

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.09.010

· 临床研究 ·

非编码RNA snord105b在胃癌组织和血清中的表达及其对胃癌细胞增殖能力的影响

张璁^{1a}, 白函瑜^{1a}, 王耀杰^{1a}, 田国^{1b}, 刘东新², 戴素丽^{1a}, 刘庆伟^{1c}, 赵连梅^{1a}, 单保恩^{1a} (1. 河北医科大学第四医院 a. 科研中心; b. 病案室; c. 普通外科, 河北 石家庄 050011; 2. 石家庄新华区妇幼保健站 检验科, 河北 石家庄 050011)

[摘要] **目的:** 检测非编码RNA snord105b在胃癌患者组织和血清及胃癌细胞中的表达水平及其与胃癌患者临床病理特征的相关性, 并分析其对多种胃癌细胞增殖能力的影响。 **方法:** 收集2016至2017年河北医科大学第四医院普外三科未经放化疗的胃癌患者手术切除癌组织及相应的癌旁组织样本120例、术前胃癌患者外周血50例、健康献血者外周静脉血30例, 以及5种胃癌细胞系SGC-7901、AGS、MGC-803、BGC-823、HGC-27和胃黏膜正常上皮细胞GES-1。采用qPCR方法检测胃癌患者组织、血清和胃癌细胞系中snord105b的表达水平, 分析其与患者临床病理特征的相关性。通过MTS检测敲低或者过表达snord105b对4种胃癌细胞体外增殖能力的影响。 **结果:** 胃癌组织、血清及细胞系中snord105b的表达水平显著高于癌旁组织、正常献血者血清及GES-1细胞(均 $P<0.05$), 并且胃癌组织中snord105b的表达水平与患者年龄、肿瘤大小、分化程度、TNM分期明显相关($P<0.05$); 在4种胃癌细胞中, 敲低snord105b, 胃癌细胞的增殖能力显著低于对照组, 而过表达snord105b, 胃癌细胞增殖能力则高于对照组, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。 **结论:** 非编码snord105b在胃癌组织、血清和细胞系中表达明显异常, 与患者的年龄、肿瘤大小、分化程度及TNM分期密切相关, 其可促进多种胃癌细胞的增殖能力, 可能成为胃癌早期诊断及预后判断的分子标志物。

[关键词] 胃癌; 非编码RNA; snord105b; 增殖; 分子标志物

[中图分类号] R739.12; R735.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)09-0993-06

Expression of non-coding RNA snord105b in gastric cancer tissues, sera and its effect on proliferation of gastric cancer cells

ZHANG Cong^{1a}, BAI Hanyu^{1a}, WANG Yaojie^{1a}, TIAN Guo^{1b}, LIU Dongxin², DAI Suli^{1a}, LIU Qingwei^{1c}, ZHAO Lianmei^{1a}, SHAN Baoen^{1a} (1a. Research Center; 1b. Record Room; 1c. General Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China; 2. Clinic Lab, the Health Care Center of Maternal and Child in Xinhua District, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To detect the expression of non-coding RNA snord105b in gastric cancer (GC) tissues, sera and cell lines, and its correlation with clinicopathological characteristics of patients with GC as well as its effect on the proliferation of GC cells. **Methods:** One hundred and twenty pairs of GC tissues and corresponding para-cancerous tissues from patients, who underwent surgery at Department of Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University between 2016 and 2017, were collected for this study. The pre-surgical sera samples from GC patients ($n=50$) and peripheral venous blood samples from healthy donors ($n=30$), as well as five gastric cancer cell lines (SGC-7901, AGS, MGC-803, BGC-823, HGC-27) and gastric mucosa normal epithelial GES-1 cells were also obtained. qPCR assay was adopted to detect the expression of snord105b in GC tissues, sera and cell lines. The correlation between snord105b and patients' clinicopathological features was investigated. MTS assay was adopted to detect the effect of snord105b silence or over-expression on *in vitro* proliferation of four GC cells. **Results:** qPCR assay demonstrated that the expression of snord105b in GC tissues, sera and cell lines were significantly higher than that of para-cancerous tissues, sera from healthy donors and GES-1 cells (all $P<0.05$). Expression level of snord105b was obviously associated with age, tumor size, differentiation and TNM stages of patients (all $P<$

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81673642, No.81502032, No.81772550); 河北省卫生厅科研基金资助项目(No.20170146)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No.81673642, No.81502032, No.81772550), and the Research Foundation of Health Department of Hebei Province(No.20170146)

[作者简介] 张璁(1985-), 女, 博士, 主要从事肿瘤免疫学及非编码RNA调控肿瘤方面的研究, E-mail: zhc90001@126.com

[通信作者] 单保恩(SHAN Baoen, corresponding author), 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫学及分子生物学方面的研究, E-mail: shanbaoen@163.com

0.05). MTS assay demonstrated that knockdown of snord105b could suppress the proliferation of GC cells ($P < 0.05$), while forced-expression of snord105b could promote the proliferation of GC cells ($P < 0.05$). **Conclusion:** non-coding RNA snord105b aberrantly expressed in GC tissues, sera, and cells, and its expression was obviously correlated with patients' age, tumor size, differentiation and TNM stages. Snord105b could significantly promote the proliferation of GC cells, which may be used as a potential clinical biomarker for early diagnosis and prognosis of GC.

[Key words] gastric cancer; non-coding RNA(ncRNA); snord105b; proliferation; biomarker

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(9): 993-998. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.09.010]

2018年全球癌症年报数据^[1]显示,胃癌是全球发病率第5位、病死率第3位的常见消化道恶性肿瘤。中国胃癌呈现高发、逐年增加并且年轻化的趋势,据中国癌症中心2018年报道的数据^[2]显示,中国胃癌的发病率和病死率高居全部肿瘤发病和死亡原因的第三位,成为严重危害人类健康的重大疾病之一。胃癌病因和病理机制较为复杂,环境污染、感染和遗传等因素是主要病因。大多数早期胃癌没有明显的临床症状,缺乏特异性生物标志物和有效的治疗手段。近年来,越来越多的研究者^[3-5]发现,非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)通过影响胃癌细胞增殖、分化和凋亡等特性,促进胃癌进展。在这些非编码RNA中,核仁小RNA(small nucleolar RNA, snoRNA)的研究相对较少,作用机制并不十分清楚,需要科研工作者的进一步研究。WILLIAMS等^[6]详细介绍了snoRNA的结构及其在肿瘤中的作用。SnoRNA是一类聚集于细胞核仁区,为60~300 nt的长链非编码RNA,其与某些蛋白质结合,形成核仁小核糖核蛋白(snoRNP),能在血清中稳定存在且避免被降解^[7]。人类snoRNA多数由内含子编码,根据其保守序列,snoRNA被分为C/D box snoRNAs和H/ACA box snoRNAs两类。C/D box snoRNAs可与rRNA中10~20 nt的保守核心序列结合,参与核糖体的形成加工过程,指导靶核糖残基2'-O-甲基化修饰,并且在选择性mRNA前体剪接过程中发挥重要作用,参与核酸调控^[8]。与正常细胞相比,肿瘤细胞需要合成更多的rRNA和蛋白质,由于snoRNA在rRNA的合成加工过程中起重要作用,snoRNA的异常表达与肿瘤的发生密切相关^[9]。Snord105b是C/D box snoRNA家族成员之一,其宿主基因PPAN在细胞生长和增殖中发挥重要作用。目前,snord105b如何影响胃癌细胞的生物学功能并不十分清楚,需要进一步研究。本研究通过探讨非编码snord105b在胃癌组织、血清和细胞系中的表达及其对胃癌细胞增殖能力的影响,为胃癌的发病机制研究和临床靶向治疗提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 胃癌组织及血清标本

收集2015年6月至2017年6月河北医科大学第

四医院外三科未经放化疗的胃癌患者手术切除的癌组织及相应癌旁组织样本120例、术前胃癌患者外周血50例、健康献血者外周静脉血30例。胃癌患者术前未经放化疗,无其他相关病史。同一患者取距离胃癌组织 ≥ 5 cm部位的胃黏膜组织作对照组。所有患者均签署患者知情同意书,所有样本均有详细的临床资料和病理诊断,研究方案已经通过医院伦理委员会批准。

1.2 细胞株与主要试剂

人胃癌细胞系AGS、SGC-7901、BGC-823、MGC-803和HGC-27均购自中国科学院细胞库,人胃黏膜正常永生生化细胞GES-1由北京市肿瘤防治研究所遗传室建立并惠赠。TRIzol试剂购自日本TaKaRa公司,MTS细胞增殖检测试剂盒、逆转录试剂盒、GoTaq[®] Green Master Mix/GoTaq[®] qPCR Master Mix均购自美国Promega公司,实验相关引物由上海捷瑞生物技术有限公司设计合成。

1.3 胃癌组织、血清及细胞系RNA的提取及qPCR检测snord105b的表达水平

利用TRIzol试剂裂解组织、血清和细胞,进行总RNA提取,之后将提取的总RNA反转录成cDNA,最后以cDNA为模板进行qPCR扩增。所用实验物品均经0.1% DEPC水浸泡处理,并高压灭菌。引物序列: Snord105b F: 5' - GGCCTCCACATGCGGCT-GAT-3', R: 5' - CCTTCCCACAGTGCGTCAGGGC-3', 逆转录引物RT: 5' - CCTTCCCACAGTGCGT-3'。以U6为内参基因, U6 F: 5' - GCTTCGGCAGCA-CATATACTAAAAT - 3', R: 5' - GGCTGAGAACT-GAATTCCA-3', 逆转录引物是RT: 5' - GGCTGAGAACT-GAATTCCA-3'。反应条件: 95 °C预变性10 min, 95 °C变性15 s、60 °C退火30 s、72 °C延伸30 s,共40个循环; 72 °C延伸5 min,每个样本设3个复孔。根据每孔荧光信号达到阈值时经历的循环数作为Ct值,采用相对定量法: $\Delta CT = CT_{\text{snord105b}} - CT_{U6}$, $\Delta\Delta CT = \Delta CT_{\text{癌组织}} - \Delta CT_{\text{癌旁正常组织}}$,以 $N = 2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示相对表达量,其数值表示癌组织相对于配对癌旁组织的相对倍数。实验重复3次。

1.4 构建敲低或过表达snord105b的胃癌细胞株

在胃癌细胞SGC-7901、AGS、BGC-823和MGC-

803 中分别转染 snord105bsi-1、snord105bsi-2、snord105b si-nc/snord105b 质粒、CD511B 空质粒。Snord105b-siRNA 由广州瑞博生物科技有限公司设计合成, 序列如下: snord105bsi-1, 5'-CTGCTGAGACGCTGTGATT-3'; snord105bsi-2, 5'-GGCTGATGACAGCACTTCT-3'。Snord105b 质粒由上海捷瑞生物工程技术有限公司设计合成。取对数生长期细胞铺入六孔板, 待细胞呈 70%~80% 汇合状态时, 按 Lipofectamine™2000 转染试剂说明书进行转染: 将细胞更换新鲜 RPMI 1640 培养基, 放入 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养 1 h。在 100 μl 无牛血清无双抗的 RPMI 1640 培养基中加入 3 μl siRNA 或者 3 μg 质粒, 轻轻混匀室温静置 5 min。在另一份 100 μl 无牛血清无双抗的 RPMI 1640 培养基中加入 3 μl Lipofectamine™2000 转染试剂, 轻轻混匀室温静置 5 min。将以上 2 种液体混合, 室温静置 20 min, 使复合物形成, 并加入 6 孔板中, 培养 4~6 h。6 h 后更换成含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基。24 h 后提取 RNA, 按上述步骤进行逆转录, qPCR 验证转染效率。

1.5 MTS 方法检测敲低或者过表达 snord105b 胃癌细胞的增殖能力

根据操作手册应用 MTS 方法检测以上敲低或者

过表达 snord105b 胃癌细胞的增殖能力。各实验组细胞按 2×10^3 个分别接种于 96 孔培养板中, 于贴壁后 0、24、48、72、96 h 后, 每孔细胞中加 500 μg/ml MTS 试剂 20 μl, 37 °C 孵育 2 h 后, 用全自动定量酶标仪测定在波长 492 nm 处光密度 (*D*) 值, 结果取 6 个复孔的平均值。实验重复 3 次。

1.6 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计学软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验和近似 *t* 检验; 多组间的均数比较采用单因素方差分析, 组内的两两比较采用 SNK-*q* 检验; 计数资料采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Snord105 在胃癌组织中呈高表达

qPCR 检测结果 (图 1A) 显示, 在 120 例胃癌组织中, 有 92 例样本 snord105b 基因表达水平升高, 28 例表达水平降低, 升高比例为 76.67% ($P < 0.05$); 图 1B 显示, 与相应癌旁组织相比, 胃癌组织中 snord105b 基因表达显著升高, 是相应癌旁组织的 (2.16 ± 1.69) 倍, 结果具有统计学意义 ($P < 0.01$)。上述结果表明, snord105b 可能参与胃癌的进展。

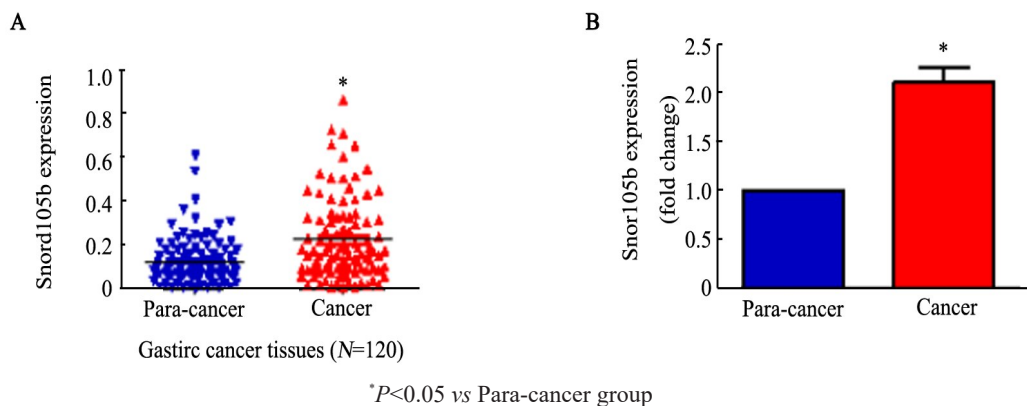


图1 Snord105b在胃癌组织及相应癌旁组织的表达水平

Fig.1 Expression of snord105b in GC tissues and para-cancerous tissues

2.2 Snord105b在胃癌组织中的表达及其与临床病理参数的相关性

胃癌组织中 snord105b 的表达水平与临床病理参数的相关性分析结果 (表 1) 显示: 胃癌组织中 snord105b 的表达水平与患者的性别、吸烟饮酒史和瘤栓等指标无关 ($P > 0.05$), 而与患者年龄、肿瘤大小、分化程度以及 TNM 分期呈正相关 ($P < 0.05$)。

2.3 胃癌患者血清和胃癌细胞系中 snord105b 呈高表达

qPCR 检测结果 (图 2A) 显示, 胃癌患者血清中

snord105b 的相对表达水平为 (3.62 ± 2.23) , 明显高于正常人血清样本 (2.02 ± 1.02) , 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。同样, qPCR 检测结果 (图 2B) 显示, 胃癌细胞系 SGC-7901、AGS、MGC-803、BGC-823 和 HGC-27 中 snord105b 的表达水平明显高于正常胃黏膜永生细胞 GES-1 [SGC-7901 (1.43 ± 0.08) 、AGS (1.43 ± 0.33) 、MGC-803 (1.48 ± 0.41) 、BGC-823 (1.47 ± 0.49) 、HGC-27 (1.77 ± 0.48) vs GES-1 (1.00 ± 0.01)], 均 $P < 0.05$ 。以上结果表明, 在胃癌患者血清以及胃癌细胞系中, snord105b 的表达水平明显升高, 其可能影

响胃癌细胞的生物学功能,并可能成为胃癌诊断的分子标志物。

表1 胃癌组织中 snord105b 的表达水平与患者临床病理参数的相关性(n)

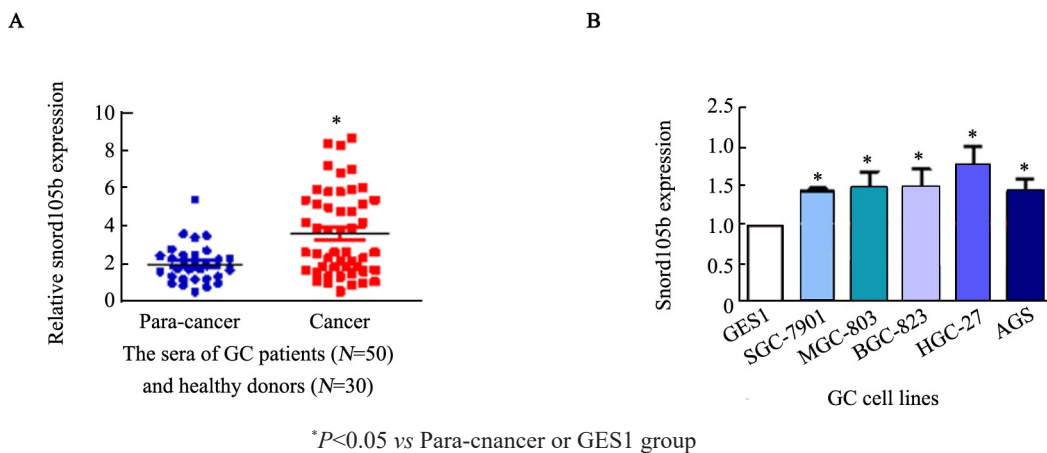
Tab.1 The correlation between the expression of snord105b and clinicopathological parameters of gastric cancer patients(n)

Parameter	N	Expression level of snord105b		P
		Low	High	
Age/year (t/a)				0.004
<60	47	17	30	
≥60	73	10	63	
Gender				0.915
Male	96	23	73	
Female	24	6	18	
Tumor size (d/cm)				0.041
≤5	70	21	49	
>5	50	7	43	
Differentiation				0.014
Well	53	18	35	
Poor	67	10	57	
Stage				0.011
I-II	26	10	16	
III	94	13	81	
Cancer thrombus				0.23
Yes	56	9	47	
No	64	16	48	

2.4 构建敲低/过表达 snord105b 基因的胃癌细胞系
在胃癌细胞 SGC-7901、AGS、BGC-823 和 MGC-803 中分别转染 snord105bsi-1、snord105bsi-2、snord105bsi-nc/snord105b 质粒、CD511B 空质粒。24h 后提取各转染组细胞 RNA 并验证转染效率。qPCR 实验验证结果(图 3)显示, snord105bsi-1、si-2 和 snord105b 质粒转染组 snord105b 的表达水平分别是 SGC-7901:(0.45±0.05)、(0.62±0.06)和(2.04±0.36), AGS:(0.63±0.05)、(0.54±0.14)和(3.92±0.79), MGC-803;(0.44±0.1)、(0.7±0.01)和(3.53±0.23), BGC-823:(0.58±0.06)、(0.78±0.02)和(1.88±0.32),与各自的 si-nc 组相比表达降低,与各自的 snord105b 空载体组相比表达明显升高,结果均具有统计学意义(P<0.05)。以上结果表明,成功构建敲低/过表达 snord105b 的 4 种胃癌细胞系。

2.5 Snord105b 促进胃癌细胞的增殖能力

MTS 实验结果显示(图 4),在 72 和 96 h 时, snord105bsi-1 组和 snord105bsi-2 组胃癌细胞的 D 值显著低于 snord105bsi-nc 组;而 snord105b 质粒转染组胃癌细胞的 D 值明显高于空质粒转染组(均 P<0.05),说明敲低 snord105b,胃癌细胞的增殖能力降低,而过表达 snord105b,胃癌细胞的增殖能力增加。上述结果表明,snord105b 影响胃癌细胞的增殖能力。



A: Relative snord105b expression level in the sera of GC patients;
B: Relative snord105b expression level in GC cell lines

图2 Snord105b 基因在胃癌患者血清及胃癌细胞系中的表达

Fig.2 Expression of snord105b gene in sera of patients with GC and GC cell lines

3 讨论

非编码 RNA snord105b 是一种主要富集于细胞核,并在核糖体 RNA 和其他小 RNA 加工修饰中起重要作用的非编码 RNA,可作为癌基因或者抑癌基因参与肿瘤的发生发展^[10]。CHANG 等^[11]首次证明

snoRNAs 参与肿瘤的发生,发现 H/ACA 家族的 h5sn2-snoRNA 在正常大脑组织过表达,但是在发生脑膜瘤时表达降低,说明 snoRNA-h5sn2 作为抑癌基因,表达缺失参与脑膜瘤的进展。2012 年,MEI 等^[12]发现,SNORA42 可作为癌基因在非小细胞肺癌中表达升高,通过促进癌细胞的生长、侵袭和克隆形成参

与非小细胞肺癌的进展,且其表达水平与患者生存率密切相关。此外,多项研究^[13-16]发现, snoRNA 可通过影响肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭等生物学行为、周

期凋亡、EMT 过程及血管生成等方式,参与乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、结肠癌和白血病等恶性肿瘤的发生发展。

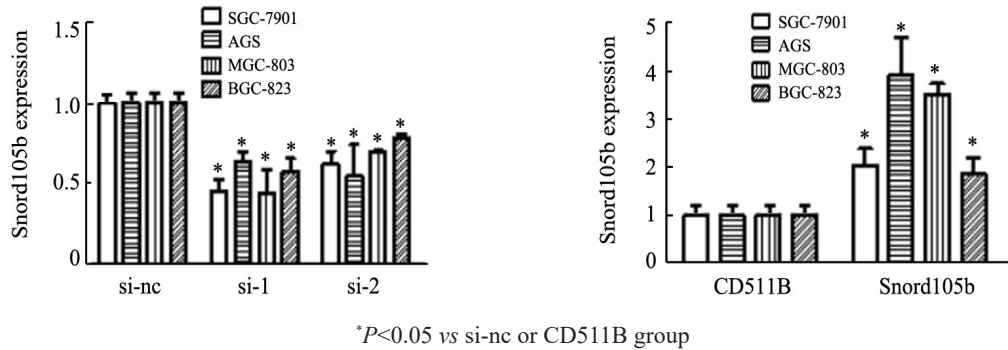


图3 成功构建敲低/过表达snord105b的胃癌细胞系

Fig. 3 GC cells with snord105b knockdown or over-expression were constructed successfully

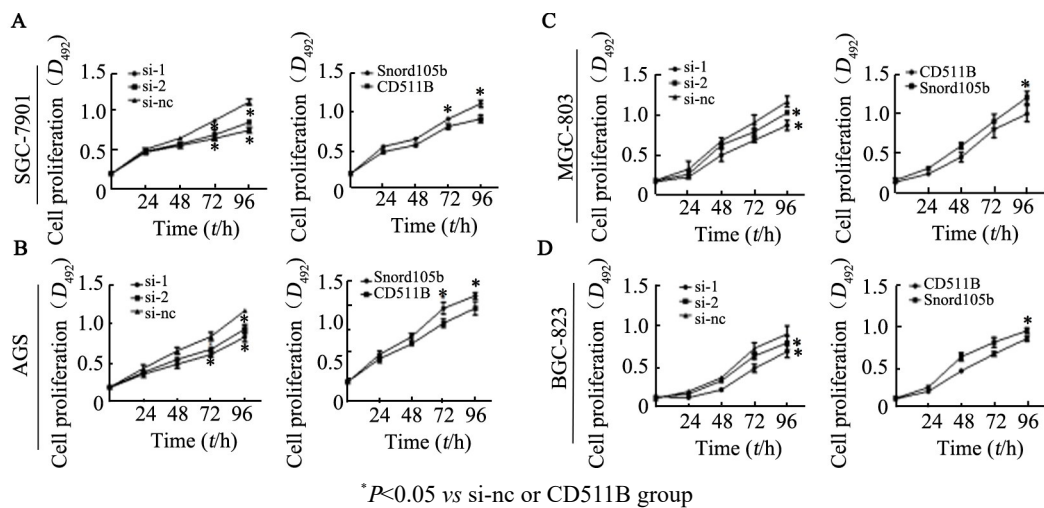


图4 Snord105b对多种胃癌细胞增殖能力的影响

Fig.4 Effect of snord105b on proliferation of GC cell lines

本研究首先利用qPCR技术检测了120例胃癌组织及其的癌旁组织中snord105b的表达情况,结果发现,与癌旁组织相比,snord105b在胃癌组织中显著升高,且与患者年龄、胃癌大小、分化程度和肿瘤分期密切相关。进一步研究发现,初诊胃癌患者血清中snord105b表达水平也增高,这提示snoRNA可作为胃癌早期诊断的潜在标志物,而且,snord105b在胃癌细胞系中表达普遍升高。基于以上结果,本研究推测snord105b可能在胃癌的发生发展中起到重要的作用。MTS实验检测结果显示,snord105b表达改变对胃癌细胞生物学功能的影响,提高胃癌细胞的增殖能力。上述结果表明,snord105b作为一种癌基因,可以促进胃癌细胞的增殖能力,在胃癌进展中发挥重要作用。

[参考文献]

- [1] NIE Y Z, WU K C, YU J, et al. A global burden of gastric cancer: the major impact of China[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 11(7): 651-661. DOI:10.1080/17474124.2017.1312342.
- [2] 白日兰,杜娜雯,崔久嵬,等. 免疫治疗联合化疗在胃癌治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(6): 700-704. 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.06.014.
- [3] WANG J, SONG Y X, WANG Z N. Non-coding RNAs in gastric cancer [J]. Gene, 2015, 560(1): 1-8.DOI:10.1016/j.gene.2015.02.004.
- [4] LI P F. Non-coding RNAs and gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18): 5411. DOI:10.3748/wjg.v20.i18.5411.
- [5] DUAN F J, JIANG J C, SONG C H, et al. Functional long non-coding RNAs associated with gastric cancer susceptibility and evaluation of the epidemiological efficacy in a central Chinese population [J]. Gene, 2018, 646: 227-233. DOI:10.1016/j.gene.2017.12.063.

- [6] WILLIAMS G T, FARZANEH F. Are snoRNAs and snoRNA host genes new players in cancer?[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(2): 84-88. DOI:10.1038/nrc3195.
- [7] KISS T. Small nucleolar RNAs: an abundant group of noncoding RNAs with diverse cellular functions[J]. *Cell*, 2002, 109(2): 145-148. DOI:10.1016/s0092-8674(02)00718-3.
- [8] DONG Z W, SHAO P, DIAO L T, et al. RTL-P: a sensitive approach for detecting sites of 2'-O-methylation in RNA molecules[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(20): e157[2019-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488209/>. DOI: 10.1093/nar/gks698.
- [9] DE ARAUJO OLIVEIRA J V, COSTA F, BACKOFEN R, et al. SnoReport 2.0: new features and a refined support vector machine to improve snoRNA identification[J/OL]. *BMC Bioinform*, 2016, 17(Suppl 18): 464[2019-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5249026/>. DOI:10.1186/s12859-016-1345-6.
- [10] ROMANO G, VENEZIANO D, ACUNZO M, et al. Small non-coding RNA and cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(5): 485-491. DOI: 10.1093/carcin/bgx026.
- [11] CHANG L S, LIN S Y, LIEU A S, et al. Differential expression of human 5S snoRNA genes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 299(2): 196-200. DOI:10.1016/s0006-291x(02)02623-2.
- [12] MEI Y P, LIAO J P, SHEN J, et al. Small nucleolar RNA 42 Acts as an oncogene in lung tumorigenesis[J/OL]. *Oncogene*, 2012, 31(22): 2794-2804[2019-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966663/>. DOI:10.1038/ncr.2011.449.
- [13] DONG X Y, GUO P, BOYD J, et al. Implication of snoRNA U50 in human breast cancer[J/OL]. *Yi Chuan Xue Bao*, 2009, 36(8): 447-454[2019-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2854654/>. DOI:10.1016/S1673-8527(08)60134-4.
- [14] DONG X Y, RODRIGUEZ C, GUO P, et al. SnoRNA U50 is a candidate tumor-suppressor gene at 6q14.3 with a mutation associated with clinically significant prostate cancer[J/OL]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(7): 1031-1042[2019-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2923223/>. DOI:10.1093/hmg/ddm375.
- [15] YOSHIDA K, TODEN S, WENG W H, et al. SNORA21 - an oncogenic small nucleolar RNA, with a prognostic biomarker potential in human colorectal cancer[J/OL]. *E Bio Med*, 2017, 22: 68-77[2019-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5552212/>. DOI:10.1016/j.ebiom.2017.07.009.
- [16] ZHOU F B, LIU Y, ROHDE C, et al. AML1-ETO requires enhanced C/D box snoRNA/RNP formation to induce self-renewal and leukaemia[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(7): 844-855. DOI: 10.1038/ncb3563.

[收稿日期] 2019-06-11

[修回日期] 2019-07-18

[本文编辑] 王映红