRPX2 and RAB31 are effective prognostic biomarkers in pancreatic cancer [J]. J Cancer, 2019, 10 (12): 2670-2678.
- 11 Yu Q, Li D, Wang D, et al. Effect of RAB31 silencing on osteosarcoma cell proliferation and migration through the Hedgehog signaling pathway [J]. J Bone Miner Metab, 2019, 37 (4): 594-606.
- 12 Tang CT, Liang Q, Yang L, et al. RAB31 targeted by miR-30c-2-3p regulates the GLI1 signaling pathway, affecting gastric cancer cell proliferation and apoptosis [J]. Front Oncol, 2018, 8: 554.
- 13 Newton K, Strasser A, Kayagaki N, et al. Cell death [J/OL]. https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.044.
- 14 Huang YH, Hong WQ, Wei XW. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15 (1): 129.
- 15 Homma Y, Hiragi S, Fukuda M. Rab family of small GTPases: an updated view on their regulation and functions [J]. FEBS J, 2021, 288 (1): 36-55.
- 16 Gao S, Hu JJ. Mitochondrial fusion: the machineries in and out [J]. Trends Cell Biol, 2021, 31 (1): 62-74.
- 17 Chen K, Xu J, Tong YL, et al. Rab31 promotes metastasis and cisplatin resistance in stomach adenocarcinoma through Twist1-mediated EMT [J]. Cell Death Dis, 2023, 14 (2): 115.
- 18 杨黎. Rab31与GPR116在结直肠癌发生发展中作用及机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- 19 Grismayer B, Sölch S, Seubert B, et al. Rab31 expression levels modulate tumor-relevant characteristics of breast cancer cells [J]. Mol Cancer, 2012, 11: 62.
- 20 Han MQ, Bushong EA, Segawa M, et al. Spatial mapping of mitochondrial networks and bioenergetics in lung cancer [J]. Nature, 2023, 615 (7953): 712-719.
- 21 刘雯丽,赵玲萍,孙亚楠,等. MIRO1修饰的人脐带间充质干细胞通过线粒体自噬修复肺上皮细胞损伤的实验研究 [J].解放军医学院学报, 2024, 45 (6): 644-651.
- 22 Xu JC, Liang Y, Li N, et al. Clathrin-associated carriers enable recycling through a kiss-and-run mechanism [J]. Nat Cell Biol, 2024, 26 (10): 1652-1668.
- 23 Hu JY, Wang SG, Hou YX, et al. Multi-omic profiling of clear cell renal cell carcinoma identifies metabolic reprogramming associated with disease progression [J]. Nat Genet, 2024, 56 (3): 442-457.
- 24 Qu YY, Zhao R, Zhang HL, et al. Inactivation of the AMPK-GATA3-ECHS1 pathway induces fatty acid synthesis that promotes clear cell renal cell carcinoma growth [J]. Cancer Res, 2020, 80 (2): 319-333.

(责任编辑:孟晓彤)