

# 新疆地区人群非综合征型唇腭裂与外周血 FOXN3-SIN3A 复合物表达量相关性研究

多力昆·吾甫尔 地丽拜尔·依明江 卡米力江·买买提明 李军 乌丽凡·托勒恒  
新疆维吾尔自治区人民医院颌面外科, 乌鲁木齐 830000

**[摘要]** **目的** 研究 FOXN3-SIN3A 复合物表达量与新疆地区人群非综合征型唇腭裂 (NSOC) 的相关性。**方法** 本研究选取就诊于新疆维吾尔自治区人民医院的 NSOC 患者 60 例为病例组, 其中唇裂伴或不伴腭裂 (NSCL/P) 30 例, 单纯腭裂 (CPO) 30 例, 对照组为 30 例健康儿童。采用高通量二代测序技术及定量逆转录聚合酶链反应 (RT-qPCR) 检测各组外周血中 FOXN3、SIN3A 和 NEAT1 的表达量, 分析受试者工作特征 (ROC) 曲线和曲线下面积 (AUC), 采用卡方检验对 NSOC 和对照组 FOXN3、SIN3A 和 NEAT1 的表达量进行比较。**结果** NSCL/P 组和 CPO 组患者 FOXN3、SIN3A、NEAT1 基因表达较对照组均上升, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。NSCL/P 组 FOXN3、SIN3A、NEAT1 的基因序列 AUC 分别为 0.933 [95%CI= (0.864, 1.000)]、0.822 [95%CI= (0.713, 0.932)]、1.000 [95%CI= (1.000, 1.000)]; CPO 组 FOXN3、SIN3A、NEAT1 的基因序列 AUC 分别为 0.891 [95%CI= (0.806, 0.976)]、0.688 [95%CI= (0.552, 0.824)]、1.000 [95%CI= (1.000, 1.000)]。**结论** 外周血 FOXN3、SIN3A、NEAT1 基因表达上升与新疆地区 NSOC 的发生存在相关性, 可以对将来进一步研究 FOXN3-SIN3A 复合物作为生物标记物, 从而对 NSOC 的早期筛查、患病预测和早期预防提供理论依据。

**[关键词]** 非综合征型唇腭裂; FOXN3; SIN3A; NEAT1; 生物标记物

**[中图分类号]** R782.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2024.2023340



本文链接 开放科学标识码

## Correlation between FOXN3-SIN3A complex expression in peripheral blood and non-syndromic cleft lip and palate in Xinjiang

Duolikun·Wufuer, Dilibaier·Yimingjiang, Kamilijiang·Maimaitiming, Li Jun, Wulifan·Tuoleheng

Dept. of Maxillofacial Surgery, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China

Supported by: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2021D01C158)

Correspondence: Duolikun·Wufuer, E-mail: dolkun410@aliyun.com

**[Abstract]** **Objective** This work aimed to study the correlation between FOXN3-SIN3A complex expression and non-syndromic oral clefts (NSOC) in Xinjiang. **Methods** In this study, 60 patients with NSOC attending the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region were recruited into the case group, including 30 cleft lip with or without cleft palate (NSCL/P), 30 cleft palate only (CPO), and 30 healthy children in the control group. The expression levels of FOXN3, SIN3A, and NEAT1 in peripheral blood of each group were detected by high-throughput second-generation sequencing technology and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-qPCR). Receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) were used to analyze the diagnostic efficiency of NSOC. **Results** The comparison of the NSOC and control groups showed that FOXN3, SIN3A, and NEAT1 genes increased com-

pared with the control group. The differences were all statistically significant ( $P < 0.05$ ). The AUCs of FOXN3, SIN3A, and NEAT1 in the NSCL/P group were 0.933 [95%CI=(0.864, 1.000)], 0.822 [95%CI=(0.713, 0.932)], and 1.000[95%CI= (1.000, 1.000)], respectively. The

**[收稿日期]** 2023-10-11; **[修回日期]** 2024-04-12

**[基金项目]** 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2021D01C158)

**[作者简介]** 多力昆·吾甫尔, 教授, 硕士, E-mail: dolkun410@aliyun.com

**[通信作者]** 多力昆·吾甫尔, 教授, 硕士, E-mail: dolkun410@aliyun.com

AUCs of FOXN3, SIN3A, and NEAT1 in the CPO group were 0.891 [95%CI=(0.806, 0.976)], 0.688 [95%CI=(0.552, 0.824)], and 1.000 [95%CI=(1.000, 1.000)], respectively. **Conclusion** The results showed a correlation between the rising gene expression of FOXN3, SIN3A, and NEAT1 in peripheral blood and the occurrence of NSOC in Xinjiang. This work provides a theoretical basis for further study of the FOXN3-SIN3A complex as biomarkers to facilitate the early screening, disease prediction, and early prevention of NSOC.

**[Key words]** non-syndromic cleft lip and palate; FOXN3; SIN3A; NEAT1; biomarker

非综合征型唇腭裂 (non-syndromic oral clefts, NSOC) 是儿童最常见的先天性颌面部畸形, 每 1 000 名新生儿中约有 1.7 名患病, 并且在不同性别、不同种族和不同地区之间存在差异<sup>[1]</sup>。NSOC 在我国的发病率很高, 一项系统评价和 Meta 分析结果表明, 我国 NSOC 发病率的估计值为 1.67/1 000<sup>[2]</sup>。NSOC 是不伴发其他系统畸形和不伴任何综合征的出生缺陷, 包括单纯腭裂 (cleft palate only, CPO)、单纯唇裂 (cleft lip only, CLO) 和唇裂并发腭裂 (cleft lip with cleft palate, CLP) 的总称, 后两者又称为非综合征型唇裂合并或不合并腭裂 (cleft lip with or without cleft palate, NSCL/P)<sup>[3]</sup>。唇腭裂常见为非综合征型, 所有唇腭裂患者中约 70% 的唇裂伴或不伴腭裂患者和 50% 的单纯腭裂患者均归为 NSOC<sup>[4]</sup>。这种畸形不但造成唇腭部缺损, 还可造成牙颌面系统畸形, 以及吞咽、语音、营养摄入等继发功能障碍<sup>[4-7]</sup>。目前认为 NSOC 是一种受环境、遗传等多因素共同影响的先天性颌面部畸形, 但遗传因素尚未得到证实, 其基因定位和分析方法是现代遗传学的前沿和热点。小鼠中 FOXN3 基因失活会导致小鼠的部分胚胎死亡和小鼠出生后的致死性、生长迟缓、眼睛形成缺陷、牙齿异常和颅面缺陷<sup>[8]</sup>, 然而外周血 FOXN3-SIN3A 复合物基因表达改变与 NSOC 发病率之间的关系尚不明确。新疆地区唇腭裂发病率较高<sup>[9]</sup>。因此本研究拟采用高通量二代测序技术及定量逆转录聚合酶链反应 (quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT-qPCR), 以病例对照研究设计方法探讨 FOXN3-SIN3A 复合物表达量与新疆地区人群 NSOC 的相关性, 为 NSOC 的早期筛查、发病率的预测及早期预防提供参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象的选择

病例组样本收集自 2021 年 1—12 月就诊于新疆维吾尔自治区人民医院的 60 例 NSOC 患者。纳入标准: 年龄 18 岁以下, 且三代内均久居新疆的

维吾尔族 NSOC 患者, 不伴有其他先天性疾病。将病例组又分为 NSCL/P 组和 CPO 组, 每组各 30 例, 男 15 例、女 15 例, 平均年龄均为 7 岁。

采用配对的方法收集 30 例正常健康体检者作为对照组, 配对因素有性别、年龄、生源地。纳入标准: 年龄 18 岁以下, 且三代内均久居新疆的维吾尔族人群。对照组中, 男 15 例、女 15 例, 平均年龄 7 岁。

各组研究对象的性别、年龄等一般资料均具有可比性。本研究已得到伦理委员会的批准 (批件号: KY2023031343)。

### 1.2 样本的采集与处理

采集患者空腹静脉外周血 2 mL, 血样置于 EDTA 抗凝管中, 分装至冷凝管, 再储存于 -80 °C 冰箱。待储存所需样本量后, 采用冰壶加干冰进行运输。若样本离开 -80 °C 储存条件需尽快进行下一步的试验。

### 1.3 试验方法

使用 Trizol 试剂从每个样本中提取总 RNA, 用 2 种酚氯仿纯化 RNA, 然后用 RQ1 DNA 酶 (Promega 公司, 美国) 去除 DNA。

RT-qPCR 检测 RNA 中 FOXN3、SIN3A、NEAT1 的表达量。人 GAPDH 为内参, 采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算相对表达量, 引物序列见表 1。重复 3 次, 取平均值。

表 1 引物序列

Tab 1 Sequences of primer

基因	引物序列 (5'-3')
FOXN3	F: TCACTCTCAGTCCGCATCC R: CACATCAGGTCCACCCATCT
SIN3A	F: CGCTTGCTTACACGCTCAT R: TGGAGAATGTGGATAGTCTGGA
NEAT1	F: ACGAGATTAGATGGGCTCTTCT R: AATTCATAGACGCAGCTCAGA

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 和 GraphPad Prism 9.0.0 软件进行统计分析处理, 服从正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间的差异性分析采用单因素方差分析。采用受试者工

作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析FOXN3、SIN3A和NEAT1对NSOC和CPO的诊断效能,并计算曲线下面积 (area under the curve, AUC),  $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

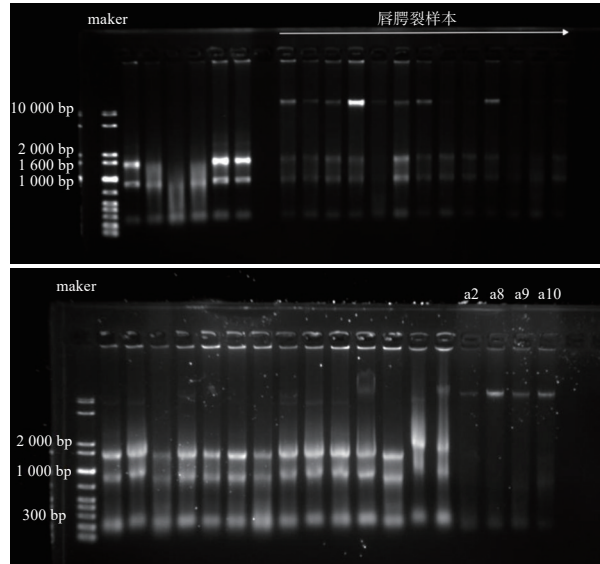
## 2 结果

### 2.1 RNA提取质检

通过琼脂糖凝胶电泳检测RNA的完整性,第一次质检报告中因a2、a8、a9、a10可能存在基因组污染和部分降解,因此进行第二次质检后剔除以上4个原本,其余对照组和病例组样本RNA质检合格(图1)。

### 2.2 差异表达基因分析 (differential expression analysis, DEG) 检测

采用DEG检测对照组与病例组不同样本基因表达的差异,获得病例组相对于对照组表达显著上调和下调的基因,从而进一步研究这些差异表达基因的功能。NEAT1引物熔解曲线和扩增曲线见图2。引物熔解曲线不单一,出现杂峰可能说明有非特异扩增,产生了非特异产物,NEAT1基因存在不同转录本,荧光值不能反映目的产物量的值,此时定量可能不准确。FOXN3、SIN3A熔解曲线单一,扩增曲线平滑,说明无非特异性荧光产生,此时定量准确。



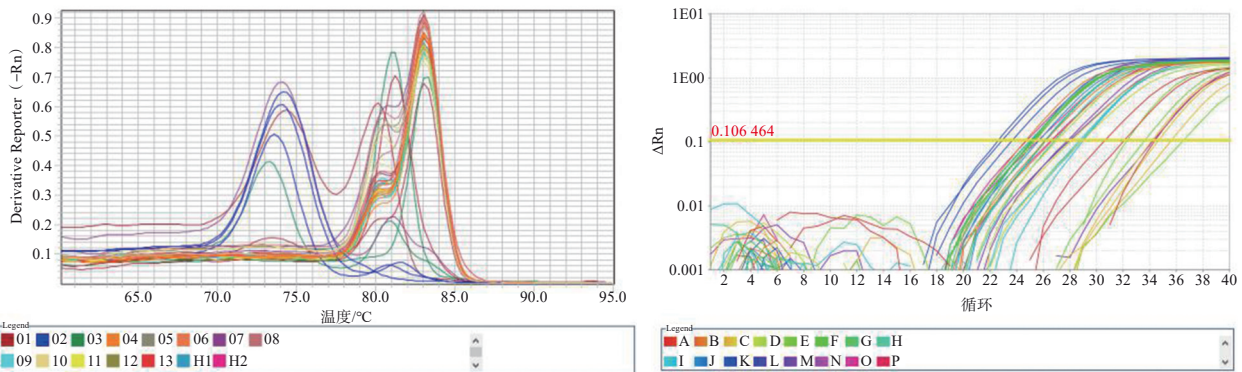
上: 第一次质检结果; 下: 第二次质检结果。

图1 琼脂糖凝胶电泳检测

Fig 1 Detection by agarose gel electrophoresis

### 2.3 RT-qPCR检测

NSCL/P和CPO组外周血中FOXN3、SIN3A和NEAT1的相对表达量明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ),与对照组相比,病例组FOXN3和NEAT1表达较SIN3A增高更为明显。该结果与大多数恶性肿瘤中FOXN3的表达水平相反。可以假设,FOXN3、SIN3A、NEAT1在NSOC的发生和发展中可能有促进作用(图3)。



左: NEAT1熔解曲线; 右: NEAT1扩增曲线。

图2 DEG检测

Fig 2 Analysis diagram of DEG

### 2.4 ROC曲线分析

FOXN3、SIN3A、NEAT1的ROC曲线可明显区分NSCL/P、CPO和对照组。FOXN3诊断NSCL/P和CPO组的AUC分别为0.933 [95%CI=(0.864, 1.000)]和0.891 [95%CI=(0.806, 0.976)]; SIN3A诊断NSCL/P和CPO组的AUC分别为0.822 [95%CI=(0.713, 0.932)]和0.688 [95%CI=(0.552,

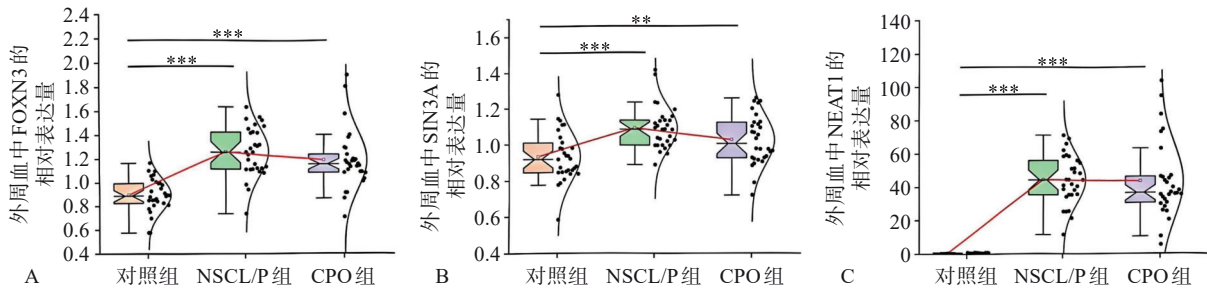
0.824)]; NEAT1诊断NSCL/P和CPO组的AUC分别为1.000 [95%CI=(1.000, 1.000)]和1.000 [95%CI=(1.000, 1.000)](图4)。

## 3 讨论

NSOC是口腔颌面部最常见的先天性出生缺陷

之一，随着产前筛查工作的普及，NSCL/P的发病率有所下降，而CPO在产前超声检查中较难发现。长期的研究<sup>[10-16]</sup>结果证实：FGF3、IRF6、BMP4、PAX7等基因与NSOC具有相关性。NSOC不同地

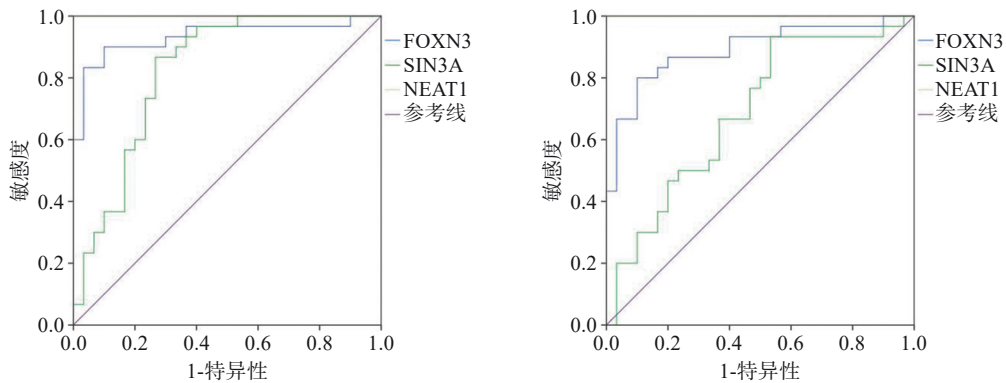
区及性别间发病率有所差异。就性别而言，男性NSOC发病率高于女性（NSOC男女构成为1.3：1；CLO为1.5：1；CPO为0.7：1；CLP为2.0：1）<sup>[17]</sup>。



A: 外周血中FOXN3的相对表达量; B: 外周血中SIN3A的相对表达量; C: 外周血中NEAT1的相对表达量。\*\*为P<0.01, \*\*\*为P<0.001。

图 3 外周血中FOXN3、SIN3A、NEAT1的相对表达量

Fig 3 The relative expression levels of FOXN3, SIN3A and NEAT1 in peripheral blood



左：NSCL/P的ROC曲线图；右：CPO的ROC曲线图。

图 4 ROC曲线

Fig 4 ROC curve

FOXN3 (Fork head Box N3) 又名CHES1 (Checkpoint Suppressor1), 属于叉头框 (forehead box, FOX) 蛋白家族中的成员, FOX转录因子家族由50多个成员组成, 这些成员在系统发育上分为19个亚类 (A~S)<sup>[18]</sup>。FOX蛋白激活或抑制细胞周期, 包括细胞增殖、分化、DNA修复、代谢和衰老<sup>[18-19]</sup>。本课题组调查了FOXN3的病理生理功能及其潜在机制, 发现FOXN3与SIN3A阻遏物复合物相关联, 而且FOXN3和SIN3A的相互作用要在RNA分子存在的情况下才能发生, FOXN3是一个转录阻遏物, 在人体内与雌激素受体阳性 (ER+) 细胞中的SIN3A复合物相关。RNA免疫沉淀法偶联的高通量测序证实, NEAT1是一种雌激素诱导的长非编码RNA, 是FOXN3与SIN3A复合物相互作用所必需的<sup>[20]</sup>。FOXN3是FOXN基因家族中唯一没有转录结合域的蛋白, 主要通过抑制相关基因的表达起转录调控的作用, 在肿瘤研究<sup>[21]</sup>中发现, FOXN3可能具有肿瘤抑制基因; 非洲爪蟾和

鳗鱼幼虫的动物模型中发现颅面和眼睛发育需要FOXN3<sup>[22]</sup>。

RNA基因组靶点的ChIP-Seq和深度测序显示, FOXN3-NEAT1-SIN3A复合物抑制包括GATA3在内的基因, 这些基因在上皮-间质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) 中起关键作用。FOXN3的表达失调可导致下颌软骨异常形成、颅神经畸形、眼睛缩小等问题。lncRNAs已被证明与肿瘤的发病机制有关, lncRNAs作为表观遗传调控网络的重要组成部分, 其异常的调控是癌症在内多种病理状态的基础<sup>[23]</sup>。在lncRNAs中, NEAT1含量丰富, 通过间接或直接方式影响转录, 与恶性肿瘤的发生相关, 包括前列腺癌、卵巢癌、肝癌、皮肤癌等<sup>[24]</sup>。外周血由于携带RNA、DNA、囊泡和其他生物物质, 可以帮助临床医生诊断和识别各种疾病<sup>[25]</sup>, 在本研究中, 使用NSCL/P和CPO患者的外周血进行高通量测序, 为寻找FOXN3、SIN3A和NEAT1与健康个体的差异表达提供

了技术支持。

关于FOXN3、SIN3A在NSOC患者中表达水平的研究鲜见,但有报道<sup>[26]</sup>显示lncRNA NEAT1在NSOC中的表达水平不同,未提示调控相关靶基因参与了其发病机制。近年来FOXN3研究主要集中于各类癌症<sup>[27]</sup>,针对lncRNA NEAT1的研究相对热门<sup>[28-29]</sup>,有关SIN3A的研究比较分散<sup>[30]</sup>,在NSOC中研究甚少。本研究检测FOXN3、SIN3A和NEAT1在NSOC患者外周血中的表达量,研究其表达量与NSOC的相关性,因此课题组对FOXN3、SIN3A及引物NEAT1进行验证实验。研究结果表明,FOXN3、SIN3A、NEAT1表达与新疆地区人群NSOC的发生存在相关性,NSCL/P组和CPO组患者FOXN3、SIN3A、NEAT1基因表达较对照组均上升,ROC曲线结果显示FOXN3、NEAT1诊断NSCL/P和CPO的AUC值相近且较高,诊断效能高且无明显差别;SIN3A诊断NS-CL/P的AUC值较FOXN3、NEAT1的AUC值小;SIN3A诊断CPO的AUC值在所有AUC值中最小,诊断效能不如FOXN3和NEAT1。因此采用FOXN3、SIN3A、NEAT1进行诊断可能会提高临床检测特异度及灵敏度,在未来的临床应用中有一定意义。外周血FOXN3、SIN3A、NEAT1作为潜在的非侵入性诊断生物标记物,可能为NSOC将来的早期筛查、诊断和治疗提供新的途径。

本试验在课题组前期NSOC与FGF3基因相关性研究的基础上对NSOC进一步探索。但本研究在设计及分析上也存在一定的局限性,如本研究样本量相对较少,且部分样本冷冻保存时间较长,RNA溶解导致少量偏差,可能存在引物设计不合理,体系存在杂质或者污染的情况。本研究采集的唇腭裂患者的外周血不能直观地说明基因遗传,后续可进一步采集妊娠期妇女的外周血或羊水,研究FOXN3、SIN3A和NEAT1的表达量与唇腭裂发生的相关性,从而作为妊娠期妇女产前筛查NSOC胎儿的潜在生物标记物。综上,FOXN3、SIN3A、NEAT1的表达失调可能与NSOC的进展有关,但在NSOC中具体调控机制目前还不明确,后续可加大样本量,进一步验证并明确机制,为临床诊断提供一定的参考价值。本项目采用高通量二代测序技术对NSOC发病过程的分子遗传机制进行研究,对FOXN3、SIN3A进行检测和分析,具有一定的创新性。未来从FOXN3、SIN3A、NEAT1的功能和调控关系出发,探讨其参与NSOC的发病机制,有望为妊娠期妇女产前筛查

NSOC胎儿的潜在生物标记物提供依据,作为NSOC早期预防的新方向。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

### [参考文献]

- [1] Mossey PA, Little J, Munger RG, et al. Cleft lip and palate[J]. *Lancet*, 2009, 374(9703): 1773-1785.
- [2] Fan D, Wu S, Liu L, et al. Prevalence of non-syndromic orofacial clefts: based on 15,094,978 Chinese perinatal infants[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(17): 13981-13990.
- [3] Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2013, 163C(4): 246-258.
- [4] Vijayan V, Ummer R, Weber R, et al. Association of WNT pathway genes with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2018, 55(3): 335-341.
- [5] Swibel Rosenthal LH, Walsh K, Thompson DM. Velopharyngeal incompetence: role in paediatric swallowing deficits[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 26(6): 356-366.
- [6] Zeraatkar M, Ajami S, Nadjmi N, et al. A qualitative study of children's quality of life in the context of living with cleft lip and palate[J]. *Pediatric Health Med Ther*, 2019, 10: 13-20.
- [7] 俞立英,周艺,吴斌,等. 22例先天性腭咽功能不全的临床分析[J]. *中国临床医学*, 2004, 11(1): 97-99.  
Yu LY, Zhou Y, Wu B, et al. Clinical analysis of 22 cases of patients with congenital velopharyngeal insufficiency [J]. *Chin J Clin Med*, 2004, 11(1): 97-99.
- [8] Samaan G, Yugo D, Rajagopalan S, et al. Foxn3 is essential for craniofacial development in mice and a putative candidate involved in human congenital craniofacial defects[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400(1): 60-65.
- [9] 张蓉,薛振恂. 维吾尔族先天性唇腭裂婴儿的病因病例对照研究[J]. *中国美容医学*, 2003, 12(2): 176-179.  
Zhang R, Xue ZX. Case-control study of uygur babies with cleft lip and palate[J]. *Chin J Aesthet Med*, 2003, 12(2): 176-179.
- [10] 赵志强,多力昆·吾甫尔. 非综合征型唇腭裂与成纤维细胞生长因子3基因相关性的研究[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2018, 29(8): 482-484.  
Zhao ZQ, Duolikun·Wufuer. Study on association of fi-

- broblast growth factor 3 gene polymorphism with non-syndromic cleft lip and palate[J]. *Chin J Aesthet Plast Surg*, 2018, 29(8): 482-484.
- [11] Soleymani M, Ebadifar A, Khosravi M, et al. Association of rs2013162 and rs2235375 polymorphisms in IRF6 gene with susceptibility to non-syndromic cleft lip and palate[J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2022, 14(2): 181-185.
- [12] Nasroen SL, Maskoen AM, Soedjana H, et al. IRF6 rs-2235371 as a risk factor for non-syndromic cleft palate only among the Deutero-Malay race in Indonesia and its effect on the IRF6 mRNA expression level[J]. *Dent Med Probl*, 2022, 59(1): 59-65.
- [13] Hong JW, Yu Y, Wang LS, et al. BMP4 Regulates EMT to be involved in non-syndromic cleft lip with or without palate[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2023, 60(11): 1462-1473.
- [14] Bahrami R, Dastgheib SA, Niktabar SM, et al. Association of BMP4 rs17563 polymorphism with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate risk: literature review and comprehensive meta-analysis[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2021, 40(4): 305-319.
- [15] Khan MI, Cs P, Srinath N. Role of PAX7 gene rs766325 and rs4920520 polymorphisms in the etiology of non-syndromic cleft lip and palate: a genetic study[J]. *Glob Med Genet*, 2022, 9(3): 208-211.
- [16] Imani MM, Rahimi R, Sadeghi M. Linkage and association of PAX7 polymorphisms (rs742071, rs766325, and rs4920520) with the risk of non-syndromic cleft lip with/without cleft palate: a systematic review and meta-analysis[J]. *Meta Gene*, 2022, 31: 101007.
- [17] 张庭婷. 某医院近10年非综合征型唇腭裂临床资料回顾性分析[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2021.
- Zhang TT. Retrospective analysis of clinical data of patients with non-syndromic cleft lip with or without palate in recent 10 years in a hospital[D]. Zunyi: Zunyi Medical University, 2021.
- [18] Kaestner KH, Knochel W, Martinez DE. Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(2): 142-146.
- [19] Worley ML, Patel KG, Kilpatrick LA. Cleft lip and palate[J]. *Clin Perinatol*, 2018, 45(4): 661-678.
- [20] Li W, Zhang Z, Liu X, et al. The FOXN3-NEAT1-SIN3A repressor complex promotes progression of hormonally responsive breast cancer[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9): 3421-3440.
- [21] 何航, 张蕊, 李艳. FOXN3蛋白在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(5): 804-809.
- He H, Zhang R, Li Y. Research progress of FOXN3 in malignant neoplasms[J]. *J Modern Oncol*, 2018, 26(5): 804-809.
- [22] Schuff M, Rössner A, Wacker SA, et al. FoxN3 is required for craniofacial and eye development of *Xenopus laevis*[J]. *Dev Dyn*, 2007, 236(1): 226-239.
- [23] Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 145-166.
- [24] West JA, Davis CP, Sunwoo H, et al. The long noncoding RNAs NEAT1 and MALAT1 bind active chromatin sites[J]. *Mol Cell*, 2014, 55(5): 791-802.
- [25] Gao Y, Zang Q, Song H, et al. Comprehensive analysis of differentially expressed profiles of non-coding RNAs in peripheral blood and ceRNA regulatory networks in non-syndromic orofacial clefts[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 513-528.
- [26] Tang J, Lian SB, Bai Y, et al. Comprehensive analysis of plasma miRNA and related ceRNA network in non-syndromic cleft lip and/or palate[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2022, 162: 111306.
- [27] Yu W, Diao Y, Zhang Y, et al. Bioinformatic analysis of FOXN3 expression and prognostic value in pancreatic cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1008100.
- [28] Ding JF, Zhou Y, Xu SS, et al. Epigenetic control of LncRNA NEAT1 enables cardiac fibroblast pyroptosis and cardiac fibrosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 938: 175398.
- [29] Chen Y, Huang C, Duan ZB, et al. LncRNA NEAT1 accelerates renal fibrosis progression via targeting miR-31 and modulating RhoA/ROCK signal pathway[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(2): C292-C306.
- [30] Zhang D, Zhou Y, Huang R, et al. LncRNA affects epigenetic reprogramming of porcine embryo development by regulating global epigenetic modification and the downstream gene SIN3A[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 971965.

(本文编辑 杜冰)