

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.010

## 长链非编码RNA HOTTIP 在子宫内膜癌患者组织中的表达及其临床意义

高玉霞<sup>1</sup>,董学彩<sup>1</sup>,王文翔<sup>1</sup>,司晓辉<sup>2</sup>,李红雨<sup>3</sup>(1.河南省新乡市中心医院 妇科妇瘤一科,河南 新乡 453000; 2.焦作煤业集团有限公司 中央医院,河南 焦作 454000; 3.郑州大学第三附属医院 妇科肿瘤科,河南 郑州 450052)

**[摘要]** **目的:**探讨长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA) HOTTIP在子宫内膜癌患者组织中的表达及其临床意义。**方法:**选取2012年4月至2014年4月在河南省新乡市中心医院接受手术治疗的109例子宫内膜癌患者的癌组织及其相应癌旁组织(距离癌缘5 cm以上)标本,用qPCR法检测子宫内膜癌和癌旁组织中HOTTIP的表达,所有患者于术后第1天开始随访,随访截止日期2019年4月30日,随访终点事件为死亡,记录患者生存时间。**结果:**HOTTIP在子宫内膜癌组织中相对表达量为(2.55±0.21),高于癌旁组织中的(1.03±0.16)( $t=60.631, P<0.01$ );HOTTIP在不同FIGO分期、组织学分级、肌层浸润深度、是否发生淋巴管间隙浸润及淋巴结转移间表达量存在差异(均 $P<0.05$ )。Kaplan-Meier生存分析结果显示,低表达组患者5年生存率和生存时间均高于高表达组[78.57% vs 37.04%, (70.67±4.94) vs (42.14±3.65)个月]( $\chi^2=12.839, P<0.01$ )。Cox比例风险回归模型分析结果显示,FIGO分期[HR=2.248(95%CI: 1.034~4.887)]、肌层浸润深度[HR=3.055(95%CI: 1.668~5.592)]、淋巴结转移[HR=3.811(95%CI: 1.786~8.131)]和HOTTIP表达[HR=2.649(95%CI: 1.026~6.842)]均是子宫内膜癌患者预后的独立影响因素。**结论:**lncRNA HOTTIP在子宫内膜癌组织中高表达,与患者恶性进展有关,是患者预后的独立影响因素。

**[关键词]** 子宫内膜癌;长链非编码RNA,HOXA远端转录本;病理指标;Cox比例风险回归模型;预后影响因素

**[中图分类号]** R737.33; R730.7; R70.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)12-1378-05

## Expression and clinical significance of long non-coding RNA HOTTIP in tissues of patients with endometrial carcinoma

GAO Yuxia<sup>1</sup>, DONG Xuecai<sup>1</sup>, WANG Wenxiang<sup>1</sup>, SI Xiaohui<sup>2</sup>, LI Hongyu<sup>3</sup> (1. First Department of Gynecologic Oncology, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, Henan, China; 2. Central Hospital of Jiaozuo Coal Industry Group Co., Ltd, Jiaozuo 454000, Henan, China; 3. Department of Gynecologic Oncology, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression and clinical significance of long non-coding RNA (lncRNA) HOTTIP in tissues of patients with endometrial carcinoma. **Methods:** A total of 109 cases of patients with endometrial carcinoma who underwent surgery in Xinxiang Central Hospital from April 2012 to April 2014 were selected. The endometrial carcinoma tissue and its corresponding adjacent tissue (more than 5 cm from the cancer margin) were obtained. The expressions of HOTTIP in endometrial carcinoma and adjacent tissues were detected by qRT-PCR. All patients were followed up from the first postoperative day. The follow-up deadline was April 30, 2019. The end-point event was death and the patient's survival time was recorded. **Results:** The relative expression level of HOTTIP in endometrial carcinoma tissues was (2.55±0.21), which was higher than that in the adjacent tissue (1.03±0.16) ( $t=60.631, P<0.01$ ). The differences of the relative expression levels of HOTTIP in endometrial carcinoma tissues between different FIGO stage, histological grade, depth of myometrial invasion, lymphatic vascular infiltration status and lymph node metastasis were statistically significant (all  $P<0.05$ ). Kaplan-Meier survival analysis showed that the 5-year survival rate and the survival time in the low expression group were higher than those in the high expression group [78.57% vs 37.04%, (70.67±4.94) months vs (42.14±3.65) months], the difference was statistically significant ( $\chi^2=12.839, P<0.01$ ). Cox proportional hazards regression model analysis showed that the FIGO stage [HR=2.248 (95%CI: 1.034-4.887)], myometrial invasion depth [HR=3.055 (95%CI: 1.668-5.592)], lymph node metastasis [HR=3.811 (95%CI: 1.786-8.131)] and the expression of HOTTIP [HR=2.649 (95%CI: 1.026-6.842)] were all independent influence factors for the prognosis of patients with endometrial carcinoma. **Conclusion:** lncRNA HOTTIP is highly expressed in endometrial carcinoma tissues and associated with malignant progression of patients. It is an independent influencing factor for patients' prognosis.

**[基金项目]** 吴阶平自然科学基金资助项目(No.320.6750.14109)。Project supported by Wu Jieping Natural Science Foundation (No. 320.6750.14109)

**[作者简介]** 高玉霞(1982-),女,硕士,副主任医师,主要从事妇科肿瘤的基础和临床研究,E-mail:gaoyuxia1982@163.com

**[通信作者]** 董学彩(DONG Xuecai, corresponding author),硕士,主任医师,主要从事妇科肿瘤的基础和临床研究,E-mail: dongxuecai@163.com

[Key words] endometrial carcinoma; long non-coding RNA, HOXA transcript at the distal tip (lncRNA HOTTIP); pathological index; prognosis; Cox proportional hazard regression model; prognostic factors

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(12): 1378-1382. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.12.010]

子宫内膜癌作为女性生殖道高发恶性肿瘤,发病率不断上升,且发病年龄呈年轻化<sup>[1]</sup>,是导致女性死亡的主要恶性肿瘤类型之一,对女性健康构成严重威胁。该肿瘤早期经手术及综合治疗,患者一般预后良好,5年生存率较高<sup>[2]</sup>。然而,对于进展期及发生复发转移的患者,预后依然较差,是导致患者死亡的主要因素。因此,积极探讨影响子宫内膜癌进展及复发转移的分子机制已成为临床研究热点。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)作为广泛存在于生物体内的长度在200个核苷酸以上且编码蛋白功能缺失的一类非编码RNA,其在表观遗传学修饰、基因转录后调节及细胞增殖、分化、凋亡过程中发挥重要作用<sup>[3-4]</sup>,且参与了恶性肿瘤发生及进展的调控过程<sup>[5-6]</sup>。HOXA远端转录本(HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)作为新近发现的一种lncRNA,参与了HOXA基因簇激活,且在肿瘤形成及发展中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。本研究分析了子宫内膜癌组织中HOTTIP表达,探讨其不同临床病理指标间表达差异性,以及与患者预后的相关性,以期为子宫内膜癌机制研究提供临床资料。

## 1 资料与方法

### 1.1 主要试剂和设备

总RNA提取试剂盒(TRIzol法)购自上海百研生物科技有限公司,逆转录及PCR扩增试剂盒购自美国Promiga公司,引物序列由上海剑钝生物科技有限公司设计合成。GENESYS 10s紫外分光光度计购自美国Thermo公司,LightCycler 480实时荧光定量PCR(qPCR)仪购自德国Roche公司。

### 1.2 临床资料

选取2012年4月至2014年4月在河南省新乡市中心医院接受手术治疗的子宫内膜癌患者。纳入标准:(1)术前未接受放化疗及内分泌治疗;(2)术后组织病理检查明确为子宫内膜样腺癌;(3)临床资料完整,且均完成随访。排除标准:(1)非原发性子宫内膜癌及合并其他恶性肿瘤患者;(2)心肝肾等重要器官严重病变者、免疫系统疾病者。共纳入109例,年龄30~74岁,平均年龄(54.58±9.52)岁。根据2009年国际妇产科联盟(FIGO)分期标准:I~II期59例,III~IV期50例;组织学分级:G1 52例,G2 38例,G3 19例;发生淋巴结转移37例。术中留取子宫内膜癌组织,以及距离癌组织边缘5 cm以上的癌旁组织,置于液氮中,-80℃冰箱冻存。本研究通过医院伦理

委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

### 1.3 qPCR法检测子宫内膜癌和癌旁组织中HOTTIP的表达

取冻存的子宫内膜癌和癌旁组织,切片、剪碎,加入总RNA提取试剂收集总RNA,使用紫外分光光度计检测总RNA质量是否合格,合格标准为 $D_{260}/D_{280}$ 在1.80~2.10之间。按逆转录试剂盒说明对总RNA逆转录获得cDNA,保存于-20℃冰箱。按照PCR试剂盒说明,用qPCR仪以cDNA为模板对引物扩增。引物序列:HOTTIP上游为5'-CCTAAAGCCACGCTTCTTTG-3'、下游为5'-TGCAGGCTGGAGATCCTACT-3';GAPDH上游为5'-CCGTTGTGGATCTGACATGC-3'、下游为5'-CTCTTGCTCTCAGTATCCTTGC-3'。反应条件:95℃ 3 min、95℃ 30 s、60℃ 30 s、72℃ 30 s,循环38次。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算组织中HOTTIP表达量。

### 1.4 随访

所有患者于术后第1天开始随访,随访形式包括电话、门诊复诊、住院病例复核等形式,随访终点事件为死亡,随访截止日期2019年4月30日,记录患者生存时间。

### 1.5 统计学处理

使用SPSS 21.0软件分析,正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 $t$ 检验进行组间比较,采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验进行生存分析,采用Cox比例风险回归模型对患者预后的影响因素进行分析,以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 子宫内膜癌和癌旁组织中HOTTIP表达量

HOTTIP在子宫内膜癌组织中相对表达量为(2.55±0.21),高于癌旁组织中的(1.03±0.16),差异有统计学意义( $t=60.631, P<0.01$ )。

### 2.2 不同临床病理指标的子宫内膜癌组织中HOTTIP表达差异性

HOTTIP在不同年龄、是否绝经、不同肿瘤形态、不同雌激素及孕激素受体表达间表达量的差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ),HOTTIP在不同FIGO分期、组织学分级、肌层浸润深度、是否淋巴血管间隙浸润及淋巴结转移间表达量的差异有统计学意义(均 $P<0.05$ ),见表1。

### 2.3 HOTTIP表达对子宫内膜癌患者预后的影响

截止2019年4月30日,患者随访3~84个月,中位随访时间为38.5个月。以HOTTIP在子宫内膜癌组织中相对表达量的 $P_{25}$ 值为界值,将患者分为低表

达组( $n=28$ )和高表达组( $n=81$ )。生存分析结果显示,低表达组患者5年生存率为78.57%、平均生存时间为(70.67±4.94)个月,均高于高表达组[分别为

37.04%和(42.14±3.65)个月],Log-rank 检验差异有统计学意义( $\chi^2=12.839, P<0.01$ ),见图1。

表1 不同临床病理指标的子宫内膜癌组织中HOTTIP表达的差异性

Tab.1 Differential expression of HOTTIP in endometrial cancer tissues with different clinicopathological indicators

Index	n	Expression of HOTTIP	t	P
Age (t/a)			0.989	0.325
≥55	64	2.57±0.20		
<55	45	2.53±0.23		
Whether menopause			1.585	0.116
Yes	47	2.59±0.20		
No	62	2.52±0.21		
Tumor morphology			0.505	0.614
Diffuse type	64	2.56±0.20		
Focal type	45	2.54±0.23		
FIGO staging			3.348	0.001
I - II	59	2.49±0.20		
III-IV	50	2.62±0.20		
Histological grade			2.749	0.007
G1	52	2.49±0.19		
G2~G3	57	2.60±0.22		
Estrogen receptor			1.109	0.270
Positive	74	2.53±0.20		
Negative	35	2.58±0.23		
Progesterone receptor			0.759	0.449
Positive	69	2.56±0.20		
Negative	40	2.53±0.22		
Muscular infiltration depth			3.582	0.001
≥1/2 myometrium	46	2.63±0.21		
<1/2 myometrium	63	2.49±0.19		
Lymphovascular space infiltration			2.593	0.011
Yes	41	2.61±0.23		
No	68	2.51±0.19		
Lymph node metastasis			3.673	<0.001
Yes	37	2.65±0.22		
No	72	2.50±0.18		

根据FIGO分期, I ~ II期59例患者中,低表达组22例,高表达组37例,生存分析结果显示,低表达组患者5年生存率86.36%、平均生存时间为(74.64±5.06)个月,均高于高表达组[分别为45.95%和(50.65±5.17)个月],Log-rank 检验差异有统计学意义( $\chi^2=8.248, P=0.004$ ); III ~ IV期50例患者中,低表达组6例、高表达组44例,生存分析结果显示,低表达组患者5年生存率50.00%、平均生存时间(51.62±10.228)个月,高表达组分别为29.55%和(34.25±4.70)个月,Log-rank 检验差异无统计学意义( $\chi^2=1.604, P=0.205$ ),见图2。

#### 2.4 子宫内膜癌患者预后的影响因素分析

多元Cox比例风险回归模型分析结果显示,FIGO分期[HR=2.248(95%CI: 1.034~4.887),

$P=0.041$ ]、肌层浸润深度[HR=3.055(95%CI: 1.668~5.592),  $P=0.001$ ]、淋巴结转移[HR=3.811(95%CI: 1.786~8.131),  $P=0.001$ ]和HOTTIP表达[HR=2.649(95%CI: 1.026~6.842),  $P=0.044$ ]是子宫内膜癌患者预后的独立影响因素,见表2。

### 3 讨论

近年来,虽然关于子宫内膜的研究报道较多,但影响其发生进展的具体机制仍未完全清楚,发病率高、病死率高、预后差依然是其主要特征<sup>[8,9]</sup>,因此,从分子生物学角度研究与子宫内膜癌发生进展相关的敏感靶指标,对该肿瘤临床诊疗具有重要意义。lncRNA作为一类与mRNA转录过程类似的非编码RNA,不具有蛋白编码功能,但与诸多生理和病理过

程关系密切<sup>[10]</sup>, 特别是在恶性肿瘤发生进展中的作用越来越受到重视<sup>[11-12]</sup>。有研究<sup>[13]</sup>指出, 子宫内膜癌组织和细胞中某些 lncRNA 表达失衡, 是推动子宫内膜癌发生进展的重要机制。有望为子宫内膜癌的早期诊断及靶向治疗提供新策略、新思路<sup>[14]</sup>。HOTTIP 作为目前研究较多的一种 lncRNA, 已发现其在胰腺癌<sup>[15]</sup>、肝癌<sup>[16]</sup>、肺癌<sup>[17]</sup>等多种恶性肿瘤组织中表达异常, 可通过调控肿瘤细胞增殖、生长、凋亡、侵袭等影响肿瘤进展<sup>[18]</sup>。本研究结果显示, HOTTIP 在子宫内膜癌组织中相对表达量高于癌旁组织, 说明子宫内膜癌组织中出现 HOTTIP 表达异常, HOTTIP 可能与子宫内膜癌发生有关。进一步对具有不同临床指标特征的子宫内膜癌患者组织中 HOTTIP 表达情况分析发现, FIGO 分期 III~IV 期、组织学分级 G2~G3、肌层浸润深度  $\geq 1/2$ 、发生淋巴血管间隙浸润及淋巴结转移的子宫内膜癌患者组织中 HOTTIP 相对表达量明显升高, 进一步说明 HOTTIP 参与了子宫内膜癌进

展过程, 可能是调控该肿瘤进展的重要靶基因。

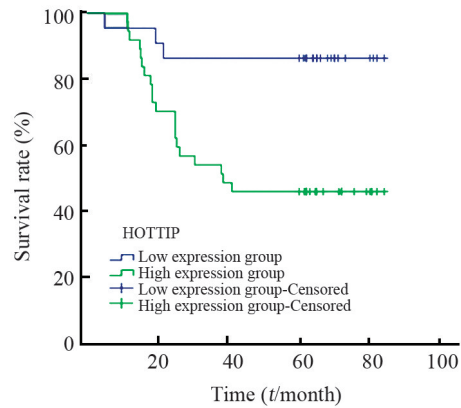
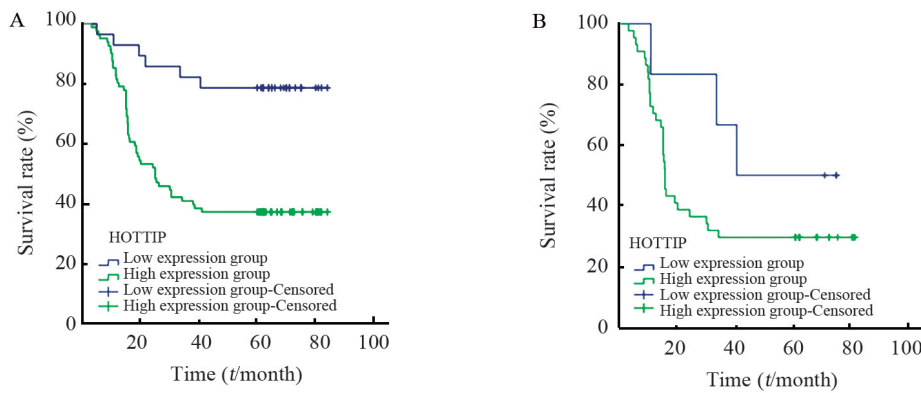


图1 Kaplan-Meier 法分析 HOTTIP 表达对子宫内膜癌患者生存时间的影响

Fig.1 The effect of HOTTIP expression on the survival time of patients with endometrial cancer analyzed by Kaplan-Meier analysis



A: FIGO stage I~II; B: FIGO stage III~IV

图3 不同 FIGO 分期中 HOTTIP 表达对子宫内膜癌患者生存时间的影响

Fig.3 Effect of HOTTIP expression on the survival time of patients with endometrial cancer in different FIGO stages

表2 子宫内膜癌患者预后影响因素的多元 Cox 比例风险回归模型分析

Tab.2 The prognostic factors for patients with endometrial carcinoma analyzed by multivariate Cox proportional hazard regression model

Index	B	SE	Wald	P	HR	HR(95.0%CI)	
						Upper	Lower
Age ( $\geq 55$ vs $< 55$ )	-0.576	0.321	3.234	0.072	0.562	0.300	1.053
Whether menopause (Yes vs No)	0.418	0.369	1.287	0.257	1.519	0.738	3.130
Tumor morphology (Diffuse type vs Focal type)	0.652	0.368	3.137	0.077	1.920	0.933	3.953
FIGO staging (III-IV vs I-II)	0.810	0.396	4.178	0.041	2.248	1.034	4.887
Histological grade (G2-G3 vs G1)	-0.240	0.393	0.374	0.541	0.787	0.364	1.698
Estrogen receptor (Positive vs Negative)	0.182	0.322	0.319	0.572	1.199	0.638	2.253
Progesterone receptor (Positive vs Negative)	0.167	0.308	0.292	0.589	1.181	0.646	2.161
Muscular infiltration depth ( $\geq 1/2$ myometrium vs $< 1/2$ myometrium)	1.117	0.309	13.096	$< 0.001$	3.055	1.668	5.592
Lymphovascular space infiltration (Yes vs No)	0.244	0.381	0.409	0.523	1.276	0.605	2.693
Lymphnode metastasis (Yes vs No)	1.338	0.387	11.969	0.001	3.811	1.786	8.131
Expression of HOTTIP (High expression vs Low expression)	0.974	0.484	4.051	0.044	2.649	1.026	6.842

有研究<sup>[19]</sup>指出,HOTTIP与罹患大肠癌风险及预后有关。亦有研究<sup>[20]</sup>指出,HOTTIP是卵巢癌预后的重要指标,并增强细胞增殖及侵袭能力。本研究结果显示,低表达组患者累积生存率和生存时间均高于高表达组,说明HOTTIP高表达与子宫内膜癌高病死率有关。本研究Cox比例风险回归模型分析结果显示,HOTTIP表达( $HR=2.649$ )是子宫内膜癌患者预后的独立影响因素,进一步说明HOTTIP表达与子宫内膜癌患者预后有关,是患者预后的独立影响因素,提示HOTTIP有望成为预测子宫内膜癌患者预后的潜在标志物。

综上所述,HOTTIP在子宫内膜癌组织中高表达,且与患者恶性进展指标有关,是患者预后的独立影响因素,有望成为患者临床诊疗及预后评估的潜在生物标志物。但鉴于本研究作为单中心研究,且样本量有限,尚需进一步开展多中心、大样本量的研究予以验证。

#### [参考文献]

- [1] LI J, ZHU Q, YANG B Y, et al. Risk factors for ovarian involvement in young and premenopausal endometrioid endometrial cancer patients [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 222(3):151-154. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.01.030.
- [2] MATSUO K, MOEINI A, CAHOON S S, et al. Weight change pattern and survival outcome of women with endometrial cancer[J/OL]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(9): 2988-2997[2020-10-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7523388/>. DOI: 10.1245/s10434-016-5237-9.
- [3] 朱凯, 陈星华, 丁国华, 等. 长链非编码RNA在肾脏疾病中的研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(3):225-230. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.03.013.
- [4] GUO J, LIU Z, GONG R. Long noncoding RNA: an emerging player in diabetes and diabetic kidney disease[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(12):1321-1339. DOI: 10.1042/CS20190372.
- [5] REN K, NI Y, LI X, et al. Expression profiling of long noncoding RNAs associated with vasculogenic mimicry in osteosarcoma[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8):12473-12488. DOI: 10.1002/jcb.28514.
- [6] JIANG L, LI Z, WANG R. Long non-coding RNAs in lung cancer: Regulation patterns, biologic function and diagnosis implications (Review)[J/OL]. *Int J Oncol*, 2019, 55(3):585-596[2020-10-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6685594/>. DOI: 10.3892/ijo.2019.4850.
- [7] 张亚陆. lncRNA HOTTIP调控消化系统恶性肿瘤的作用机制及其研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(24): 1272-1276. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.24.595.
- [8] NIE D, YANG E, LI Z. Pretreatment thrombocytosis predict poor prognosis in patients with endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 73-79[2020-10-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6332560/>. DOI: 10.1186/s12885-018-5264-y.
- [9] SUN X F, DAI S Y. The significance of galectin-1 and galectin-9 expression in endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2020, 85(1): 34-40. DOI: 10.1159/000502787.
- [10] KOPP F, MENDELL J T. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J/OL]. *Cell*, 2018, 172(3): 393-407[2020-10-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5978744/>. DOI: 10.1016/j.cell.2018.01.011.
- [11] JIANG M C, NI J J, CUI W Y, et al. Emerging roles of lncRNA in cancer and therapeutic opportunities[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(7): 1354-1366[2020-10-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682721/>. DOI: 10.1016/j.cell.2018.01.011.
- [12] LV D, XU K, JIN X, et al. LncSpA: lncRNA spatial atlas of expression across normal and cancer tissues[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(10):2067-2071. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2687.
- [13] 丛蓉, 杨慧, 马晓欣. Lnc-miRNA轴在子宫内膜癌中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(16): 2649-2652. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.16.042.
- [14] 夏迪, 代荫梅. 长链非编码RNA在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(20): 4007-4011, 4017. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2017.20.011.
- [15] YE Y B, LI Y S, WEI Y P, et al. Anticancer effect of HOTTIP regulates human pancreatic cancer via the metabotropic glutamate receptor 1 pathway[J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 1937-1942[2020-10-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6036435/>. DOI: 10.3892/ol.2018.8870.
- [16] WU L, YANG Z, ZHANG J, et al. Long noncoding RNA HOTTIP expression predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation[J/OL]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7(6): 429-439[2020-10-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6295384/>. DOI:10.21037/hbsn.2018.10.07.
- [17] 杨莉, 孙耕耘, 秦一雨, 等. LncRNA-HOTTIP促进肺癌发生发展的作用及机制研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(1): 21-27. DOI:10.19405/j.cnki. Issn1000-1492.2019.01.005.
- [18] 赵迪, 黄馨禾, 车建华, 等. 干扰HOTTIP对卵巢癌细胞SKOV3细胞侵袭、迁移能力及凋亡的影响[J]. *国际遗传学杂志*, 2018, 41(2): 73-78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.167-34386.2018.02.002.
- [19] LV Z, XU Q, SUN L, et al. Four novel polymorphisms in long non-coding RNA HOTTIP are associated with the risk and prognosis of colorectal cancer[J/OL]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): 1-13[2020-10-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6504661/>. DOI:10.1042/BSR20180573.
- [20] ZOU T, WANG P L, GAO Y, et al. Long noncoding RNA HOTTIP is a significant indicator of ovarian cancer prognosis and enhances cell proliferation and invasion[J]. *Cancer Biomark*, 2019, 25(2):133-139. DOI: 10.3233/CBM-181727.

[收稿日期] 2020-10-17

[修回日期] 2020-11-18

[本文编辑] 韩丹