



## Fhit基因在子宫内膜癌增殖、侵袭中的作用和临床意义

朱清, 李楠, 武侠, 黄园莉, 唐明洋, 吴礼高

引用本文:

朱清, 李楠, 武侠, 等. Fhit基因在子宫内膜癌增殖、侵袭中的作用和临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(6): 720-724.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.06.006>

### 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[改进养膜方联合雌激素对肾虚血瘀型薄型子宫内膜病人子宫内膜容受性和子宫血流动力学的影响](#)

Effect of the modified Yangmo decoction combined with estrogen on endometrial receptivity and uterine hemodynamics in patients with kidney deficiency and blood stasis type thin endometrium

蚌埠医学院学报. 2017, 42(11): 1517-1521 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.11.025>

[经阴道彩色多普勒超声诊断子宫内膜病变的临床价值](#)

蚌埠医学院学报. 2015, 40(10): 1385-1386 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.10.031>

[子宫异常出血子宫内膜病理研究](#)

Study of the endometrial pathology in patients with abnormal uterine bleeding

蚌埠医学院学报. 2015, 40(12): 1666-1668 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.12.017>

[纳米碳示踪前哨淋巴结检测技术在腹腔镜下早期子宫内膜癌手术中的应用](#)

Application value of nano carbon tracing sentinel lymph node detection technique in laparoscopic surgery of early endometrial cancer

蚌埠医学院学报. 2020, 45(6): 735-738 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.06.009>

[围绝经期子宫异常出血子宫内膜病理变化分析](#)

Pathology of the endometrium in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding

蚌埠医学院学报. 2015(3): 367-368,369 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.03.024>

# Fhit 基因在子宫内膜癌增殖、侵袭中的作用和临床意义

朱清<sup>1,2</sup>, 李楠<sup>1,2</sup>, 武侠<sup>3</sup>, 黄园莉<sup>3</sup>, 唐明洋<sup>4</sup>, 吴礼高<sup>1,2</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨 Fhit 基因在子宫内膜癌中的表达情况,并通过 RNA 激活上调 Fhit 表达后观察其对子宫内膜癌细胞增殖和侵袭、迁移的影响。**方法:**收集 135 例子宫内膜癌组织和 40 例正常子宫内膜组织,使用免疫组织化学和 Western blotting 检测 Fhit 基因的表达情况并分析 Fhit 表达与临床病理特征的联系。构建 Fhit-saRNA 表达载体,转染至子宫内膜癌 ISK 细胞株,建立上调 Fhit 基因表达的子宫内膜癌细胞株。Western blotting 和 RT-PCR 验证转染效果。通过 CCK-8 和 Transwell 试验分析转染前后增殖、迁移、侵袭能力的差异。**结果:**免疫组织化学和 Western blotting 结果均显示在子宫内膜癌组织中 Fhit 基因表达与正常子宫内膜组织相比明显降低甚至缺失( $P < 0.01$ );CCK-8 结果显示 Fhit 基因表达上调后子宫内膜癌细胞生长明显减慢,与未转染组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );Transwell 试验结果显示 Fhit 基因表达上调后子宫内膜癌细胞迁移和侵袭能力显著减弱,空白对照组的穿膜细胞数显著高于转染组( $P < 0.01$ )。**结论:**相比于正常子宫内膜组织,Fhit 基因在子宫内膜癌组织中表达较低且与临床病理特征相关。在子宫内膜癌细胞株中通过 saRNA 上调 Fhit 后,其增殖、迁移、侵袭能力受到明显抑制。

**[关键词]** 子宫内膜癌;脆性组氨酸三联体;RNA 激活

[中图法分类号] R 735.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.06.006

## Role and clinical significance of Fhit gene in the proliferation and invasion of endometrial carcinoma

ZHU Qing<sup>1,2</sup>, LI Nan<sup>1,2</sup>, WU Xia<sup>3</sup>, HUANG Yuan-li<sup>3</sup>, TANG Ming-yang<sup>4</sup>, WU Li-gao<sup>1,2</sup>

(1. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004; 2. Department of Pathology, 3. School of Graduate, 4. School of Clinical Medicine, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the expression level of Fhit gene in endometrial carcinoma, and observe its effects on the proliferation, invasion and migration of endometrial carcinoma cells through the RNA activation up-regulating the expression of Fhit.

**Methods:** The expression levels of Fhit protein in 135 endometrial carcinoma tissues and 40 normal endometrial tissues were detected using immunohistochemistry and Western blotting. The correlation between Fhit expression and clinicopathological features was analyzed. The Fhit-saRNA expression vector was constructed, and transfected into endometrial carcinoma ISK cell line, and the endometrial carcinoma cell line with Fhit up-regulating expression was established. The transfection effects were verified using Western blotting and RT-PCR. The differences of the proliferation, migration and invasion abilities between before and after transfection were analyzed using CCK-8 and Transwell assays. **Results:** The results of immunohistochemistry and Western blotting showed that the expression levels of Fhit in endometrial carcinoma tissue significantly reduced or even missed compared with normal endometrial tissue ( $P < 0.01$ ). The results of CCK-8 showed that the growth of endometrial carcinoma significantly slowed down after the up-regulating of Fhit expression, and the difference of which between transfection group and non-transfection group was statistically significant ( $P < 0.01$ ). The results of Transwell assay showed that the migration and invasion abilities of endometrial carcinoma cells after the level of Fhit up-regulating significantly weakened, and the number of transmembrane cells in blank control group were significantly higher than that in transfection group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** Compared with normal endometrial tissues, the expression level of Fhit in endometrial carcinoma tissues is lower, and related to the clinicopathological features. After up-regulating the Fhit expression by RNA activation in endometrial carcinoma cell line, the abilities of proliferation, migration and invasion of cells are significantly inhibited.

**[Key words]** endometrial carcinoma; fragile histidinetriad; RNA activation

[收稿日期] 2020-02-02 [修回日期] 2020-05-03

[基金项目] 国家级大学生创新创业训练计划(201810367025);蚌埠医学院自然科学研究重点项目(BYKY1822ZD)

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第一附属医院 病理科, 安徽 蚌埠 233004; 蚌埠医学院 2. 病理学教研室, 3. 研究生院, 4. 临床医学院, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 朱清(1984-),女,硕士,讲师。

[通信作者] 吴礼高, 硕士研究生导师, 副教授。E-mail: wlgahbb@126.com

子宫内膜癌是发生于子宫内膜的一种上皮性恶性肿瘤,是最常见的女性生殖系统肿瘤之一<sup>[1]</sup>。脆性组氨酸三联体(fragile histidinetriad, Fhit)基因是活跃的第一位脆性位点的抑癌基因,它对于肿瘤的发生及进展起着重要的负性调控作用,在多种肿瘤中都有不同程度的表达缺失且具有相关性<sup>[2]</sup>。RNA 激活(RNA activation, RNAa)系将靶向目的基

因启动子区域的双链 RNA 分子(dsRNA)导入肿瘤细胞, RNAi 是小双链 RNA 引导的 Argonaute 蛋白参与的转录基因激活机制, 这种小双链 RNA 被称为小激活 RNA(saRNA)<sup>[3]</sup>。本研究检测 Fhit 基因在子宫内膜癌中的表达及其与临床病理因素的相关性, 拟运用 RNA 激活上调人子宫内膜癌细胞株(Ishikawa, ISK)中 Fhit 基因的表达, 探讨其对子宫内膜癌细胞增殖和侵袭、迁移能力的影响。现作报道。

## 1 材料与方法

1.1 标本来源 实验组为子宫内膜癌组织, 术后均经常规病理组织检查证实为 I 型子宫内膜癌(即子宫内膜腺癌)。选自 2018 年 1 月至 2019 年 7 月就诊的 135 例病人, 年龄 27~81 岁。根据 2000 年 FIGO 标准, 临床病理分期为 I~II 期 70 例, III~IV 期 65 例。根据 2003 年 WHO 标准, 病理分级为高分化 44 例, 中分化 58 例, 低分化 33 例。肌层浸润 >50% 者 69 例, ≤50% 者 66 例。有淋巴结转移者 43 例, 无转移者 92 例。术前未接受抗癌性治疗, 具有完整临床资料。对照组为正常子宫内膜组织, 选自妇科活检内膜组织或因其他良性疾病而行子宫切除的 40 例病人。所有组织均来自蚌埠医学院第一附属医院病理科。

1.2 免疫组织化学染色 自动切片将蜡块切成 0.4 μm 厚度的切片, 脱蜡后在 121 ℃ 枸橼酸盐溶液中进行 3 min 的抗原修复, 自然冷却后在 3% 的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液中静置 10 min, 加抗 Fhit 兔抗人一抗 60 ℃ 1 h, PBS 冲洗 3×5 min, 二抗 37 ℃ 30 min, PBS 冲洗后 DAB 显色, 镜下观察。Fhit 蛋白主要定位于细胞质, 以抗体在细胞质内出现黄色颗粒为阳性信号, 对细胞染色强度及阳性细胞百分比综合评分<sup>[4]</sup>。按染色强度打分: 0 分为无色, 1 分为浅黄色, 2 分为棕黄色, 3 分为棕褐色, 按阳性细胞所占百分比打分: 无阳性细胞为 0 分, 阳性细胞 ≤10% 为 1 分, 阳性细胞 11%~50% 为 2 分, 阳性细胞 51%~75% 为 3 分, 阳性细胞 >75% 为 4 分; 染色强度与阳性细胞百分比的乘积 ≥2 分为免疫反应阳性, <2 分为表达下降或免疫反应阴性。用 Image-Pro Plus 软件进行图像分析, 积分吸光度(integrated optical density, IOD)/面积值作为判断 Fhit 蛋白表达情况。

1.3 细胞株及主要试剂 人子宫内膜癌细胞株 ISK、构建 Fhit-saRNA 表达载体、逆转录试剂盒、PCR 试剂盒(上海吉玛); DMEM(高)培养液、PBS 平衡

液、胎牛血清(Hyclone); Fhit 抗体(Abcam, ab181004); β-actin 抗体(Abcam, ab8229); 脂质体转染试剂 Lipofectamine™2000、Trizol 试剂(Invitrogen); CCK-8 试剂、Transwell 小室(碧云天); 结合基质胶(Matrigel, BD)。

1.4 细胞培养 将 ISK 细胞置于 37 ℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养, 细胞贴壁生长, 每 2~3 天传代一次, 传代时弃去旧培养液, 用 PBS 洗涤 2~3 次, 加入胰酶消化, 加入培养液吹打细胞, 重置细胞液接种于培养瓶。实验取处于对数生长期的细胞。

1.5 saRNA 的序列设计及合成 saRNA 序列为 dsFhit: 5'-CGA ATT CGC CCT TGC TTA TTA-3'; 5'-AAT TGG CCA TTA GCC GCG GCG-3'; Control: 5'-GGC CTT AAG GCC TAA TGC TGC-3'; 5'-TTA ACC GGG ATT AGC CGG CAT-3'。

1.6 细胞转染及分组 转染前按 2×10<sup>5</sup> 个细胞/孔接种 6 孔板, 待细胞密度达 70%~80% 时开始转染, 转染步骤按 lipofectamine™2000 试剂说明书进行, dsFhit 的终浓度为 50 nmol/L, 孵育 48 h, 将 dsFhit 转染入 ISK 细胞。实验分组: 实验组(转染 dsFhit)、阴性对照组(转染无序 RNA)、空白对照组(不转染)。

1.7 Western blotting 蛋白免疫印迹法 转染 48 h 后收集各组细胞提取蛋白, 用 10% 聚丙烯酰胺凝胶分离蛋白。配制分离胶和积层胶, 每孔加入等量蛋白样本电泳、封闭。将膜放入稀释的一抗(1:3 000 稀释)中, 温和振荡 2 h 后置于 4 ℃ 冰箱中过夜, 置于 TBST 溶液中洗膜 3×10 min, 在二抗中温和振荡 2 h, 置于 TBST 溶液中洗膜 3×10 min。将膜用显影溶液处理后曝光, 显影, 通过凝胶成像系统进行灰度值分析。

1.8 RT-PCR 检测 细胞转染 48 h 后用 Trizol 试剂提取各组细胞总 RNA, 用紫外分光光度计准确定量。取 5 μg 总 RNA 进行逆转录反应。Fhit 基因上游引物: 5'-AGG ACT CCG AAG AGG TAG CAT-3', 下游引物: 5'-TCA CTG AAA GTA GAC CCG CAG-3'; β-actin 上游引物: 5'-AAC AAG ATG AGA TTG CCA TGC-3', 下游引物: 5'-AGT GGG GTG GCT TTT AGG ATA-3'; PCR 扩增反应条件为: 95 ℃ 变性 3 min 后, 按下列参数循环 35 次: 95 ℃ 变性 30 s, 58 ℃ 退火 30 s, 72 ℃ 延伸 45 s, 最后 72 ℃ 孵育 10 min。取 5 μL PCR 产物进行凝胶电泳 30 min, 在紫外灯下观察 DNA 条带, 拍照, 并用凝胶图像处理系统进行灰度值分析。

1.9 CCK-8 法 取对数生长期的细胞,调整细胞密度为  $5 \times 10^4$  个/毫升,接种于 96 孔板中,每孔种 150  $\mu\text{L}$  细胞液,置于细胞培养箱中孵育 24 h 后转染,于 24、48、72、96、120 h 向各孔内分别加入 20  $\mu\text{L}$  的 CCK-8 试剂继续培养 4 h。酶标仪在 450 nm 处测定各孔的吸光度(OD)值。实验重复 3 次。

1.10 细胞侵袭和迁移实验 侵袭实验将结合基质胶每孔 50  $\mu\text{L}$  均匀地铺在 Transwell 小室膜上,细胞转染 48 h 后,将各组细胞消化成细胞悬液,调整细胞密度为  $4 \times 10^5$  个/毫升,取 200  $\mu\text{L}$  细胞悬液至 Transwell 小室中,将小室置于 24 孔板的培养基中,孵育 24 h 后取出 Transwell 小室,用棉签擦掉滤膜上层细胞,将滤膜用甲醇固定,加适量结晶紫溶液染色,于 400 倍目镜下计数每个膜随机不同视野透过膜的细胞数,取平均值,每组平行设 3 个小室,实验重复 3 次。迁移实验 Transwell 小室膜上不铺结合基质胶,细胞转染 48 h 后,其余步骤同侵袭实验。

1.11 统计学方法 采用  $t$  检验、 $\chi^2$  检验、方差分析和  $q$  检验。

## 2 结果

2.1 免疫组织化学染色 结果显示,正常子宫内膜组织中的细胞质内有阳性染色表达,子宫内膜癌组织中的细胞质内阳性染色表达减弱甚至缺失,2 组差异有统计学意义( $P < 0.01$ )(见图 1 和表 1)。

表 1 Fhit 在不同组织中的表达

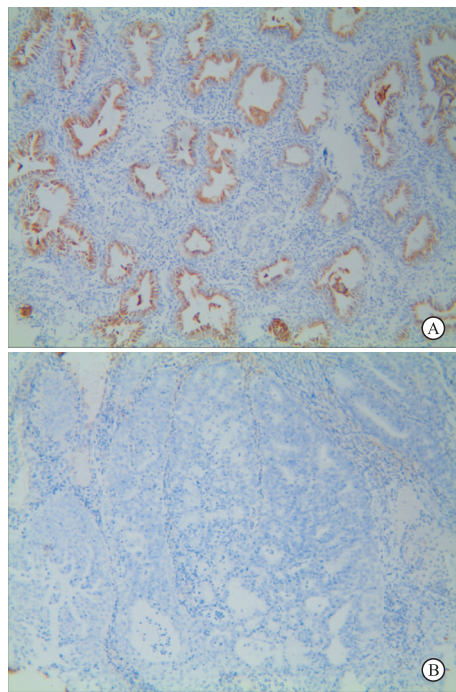
组织学类型	<i>n</i>	阴性	阳性	$\chi^2$	<i>P</i>
正常子宫内膜组织	40	7	33	50.22	<0.01
子宫内膜癌组织	135	106	29		

2.2 Fhit 的表达与子宫内膜癌临床病理因素的关系 子宫内膜癌中 Fhit 表达阳性率 FIGO 分期 III + IV 高于 FIGO 分期 I + II、肌层浸润  $>1/2$  高于肌层浸润  $\leq 1/2$ 、有淋巴结转移高于无淋巴结转移,差异均有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),阳性率与年龄无明显相关性( $P > 0.05$ )(见表 2)。

2.3 Western blotting 检测 与子宫内膜癌相比,正常子宫内膜中 Fhit 蛋白表达显著增高(见图 2)。2 组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ )(见表 3)。细胞转染 48 h 后与阴性对照组和空白对照组相比,实验组 Fhit 蛋白表达显著增高(见图 3),各组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ )(见表 4)。

2.4 RT-PCR 检测 细胞转染 48 h 后实验组

mRNA 表达水平为  $0.86 \pm 0.15$ ,显著高于阴性对照组的  $0.34 \pm 0.01$  和空白对照组的  $0.33 \pm 0.01$  ( $P < 0.01$ )。



A:Fhit在子宫内膜组织细胞质中阳性表达;  
B:Fhit在子宫内膜癌组织中的阴性表达

图1 Fhit在不同子宫内膜组织中的表达

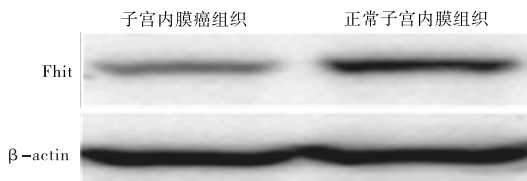


图2 Western blotting检测Fhit基因在不同子宫内膜组织中的表达



图3 Western blotting检测Fhit基因蛋白表达

2.5 dsFhit 对子宫内膜癌细胞活性的影响 CCK-8 检测结果显示,细胞转染 24、48、72、96、120 h 抑制率分别为 5.3%、15.6%、37.2%、43.3% 和 54.8%,与阴性对照组相比,实验组细胞增殖减慢,生长明显受抑制,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见图 4)。

2.6 dsFhit 对子宫内膜癌细胞的侵袭和迁移的影响 Transwell 小室实验显示,与空白对照组和阴性对照组相比,实验组细胞的侵袭和迁移能力有明显下降( $P < 0.01$ )(见表 5、图 5)。

表 2 Fhit 表达与子宫内膜癌临床病理特征的联系

因素	n	阴性	阳性	$\chi^2$	P
年龄/岁					
<50	26	16	10	0.03	>0.05
≥50	109	65	44		
组织学分级					
G1	44	26	18	3.03	>0.05
G2	58	42	16		
G3	33	25	8		
FIGO 分期					
I + II	70	40	30	5.93	<0.05
III + IV	65	50	15		
肌层浸润					
≤1/2	66	39	27	4.88	<0.05
>1/2	69	53	16		
淋巴结转移					
无	92	55	37	7.64	<0.01
有	43	36	7		

表 3 子宫内膜癌组织与正常子宫内膜组织中 Fhit 的表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	Fhit 相对表达量	t	P
子宫内膜癌组织	0.44 ± 0.02	11.06	<0.01
正常子宫内膜组织	0.80 ± 0.02		

表 4 RNAa 转染后 ISK 细胞中 Fhit 的表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	Fhit 相对表达量	F	P
空白对照组	0.21 ± 0.02	14.78	<0.01
阴性对照组	0.23 ± 0.01		
实验组	1.04 ± 0.11		

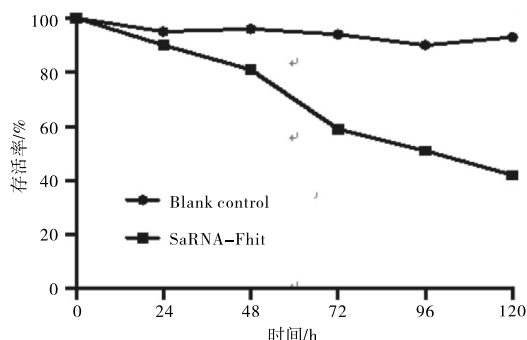


图 4 CCK-8检测ISK增殖

### 3 讨论

子宫内膜癌在全世界发病率高及治愈率低,科学家们也一直致力于此肿瘤的发病机制研究,希望

从分子水平为其诊断、治疗及预后提供帮助。肿瘤的发生、发展与癌基因异常激活、抑癌基因失活及DNA 错配修复基因异常密切相关<sup>[5]</sup>。而 RNAa 为近年来基因功能和治疗研究领域最热门的技术之一, RNAa 通过选择性的激活或增强某个抑癌基因的表达来抑制肿瘤生长,而不需要找到肿瘤特定的致癌基因, RNAa 效应不涉及对任何靶序列的降解,而是通过募集转录激活因子导致基因转录过程的活化并引起染色质修饰的激活。因此, RNAa 具有几乎无限的靶基因,可以提高靶基因 mRNA 的总丰度,同时保留 mRNA 天然拼接异构体的多样性,在转录及表观遗传水平发挥作用,因此能够持久激活靶基因,但不改变基因组。这一发现将开拓性地扩展治疗肿瘤、代谢及遗传性等疾病<sup>[6]</sup>。

表 5 Fhit 对 ISK 细胞侵袭和迁移能力的影响( $\bar{x} \pm s$ )

分组	穿膜细胞数量(侵袭)	穿膜细胞数量(迁移)
空白对照组	179.0 ± 6.9	111.3 ± 7.1
阴性对照组	162.7 ± 8.9	108.3 ± 7.8
实验组	41.2 ± 8.1	38 ± 7.2
F	265.20	94.95
P	<0.01	<0.01

Fhit 基因是 1996 年 OHTA 等<sup>[7]</sup>用差异显示分析探针及外显子捕获法在 3p14.2 区分离鉴定出的一个抑癌基因,全长 1 095 bp,由 10 个外显子组成,外显子 5 ~ 9 构成开放阅读框,编码 1 个由 147 个氨基酸组成的、相对分子质量 16 800,起始外显子位于 t(3;8) 易断裂处的着丝粒侧,t(3;8) 的移位可干扰 Fhit 基因表达。Fhit 基因存在于上皮性组织中,主要通过参与细胞周期调控和凋亡发挥作用,它可使细胞受阻于增殖周期的 S 期,并激活 Caspase 酶介导的凋亡级联反应<sup>[8]</sup>。综合目前的研究,该基因在正常组织如子宫内膜、卵巢、肺等有不同水平的 Fhit mRNA 表达,在人类部分上皮性肿瘤中表达降低或缺失,且与肿瘤预后差密切相关<sup>[9]</sup>。

在本研究中,我们通过对 135 例子宫内膜癌组织和 40 例正常子宫内膜组织应用免疫组织化学及 Western blotting 检测,结果显示 Fhit 蛋白在子宫内膜癌中阳性表达率为 21.5%,与正常子宫内膜组 82.5% 相比,阳性表达率明显降低,Fhit 蛋白在 2 种不同子宫内膜组织中表达差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),说明随着子宫内膜组织向癌组织进展,Fhit 蛋白的阳性表达率明显降低,Fhit 蛋白与子宫内膜

癌的发生及发展有明显相关性;子宫内膜癌中 Fhit 基因表达与肿瘤组织学分级、临床分期、肌层浸润和淋巴结转移明显相关( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。CCK-8 试剂盒用于检测人子宫内膜癌细胞中 Fhit 基因 RNA 激活后细胞的增殖情况,结果显示实验组细胞生长与阴性组相比较明显减慢,说明 Fhit 基因被激活后子宫内膜癌细胞倍增时间明显延长。Transwell

小室模型实验是研究肿瘤细胞侵袭迁移的一种较好方法,它能模拟肿瘤细胞消化基质并穿越屏障侵袭迁移的过程。实验结果表明 Fhit 表达激活后,能够穿越屏障的子宫内膜癌细胞与阴性对照组相比较明显减少,这表明子宫内膜癌细胞侵袭和迁移能力受到抑制,进一步证实了 Fhit 基因与人子宫内膜癌细胞的增殖和侵袭转移存在密切关系。

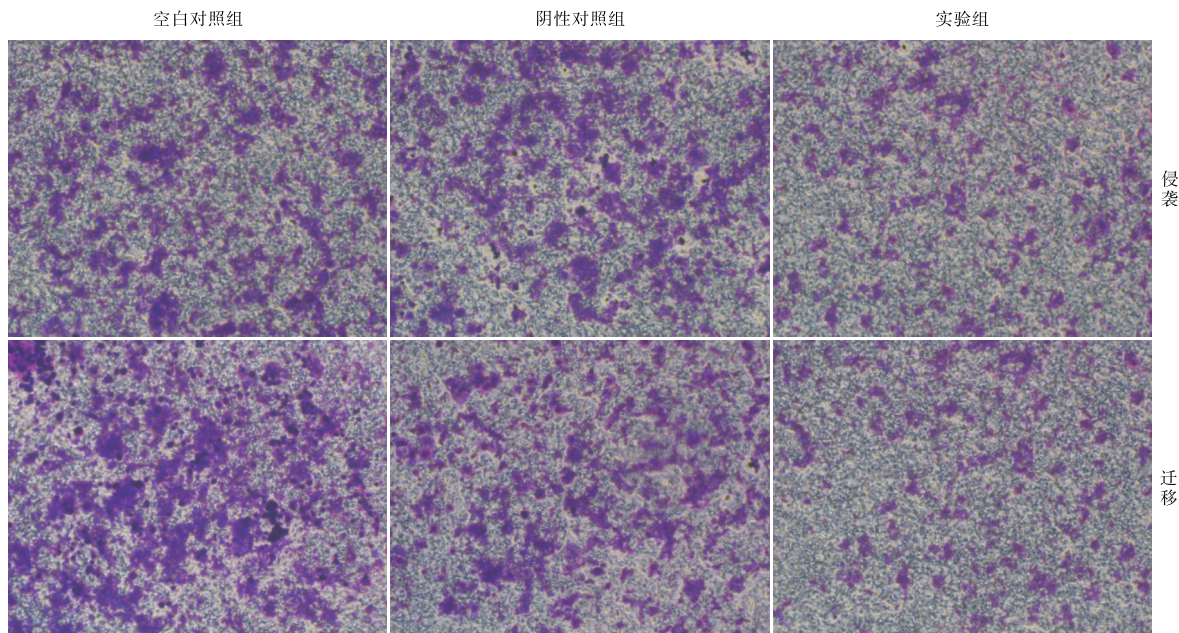


图5 Fhit对ISK细胞侵袭和迁移能力的影响

本文研究发现 Fhit 基因的表达缺失与子宫内膜癌的发生和发展密切相关,检测其表达水平对子宫内膜癌的早期诊断、临床进展及估计预后有一定的参考价值<sup>[10]</sup>。通过多因素分析,探讨 Fhit 基因在人子宫内膜癌中的抑制作用和子宫内膜癌转移的危险因素,为病情监测和高危人群的筛查提供更为确切的手段,它的检测将有助于提高诊断的准确性和客观性,对于子宫内膜癌的预后评估、病情随访及合理治疗具有一定的指导意义<sup>[11]</sup>。

#### [参 考 文 献]

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012[J]. *Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87.
- [2] SEVINC ED, CECENER G, AK S, *et al.* Expression and clinical significance of mi RNAs that may be associated with the FHIT gene in breast cancer[J]. *Gene*, 2016, 590(2):278.
- [3] LI LC, OKINO ST, ZHAO H, *et al.* Small ds RNAs induce transcriptional activation in human cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(46):17337.
- [4] ISHII H, MIMORI K, INAGETA T, *et al.* Fhit, Components of DNA damage checkpoint pathway regulate UV exposure dependent alterations of gene expression of FHIT and WWOX at chromosome fragile sites[J]. *Mol Cancer Res*, 2005, 3(3):130.
- [5] JIANG E, XU Z, WANG M, *et al.* Tumoral microvesicle-activated glycometabolic reprogramming in fibroblasts promotes the progression of oral squamous cell carcinoma [J]. *FASEB J*, 2019, 33(4):5690.
- [6] JANOWSKI BA, YOUNGER ST, HARDY DB, *et al.* Activating gene expression in mammalian cells with promoter targeted duplex RNAs[J]. *Nat Chem Biol*, 2007, 3(3):166.
- [7] OHTA M, INOUE H, COTTICELLI MG, *et al.* The FHIT gene, spanning the chromosome 3p14. 2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers[J]. *Cell*, 1996, 84(4):587.
- [8] KISS DL, BAEZ W, HUEBNER K, *et al.* Impact of FHIT loss on the translation of cancer-associated mRNAs [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):179.
- [9] FASSAN M, RUSEV B, CORBO V, *et al.* Fhit downregulation is an early event in pancreatic carcinogenesis [J]. *Virchows Arch*, 2017, 470(6):647.
- [10] SILVEIRA ZAVALHIA L, WEBER MEDEIROS A, OLIVEIRA SILVA A, *et al.* Do FHIT gene alterations play a role in human solid tumors[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(5):214.
- [11] URAL S, SIMON R, KRUSHKAL J. Correlation of gene expression and associated mutation profiles of APOBEC3A, APOBEC3B, REV1, UNG, and FHIT with chemosensitivity of cancer cell lines to drug treatment [J]. *Hum Genomics*, 2018, 12(1):20.