

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.04.001

❖ 基础研究 ❖

长链非编码 RNA LINC02560 在肝细胞肝癌中的表达及其临床意义

龙朴泽^{1,2}, 刘胥琳^{1,2}, 罗春英^{2,3}

(右江民族医学院, 1. 研究生学院; 2. 附属医院病理科; 3. 广西肝胆疾病分子病理重点实验室, 广西 百色 533000)

【摘要】目的: 探讨长链非编码 RNA (LncRNA) LINC02560 在肝细胞肝癌 (HCC) 中的表达及其临床意义。**方法:** 收集 40 例手术切除的 HCC 组织及配对的癌旁组织, 采用 RT-qPCR 检测 LINC02560 在 HCC 组织和癌旁组织中的表达, 分析 LINC02560 表达与患者不同临床病理特征的相关性及其对肝癌的诊断价值。**结果:** LINC02560 在 HCC 肿瘤组织中表达水平高于癌旁肝组织 ($P < 0.05$); LINC02560 表达高低与 HCC 患者肿瘤大小、MVI (肝癌的微血管侵犯) 分期存在相关性 ($P < 0.05$)。肿瘤直径大于 5 cm 的肿瘤组织 LINC02560 倾向于高表达; M1 ~ M2 患者 LINC02560 表达水平高于 M0 患者肿瘤组织; LINC02560 高表达组的 Ki-67 阳性表达水平高于低表达组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, LINC02560 诊断肝癌的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.8169 (95% CI: 0.726 ~ 0.908)。**结论:** LINC02560 在 HCC 肿瘤组织和细胞中高表达, 其表达高低与肿瘤大小、微血管侵犯相关, 可能作为促癌基因促进 HCC 肿瘤细胞增殖和侵袭能力的生物学功能, 有望成为 HCC 早期分子诊断指标和分子治疗靶点。

【关键词】 肝细胞肝癌; 长链非编码 RNA 02560; 增殖; 临床病理特征

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A

Expression of LINC02560 in hepatocellular carcinoma tissues and cells and its clinical significance

LONG Pu-ze^{1,2}, LIU Xi-lin^{1,2}, LUO Chun-ying^{2,3}

(1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities; 2. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities; 3. The Key Laboratory of Molecular Pathology (For Hepatobiliary Diseases) of Guangxi, Baise 533000, Guangxi, China)

【Abstract】Objective: To investigate the expression of long non-coding RNA (lncRNA) LINC02560 in hepatocellular carcinoma (HCC) and its clinical significance. **Methods:** 40 cases of surgically resected HCC tissues and paired adjacent tissues were selected. RT-qPCR was used to detect the expression difference of LINC02560 between HCC tissues and adjacent tissues. The correlation between LINC02560 expression and clinicopathological features, and its diagnostic value for liver cancer were analyzed. **Results:** The expression level of LINC02560 in HCC tumor tissues was higher than that in adjacent liver tissues ($P < 0.05$). LINC02560 expression was correlated with tumor size and MVI (microvascular invasion of liver cancer) stage in HCC patients ($P < 0.05$). LINC02560 expression tended to be high in tumor tissues with tumor diameter greater than 5 cm, and LINC02560 expression in M1 ~ M2 patients was higher than that in M0 patients. The positive expression of Ki-67 in LINC02560 high expression group was higher than that in LINC02560 low expression group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve of LINC02560 in the diagnosis of liver cancer was 0.8169 (95% CI: 0.726 ~ 0.908). **Conclusion:** LINC02560 is highly expressed in HCC tumor tissues and cells, and its expression level is correlated with tumor size and microvascular invasion, suggesting that LINC02560 may play a biological function as a oncogenic gene to promote the proliferation and invasion of HCC tumor cells, which is expected to be an early molecular diagnostic index and molecular therapeutic target for HCC.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; LINC02560; Proliferation; Clinicopathological features

肝癌是全球癌症死亡率第三的肿瘤, 具有高发病率和高死亡率的特点。肝癌包括肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 和肝内胆管癌及其他罕见

类型, 其中 HCC 最常见。HCC 是广西地区高发肿瘤, 5 年生存率较低^[1]。肝细胞癌预后不良与肿瘤侵袭进展和转移密切相关^[2-3], 而 HCC 的发生、发

基金项目: 广西壮族自治区自然科学基金项目 (2020GXNSFAA259052); 广西壮族自治区科技计划创新研究团队项目 (2017GXNSFG); 百色市区域多发病联合专项计划课题 (20224104)

作者简介: 龙朴泽 (1998 -), 男, 硕士研究生。E-mail: 1036659969@qq.com

通讯作者: 罗春英, 教授。E-mail: chun2005008@163.com

展与环境因素、癌基因异常表达、病毒感染等密切相关^[4-5],但影响 HCC 发生和预后的具体基因调控机制尚未阐明,探究其发展演进的分子机制,寻找 HCC 新的诊断、预后分子指标和新的分子治疗靶点具有重要的意义。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 是近年来研究发现的一大类转录本长度超过 200 nt、不编码蛋白的 RNA,通过参与蛋白质编码基因表达调控而发挥生物学功能。近年来,大量基因组学的功能注释挖掘出许多的 LncRNA,在不同器官组织、不同生理病理状态都有着丰富而特异的差异表达特征,其表达及其功能与肿瘤发生发展有密切联系,而且其对临床诊治及预后判断有一定的指示价值^[6-8]。大量研究^[9-12]证实,LncRNA 通过多种机制来影响其他基因的表达,进而改变细胞正常运转的功能状态,最终影响肿瘤的产生和进展,如能通过形成 RNA-RNA、RNA-DNA 复合物影响其作用的靶基因表达;或发挥顺式调控作用直接影响邻近基因表达;或通过自身小片段开放阅读框编码的小肽调控细胞代谢功能的方式参与影响肿瘤进程的分子机制。长链非编码 RNA 在肝癌中的基因组和表观基因组畸变和失调的积累会导致肿瘤的生长^[13],在肝癌中上调的长链非编码 RNA 分子通常表现出预后不良^[14]。

LINC02560 是一种长 477 bp 的非编码 RNA,最初报道是在铜绿假单胞菌感染时的支气管上皮细胞中高表达。之后在舌鳞状细胞癌、结直肠癌肿瘤中有研究^[15]显示,LINC02560 是一个判断癌症患者预后的指标。LINC02560 在 HCC 中的表达及其作用、意义未见相关研究报道。本研究旨在探索 LINC02560 在 HCC 组织中的表达及其在 HCC 发生发展中的临床病理意义,并为进一步研究 LINC02560 的功能和作用机制提供基础。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 组织样本与细胞系 收集 2020 年 7 月至 2022 年 5 月右江民族医学院附属医院收治并进行手术切除的 40 例 HCC 组织及配对的癌旁组织,所有新鲜组织获取时均在液氮中保存,之后均于 -80 ℃ 中保存良好。其中男性 32 例,女性 8 例;年龄(47.83 ± 9.46)岁。所有收集的患者标本手术后均确诊为 HCC,患者均未接受化疗、放疗等治疗,获得患者的知情同意书,并通过右江民族医学院附属医院伦理委员会的审批。人正常肝细胞株(LO2)与肝癌细胞系(SMMC-7721, BEL7404, HepG2)购自中科院上海生物化学与细胞生物研究所。

1.1.2 主要试剂与仪器 达尔伯克改良伊格培培养基(DMEM)、胎牛血清、0.25% EDTA 胰蛋白酶溶液、青霉素-链霉素(100 ×)双抗溶液均购自美国 Gibco 公司;6 孔板、培养皿及离心管等耗材均购自美国康宁公司;TRIzol 试剂、MonScript™ RTIII Super Mix with dsDNase(Two-Step)试剂盒、RT-qPCR 试剂盒 Mon AmpSYBR Green qPCR Mix(HighROX)购自武汉莫纳生物科技有限公司;Molecular 多功能酶标仪 SpectraMaxi3x(美国 Molecular Devices);实时荧光定量聚合酶链式反应检测仪 LightCycler-96(罗氏);恒温细胞培养箱 HH-B11(美国 ThermoFisher 公司);荧光倒置显微镜 OLYMPUS-51(日本 OLYMPUS 公司)。

1.2 方 法

1.2.1 一般资料收集 包括患者性别、年龄、肿瘤大小、病理分级、MVI 分期、是否有肝硬化以及既往诊断中增殖相关抗原 Ki-67 指数等。

1.2.2 细胞培养 人正常肝细胞株(LO2)与肝癌细胞系(BEL7404, SMMC-7721, HepG2)的细胞培养液为含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液,细胞密度达 80% ~ 90%,即可进行传代培养,弃去培养上清,用不含钙、镁离子的 PBS 润洗细胞 1 ~ 2 次。加 1 ~ 2 mL 消化液(0.25% EDTA 胰蛋白酶溶液)于培养瓶中,置于 37 ℃ 培养箱中消化 1 ~ 2 min,然后在显微镜下观察细胞消化情况,若细胞大部分变圆并脱落,迅速拿回操作台,轻敲几下培养瓶后加 5 mL 以上含 10% 血清的完全培养基终止消化。轻轻敲打细胞,完全脱落后吸出,1 000 r/min 离心 8 ~ 10 min,弃去上清液,补加 1 ~ 2 mL 培养液后吹匀。按 5 ~ 6 mL/瓶补加培养液,将细胞悬液按 1:2 到 1:5 的比例分到新的含 5 ~ 6 mL 培养液的新皿中或者瓶中,在条件为 5% CO₂、37 ℃ 的恒温培养箱中培养 1 ~ 2 d,取对数生长期的细胞用于实验。

1.2.3 RT-qPCR 实验 用 TRIzol 试剂从肝癌组织、癌旁组织和培养的细胞中提取总 RNA,使用微量紫外分光光度计检测 RNA 浓度、纯度。OD260/OD280 比值在 1.8 ~ 2.1 的 RNA 样本可进入逆转录实验。用 MonScript™ RTIII Super Mix with dsDNase (Two-Step) 试剂盒进行 cDNA 反转录。使用 RT-qPCR 试剂盒配置 20 μL 反应体系。使用 LightCycler-96 PCR 仪进行 qPCR 实验。反应程序:95 ℃ 30 s → 95 ℃ 5 s → 60 ℃ 30 s,共 40 个循环。PCR 反应以 β-actin 作为内参,所有反应设置 3 个复孔,相对表达量采用 2^{-ΔΔCt} 法计算。其中 LINC02560 上游引物:5'-GGCATCTGGTCTGCTGATTAC-3';下游引物:5'-GAGAGGATAGGAGGGCACAA-3';β-actin 上游引物:5'-CTCTTCCAGCCTTCCTTCCT-3',下游引物:5'-

AGCACTGTGTTGGCGTACAG-3'。引物设计合成均由上海生工生物工程股份有限公司完成。

1.2.4 免疫组化实验 石蜡包埋组织切片,脱蜡至水后于 pH 7.0 的 EDTA 缓冲液中高压(198.325kPa)修复抗原 15 min,山羊血清封闭工作液封闭 1 h 后甩干,滴加 Ki-67 一抗(工作浓度 1:200),4 ℃ 冰箱过夜;第 2 天用 PBS 缓冲液冲洗后,浸泡于 3% 过氧化氢溶液中 10 min;再用 PBS 缓冲液冲洗,滴加即用型羊抗兔二抗(自福州迈新公司),室温下孵育 15 min 后用 DAB 显色试剂盒(福州迈新公司)显色,苏木精复染、脱水风干、中性树胶封固。

1.3 统计学分析

采用 SPSS26.0 软件对数据进行分析与处理。符合正态分布且方差齐性的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,并行 LSD- t 检验,不满足正态分布的计量资料行独立样本 Kruskal-Wallis H 秩和检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 或 Fisher 确切概率法检验;诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LINC02560 在 HCC 组织中的表达情况

RT-qPCR 检测发现,与癌旁配对组织相比,HCC 癌组织中 LINC02560 的表达水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

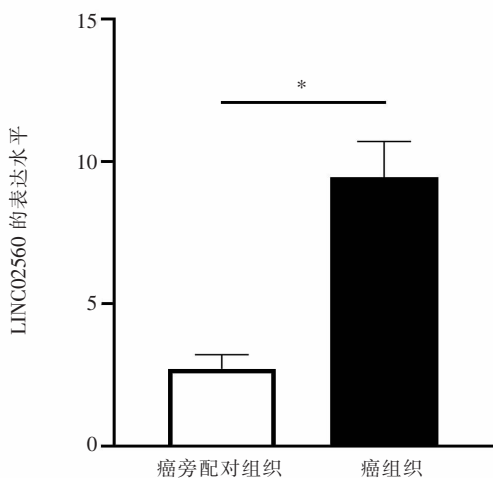


图 1 RT-qPCR 检测 LINC02560 在肝癌组织中的表达水平

* $P < 0.001$,与癌旁配对组织相比。

2.2 LINC02560 在 HCC 细胞系和肝正常细胞系中的表达情况

RT-qPCR 检测结果显示,3 种肝癌细胞株 LINC02560 相对表达水平均高于正常肝细胞株,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

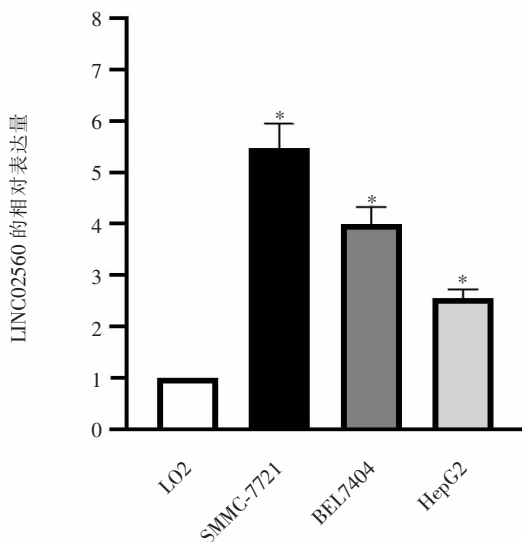


图 2 RT-qPCR 检测 LINC02560 在正常肝细胞与肝癌细胞系中的表达水平

* $P < 0.05$,与正常肝细胞系 LO2 相比。

2.3 HCC 组织中 LINC02560 表达与临床病理特征的关系

LINC02560 的表达水平与肿瘤大小和 MVI 分期具有相关性($P < 0.05$),而在不同年龄、性别、病理学分级、是否 HBV 感染、有无肝硬化的病例之间 LINC02560 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。肿瘤直径 > 5 cm 的肿瘤组织 LINC02560 倾向于高表达,MVI 分期中 M1 ~ M2 患者的肿瘤组织 LINC02560 表达水平高于 M0 患者。

2.4 HCC 组织中 LINC02560 与 Ki-67 表达的关系

LINC02560 高表达组的 Ki-67 阳性表达水平高于低表达组($P < 0.001$),提示在 HCC 中,LINC02560 高表达患者的肿瘤增殖指数倾向于高表达,可能与的肿瘤增殖有关。见图 3 及表 1。

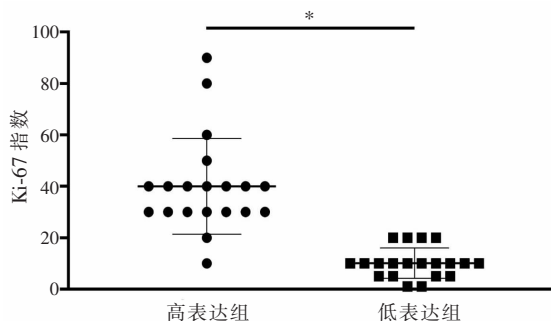


图 3 Ki-67 在 LINC02560 高表达组和低表达组中的表达水平

* $P < 0.05$,与 LINC02560 高表达组相比。

2.5 LINC02560 用对肝癌的诊断价值

ROC 曲线分析显示,LINC02560 诊断肝癌的曲线下面积(AUC)为 0.8169(95% CI:0.726 ~ 0.908,

$P < 0.05$)。见图 4。

表 1 LINC02560 的表达与 HCC 患者临床病理特征的关系

| 临床病理特征 | LINC02560 高表达 | LINC02560 低表达 | χ^2 值 | P 值 |
|----------------------|---------------|---------------|------------|-------|
| 性别(例) | | | 0.401 | 0.507 |
| 男($n=32$) | 16 | 16 | | |
| 女($n=8$) | 3 | 5 | | |
| 年龄(岁) | | | 0.902 | 0.342 |
| <48($n=20$) | 8 | 12 | | |
| ≥ 48 ($n=20$) | 11 | 9 | | |
| HBV 感染(例) | | | 0.311 | 0.577 |
| 阳性($n=27$) | 12 | 15 | | |
| 阴性($n=13$) | 7 | 6 | | |
| MVI 分期(例) | | | 4.821 | 0.028 |
| M0($n=22$) | 7 | 15 | | |
| M1 ~ M2($n=18$) | 12 | 6 | | |
| 肿瘤大小(cm) | | | 10.566 | 0.001 |
| <5($n=17$) | 3 | 14 | | |
| ≥ 5 ($n=23$) | 16 | 7 | | |
| 病理分级(例) | | | 0.382 | 0.536 |
| I ~ II($n=21$) | 9 | 12 | | |
| III($n=19$) | 10 | 9 | | |
| 肝硬化(例) | | | 1.380 | 0.240 |
| 是($n=28$) | 15 | 13 | | |
| 否($n=12$) | 4 | 8 | | |

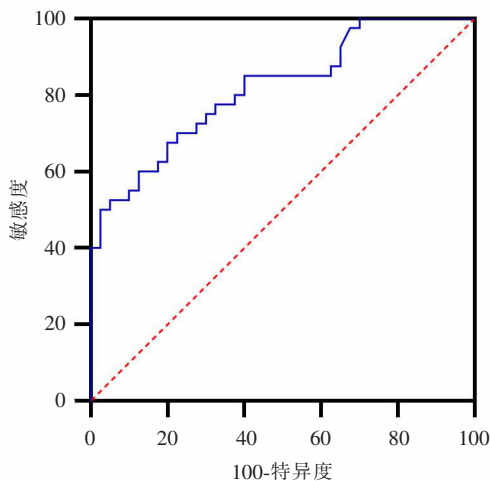


图 4 LINC02560 诊断肝癌的 ROC 曲线

3 讨论

lncRNA 是一类转录本长度超过 200 nt、不编码蛋白的 RNA,参与蛋白质编码基因表达调控。近几年 lncRNA 的研究发展迅速,其在 DNA 转录、蛋白翻译、翻译后修饰等多个环节起到调控作用。人类约有 93% 的转录本为 lncRNA^[16]。细胞核中的 lncRNA 在表观遗传、转录及转录后水平调控基因表达,细胞质中的 lncRNA 在翻译或翻译后水平调控基因表达。lncRNA 的调控模式多样,能与 DNA、RNA 或蛋白质结合并以多种不同作用模式来实现

基因表达调控,参与发育、分化、代谢、X 染色体沉默、基因组印记以及染色质修饰、转录激活与抑制等多种重要的调控过程,与人类疾病的发生、发展和防治有着密切联系^[17-18]。研究^[19]发现,由于其广泛而重要的基因调节功能,lncRNA 具有重要的生物学功能。lncRNA 涉及基因转录、翻译、转录后和翻译后水平调节以及表观遗传学调节。lncRNA 可能在肿瘤的发生发展中发挥重要作用,并可能成为肿瘤预后、诊断和疗效判断的新的分子标志物^[20]。

LINC02560 是一个新的 lncRNA,位于染色体 19q13.43,全长 477 bp。LINC02560 首次被报道在铜绿假单胞菌感染的支气管上皮细胞中表达升高^[21]。在一项关于舌鳞状细胞癌的 lncRNA-miRNA-ceRNA 网络的综合分析的研究中,LINC02560 在舌鳞状细胞癌中高表达,同时 LINC02560 表达水平高的舌鳞状细胞癌患者的预后要显著低于低水平 LINC02560 的患者^[22]。有研究^[15]发现,LINC02560 作为一种新的癌基因,促进了 CRC 的肿瘤进展,是 CRC 预后不良的独立预后生物标志物;作用可能与细胞和部位识别及体液免疫反应有关;机制可能是通过 MAPK 信号通路和 Wnt 信号通路促进肿瘤发生。综合以上研究表明,LINC02560 作为一个新发现的长链非编码 RNA 可能在不同的肿瘤中扮演不同的角色,其原因可能与长链非编码 RNA 的多种作用模式和肿瘤类型密切相关。

本研究发现,LINC02560 在 HCC 肿瘤组织高表达($P < 0.05$),并且在三种肝细胞癌肿瘤细胞株中也高表达($P < 0.05$),提示 LINC02560 可能为促癌基因。通过分析 LINC02560 表达与患者的临床病理特征的相关性,结果发现,LINC02560 的表达与患者的肿瘤大小存在相关性,肿瘤直径大于 5 cm 的肿瘤组织 LINC02560 倾向于高表达,同时发现 LINC02560 高表达的肿瘤组织,其增殖相关抗原指数 Ki-67 也明显表达增高,研究结果强烈提示 LINC02560 可能与 HCC 肿瘤细胞的增殖有关,具有促进肿瘤增生的生物学功能。在结直肠癌的研究分析中发现高表达的 LINC02560 富集在 PPAR 信号通路、WNT 信号通路等促进肿瘤增殖的细胞信号通路中^[15],间接证实了本研究结论。此外,LINC02560 的表达与患者的 MVI 分期有明显相关性($P < 0.05$),LINC02560 高表达组患者常表现为 M1 ~ M2,LINC02560 低表达组患者常表现 M0,两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$),这说明 LINC02560 与 HCC 肿瘤的微血管侵犯有关,提示 LINC02560 可能具有促进 HCC 肿瘤细胞侵袭能力的生物学功能。

舌鳞状细胞癌研究结果显示 LINC02560 高表达预示患者的预后不良,这一临床特征也间接证实了本研究结果^[22]。

以上研究结果提示,在 HCC 发生、发展中,LINC02560 可能作为促癌基因,通过促进肿瘤细胞增值和侵袭能力而促进肿瘤的生长和微血管侵犯,认为 LINC02560 可能对 HCC 的诊断具有一定的临床意义。为此,本研究进行 LINC02560 对 HCC 的诊断效能分析,结果显示,LINC02560 诊断肝细胞癌的 AUC 为 0.8169,说明 LINC02560 对肝癌的诊断有一定的准确性,可作为 HCC 的分子诊断指标或早期肝细胞癌的诊断指标,有望成为 HCC 的分子治疗靶点。

综上,LINC02560 在 HCC 肿瘤组织和细胞中高表达,其表达高低与肿瘤大小、微血管侵犯相关,可能作为促癌基因促进 HCC 肿瘤细胞增值和侵袭能力的生物学功能,有望成为 HCC 早期分子诊断指标和分子治疗靶点。

参考文献

- [1] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, *et al.* A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 16 (10): 589 - 604.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68 (6): 394 - 424.
- [3] 赵婧菲, 石小倩, 侯小丫, 等. 原发性肝癌伴癌综合征的临床类型及相关机制的研究进展 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2022, 28 (1): 71 - 76.
- [4] 李萌, 刘爽. P53 及其相关 lncRNA 在癌症发生中的作用机制 [J]. *国际药学研究杂志*, 2020, 47 (8): 583 - 588.
- [5] 赵帅, 王健, 韩冰, 等. 乙型病毒性肝炎相关肝内胆管癌致病机制研究进展 [J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38 (10): 2089 - 2092.
- [6] Sanchez SJ, Leon DF, Perez RM, *et al.* Predictive Models of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation [J]. *Transplantation Proceedings*, 2020, 52 (2): 546 - 548.
- [7] Peng WX, Koirala P, Mo YY. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36 (41): 5661 - 5667.
- [8] Shaath H, Vishnubalaji R, Elango R, *et al.* Long non-coding RNA and RNA-binding protein interactions in cancer: Experimental and machine learning approaches [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 86 (Pt 3): 325 - 345.
- [9] Yao ZT, Yang YM, Sun MM, *et al.* New insights into the interplay between long non-coding RNAs and RNA-binding proteins in cancer [J]. *Cancer Communications (Lond)*, 2022, 42 (2): 117 - 140.
- [10] Guiducci G, Stojic L. Long Noncoding RNAs at the Crossroads of Cell Cycle and Genome Integrity [J]. *Trends in Genetics*, 2021, 37 (6): 528 - 546.
- [11] Park EG, Pyo SJ, Cui Y *et al.* Tumor immune microenvironment lncRNAs [J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2022, 23 (1): 504.
- [12] Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm [J]. *Cancer Research*, 2017, 77 (15): 3965 - 3981.
- [13] Li H, An J, Wu M, *et al.* LncRNA HOTAIR promotes human liver cancer stem cell malignant growth through downregulation of SETD2 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (29): 27847 - 27864.
- [14] Lu R, Chen J, Kong L, *et al.* Prognostic value of lncRNA ROR expression in various cancers: a meta-analysis [J]. *Bioscience Reports*, 2018, 38 (5): BSR20181095.
- [15] Luo C, Liu F, Su W, *et al.* Prognostic value of LINC02560 in colorectal cancer correlates with tumor microenvironment immunity [J]. *Journal of Cancer*, 2021, 12 (24): 7507 - 7517.
- [16] Xu Y, Qiu M, Shen M, *et al.* The emerging regulatory roles of long non-coding RNAs implicated in cancer metabolism [J]. *Molecular Therapy*, 2021, 29 (7): 2209 - 2218.
- [17] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2009, 136 (4): 629 - 641.
- [18] Ulitsky I, Bartel DP. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms [J]. *Cell*, 2013, 154 (1): 26 - 46.
- [19] Chen S, Thorne RF, Zhang XD, *et al.* Non-coding RNAs, guardians of the p53 galaxy [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2021, 75: 72 - 83.
- [20] Ming H, Li B, Zhou L, *et al.* Long non-coding RNAs and cancer metastasis: Molecular basis and therapeutic implications [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 2021, 1875 (2): 188519.
- [21] Balloy V, Koshy R, Perra L, *et al.* Bronchial Epithelial Cells from Cystic Fibrosis Patients Express a Specific Long Non-coding RNA Signature upon *Pseudomonas aeruginosa* Infection [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, 7: 218.
- [22] Zhou RS, Zhang EX, Sun QF, *et al.* Integrated analysis of lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network in squamous cell carcinoma of tongue [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19 (1): 779.

(收稿日期: 2022 - 09 - 19

修回日期: 2022 - 10 - 25)