

- [4] 刘丹,赫春香,那广水,等.C(18)膜萃取-超高效液相色谱-串联质谱法测定海水中羟基多环芳烃[J].分析试验室,2018,37(8):884-888.
- [5] 张茂升,黄国斌,陈韩岚.漩涡辅助液液微萃取-气相色谱法测定水样中痕量多环芳烃[J].分析试验室,2018,37(4):396-399.
- [6] 金红宇,范可青,许玮仪,等.同位素内标-气相色谱串联质谱法测定中药材中多环芳烃残留量[J].中国药理学杂志,2015,50(2):115-119.
- [7] 徐志华,朱晓华,葛筱琴,等.自动索氏抽提-凝胶渗透色谱-气相色谱/质谱法测定渔业养殖环境及水产品中16种多环芳烃残留量[J].江苏农业学报,2019,35(6):1459-1467.
- [8] 肖宝渝,吴燕,张龙,等.微柱萃取与液相色谱联用测定废水中痕量多环芳烃[J].广东化工,2019,46(24):91-93.
- [9] 肖昭亮,童兰艳,代政华,等.肉制品中多环芳烃检测技术研究进展[J].食品工业,2019,40(12):244-247.
- [10] 姜丞,贾双琳,龙纪群,等.高效液相色谱法测定贵州铜仁地区优质矿泉水中16种多环芳烃[J].贵州地质,2019,36(4):382-387.
- [11] 陶鑫,全洗强,俞建国,等.加速溶剂萃取-旋蒸定容-高效液相色谱法检测土壤中16种多环芳烃[J].环境化学,2019,38(12):2797-2807.
- [12] 黄飞飞,刘兆平,张磊,等.煎炸油中多环芳烃污染情况及其健康风险评估[J].中国食品卫生杂志,2019,31(6):577-581.
- [13] 沈习习,汤晓艳,战俊良,等.烧烤肉中多环芳烃的检测方法及控制措施[J].中国食物与营养,2019,25(11):21-25.
- [14] 侯明韬,苗杰,郭风巧,等.GC-MS/MS法测定石油污染土壤中的多环芳烃[J].环境监测管理与技术,2019,31(6):53-56.
- [15] 卞锐,徐春晓,于萍,等.气相色谱-串联质谱技术在环境监测中的应用进展[J].化学分析计量,2019,28(6):130-133.
- [16] 徐志华,朱晓华,葛筱琴,等.高邮养殖区罗氏沼虾中多环芳烃的残留现状与健康风险评价[J].食品安全质量检测学报,2019,10(19):6718-6723.
- [17] 周琴,郑华荣,张存站,等.环境样品中多环芳烃的检测技术研究进展[J].广州化工,2018,46(24):23-27.
- [18] 王月茹,唐志书,宋忠兴,等.固相微萃取-气相串联质谱法测定葛根药材中多环芳烃残留量[J].中国现代中药,2017,19(2):221-225.
- [19] NISBET IC, LAGOY PK. Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 1992, 16(3):290-300.

(收稿日期:2020-03-23,修回日期:2020-03-31)

引用本文:谭莉霞,杨文义,闫春晓,等.长链非编码RNA小核仁RNA宿主基因4在胃癌中的表达及与预后的关系[J].安徽医药,2022,26(3):470-474.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.03.011.

◇临床医学◇



长链非编码RNA小核仁RNA宿主基因4在胃癌中的表达及与预后的关系

谭莉霞,杨文义,闫春晓,王航宇,杨丙信,徐梦阳,武利萍

作者单位:河南大学第一附属医院消化内科,河南 开封 475000

通信作者:杨文义,女,主任医师,研究方向为消化道肿瘤,Email:Yangwenyihgz@163.com

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20190531)

摘要: **目的** 探究长链非编码RNA(LncRNA)小核仁RNA宿主基因4(SNHG4)在胃癌中的表达以及与预后的关系。**方法** 选取2015年1月至2016年10月于河南大学第一附属医院肿瘤科行手术根治术切除的113例胃癌组织及82例癌旁正常胃黏膜组织为研究对象,利用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测LncRNA SNHG4表达水平。对所有病人术后进行电话或门诊随访,统计胃癌病人生存时间,绘制Kaplan-Meier生存曲线,组间生存曲线差异用log-rank检验;多因素Cox回归分析影响胃癌病人预后不良的危险因素分析。**结果** 癌症基因组图谱(TCGA)数据库显示,SNHG4基因在415例胃癌组织中的表达水平为 (1.95 ± 0.62) ,明显高于其在34例正常胃黏膜组织中的表达水平 (0.43 ± 0.12) ($t=14.26, P<0.001$);LncRNA SNHG4在113例胃癌组织中的表达水平 (1.67 ± 0.64) 明显高于其在82例癌旁正常胃黏膜组织中的表达水平 (0.98 ± 0.12) ($t=9.63, P<0.001$);LncRNA SNHG4水平高低与胃癌病人临床分期、肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结是否转移有关($P<0.05$);单因素分析显示,临床分期、肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移与终点事件发生有关($P<0.05$);生存分析结果显示,LncRNA SNHG4高表达组胃癌病人5年累积生存率为28.85%,中位生存时间16.0个月;LncRNA SNHG4低表达组胃癌病人5年累积生存率为42.62%,中位生存时间27.0个月,log-rank检验差异有统计学意义($\chi^2=11.05, P<0.001$);多因素Cox回归分析结果显示,临床分期Ⅲ~Ⅳ期、分化程度低、浸润深度T3~T4、淋巴结转移、LncRNA SNHG4高表达是影响胃癌病人预后不良的独立预测因素($P<0.05$)。**结论** LncRNA SNHG4在胃癌组织中高表达,是影响胃癌病人预后不良的独立预测因素。

关键词: 胃肿瘤; 长链非编码RNA; 小核仁RNA宿主基因4; 肿瘤浸润; 肿瘤分期; 预后

Expression of LncRNA small nucleolar RNA host gene 4 in gastric cancer and its relationship with prognosis

TAN Lixia, YANG Wenyi, YAN Chunxiao, WANG Hangyu, YANG Bingxin, XU Mengyang, WU Liping

Author Affiliation: Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan 475000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of long non-coding RNA (LncRNA) small nucleolar RNA host gene 4 (SNHG4) in gastric cancer and its relationship with prognosis. **Methods** Totally 113 samples of gastric cancer tissues and 82 samples of normal gastric mucosa tissues, obtained from radical operations in Oncology Department of The First Affiliated Hospital of Henan University from January 2015 to October 2016, were selected as the research objects, and the expression level of LncRNA SNHG4 was detected by real-time fluorescent quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). All patients were followed up by telephone or clinic. The survival time of gastric cancer patients was counted, Kaplan-Meier survival curve was drawn, and the difference in survival curve between groups was analyzed by log-rank test; multivariate Cox regression analysis was performed to analyze the risk factors of poor prognosis in patients with gastric cancer. **Results** The cancer genome atlas (TCGA) database showed that the expression level of SNHG4 in 415 samples of gastric cancer tissues was (1.95 ± 0.62) , which was significantly higher than that in 34 samples of normal gastric mucosa tissues $[(0.43 \pm 0.12), t = 14.26, P < 0.001]$; the expression level of LncRNA SNHG4 in 113 gastric cancer tissues was significantly higher than that in 82 normal gastric mucosa tissues $[(1.67 \pm 0.64) \text{ vs. } (0.98 \pm 0.12), t = 9.63, P < 0.001]$. The level of LncRNA SNHG4 was correlated with clinical stage, tumor differentiation, depth of invasion and lymph node metastasis ($P < 0.05$); univariate analysis results showed that clinical stage, tumor differentiation, depth of invasion and lymph node metastasis were related to the occurrence of end-point events ($P < 0.05$). Survival analysis results showed that, the 5-year cumulative survival rate of gastric cancer patients in the LncRNA SNHG4 high expression group was 28.85%, and the median survival time was 16.0 months; the 5-year cumulative survival rate of gastric cancer patients in the LncRNA SNHG4 low expression group was 42.62%, and the median survival time was 27.0 months; the difference in log-rank test was statistically significant ($\chi^2 = 11.05, P < 0.001$). Multivariate Cox regression analysis results showed that clinical stage III-IV, low degree of differentiation, depth of invasion T3-T4, lymph node metastasis and high expression of LncRNA SNHG4 were independent predictors of poor prognosis in patients with gastric cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of LncRNA SNHG4 is high in gastric cancer tissues, and it is an independent predictor of poor prognosis in gastric cancer patients.

Key words: Stomach neoplasms; Long non-coding RNA; Small nucleolar RNA host gene 4; Neoplasm invasiveness; Neoplasm staging; Prognosis

胃癌是一种常见的恶性肿瘤,被认为是第四大最常见的肿瘤类型,也是全世界癌症相关死亡的第二大原因^[1]。由于胃癌早期多无明显症状,大多数胃癌病例在诊断时已发展为晚期,很大概率地限制了治疗范围。因此,对胃癌发病机制的研究对改进预防策略、开发早期诊断及管理治疗方法是必要的。近年来,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 在癌症中的作用越来越受到重视。研究发现, LncRNA 可参与调控基因转录及翻译进而参与多种癌症的发生发展过程^[2-3]。小核仁 RNA 宿主基因 4 (small nucleolar RNA host gene 4, SNHG4) 是一类小非编码 RNA 分子,参与 rRNAs、tRNAs、snRNAs 等其他 RNA 的化学修饰^[4]。最新研究报道称, SNHG4 表达上调与肝癌病人低生存率有关,是肝癌预后不良的独立预测因子^[5]。Xu 等^[6]研究发现, LncRNA SNHG4 在骨肉瘤中高表达,且其表达水平与肿瘤大小及病人不良预后有关。上述研究表明 LncRNA SNHG4 在多种癌症中差异性表达

并对肿瘤进展起重要作用。本研究利用生物信息学方法通过 iBio Tools v5.0 分析发现 SNHG4 在胃癌中的表达水平明显升高,通过检测胃癌组织中 LncRNA SNHG4 表达水平,分析其与病人临床病理参数及预后之间的关系,以期临床诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 10 月于河南大学第一附属医院肿瘤科行手术根治术切除的 113 例胃癌组织及 82 例癌旁正常胃黏膜组织为研究对象。113 例胃癌病人中,男 68 例,女 45 例,年龄 ≥ 50 岁的 66 例, < 50 岁的 47 例;临床分期 I ~ II 期 42 例, III ~ IV 期 71 例;低分化 73 例,中高分化 40 例;发生淋巴结转移 79 例,未转移 34 例。所有胃癌病人均经病理组织诊断确诊,均为首次治疗,术前未行放、化疗或其他抗肿瘤药物治疗,病人临床病理资料及随访资料完整。排除合并其他肿瘤病人及自身免疫性疾病病人。所有病人知情同意此次研究,本研究获得河南大学第一附属医院伦理委员会

批准(20150213)。

1.2 方法

1.2.1 数据库来源 UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>)是一个全面的癌症数据在线分析和挖掘的网站,是基于癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)分析和可视化目标基因的网站,可实现相关癌症基因生物标志物鉴定、表达图谱分析、生存分析等。本研究基于上述数据库,对SNHG4在胃癌组织及癌旁正常胃黏膜组织中表达差异进行比较。

1.2.2 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 LncRNA SNHG4 表达水平 首先按照 Trizol 试剂盒(日本 Takara 公司)说明书方法对胃癌组织及癌旁正常胃黏膜组织进行总 RNA 的提取,利用逆转录试剂盒(美国 Applied Biosystem 公司)将 RNA 逆转录为互补 DNA(cDNA),采用 qRT-PCR 法检测 LncRNA SNHG4 表达水平。qRT-PCR 反应体系共 20 μ L,其中 SYBR Green qPCR Mix 10 μ L, cDNA 2 μ L,正、反向引物各 1 μ L,双蒸水 6 μ L。LncRNA SNHG4 以 β 肌动蛋白(β -actin)为内参,引物序列由生工生物工程(上海)股份有限公司设计合成。LncRNA SNHG4 正向引物:5'-GCAGGTGACAGTCTGCATGT-3',反向引物:5'-TTTTAAGTCCCTACCCCCATC-3'; β -actin 正向引物:5'-TGCTGTCCCTGTATFCCTCT-3',反向引物:5'-TGATGTCACGCACGATTTT-3'。循环条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 2 min,90 $^{\circ}$ C 变性 15 s,65 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共 40 个循环。利用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 LncRNA SNHG4 相对表达水平。

1.3 随访 所有胃癌病人术后均以电话或门诊形式进行随访,随访截止日期为 2020 年 10 月,随访时间范围为 6~57 个月,中位随访时间 21 个月,以病人死亡为随访终点事件。到随访日期结束,共计死亡 72 例,存活 31 例,失访 10 例,即 72 例发生终点事件。统计胃癌病人生存时间,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,比较不同 LncRNA SNHG4 表达水平病人生存情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据的录入与分析。计数资料以例(%)表示;基于 R 语言的 survivalROC 包完成时间依赖性 ROC 曲线绘制,同时通过约登指数获取用于生存分析分组的最佳阈值点。采用 χ^2 检验分析 LncRNA SNHG4 表达水平与胃癌病人临床病理参数的关系;生存分析采用 Kaplan-Meier 法,组间生存曲线差异用 log-rank 检验;多因素 Cox 回归分析影响胃癌病人预后不良的危险因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据库分析 SNHG4 基因在胃癌组织及正常组织中的表达情况 TCGA 数据库显示,SNHG4 基因在 415 例胃癌组织中的表达水平为 (1.95 ± 0.62) ,明显高于其在 34 例正常胃黏膜组织中的表达水平 (0.43 ± 0.12) ($t = 14.26, P < 0.001$)。

2.2 LncRNA SNHG4 在胃癌组织及正常胃黏膜组织中的表达水平 LncRNA SNHG4 在 113 例胃癌组织中的表达水平为 (1.67 ± 0.64) ,明显高于其在 82 例癌旁正常胃黏膜组织中的表达水平 (0.98 ± 0.12) ($t = 9.63, P < 0.001$)。

2.3 胃癌组织中 LncRNA SNHG4 表达情况与病人临床病理参数之间的关系 使用 survivalROC 包绘制时间依赖性 ROC 曲线,得到最佳截断值为 1.816,故本研究以 LncRNA SNHG4 水平是否大于 1.816 将病人分为 LncRNA SNHG4 高表达组 (> 1.816) 和低表达组 (≤ 1.816)。结果显示,LncRNA SNHG4 水平高低与胃癌病人年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤位置无关 ($P > 0.05$),与病人临床分期、肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结是否转移有关 ($P < 0.05$),见表 1。

2.4 LncRNA SNHG4 表达水平与胃癌病人生存时间的关系 Kaplan-Meier 生存分析结果显示,LncRNA SNHG4 高表达组胃癌病人 5 年累积生存率为 28.85%,中位生存时间 16.0 个月;LncRNA SNHG4 低表达组胃癌病人 5 年累积生存率为 42.62%,中位生存时间 27.0 个月,log-rank 检验差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.05, P < 0.001$)。

2.5 影响胃癌病人发生终点事件的单因素分析 胃癌病人年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤位置与终点事件发生无关 ($P > 0.05$),临床分期、肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移与终点事件发生有关 ($P < 0.05$),见表 2。

2.6 影响胃癌病人预后不良的多因素 Cox 回归分析 将临床分期、肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移情况及 LncRNA SNHG4 水平作为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,临床分期 III~IV 期、分化程度低、浸润深度 T3~T4、淋巴结转移、LncRNA SNHG4 高表达是影响胃癌病人预后不良的独立预测因素 ($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

胃癌的发生发展涉及多种基因共同作用,各个基因构成基因网络,通过调控肿瘤细胞增殖分化、迁移侵袭等生理病理过程参与胃癌进展各个阶段^[7]。多项研究表明,基因的致癌作用主要是通过基因的转录和蛋白质编码实现的^[8-10]。然而,最近研究发现,不到 2% 的人类基因组是编码基因,而超过

表1 胃癌组织中LncRNA SNHG4表达情况与病人临床病理参数之间的关系/例(%)

参数	例数	LncRNA SNHG4		χ^2 值	P值
		高表达(n=52)	低表达(n=61)		
年龄				3.14	0.076
≥50岁	66	35(53.03)	31(46.97)		
<50岁	47	17(36.17)	30(63.83)		
性别				3.30	0.069
男	68	36(52.94)	32(47.06)		
女	45	16(35.56)	29(64.44)		
肿瘤最大径				2.31	0.129
<4 cm	41	15(36.59)	26(63.41)		
≥4 cm	72	37(51.39)	35(48.61)		
肿瘤位置				4.59	0.101
胃贲门	27	16(59.26)	11(40.74)		
胃体	39	13(33.33)	26(66.67)		
胃窦	47	23(48.94)	24(51.06)		
临床分期				4.56	0.033
I~II期	46	39(53.42)	34(46.58)		
III~IV期	67	13(32.50)	27(67.50)		
分化程度				20.27	<0.001
低分化	73	45(61.64)	28(38.36)		
中、高分化	40	7(17.50)	33(82.50)		
浸润深度				5.06	0.024
T1~T2	43	14(32.56)	29(67.44)		
T3~T4	70	38(54.29)	32(45.71)		
淋巴结转移				5.40	0.020
有	79	42(53.16)	37(46.84)		
无	34	10(29.41)	24(70.59)		

注:LncRNA SNHG4为长链非编码RNA小核仁RNA宿主基因4。

90%的基因是在大多数系统中起调节作用的非编码基因,可在表观遗传修饰、转录和转录后等不同水平调控基因表达^[11-12]。LncRNA是一类长度超过200 bp的功能性RNA分子,由于缺失开放性阅读框而丢失编码蛋白功能,其在胃癌中的作用研究近年来成为热点。国内学者符伟玉等^[13]通过细胞实验发现,利用LncRNA BC002811构建的病毒载体在胃癌细胞中过表达,可提高肿瘤细胞的增殖能力。周士诚等^[14]发现,LncRNA-C21orf96在胃癌细胞中过表达能显著调控miR-875-5p表达同时促进USF2基因表达,促进胃癌细胞的侵袭和转移。另有报道

表2 影响胃癌病人发生终点事件的单因素分析结果/例(%)

参数	例数	发生终点事件		χ^2 值	P值
		是(n=72)	否(n=41)		
年龄				2.46	0.117
≥50岁	66	46(69.70)	20(30.30)		
<50岁	47	26(55.32)	21(44.68)		
性别				1.14	0.285
男	68	46(67.65)	22(32.35)		
女	45	26(57.78)	19(42.22)		
肿瘤最大径				1.62	0.204
<4 cm	41	23(56.10)	18(43.90)		
≥4 cm	72	49(68.06)	23(31.94)		
肿瘤位置				0.70	0.705
胃贲门	27	16(59.26)	11(40.74)		
胃体	39	24(61.54)	15(38.46)		
胃窦	47	32(68.09)	15(31.91)		
临床分期				28.10	<0.001
I~II期	46	16(34.78)	30(65.22)		
III~IV期	67	56(83.58)	11(16.42)		
分化程度				9.38	0.002
低分化	73	54(73.97)	19(26.03)		
中、高分化	40	18(45.00)	22(55.00)		
浸润深度				8.89	0.003
T1~T2	43	20(46.51)	23(53.49)		
T3~T4	70	52(74.29)	18(25.71)		
淋巴结转移				10.69	0.001
有	79	58(73.42)	21(26.58)		
无	34	14(41.18)	20(58.82)		

称,LncRNA LOXL1-AS1在胃癌组织和细胞中高度表达,其表达上调预示胃癌的预后不良,进一步研究发现LOXL1-AS1通过诱导细胞增殖、迁移和上皮间质转化,加速胃癌肿瘤的恶化^[15]。另有其他研究发现LncRNA通过靶向调控miRNA或蛋白表达,参与胃癌细胞的增殖、迁移等生理病理过程^[16-17]。以上研究提示,多种LncRNA参与胃癌的发展进程,然而LncRNA SNHG4在胃癌中作用尚缺乏研究。

随着研究的不断进展,LncRNA SNHG4s在消化道肿瘤中的作用越来越受到关注。SNHG1作为SNORD22的宿主基因,其位于染色体11q13,SNORD22位于细胞核^[18]。随后,SNHG3、SNHG5等相继被报道。Wang等^[19]研究发现,SNHG7在胃癌

表3 影响胃癌病人113例预后不良的多因素Cox回归分析

因素	回归系数	SE值	HR值	95%CI	P值
临床分期(III~IV期 vs. I~II期)	0.569	0.211	1.766	1.168~2.671	0.007
分化程度(低分化 vs. 中高分化)	0.624	0.301	1.867	1.035~3.368	0.038
浸润深度(T3~T4 vs. T1~T2)	0.638	0.265	1.893	1.126~3.182	0.016
淋巴结转移(是 vs. 否)	0.526	0.233	1.692	1.076~2.661	0.023
LncRNA SNHG4水平(高表达 vs. 低表达)	0.715	0.224	2.045	1.301~3.216	0.002

注:LncRNA SNHG4为长链非编码RNA小核仁RNA宿主基因4。

组织及细胞系中表达上调,体外实验证实抑制 SNHG7 表达可明显抑制胃癌细胞增殖,促进细胞凋亡,细胞周期停滞在 G1/G0 期,进一步研究发现 SNHG7 可通过调节 p15 和 p16 表达部分参与胃癌的发生发展机制。本研究结果显示, LncRNA SNHG4 在胃癌组织中的表达水平明显高于癌旁正常胃黏膜组织,且其表达水平与病人临床分期、肿瘤分化程度、浸润程度、淋巴结是否转移有关,表明 SNHG4 在胃癌中呈高表达,可能发挥癌基因作用,并参与胃癌病人肿瘤细胞增殖、分化、迁移等病理过程,具体作用机制有待进一步体外细胞培养实验。Zhang 等^[20]利用 TCGA 数据库评估了 SNHG12 表达与胃癌病人临床病理特征及预后的关系发现, SNHG12 表达越高,肿瘤浸润深度越大,病人生存率越低;体外细胞实验发现 SNHG12 通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/AKT 通路诱导胃癌的发生。本研究进一步分析 SNHG4 水平与胃癌病人生存时间的关系,结果显示, LncRNA SNHG4 高表达胃癌病人 5 年累积生存率明显低于低表达病人;多因素 Cox 回归分析结果显示,临床分期 III~IV 期、分化程度低、浸润深度 T3~T4、淋巴结转移、LncRNA SNHG4 高表达是影响胃癌病人预后不良的独立预测因素, LncRNA SNHG4 高表达病人预后不良风险是低表达的 2.045 倍,提示 LncRNA SNHG4 表达水平与胃癌病人预后有关,可能作为胃癌病人预后的独立预测因子。

综上所述, LncRNA SNHG4 在胃癌组织中表达升高,与病人临床分期、肿瘤分化程度、浸润深度及淋巴结转移有关,其高表达是胃癌病人预后不良的独立预测因素,可能为胃癌病人预后评估提供参考。本研究仅在临床病理方面分析了 LncRNA SNHG4 表达差异,具体作用机制有待进一步细胞实验研究及验证。

参考文献

- [1] MARGHALANI AM, SALMAN TOBIN, FAQEEH FJ, et al. Gastric carcinoma: insights into risk factors, methods of diagnosis, possible lines of management, and the role of primary care[J]. J Family Med Prim Care, 2020, 9(6):2659-2663.
- [2] ZHANG Y, JIN T, SHEN H, et al. Identification of long non-coding RNA expression profiles and co-expression genes in thyroid carcinoma based on the cancer genome atlas (TCGA) database[J]. Med Sci Monit, 2019, 25(1):9752-9769.
- [3] WANG J, SU Z, LU S, et al. LncRNA HOXA-AS2 and its molecular mechanisms in human cancer[J]. Clin Chim Acta, 2018, 485(1):229-233.
- [4] JI N, WANG Y, BAO G, et al. LncRNA SNHG14 promotes the progression of cervical cancer by regulating miR-206/YWHAZ[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(4):668-675.
- [5] JIAO Y, LI Y, JIA B, et al. The prognostic value of LncRNA SNHG4 and its potential mechanism in liver cancer[J]. Biosci Rep, 2020, 40(1):1-12.
- [6] XU R, FENG F, YU X, et al. LncRNA SNHG4 promotes tumour growth by sponging miR-224-3p and predicts poor survival and recurrence in human osteosarcoma[J]. Cell Prolif, 2018, 51(6):e12515.DOI: 10.1111/cpr.12515.
- [7] WANG Z, JIANG Z, ZHOU J, et al. CircRNA RNF111 regulates the growth, migration and invasion of gastric cancer cells by binding to miR27b3p[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(5):1873-1885.
- [8] SENGUPTA S, GEORGE RE. Super-enhancer-driven transcriptional dependencies in cancer[J]. Trends Cancer, 2017, 3(4):269-281.
- [9] GUZEL E, OKYAY TM, YALCINKAYA B, et al. Tumor suppressor and oncogenic role of long non-coding RNAs in cancer[J]. North Clin Istanbul, 2020, 7(1):81-86.
- [10] XU J, WU KJ, JIA QJ, et al. Roles of miRNA and lncRNA in triple-negative breast cancer[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2020, 21(9):673-689.
- [11] HENSHALL DC. Epigenetics and noncoding RNA: recent developments and future therapeutic opportunities[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2020, 24(1):30-34.
- [12] HAN X, ZHANG HB, LI XD, et al. Long non-coding RNA X-inactive-specific transcript contributes to cisplatin resistance in gastric cancer by sponging miR-let-7b[J]. Anticancer Drugs, 2020, 31(10):1018-1025.
- [13] 符伟玉, 林小聪, 陈小谊, 等. LncRNA BC002811 慢病毒载体构建及对胃癌细胞增殖的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(1):46-50.
- [14] 周士诚, 孙钦辉, 张红霞, 等. LncRNA C210rF96 通过调控 miR-875-5p 和 USF2 基因表达促进胃癌细胞的侵袭和转移[J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(1):57-60.
- [15] SUN Q, LI J, LI F, et al. LncRNA LOXL1-AS1 facilitates the tumorigenesis and stemness of gastric carcinoma via regulation of miR-708-5p/USF1 pathway[J]. Cell Prolif, 2019, 52(6):e12687.DOI: 10.1111/cpr.12687.
- [16] XIAO ZS, LONG H, ZHAO L, et al. LncRNA HOTTIP promotes proliferation and inhibits apoptosis of gastric carcinoma cells via adsorbing miR-615-3p[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(12):6692-6698.
- [17] YANG BF, CAI W, CHEN B. LncRNA SNHG12 regulated the proliferation of gastric carcinoma cell BGC-823 by targeting microRNA-199a/b-5p[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(5):1297-1306.
- [18] LIU Y, YANG Y, LI L, et al. LncRNA SNHG1 enhances cell proliferation, migration, and invasion in cervical cancer[J]. Biochem Cell Biol, 2018, 96(1):38-43.
- [19] WANG MW, LIU J, LIU Q, et al. LncRNA SNHG7 promotes the proliferation and inhibits apoptosis of gastric cancer cells by repressing the P15 and P16 expression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(20):4613-4622.
- [20] ZHANG R, LIU Y, LIU H, et al. The long non-coding RNA SNHG12 promotes gastric cancer by activating the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathway[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(23):10902-10922.

(收稿日期:2021-02-21,修回日期:2021-03-24)