

长链非编码 RNA SGO1-AS1 与潜在靶基因在宣威肺癌患者中的表达水平及临床特征

尹春琼 陈冉 杨若彤 王宁 包艳 耿娅萍 王玉明

作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第二人民医院检验科(尹春琼、王宁、包艳、耿娅萍)

650000 云南昆明, 昆明医科大学第二附属医院检验科(陈冉、杨若彤、王玉明)

通信作者: 王玉明, Email: wangym992011@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.01.004

【摘要】 目的 分析肺癌患者的长链非编码 RNA(LncRNA) 表达水平, 探讨云南省宣威地区肺癌(宣威肺癌)的发病机制。方法 选择 2018 年 1 月—2019 年 5 月曲靖市第二人民医院心胸外科收治的 20 例宣威地区非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者作为研究对象, 先后行外科手术切除癌组织和癌旁组织(距离癌灶边缘 ≥ 5 cm)。采用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR) 检测宣威肺癌患者癌组织和癌旁组织中的 LncRNA SGO1-AS1 表达, 采用 Starbase v3.0 软件预测靶基因后, 验证其表达水平。结果 宣威肺癌患者癌组织中 LncRNA SGO1-AS1 表达水平明显高于癌旁组织[1.34(1.28, 1.39)比 1.17(1.16, 1.23), $P < 0.05$]。定量 PCR 结果表明, 癌组织中靶基因 DOK2 相对表达量明显高于癌旁组织, AK1 的相对表达量明显低于癌旁组织[DOK2: 0.97(0.95, 0.99)比 0.91(0.89, 0.94), AK1: 0.87 ± 0.03 比 0.93 ± 0.02 , 均 $P < 0.05$], 血浆中 DOK2、AK1 的相对表达量均明显低于正常对照组[DOK2: 0.89(0.91, 0.94)比 0.93(0.87, 0.90), AK1: 1.02 ± 0.06 比 1.04 ± 0.04 , 均 $P < 0.05$]。结论 宣威肺癌的发病与癌组织和血浆中 LncRNA SGO1-AS1 高表达有关, LncRNA SGO1-AS1 可成为宣威肺癌的临床早期诊断指标和治疗靶点。

【关键词】 云南宣威; 肺癌; 长链非编码 RNA; SGO1-AS1

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(202001AY070001-162)

Expression level and clinical characteristics of long non-coding RNA SGO1-AS1 and its potential target gene in patients with Xuanwei lung cancer

Yin Chunqiong, Chen Ran, Yang Ruotong, Wang Ning, Bao Yan, Geng Yaping, Wang Yuming. Department of Clinical Laboratory, Qujing Second People's Hospital, Qujing 655000, Yunnan, China (Yin CQ, Wang N, Bao Y, Geng YP); Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China (Chen R, Yang RT, Wang YM)

Corresponding author: Wang Yuming, Email: wangym992011@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the expression level of long non-coding RNA (LncRNA) in patients with lung cancer and explore the pathogenesis of lung cancer in Xuanwei, Yunnan Province. **Methods** From January 2018 to May 2019, 20 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in Xuanwei area admitted to cardiothoracic surgery department of Qujing Second People's Hospital were selected as research objects. The cancer tissue and adjacent tissue (≥ 5 cm from the edge of cancer focus) were surgically removed successively. Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR) was used to detect the expression of LncRNA SGO1-AS1 in cancer tissue and adjacent tissue of patients with Xuanwei lung cancer. The expression level of target gene was verified after using Starbase v3.0 software to predict target genes. **Results** The expression level of LncRNA SGO1-AS1 in cancer tissue was higher than that in adjacent tissue [1.34 (1.28, 1.39) vs. 1.17 (1.16, 1.23), $P < 0.05$]. The PCR results showed that the relative expression levels of target genes DOK2 and AK1 in cancer tissue were higher than those in adjacent tissue [DOK2: 0.97 (0.95, 0.99) vs. 0.91 (0.89, 0.94), AK1: 0.87 ± 0.03 vs. 0.93 ± 0.02 , both $P < 0.05$]. The relative expression levels of DOK2 and AK1 in plasma were lower than those in normal control group [DOK2: 0.89 (0.91, 0.94) vs. 0.93 (0.87, 0.90), AK1: 1.02 ± 0.06 vs. 1.04 ± 0.04 , both $P < 0.05$]. **Conclusion** The incidence of Xuanwei lung cancer is related to the high expression of LncRNA SGO1-AS1 in cancer tissue and plasma, and it could be the clinical early diagnosis indicator and therapeutic target of Xuanwei lung cancer.

【Key words】 Yunnan Xuanwei; Lung cancer; Long non-coding RNA; SGO1-AS1

Fund Program: Yunnan Provincial Department of Science and Technology Kunming Medical Joint Special Key Project (202001AY070001-162)

自 20 世纪 70 年代至今,云南省宣威地区是我国肺癌高发地区,其高发病率和高病死率存在明显特性,宣威肺癌以非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为主,农村发病率高于城市,不吸烟女性的病死率很高,区域性聚集经流行病学调查具有特征性^[1-3]。由于缺乏灵敏、有效的早期诊断指标,大多数患者在确诊时已处于肿瘤局部晚期或转移期,错过了诊断与治疗的最佳时机。发病地区流行病学研究与生活环境因素调查结果显示,室内颗粒物和致癌性苯并芘(benzopyrene, BAP)浓度与患癌风险有关,长期暴露极有可能引起生物遗传代谢紊乱,诱发癌变。目前宣威肺癌的风险因素较复杂,因此深入、系统地探讨宣威肺癌的潜在病因、病理特点及分子机制成为临床诊疗研究的新方向。

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是一类长度超过 200 bp 的缺乏编码能力的 RNA。有研究表明,LncRNA 可对肿瘤细胞活动产生重要影响,是具有临床前景的肿瘤诊疗分子标志物^[4-7],与其发生发展密切相关。迄今,宣威肺癌遗传相关 LncRNA 尚未得到充分研究。本课题组前期研究显示,SGO1-AS1 在宣威肺癌组织高通量测序芯片结果中呈明显上调趋势,可能与宣威肺癌的发生发展密切相关^[8]。LncRNA SGO1-AS1 是位于 3p24.3 长度为 499 bp 的反义转录本,与 SGOL1 基因部分重叠。LncRNA SGO1-AS1 在乳腺癌组织中的表达明显降低,表达量与患者发病年龄相关^[9]。LncRNA SGO1-AS1 可抑制细胞凋亡,且沉默信息调节因子 1(silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1)与 LncRNA SGO1-AS1 可能形成正反馈调控环路,参与调节细胞凋亡^[10]。目前尚缺乏关于血浆样本中 SGO1-AS1 表达水平的定量研究。

本课题组检测 SGO1-AS1 在宣威肺癌患者中的表达水平,拟验证组织血浆中的显著高表达状态,经过 LncRNAs 表达验证实验,预测 LncRNA SGO1-AS1 可能产生作用的靶基因并验证其组织血浆中的表达量,最终分析宣威肺癌患者的临床特征。本研究探讨 LncRNA SGO1-AS1 成为潜在遗传分子靶点的可能性,旨在鉴定宣威肺癌的早期特异性分子标志物,进一步阐明宣威肺癌的发病机制,从而为其早期诊断和临床治疗奠定科学基础,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 1 月—2019 年 5 月曲靖市第二人民医院心胸外科收治的 20 例宣威地区

肺癌患者作为研究对象,先后行外科手术切除癌组织和癌旁组织(距癌灶边缘 ≥ 5 cm),经病理检查确诊为 NSCLC。患者在手术前留取血浆样本。

1.1.1 纳入标准 ① 术前未经放化疗;② 来自云南省宣威地区(出生、工作均在宣威市及周边地区),并在该地区居住 15 年以上;③ 首次在本院住院,且术后病理明确诊断为 NSCLC;④ 手术切除癌组织以及与其配对的癌旁形态学正常组织(距离癌灶边缘 ≥ 5 cm)。

1.1.2 排除标准 ① 术前接受过肿瘤治疗,如放疗、化疗、靶向治疗或其他免疫治疗;② 合并免疫系统疾病、慢性消耗性疾病、传染病;③ 既往有其他恶性肿瘤病史及合并其他恶性肿瘤。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会审批(审批号:20180818),标本收集和使用均获得患者或家属签字确认同意。

1.2 研究方法 采用 ABI 7500 实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)仪(美国 Applied Biosystems 公司)对前期筛选出的 LncRNA SGO1-AS1 表达水平进行定量测定,检测该分子在宣威肺癌患者癌组织与癌旁组织中表达量;检测宣威肺癌患者与正常人群血浆中 LncRNA SGO1-AS1 的表达水平。总 RNA 提取试剂、逆转录及实时定量 PCR 试剂均购自北京 Takara 公司,引物购自上海 Sangon Biotech 公司。

1.3 统计学处理 使用 Graphpad 5.0 与 SPSS 19.0 统计软件,结合患者性别、年龄、吸烟史、淋巴结转移情况、临床分期和组织学类型等资料进行相关性分析。计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验和方差分析;不符合正态分布以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用秩和检验。采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法分析 SGO1-AS1 表达与临床特征的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 Starbase v3.0 数据库靶基因预测与验证 筛选分析 LncRNA SGO1-AS1 对应的靶基因 DOK2、AK1,利用实时荧光定量 PCR 分别检测两者在组织、血浆样本中转录表达水平的差异。

2 结果

2.1 宣威肺癌患者癌组织与癌旁组织中的 LncRNA SGO1-AS1 表达水平比较 宣威肺癌患者癌组织中 SGO1-AS1 相对表达量明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 宣威肺癌患者癌组织和癌旁组织以及宣威肺癌患者与正常体检人群血浆样本 SGO1-AS1 表达水平比较

组织样本	SGO1-AS1 相对表达量 [M(Q _L , Q _U)]	血浆样本	SGO1-AS1 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)
宣威肺癌癌组织	1.34 (1.28, 1.39)	宣威肺癌患者血浆	1.02 ± 0.06
癌旁组织	1.17 (1.16, 1.23)	正常人群血浆	1.04 ± 0.04
Z 值	-3.902	t 值	2.140
P 值	0.000	P 值	0.046

2.2 宣威肺癌患者与正常体检人群血浆样本中的 LncRNA SGO1-AS1 表达水平比较 宣威肺癌患者血浆中 SGO1-AS1 相对表达量明显低于正常体检人群, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 Starbase v3.0 数据库预测 LncRNA SGO1-AS1 可能与 DOK2、AK1 基因存在靶向调控作用 分析 SGO1-AS1 靶基因结果显示, DOK2、AK1 的 P 值 < 0.05 , 错误发现率 (false discovery rate, FDR) < 0.05 , 具有常见筛选差异, DOK2、AK1 基因可能是该长链 RNA 的内源竞争 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 分子靶标, 且数据库注释表明 DOK2、AK1 在肺组织中的表达具有特异性。见表 2。

表 2 Starbase v3.0 数据库预测 SGO1-AS1 ceRNA 靶基因结果

靶基因	ceRNA 基因类型	富集数量	P 值	FDR
AK1	protein_coding	5	4.71×10^5	1.46×10^4
DOK2	protein_coding	2	2.35×10^4	3.32×10^4

注: ceRNA 为内源竞争 RNA, FDR 为错误发现率

2.4 宣威肺癌患者癌组织与癌旁组织中的 DOK2、AK1 基因表达水平比较 宣威肺癌患者癌组织中 DOK2 基因的相对表达量明显高于癌旁组织, AK1 基因的相对表达量明显低于癌旁组织, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 宣威肺癌患者癌组织和癌旁组织中 DOK2、AK1 基因的表达水平比较

组织样本	DOK2 相对表达量 [M(Q _L , Q _U)]	AK1 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)
宣威肺癌癌组织	0.97 (0.95, 0.99)	0.87 ± 0.03
癌旁组织	0.91 (0.89, 0.94)	0.93 ± 0.02
Z/t 值	-3.770	-2.380
P 值	0.000	0.028

2.5 宣威肺癌患者与正常体检人群血浆样本中的 DOK2、AK1 基因表达水平比较 宣威肺癌患者血浆样本中 DOK2、AK1 基因的相对表达量均明显低于健康体检人群 (均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 4 宣威肺癌患者与正常体检人群血浆样本中 DOK2、AK1 基因的表达水平比较

组织样本	DOK2 相对表达量 [M(Q _L , Q _U)]	AK1 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)
宣威肺癌患者血浆	0.89 (0.91, 0.94)	1.02 ± 0.06
正常人群血浆	0.93 (0.87, 0.90)	1.04 ± 0.04
Z/t 值	3.670	7.590
P 值	0.000	0.000

2.6 宣威肺癌患者 LncRNA SGO1-AS1 潜在靶基因 DOK2、AK1 表达量与临床资料的相关性分析 宣威肺癌患者癌组织中 DOK2、AK1 基因的表达水平与临床分期有关, 组织 SGO1-AS1 表达与年龄有关; 血浆 AK1 基因的表达水平与年龄和肿块大小有关, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 5。

表 5 宣威肺癌 LncRNA SGO1-AS1 潜在靶基因 DOK2、AK1 表达量与临床资料的相关性

临床病理特征	样本数 (份)	占比 (%)	P 值					
			组织 SGO1-AS1	组织 DOK2	组织 AK1	血浆 SGO1-AS1	血浆 DOK2	血浆 AK1
性别								
男性	10	50.0	0.063	0.036	0.049	0.746	0.938	0.373
女性	10	50.0						
年龄								
≥60 岁	9	45.0	0.033	0.675	0.873	0.006	0.812	0.016
<60 岁	11	55.0						
肿块大小								
≤3 cm	4	5.0	0.955	0.116	0.061	0.324	0.790	0.007
>3 cm	16	45.0						
临床分期								
I 期	8	40.0	0.662	0.025	0.021	0.697	0.589	0.966
II 期	5	25.0						
III 期	7	35.0						
组织类型								
腺癌	18	90.0	0.955	0.148	0.072	0.780	0.982	0.097
鳞癌	1	5.0						
其他	1	5.0						

注: LncRNA 为长链非编码 RNA

3 讨论

云南省宣威地区是我国肺癌的高发区, 男性肺癌患者的平均病死率高达 98.10/10 万, 是全国男性肺癌患者平均病死率的 2.37 倍; 女性肺癌患者的平均病死率高达 83.28/10 万, 是全国女性肺癌患者平均病死率的 4.19 倍^[11-12]。该地区居民生活和工业生产均依赖大量烟煤燃烧, 导致宣威地区环境中多环芳烃类化合物 (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) 含量长期超标, 大范围污染大气、土壤和水源^[13]。宣威地区居民长期暴露于含有高浓度多环芳烃类化合物的生活环境中, 导致其成为较单一的致癌因

素^[14]。流行病学研究表明,宣威地区农村室内煤烟污染与该地区女性肺腺癌患者人数上升有密切关系,以 BAP 为代表的多环芳烃类化合物在室内煤烟燃烧过程中被排入空气中,成为宣威地区肺癌高发的主要因素之一。宣威地区女性肺组织中多环芳烃 DNA 加合物水平高于其他地区女性,结合科学论证与流行病学调查综合分析,受到环境的长期影响,污染物同样使人体遗传物质产生了变异,因此在宣威肺癌的发生发展中存在遗传因素这一危险因素。宣威肺癌女性患者有其临床病例的特征性,如大部分为非吸烟人群,性别比病死率达到 1.09%,明显低于平均水平(2.09%)。宣威肺癌的高发年龄为 41~50 岁,比我国其他地区肺癌发生的高峰年龄提前了 10 年。不同癌症间的特异何差异基因表达使肿瘤细胞呈现多样化的增殖与转移表现,通过癌基因分析能够提供确切的表型信息^[15]。

随着人类基因组测序的完成,人类生命科学迎来了基因组时代。目前肿瘤研究面临的首要问题是如何利用人类基因组计划的资源来推动研究发展,基因芯片技术的发展解决了这个问题。LncRNA 是一类长度大于 200 bp 且无编码蛋白质功能的 RNA 分子,能通过基因调节机制在生物遗传过程中发挥重要作用^[16]。可迄今为止,对其结构功能以及作用机制尚未完全阐明,虽然在肿瘤中研究颇多,但仍未建立综合全面的网络作用机制。LncRNA 在开始研究阶段被认为是基因组转录的“噪音”,是 RNA 聚合酶 II 转录的副产物,不具有任何生物学功能^[17]。在日新月异的实验技术发展和研究领域的不断深入推动下,LncRNA 被发现在多种细胞的生命活动中具有重要的调节因子作用^[18]。有研究显示,LncRNA 可以作为肺癌、食管癌、肝癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤的基因诊疗靶点^[19]。鉴于 LncRN 在肿瘤的作用机制中所扮演的不同角色,其分别具有促癌和抑癌作用^[20-21]。在肺癌患者中,部分 LncRNAs 呈上调表达,有研究证实,肿瘤的形成、浸润、转移受到高表达 LncRNA 的调控,从而导致肿瘤的发生发展速度大幅加快。其中 HOX 转录反义 RNA (HOX teascript antisense RNA, HOAIR) 是典型代表,该基因表达与肿瘤转移和预后相关^[22]。LncRNA 还包括肿瘤转移相关转录本 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)、核散斑组装转录物 1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1) 等,它们均参与了肿

瘤的发生,并在肿瘤的转移过程中发挥积极作用。LncRNA 在肺癌中的生物学行为和作用机制为诊断和治疗肺癌奠定了基础^[23]。

因此,本研究筛查在云南宣威肺癌患者中差异表达的 LncRNA 并进行验证试验。前期芯片筛查结果显示,SGOL1-AS1 在宣威肺癌患者癌组织中表达明显上调。本研究结果显示,20 例宣威肺癌患者的肺癌组织 SGOL1-AS1 表达水平高于癌旁组织,与 Li 等^[8]研究结果一致。宣威肺癌患者癌组织中 SGOL1-AS1 与年龄有一定相关性尚未见报道,且预测的靶基因研究在肺癌中作用机制的相关报道也较少见。本研究中人腺苷酸激酶 1 (adenylate kinase 1, AK1) 在癌组织中的表达高于癌旁组织。Wu 等^[24]研究表明,胞内磷脂酰肌醇激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) AKT 信号通路的持续活化依靠 AK1 磷酸化,对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变细胞株使用 PI3K 抑制剂 LY294002 或 AKT 抑制剂,可使 p21 蛋白激活激酶 1 (p21 protein activated kinase 1, PAK1) 过表达的人肺癌 PC9 细胞生长减缓。这一结论表明肺腺癌细胞 AK1 在 PI3K/AKT 信号通路中发挥了抑制肿瘤细胞迁移、Actin 细胞骨架信号分子传递与细胞黏附的作用^[25]。本研究结果提示,宣威肺癌患者癌组织中 AK1 也同样呈高表达,与此结果可以相互佐证,且临床相关信息也显示,AK1 mRNA 的差异表达水平与年龄和肿块大小有关。

此外,DOK2 基因是 EGFR 野生型肺腺癌抑癌因子,其缺失可能与 EGFR 突变协同,促进肺癌的发生。DOK2 参与了一个与突变 EGFR 相反的负反馈循环,DOK2 是 EGFR 突变型肺腺癌的抑癌因子,在受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinases, RTKs) 与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路中都具有调节 EGFR 信号下游分子的作用^[26]。本研究结果显示,样本表达差异与患者年龄和临床分期有关。SGOL1-AS1 与靶基因 DOK2、AK1 在宣威肺癌中的致病机制及相互关系,国内外研究中未见类似文献报道。本研究纳入的样本数量较少,取样及检测过程中可能存在未排除的干扰性因素^[27]。后期研究需要扩大样本量,继续验证重要的癌基因表达水平,将为宣威肺癌的高病死率和恶致病性提供更有效的特异性分子标志物,期望该地区肺癌相关研究能找到更有力证据的基因突变或分子调控机制,为患者带来健康福音。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 何晨晖, 张艳亮. 云南宣威肺癌流行病学研究及进展 [J/CD]. 世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊), 2019, 19 (6): 110-111, 113. DOI: CNKI:SUN:WMIA.0.2019-06-052.
- 2 刘晓燕, 刘利群, 邹小农, 等. 1990-2016 年云南省宣威市肺癌死亡流行特征分析 [J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41 (3): 338-343. DOI: CNKI:SUN:ZYKX.0.2019-03-008.
- 3 NAGARADONA T, BASSIG B A, HOSGOOD D, et al. Overall and cause-specific mortality rates among men and women with high exposure to indoor air pollution from the use of smoky and smokeless coal: a cohort study in Xuanwei, China [J]. BMJ Open, 2022, 12 (11): e058714. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-058714.
- 4 HAINER S J, GU W, CARONE B R, et al. Suppression of pervasive noncoding transcription in embryonic stem cells by esBAF [J]. Genes Dev, 2015, 29 (4): 362-378. DOI: 10.1101/gad.253534.114.
- 5 LIU H, ZHONG L, LU Y, et al. Deubiquitylase OTUD1 confers Erlotinib sensitivity in non-small cell lung cancer through inhibition of nuclear translocation of YAP1 [J]. Cell Death Discov, 2022, 8 (1): 403. DOI: 10.1038/s41420-022-01119-w.
- 6 SHI L, ZHU W, HUANG Y, et al. Cancer-associated fibroblast-derived exosomal microRNA-20a suppresses the PTEN/PI3K-AKT pathway to promote the progression and chemoresistance of non-small cell lung cancer [J]. Clin Transl Med, 2022, 12 (7): e989. DOI: 10.1002/ctm2.989.
- 7 JAMAL-HANJANI M, WILSON G A, McGRANAHAN N, et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 376 (22): 2109-2121. DOI: 10.1056/NEJMoa1616288.
- 8 LI Q, WU C, SONG G, et al. Genome-wide analysis of long noncoding RNA expression profiles in human Xuanwei lung cancer [J]. Clin Lab, 2015, 61 (10): 1515-1523. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150323.
- 9 HUANG D, ZHANG K, ZHENG W, et al. Long noncoding RNA SGO1-AS1 inactivates TGF β signaling by facilitating TGF β 1/2 mRNA decay and inhibits gastric carcinoma metastasis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40 (1): 342. DOI: 10.1186/s13046-021-02140-0.
- 10 刘爽, 雷仪婷, 李润楷, 等. lncRNA SGO1-AS1 通过调节 SIRT1 去乙酰化酶活性抑制细胞凋亡 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36 (7): 841-849. DOI: 10.13865/j.cnki.cjmb.2020.04.1006.
- 11 LI J, RAN J, CHEN L C, et al. Bituminous coal combustion and Xuan Wei lung cancer: a review of the epidemiology, intervention, carcinogens, and carcinogenesis [J]. Arch Toxicol, 2019, 93 (3): 573-583. DOI: 10.1007/s00204-019-02392-y.
- 12 LI J, GUO W, RAN J, et al. Five-year lung cancer mortality risk analysis and topography in Xuan Wei: a spatiotemporal correlation analysis [J]. BMC Public Health, 2019, 19 (1): 173. DOI: 10.1186/s12889-019-6490-1.
- 13 COTE M L, Liu M, Bonassi S, et al. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium [J]. Eur J Cancer, 2012, 48 (13): 1957-1968. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.01.038.
- 14 CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338. 四
- 15 ZHANG Y L, XUE Q Y, PAN G Q, et al. Integrated analysis of genome-wide copy number alterations and gene expression profiling of lung cancer in Xuanwei, China [J]. PLoS One, 2017, 12 (1): e0169098. DOI: 10.1371/journal.pone.0169098.
- 16 CHIU H S, SOMVANSHI S, PATEL E, et al. Pan-cancer analysis of lncRNA regulation supports their targeting of cancer genes in each tumor context [J]. Cell Rep, 2018, 23 (1): 297-312. e12. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.064.
- 17 WINKLE M, EL-DALY S M, FABBRI M, et al. Noncoding RNA therapeutics—challenges and potential solutions [J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20 (8): 629-651. DOI: 10.1038/s41573-021-00219-z.
- 18 AMER H T, EISSA R A, EL TAYEBI H M. A cutting-edge immunomodulatory interlinkage between HOTAIR and MALAT1 in tumor-associated macrophages in breast cancer: a personalized immunotherapeutic approach [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 1032517. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1032517.
- 19 MIAO L Y, HUANG Z, ZHANG Z L, et al. Loss of long noncoding RNA FOXF1-AS1 regulates epithelial-mesenchymal transition, stemness and metastasis of non-small cell lung cancer cells [J]. Oncotarget, 2016, 7 (42): 68339-68349. DOI: 10.18632/oncotarget.11630.
- 20 DEBIT A, CHARTON F, PIERRE-ELIES P, et al. Differential expression patterns of long noncoding RNAs in a pleiomorphic diatom and relation to hyposalinity [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1): 2440. DOI: 10.1038/s41598-023-29489-w.
- 21 SHEKHAR A, PUNEET, AWASTHIEE N, et al. Association of altered metabolic profiles and long non-coding RNAs expression with disease severity in breast cancer patients: analysis by ¹H NMR spectroscopy and RT-q-PCR [J]. Metabolomics, 2023, 19 (2): 8. DOI: 10.1007/s11306-023-01972-5.
- 22 WANG P J, REN Z Q, SUN P Y. Overexpression of the long non-coding RNA MEG3 impairs *in vitro* glioma cell proliferation [J]. J Cell Biochem, 2012, 113 (6): 1868-1874. DOI: 10.1002/jcb.24055.
- 23 LU K H, LI W, LIU X H, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression [J]. BMC Cancer, 2013, 13: 461. DOI: 10.1186/1471-2407-13-461.
- 24 WU D W, WU T C, CHEN C Y, et al. PAK1 is a novel therapeutic target in tyrosine kinase inhibitor-resistant lung adenocarcinoma activated by the PI3K/AKT signaling regardless of EGFR mutation [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22 (21): 5370-5382. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2724.
- 25 郭占芳, 朴炳奎. 朴炳奎教授治疗肺癌合并胸腔积液经验 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (2): 246. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.032.
- 26 GUAN Y J, LI M, QIU Z D, et al. Comprehensive analysis of DOK family genes expression, immune characteristics, and drug sensitivity in human tumors [J]. J Adv Res, 2022, 36: 73-87. DOI: 10.1016/j.jare.2021.06.008.
- 27 魏世鸿, 祁月箫, 董玉梅, 等. 岩舒复方苦参注射液联合放疗治疗肺癌骨转移疼痛的疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (3): 357-360. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.026.

(收稿日期: 2023-02-27)

(本文编辑: 邵文)