

引用本文:宋奇锋,高良辉,林师佈,等.长链非编码RNA OTUD6B-AS1、微RNA-365a-3p在肝癌中表达与临床病理特征及预后的关系[J].安徽医药,2023,27(11):2150-2154.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.11.007.

◇临床医学◇



## 长链非编码RNA OTUD6B-AS1、微RNA-365a-3p在肝癌中表达与临床病理特征及预后的关系

宋奇锋,高良辉,林师佈,张译中,沈立

作者单位:海南医学院第一附属医院肝胆外科,海南 海口 570100

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81560265)

**摘要:** **目的** 探究血清及肝癌组织中长链非编码RNA(LncRNA)人去泛素化酶含有卵巢肿瘤结构域的6B反义RNA1(OTUD6B-AS1)、微RNA-365a-3p(miR-365a-3p)的表达水平与肝癌病人临床病理特征及预后的关系。**方法** 纳入2015年3月至2017年3月海南医学院第一附属医院收治的肝癌病人86例(肝癌病人组),同时募集同期体检的健康志愿者86例(健康对照组),收集所有研究对象的临床资料。采用qRT-PCR法检测血清及肝癌组织中LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p表达;Starbase数据库预测LncRNA OTUD6B-AS1与miR-365a-3p之间的关系;使用Pearson分析血清中LncRNA OTUD6B-AS1与miR-365a-3p表达的相关性;绘制Kaplan-Meier生存曲线分析血清中LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p表达与病人5年生存率之间的关系;Cox回归分析肝癌病人预后的影响因素。**结果** 与健康对照组比较,肝癌病人组血清中LncRNA OTUD6B-AS1高表达(1.59±0.41比1.02±0.32),miR-365a-3p低表达(0.42±0.15比1.05±0.26)( $P<0.05$ )。肝癌组织中LncRNA OTUD6B-AS1表达水平高于癌旁组织(1.70±0.44比0.97±0.16),miR-365a-3p表达水平低于癌旁组织(0.53±0.17比1.01±0.14)( $P<0.05$ )。血清中LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p表达与TNM期、淋巴结转移以及分化程度相关( $P<0.05$ )。生物信息学预测显示LncRNA OTUD6B-AS1与miR-365a-3p之间存在靶向结合位点。Pearson分析显示,肝癌病人血清中LncRNA OTUD6B-AS1与miR-365a-3p表达存在负相关( $r=-0.47, P<0.05$ )。LncRNA OTUD6B-AS1低表达组肝癌病人的5年生存率高于LncRNA OTUD6B-AS1高表达组(37.21%比13.95%, $\chi^2=6.11, P=0.013$ );miR-365a-3p高表达组肝癌病人的5年生存率高于miR-365a-3p低表达组(41.86%比9.30%, $\chi^2=8.03, P=0.005$ )。LncRNA OTUD6B-AS1高表达以及miR-365a-3p低表达是影响肝癌病人死亡的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p在肝癌病人血清及肝癌组织中分别呈高、低表达,二者均与TNM期、淋巴结转移、分化程度等临床病理特征以及预后有关。

**关键词:** 肝肿瘤; RNA,长链非编码; 人去泛素化酶含有卵巢肿瘤结构域的6B反义RNA1; 微RNA-365a-3p; 临床病理特征; 预后

### Relationship between the expression of LncRNA OTUD6B-AS1 and miR-365a-3p in liver cancer and clinicopathological features and prognosis

SONG Qifeng,GAO Lianghui,LIN Shibū,ZHANG Yizhong,SHEN Li

Author Affiliation:Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou,Hainan 570100,China

**Abstract:** **Objective** To explore the relationship between the expression levels of LncRNA OTUD6B-AS1 and miR-365a-3p in serum and liver cancer tissue with the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with liver cancer.**Methods** Eighty-six patients with liver cancer (liver cancer patient group) admitted to the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from March 2015 to March 2017 were included, and 86 healthy volunteers (healthy control group) who underwent physical examination were recruited, and the clinical data of all subjects were collected. The expression of LncRNA OTUD6B-AS1 and miR-365a-3p in serum and liver cancer tissue was detected by qRT-PCR; Starbase database was performed to predict the relationship between LncRNA OTUD6B-AS1 and miR-365a-3p; the correlation between LncRNA OTUD6B-AS1 and miR-365a-3p expression in serum was analyzed by Pearson; the relationship between the expression of LncRNA OTUD6B-AS1 and miR-365a-3p in serum and the 5-year survival rate of patients was analyzed by drawing Kaplan-Meier survival curve; Cox regression was performed to analyze the factors influencing the prognosis of patients with liver cancer.**Results** Compared with the healthy control group, the serum LncRNA OTUD6B-AS1 was highly expressed in the liver cancer patient group (1.59±0.41 vs. 1.02±0.32), and the miR-365a-3p was lowly expressed (0.42±0.15 vs. 1.05±0.26) ( $P<0.05$ ). The expression level of LncRNA OTUD6B-AS1 in liver cancer tissues was higher than that in adjacent tissues (1.70±0.44 vs. 0.97±0.16), and the expression level of miR-365a-3p in liver cancer tissues was lower than that in adjacent tissues (0.53±0.17

vs.  $1.01 \pm 0.14$ ) ( $P < 0.05$ ). The expressions of LncRNA OTUD6B-AS1 and miR-365a-3p in serum were correlated with TNM stage, lymph node metastasis and degree of differentiation ( $P < 0.05$ ). Bioinformatics prediction revealed a targeted binding site between LncRNA OTUD6B-AS1 and miR-365a-3p. Pearson analysis showed that there was a negative correlation between the expression of LncRNA OTUD6B-AS1 and miR-365a-3p in serum of patients with liver cancer ( $r = -0.47$ ,  $P < 0.05$ ). The 5-year survival rate of liver cancer patients in the LncRNA OTUD6B-AS1 low expression group was higher than that in the LncRNA OTUD6B-AS1 high expression group (37.21% vs. 13.95%,  $\chi^2 = 6.11$ ,  $P = 0.013$ ); the 5-year survival rate of liver cancer patients in the miR-365a-3p high expression group was higher than that in the miR-365a-3p low expression group (41.86% vs. 9.30%,  $\chi^2 = 8.03$ ,  $P = 0.005$ ). High expression of LncRNA OTUD6B-AS1 and low expression of miR-365a-3p were independent risk factors for death in patients with liver cancer ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** LncRNA OTUD6B-AS1 and miR-365a-3p express high and low levels in serum and liver cancer tissue of patients with liver cancer, respectively, and both are associated with clinicopathological features such as TNM stage, lymph node metastasis, degree of differentiation and prognosis.

**Key words:** Liver neoplasms; RNA, long noncoding; LncRNA OTUD6B-AS1; MiR-365a-3p; Clinicopathological features; Prognosis

肝癌是在全球范围内最常见的致命恶性肿瘤,而在所有的肝癌病人中,超过90%为肝细胞癌<sup>[1]</sup>。尽管近年来由于治疗方法的改进有效地降低了肝癌的发病率,但肝癌病人的长期预后仍不理想<sup>[2]</sup>。因此,探索有效的生物标志物对于改善肝癌的预后具有重要意义。长链非编码RNA(LncRNA)位于细胞核或细胞质中,长度超过200个核苷酸。虽然LncRNA不具备蛋白质编码能力,但它们在表观遗传学和调节基因表达方面具有重要作用<sup>[3]</sup>。已证实LncRNA参与脑发育、胚胎发育、组织学分化和器官发生,且已有大量研究表明LncRNA还参与了癌症中许多复杂的细胞过程<sup>[4]</sup>。例如,LncRNA人去泛素化酶含有卵巢肿瘤结构域的6B反义RNA1(OTUD6B-AS1)被证实在肝癌中高表达<sup>[5]</sup>,然而,其在肝癌预后中的作用仍不清楚。微RNA(miRNA)是基因表达过程中重要调节因子,参与调控癌细胞增殖、转移、侵袭等过程,其在癌症中功能已得到普遍认可。miR-365a-3p在多种类型癌症中具有抑癌作用,已有研究表明miR-365a-3p能够通过靶向抑制E2F2表达,从而抑制肝癌细胞增殖<sup>[6]</sup>;且另有研究认为,miR-365a-3p可作为肝细胞癌的预后生物标志物<sup>[7]</sup>。本研究通过Starbase数据库预测得出miR-365a-3p可能与LncRNA OTUD6B-AS1存在靶向关系。于是,在本研究中首先对肝癌病人血清中LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p的表达进行检测,进而评估了其表达与预后的相关性,以期对肝癌病人做出最佳的临床治疗决策提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入2015年3月至2017年3月海南医学院第一附属医院收治的肝癌病人86例(肝癌病人组),和同期体检的健康志愿者86例(健康对照组)。其中肝癌病人组男性54例,女性32例,年龄( $55.32 \pm 5.38$ )岁。健康对照组男性48例,女性38

例,年龄( $54.25 \pm 4.86$ )岁。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。另外,收集整理肝癌病人肿瘤长径、TNM分期等临床病理特征资料。

**纳入标准:**①符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》<sup>[8]</sup>中诊断标准;②具备手术指征,行手术切除,术后经病理确诊为肝细胞癌;③病人入组前未接受过靶向治疗等相关治疗项目;④病人或其近亲属在充分了解研究目的和过程后签署知情同意书;⑤临床资料均完整,且获得长期随访。排除标准:①合并其他肿瘤;②患有肾脏疾病;③入院前感染;④合并严重的心脑功能障碍;⑤不愿配合后续研究;⑥有免疫缺陷。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 血清及组织样品收集** 采集所有研究对象的外周血(5 mL),静置30 min,然后在3 000 r/min和25 °C下离心10 min,收集血清用于后续检测。收集术中切除的肝癌组织及对应的癌旁组织,立即置于液氮中,随后放置在-80 °C贮存。

**1.3 血清及组织中LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p表达检测** RNA分离试剂盒(15596018,美国Invitrogen)从血清样本及组织样本中提取总RNA。按照TransScript Green两步qRT-PCR Super-Mix试剂盒(AQ201-01,北京TransGen Biotech)说明书进行逆转录,并在StepOne™ Real-Time PCR系统(美国Applied Biosystems)上进行LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p表达检测。以 $\beta$ -actin或U6为内参使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。引物序列见表1。

**1.4 生物信息学分析** 使用Starbase数据库对LncRNA OTUD6B-AS1与miR-365a-3p之间的靶向关系进行分析。

**1.5 随访** 随访5年,采用电话、微信随访,来院复查形式进行定期随访,获取疾病情况及生存资料,随访截止2022年4月30日,记录术后5年累积生存

表1 引物序列

基因		引物序列(5'-3')
LncRNA OTUD6B-AS1	正向	GACATATCCGGGTGACGTTTTT
	反向	TTGTTCCTGTCTTCTGGCATT
miR-365a-3p	正向	GCCCCTAAAAATCCTT
	反向	GTGCAGGGTCCGAGGT
β-actin	正向	CACCATTGGCAATGAGCGGTTTC
	反向	AGGTCTTTCGGATGTCCACGT
U6	正向	GACTATCATATGCTTACCGT
	反向	AACGCTTCACGAATTTGCGT

时间,即术后第1天至死亡时间。

**1.6 统计学方法** 本研究采用SPSS 22.0进行数据分析。GraphPad prism7用于绘制图像。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较为独立样本 $t$ 检验或配对 $t$ 检验。Pearson分析血清中LncRNA OTUD6B-AS1与miR-365a-3p表达的相关性。以Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并通过log-rank检验比较生存率差异。Cox回归模型分析肝癌病人预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血清及组织中LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p表达水平比较** 肝癌病人组血清LncRNA OTUD6B-AS1表达水平高于健康对照组,miR-365a-3p表达水平低于健康对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

肝癌组织LncRNA OTUD6B-AS1表达水平高于对应的癌旁组织,miR-365a-3p表达水平低于对应的癌旁组织( $P < 0.05$ ),见表3。

表2 两组血清LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p表达水平比较/ $\bar{x} \pm s$ 

组别	例数	LncRNA OTUD6B-AS1	miR-365a-3p
健康对照组	86	1.02±0.32	1.05±0.26
肝癌病人组	86	1.59±0.41	0.42±0.15
$t$ 值		10.16	19.46
$P$ 值		<0.001	<0.001

表3 肝癌病人肝组织LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p表达水平比较/ $\bar{x} \pm s$ 

组别	例数	LncRNA OTUD6B-AS1	miR-365a-3p
癌旁组织	86	0.97±0.16	1.01±0.14
肝癌组织	86	1.70±0.44	0.53±0.17
$t$ 值		14.46	20.21
$P$ 值		<0.001	<0.001

**2.2 肝癌病人血清中LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p表达与临床病理特征的相关性** 以肝癌病人血清中LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p

表达水平中位数(1.57、0.43)为界限,其中LncRNA OTUD6B-AS1表达水平>1.57的病人为LncRNA OTUD6B-AS1高表达组( $n=43$ ), $\leq 1.57$ 的病人为LncRNA OTUD6B-AS1低表达组( $n=43$ ),miR-365a-3p表达水平>0.43的病人为miR-365a-3p高表达组( $n=43$ ), $\leq 0.43$ 的病人为miR-365a-3p低表达组( $n=43$ )。结果显示,肝癌病人血清LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p表达水平与TNM分期、淋巴结转移、分化程度有关( $P < 0.05$ ),与性别、年龄、肿瘤长径、乙型肝炎病毒、血管侵犯无关( $P > 0.05$ )。见表4。

**2.3 肝癌病人血清中LncRNA OTUD6B-AS1与miR-365a-3p表达的相关性分析** 经Starbase数据库预测发现,LncRNA OTUD6B-AS1与miR-365a-3p之间存在靶向结合位点,经Pearson相关性分析显示,肝癌病人血清中LncRNA OTUD6B-AS1与miR-365a-3p表达呈现负相关( $r = -0.47, P < 0.05$ )。见图1。

**2.4 肝癌病人血清中LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p表达与预后的相关性** 所有病人随访5年,死亡64例,86例肝癌病人的生存率为25.58%(22/86)。LncRNA OTUD6B-AS1低表达组生存率37.21%(16/43)高于LncRNA OTUD6B-AS1高表达组13.95%(6/43)( $\chi^2=6.11, P=0.013$ );miR-365a-3p高表达组生存率41.86%(18/43)高于miR-365a-3p低表达组9.30%(4/43)( $\chi^2=8.03, P=0.005$ )。

以预后(死亡=1,存活=0)为自变量,将单因素分析有差异因素为自变量,多因素Cox回归分析显示,LncRNA OTUD6B-AS1高表达以及miR-365a-3p低表达是影响肝癌病人死亡的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表5。

## 3 讨论

肝癌是全球最常见的胃肠道恶性肿瘤,好发于过度饮酒、感染肝炎病毒、肝硬化等人群,近年来发病率和死亡率呈明显的上升趋势,危害大<sup>[9]</sup>。由于早期肝癌的临床症状比较隐蔽,诊断时病情常较严重,即可能已发展至中期,甚至是晚期,临床治疗效果不好。且早发现、早治疗的肝癌病人较中晚期病人生存时间长。因此,探讨能辅助评估肝癌病人预后的指标至关重要。

LncRNA是长度超过200 nt非编码RNA,在表观遗传变化、转录调控和转录后修饰中发挥作用<sup>[10]</sup>,通过对miRNA和靶蛋白的靶向调控,参与各种疾病的发生和发展。已有研究表明LncRNA参与并调控肿瘤细胞增殖、迁移、上皮间质转化等过程,与肝癌等多种恶性肿瘤有关<sup>[11]</sup>。LncRNA OTUD6B-AS1也是LncRNA中的一员,近期张小博等<sup>[5]</sup>报道也

表4 肝癌病人86例血清中LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p表达与临床病理特征的相关性/例(%)

临床病理特征	例数	LncRNA OTUD6B-AS1		$\chi^2$ 值	P值	miR-365a-3p		$\chi^2$ 值	P值
		高表达组 (n=43)	低表达组 (n=43)			高表达组 (n=43)	低表达组 (n=43)		
性别				0.20	0.655			1.79	0.181
男性	54	26(48.15)	28(51.85)			24(44.44)	30(55.56)		
女性	32	17(53.13)	15(46.98)			19(59.38)	13(40.63)		
年龄				0.19	0.665			0.19	0.665
<55岁	40	19(47.50)	21(52.50)			21(52.50)	19(47.50)		
≥55岁	46	24(52.17)	22(47.83)			22(47.83)	24(52.17)		
肿瘤长径				0.42	0.516			2.30	0.129
≤5 cm	47	22(48.61)	25(53.19)			27(57.45)	20(42.55)		
>5 cm	39	21(53.85)	18(46.15)			16(41.03)	23(58.97)		
乙肝病毒				0.28	0.596			1.12	0.289
无	18	10(55.56)	8(44.44)			7(38.89)	11(61.11)		
有	68	33(48.53)	35(51.47)			36(52.94)	32(47.06)		
TNM分期				5.64	0.018			10.49	0.001
I~II期	45	17(37.78)	28(62.22)			30(66.67)	15(33.33)		
III~IV期	41	26(63.41)	15(36.59)			13(31.71)	28(68.29)		
淋巴结转移				7.00	0.008			4.86	0.027
否	52	20(38.46)	32(61.54)			31(59.62)	21(40.38)		
是	34	23(67.65)	11(32.35)			12(35.29)	22(64.71)		
分化程度				11.35	0.001			6.10	0.013
中、高分化	55	20(36.36)	35(63.64)			33(60.00)	22(40.00)		
低分化	31	23(74.19)	8(25.81)			10(32.26)	21(67.74)		
血管侵犯				0.47	0.494			2.55	0.110
否	57	27(47.37)	30(52.63)			32(56.14)	25(43.86)		
是	29	16(55.17)	13(44.83)			11(37.93)	18(62.07)		

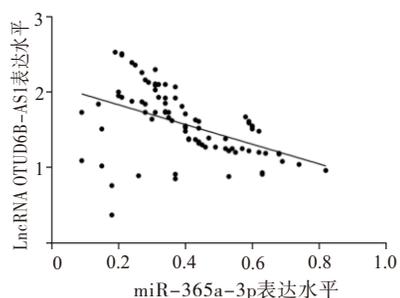


图1 肝癌病人血清中LncRNA OTUD6B-AS1与miR-365a-3p表达的相关性

证明LncRNA OTUD6B-AS1可促进肝癌细胞发展。另有学者发现,LncRNA OTUD6B-AS1在肝癌组织中高表达,通过miR-664b-3p调节GSKIP/Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导增强肝癌细胞增殖和侵袭<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,LncRNA OTUD6B-AS1在肝癌病人血清及肝癌组织中高表达,与既往报道一致<sup>[12]</sup>,且与肝癌病人的TNM分期、淋巴结转移以及分化程度有关,说明LncRNA OTUD6B-AS1表达升高可能参与肝癌发生及病情恶性进展,其机制可能与LncRNA OTUD6B-AS1能靶向调控肝癌病理机制中关键基因进而调控信号转导有关。

miRNA作为一种新型生物标志物,在癌细胞的细胞周期、分化和细胞凋亡中发挥着至关重要的作用<sup>[13]</sup>。大量研究表明,miR-365a-3p在多种人类癌症中充当肿瘤抑制因子,如Yang等<sup>[14]</sup>表明miR-365a-3p过表达可诱导胃癌细胞周期停滞在G1期,显著抑制细胞增殖;黄君华等<sup>[15]</sup>研究显示,miR-365a-3p与三阴性乳腺癌的不良进展相关,可通过调节JAK-STAT通路抑制肿瘤恶性进展。但miR-365a-3p在肝癌中的作用尚不清楚,因此,本研究检测了血清及肝癌组织中miR-365a-3p表达情况,结果显示,肝癌病人血清及肝癌组织中miR-365a-3p表达降低,说明miR-365a-3p可能与肝癌的发生有关,且血清与癌组织中miR-365a-3p表达具有一致性。进一步研究发现,miR-365a-3p表达与肝癌病人TNM分期、淋巴结转移、分化程度有关,提示miR-365a-3p可能参与并影响肝癌发展过程,其可能在肝癌发病过程中发挥抑癌基因作用。本研究还发现,LncRNA OTUD6B-AS1高表达与miR-365a-3p低表达肝癌病人具有更低的5年累积生存率,且LncRNA OTUD6B-AS1高表达及miR-365a-3p低表达均为肝癌病人预后不良独立危险因素,提示LncRNA

表5 Cox回归分析影响肝癌86例预后的影响因素

自变量	单变量Cox			多变量Cox		
	P值	HR值	95%CI	P值	HR值	95%CI
性别(男性 vs. 女性)	0.661	1.05	(0.83, 1.33)			
年龄(<55岁 vs. ≥55岁)	0.866	1.02	(0.80, 1.30)			
肿瘤长径(≤5 cm vs. >5 cm)	0.975	1.04	(0.12, 9.12)			
乙肝病毒(否 vs. 是)	0.750	1.04	(0.83, 1.29)			
TNM分期(I~II期 vs. III~IV期)	0.001	1.36	(1.07, 1.74)	0.069	1.26	(0.98, 1.61)
淋巴结转移(否 vs. 是)	0.004	1.45	(1.13, 1.88)	0.066	1.52	(0.97, 2.39)
分化程度(中、高 vs. 低)	0.001	1.53	(1.20, 1.85)	0.104	1.45	(0.93, 2.27)
血管侵犯(否 vs. 是)	0.304	1.25	(0.82, 1.93)			
LncRNA OTUD6B-AS1(低表达 vs. 高表达)	<0.001	1.63	(1.26, 2.11)	0.028	1.33	(1.03, 1.71)
miR-365a-3p(低表达 vs. 高表达)	<0.001	0.26	(0.21, 0.34)	0.011	0.52	(0.32, 0.86)

OTUD6B-AS1与miR-365a-3p可作为评估肝癌预后的标志物。另外,通过Starbase数据库分析发现,LncRNA OTUD6B-AS1与miR-365a-3p存在结合位点,相关性分析也证实肝癌病人血清中LncRNA OTUD6B-AS1与miR-365a-3p表达水平呈明显负相关,说明二者可能共同参与肝癌发生发展。

综上所述,肝癌病人血清及肝癌组织中LncRNA OTUD6B-AS1表达上调,miR-365a-3p表达下调,与TNM分期、淋巴结转移、分化程度有关,二者的异常表达可作为肝癌病人的预后评估标志物。然而,本研究仍存在不足之处,肝癌病人中乙肝病毒感染率较高,可能影响LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p检测水平的准确性;LncRNA OTUD6B-AS1、miR-365a-3p参与肝癌的具体调控机制还需深入探究。

### 参考文献

- [1] ANWANWAN D, SINGH SK, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(1): 188314-188329. DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.188314.
- [2] 邱婷婷,周梦,肖明兵,等.联合检测ANXA2和RACK1在肝细胞肝癌预后判断中的价值[J].中国肿瘤临床,2022,49(6):286-292.
- [3] BROWNE CJ, GODINO A, SALERY M, et al. Epigenetic mechanisms of opioid Addiction[J]. Biol Psychiatry, 2020, 87(1): 22-33.
- [4] DARBELLAY F, NECSULEA A. Comparative transcriptomics analyses across species, organs, and developmental stages reveal functionally constrained lncRNAs[J]. Mol Biol Evol, 2020, 37(1):240-259.
- [5] 张小博,李艳会,马鹏飞,等.长链非编码RNA人去泛素化酶含有卵巢肿瘤结构域的6B反义RNA 1通过微小RNA-122-5p促进肝癌细胞增殖、侵袭和迁移的研究[J].中华实验外科杂志,2021,38(1):156-159.
- [6] LI M, GUAN H, LIU Y, et al. LncRNA ZEB1-AS1 reduces liver cancer cell proliferation by targeting miR-365a-3p[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(5):3539-3547.
- [7] JIN Y, WONG YS, GOH BKP, et al. Circulating microRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):10464-10475.
- [8] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J].中华消化外科杂志,2017,16(7):635-647.
- [9] 杨帆,曹毛毛,李贺,等.1990—2019年中国人肝癌流行病学趋势分析及预测[J].中华消化外科杂志,2022,21(1): 106-113.
- [10] XIA X, RUAN Y, LI B, et al. The long non-coding RNA lnc-DMP1 regulates dmp1 expression through H3K27Ac modification[J]. Front Genet, 2020, 11(12):233-248.
- [11] ZHAO L, LOU G, LI A, et al. lncRNA MALAT1 modulates cancer stem cell properties of liver cancer cells by regulating YAP1 expression via miR-375 sponging[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(2):1449-1457.
- [12] KONG SZ, XUE H, LI YC, et al. The long noncoding RNA OTUD6B-AS1 enhances cell proliferation and the invasion of hepatocellular carcinoma cells through modulating GSKIP/Wnt/β-catenin signalling via the sequestration of miR-664b-3p[J]. Exp Cell Res, 2020, 395(1): 112180-112194. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112180.
- [13] 何静宇,周雪琴,王文涛.miRNA-3679抑制下游ZADH2-靶基因促进肝癌细胞增殖的机制研究[J].四川大学学报(医学版),2022,53(5):744-751.
- [14] YANG R, LIU G, HAN LM, et al. MiR-365a-3p-Mediated regulation of HELLS/GLUT1 axis suppresses aerobic glycolysis and gastric cancer growth[J]. Front Oncol, 2021, 11: 616390-616408. DOI: 10.3389/fonc.2021.616390.
- [15] 黄君华,王琼,杨进,等.miR-365a-3p靶向调控JAK-STAT信号通路抑制三阴性乳腺癌细胞的恶性生物行为研究[J].重庆医学,2021,50(21):3633-3638.

(收稿日期:2022-05-15,修回日期:2022-11-07)