

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.008

LINC00997 在胃贲门腺癌中表达的临床意义及其对 SGC7901 细胞迁移、侵袭和 EMT 的影响

梁佳, 沈素朋, 郭炜, 郭艳丽, 董稚明(河北医科大学第四医院 肿瘤研究所, 河北 石家庄 050011)

[摘要] **目的:** 检测 LINC00997 在胃贲门腺癌(GCA)组织及胃癌细胞中的表达, 分析其表达与患者临床病理特征和预后的关系, 探讨敲减 LINC00997 对胃癌 SGC7901 细胞迁移、侵袭及上皮间质转化(EMT)的影响。**方法:** 基于 TCGA 和 GTEx 数据库分析 LINC00997 在胃癌组织中的表达及其与患者预后的关系。应用 qPCR 法检测 68 例 GCA 组织和相应癌旁组织以及胃癌细胞中 LINC00997 的表达水平, 分析其表达与患者临床病理特征及预后的关系。通过划痕愈合、Transwell 侵袭实验分别检测敲减 LINC00997 对 SGC7901 细胞迁移和侵袭的影响, qPCR 法和 WB 法检测敲减 LINC00997 对 EMT 相关标志物 E-cadherin、N-cadherin 及 vimentin 表达的影响。**结果:** LINC00997 在胃癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织($P<0.05$), 且 LINC00997 高表达组患者的 OS 及 DFS 显著低于 LINC00997 低表达组患者($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。在 68 例在 GCA 组织中, LINC00997 的表达水平显著高于癌旁组织($P<0.01$), 其表达与患者淋巴结转移、TNM 分期及 OS 相关联($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。敲减 LINC00997 的 SGC7901 细胞的迁移和侵袭能力均显著降低(均 $P<0.01$), 细胞中 E-cadherin 的表达显著升高, N-cadherin、vimentin 的表达均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论:** LINC00997 在 GCA 组织和胃癌细胞中高表达, 其高表达可能促进了胃癌细胞的迁移、侵袭及 EMT 进程, 有望成为 GCA 患者预后评估的分子标志物。

[关键词] 胃贲门腺癌; LINC00997; SGC7901 细胞; 迁移; 侵袭; 上皮间质转化; 预后

[中图分类号] R735.2; R730.2; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)03-0218-07

Clinical significance of LINC00997 expression in gastric cardia adenocarcinoma and its effect on migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of SGC7901 cells

LIANG Jia, SHEN Supeng, GUO Wei, GUO Yanli, DONG Zhiming (Tumor Research Institute, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To detect the expression of LINC00997 in gastric cardia adenocarcinoma (GCA) tissues and gastric cancer cells and analyze its relationship with the clinicopathological features and prognosis of GCA patients, as well as to explore the effect of LINC00997 knockdown on the migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of SGC7901 cells. **Methods:** Based on the TCGA and GTEx database, the expression of LINC00997 in gastric cancer tissues and its relationship with the prognosis of gastric cancer patients were analyzed. qPCR was applied to detect the expression of LINC00997 in 68 pairs of GCA tissues and the corresponding para-cancerous tissues and gastric cancer cells. The association between its expression level and clinicopathological characteristics and prognosis of patients was also analyzed. The effects of LINC00997 knockdown on migration and invasion of gastric cancer SGC7901 cells were examined by Wound-healing assay and Transwell invasion assay, respectively. The effects of LINC00997 knockdown on the expression of EMT-related markers E-cadherin, N-cadherin and vimentin were detected by qPCR and WB methods. **Results:** The expression of LINC00997 in gastric cancer tissues was significantly higher than that in para-cancerous tissues ($P<0.05$), and the overall survival (OS) rate and disease-free survival (DFS) rate of the LINC00997 high expression group was significantly lower than that of the low expression group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The expression of LINC00997 in 68 GCA tissues was significantly higher than that in corresponding para-cancerous tissues ($P<0.01$), and was correlated with lymph node metastasis, TNM stage and OS of the patients ($P<0.05$ or $P<0.01$). The migration and invasion of SGC7901 cells with LINC00997 knockdown were significantly suppressed (all $P<0.01$), the expression levels of N-cadherin and vimentin were decreased while the expression of E-cadherin was increased

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81572441);河北省医学科学研究重点课题资助项目(No.20201050)

[作者简介] 梁佳(1987—), 硕士, 助理研究员, 主要从事肿瘤发病机制的研究, E-mail: liangjia603@163.com

[通信作者] 董稚明, E-mail: dongzhiming2000@163.com

($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** LINC00997 is highly expressed in GCA tissues and cells. The high expression of LINC00997 may promote the migration, invasion and EMT process of GCA, and is expected to become a candidate molecular marker for prognostic evaluation of patients with GCA.

[Key words] gastric cardia adenocarcinoma (GCA); LINC00997; SGC7901 cell; migration; invasion; epithelial-mesenchymal transition (EMT); prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(3): 218-224. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.008]

胃贲门腺癌(gastric cardia adenocarcinoma, GCA)是胃癌中侵袭性最强的一种类型,相对于其他类型的胃癌,其发病率及病死率均较高^[1-2]。由于GCA出现症状时,大多数患者已到疾病的中、晚期,加上术后复发率较高,导致患者预后不良。lncRNA是指长度大于200 nt、无蛋白质编码能力的RNA分子^[3-4]。越来越多的研究结果^[5-7]表明,lncRNA的异常表达参与多种类型恶性肿瘤的发生和进展。LINC00997在肾透明细胞癌、宫颈癌及结直肠癌中均异常表达^[8-10],但其在GCA中的作用研究鲜见文献报道。本研究通过检测LINC00997在人GCA组织及胃癌细胞中的表达水平,分析其表达与患者临床病理特征及预后的关系,同时应用siRNA干扰胃癌细胞SGC7901中LINC00997的表达,观察敲减LINC00997对胃癌SGC7901细胞迁移、侵袭以及上皮间质转化(EMT)进程的影响,并探讨其在GCA发生与发展中的作用及其机制,为GCA的靶向治疗及预后评估提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 LINC00997表达数据的来源及分析

利用在线数据分析网站GEPIA2 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/>)分析TCGA和GTEx数据库中LINC00997在胃癌组织中的表达数据,其中胃癌组织408例,癌旁组织211例。根据LINC00997表达水平进行胃癌患者总生存期(OS)和无病生存率(DFS)的分析,其中LINC00997高表达组190例,低表达组192例,采用对数秩检验,用于假设检验。

1.2 临床标本、细胞及主要试剂

临床标本取自2013年2月至2015年12月河北医科大学第四医院生物标本库的68例GCA手术患者,其中男性37例、女性31例,年龄39~74岁,中位年龄60.0岁。全部患者术前均未接受任何放射与化学治疗。每例患者均取GCA原发灶组织及距原发灶边缘3~5 cm的相应癌旁组织。所有标本的切取和使用均经过本院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。手术切除标本一部分常规制作蜡块、H-E染色,另一部分置入-80℃低温冰箱中保存,用来提取总RNA。所有组织标本均由3位病理医师共同确诊为GCA组织,癌旁组织中均未见癌细胞浸润。对68例GCA患者进行随访,

最长时间为65个月,中位随访时间为49个月。

人胃癌细胞SGC7901、HGC-27、BGC823和MGC-803由河北医科大学第四医院肿瘤研究所病理研究室留存并传代。TRIzol试剂盒购自北京索莱宝公司,逆转录试剂盒和MTS试剂均购自美国Promega公司,胎牛血清购自美国PAN公司,RPMI 1640培养基购自美国Gibco公司,Lipofectamine 2000转染试剂购自美国Thermo公司,Transwell小室和人工基膜(matrigel胶)购自美国Corning公司。蛋白提取试剂购自北京康为世纪生物科技有限公司,兔抗人上皮钙黏素(E-cadherin)、神经钙黏素(N-cadherin)、波形蛋白(vimentin),以及 β -actin等一抗均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,HRP标记的羊抗兔IgG二抗购自美国KPL公司,电化学发光试剂购自北京索莱宝生物科技有限公司。

1.3 qPCR法检测GCA组织及胃癌细胞中LINC00997及EMT相关基因的表达

根据TRIzol试剂说明提取组织和细胞的总RNA,并将总RNA逆转录成cDNA,再以cDNA为模板进行PCR扩增,用于检测LINC00997及EMT相关基因的表达,以GAPDH作为内参,引物序列见表1。PCR反应条件:95℃预变性10 min;95℃变性15 s、60℃退火30 s、72℃延伸30 s,共40个循环;72℃延伸7 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, $\Delta CT = CT_{\text{目的基因}} - CT_{\text{内参基因}}$, $\Delta\Delta CT = \Delta CT - \Delta CT_{\text{对照组}}$,以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示目的基因mRNA的相对表达量。

表1 qPCR引物序列

基因	引物序列(5'-3')
LINC00997	F: CCCTTAACCCACATACCAC R: TAGAATACTGGCATCGTTACAC
GAPDH	F: AGGTGAAGGTCGGAGTCAACG R: AGGGGTCATTGATGGCAACA
E-cadherin	F: CGAGAGCTACACGTTACGG R: GGCCTTTTGA CTGTAATCACACC
N-cadherin	F: CAACTTGCCAGAAA ACTCCAGG R: ATGAAACCGGGCTATCTGCTC
Vimentin	F: CGCCTGCAGGATGAGATTACG R: TCAGGGAGGAAAAGTTTGAAA

1.4 特异性 siRNA 的构建、细胞培养及转染

2 条 siRNA-LINC00997 由上海吉玛基因公司设计合成, 分别命名为 si-LINC00997#1、si-LINC00997#2, si-NC 作为对照。常规培养细胞, 置于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养。转染前一天选择生长状态良好的细胞均匀铺于 6 孔板中, 待细胞汇合度至 70% 左右开始转染, 按照 Lipofectamine 2000 转染试剂盒说明分别将 si-LINC00997#1、si-LINC00997#2 及其 si-NC 转染至 SGC7901 细胞, 6 h 后更换含血清培养基继续培养 24 h, 提取各组细胞的总 RNA, 用于观察转染后细胞中 LINC00997 的表达水平, 选取干扰效率较高的细胞进行后续功能实验。

1.5 划痕愈合实验检测干扰 LINC00997 表达对 SGC7901 细胞迁移的影响

实验开始前用直尺比对, 用记号笔在 6 孔板背面均匀划横线。转染细胞培养 24 h 后, 调整细胞密度 (5×10^5 个/mL) 接种于 6 孔板, 待细胞长至完全融合时, 用 200 μ L 加样枪头比着直尺, 垂直于横线划痕。使用 PBS 冲洗 2 次, 分别于划痕后的 0、24 h 在倒置显微镜下 ($\times 100$) 观察细胞的迁移距离, 计算细胞的划痕愈合率。

1.6 Transwell 侵袭实验检测干扰 LINC00997 表达对 SGC7901 细胞侵袭的影响

将 50 μ L 稀释好的 matrigel 胶预铺于 Transwell 小室上层内, 37 °C 过夜。使用无血清培养基饥饿 SGC7901 细胞 24 h, 胰酶消化并收集各组细胞, 无血清培养基重悬细胞并调整细胞密度为 1×10^5 个/mL, 每孔上室加入 200 μ L 细胞悬液, 下室中加入 600 μ L 含 20% 胎牛血清的完全培养基。培养 24 h 后取出小室, PBS 洗 3 次, 结晶紫染色、固定后, 用棉签轻轻擦除上室中 matrigel 胶及胶上细胞, PBS 冲洗后室温晾干, 于倒置显微镜下计数 5 个随机视野内的细胞数, 比较各组穿膜细胞数。

1.7 WB 法检测干扰 LINC00997 表达对 SGC7901 细

胞中 EMT 相关蛋白表达的影响

按照蛋白提取试剂盒说明提细胞总蛋白, 按照 BCA 蛋白浓度测定试剂盒说明书测定蛋白浓度, 取适量蛋白样品进行 10% SDS-PAGE, 将蛋白质转移至 PVDF 膜上, 入 5% 脱脂奶粉的封闭液中室温处理 1 h, 加入一抗 E-cadherin (1:2 000)、N-cadherin (1:6 000)、vimentin (1:2 000) 及 β -actin (1:10 000), 在摇床上 4 °C 过夜。TBST 清洗膜 3 次 (5 min/次), 加入 HRP 标记的羊抗兔 IgG (1:100 000), 室温下静置 1 h 后, 用 TBST 清洗膜 3 次 (5 min/次), 用电化学发光法曝光、显影。以 β -actin 为内参照, 用 ImageJ 软件分析蛋白条带的灰度值。

1.8 统计学处理

qPCR 法、WB 法、划痕愈合实验、Transwell 侵袭实验等均重复 3 次。采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 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, 组内两两比较采用 SNK-*q* 检验; 应用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 LINC00997 表达与 GCA 患者预后的关系, 采用 Log-Rank 检验比较两组 OS 和 DFS 差异, Cox 多因素回归分析影响 GCA 患者预后的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LINC00997 在胃癌组织中高表达且与患者预后不良相关

利用 GEPIA2 网站分析 TCGA 和 GTEx 数据库中 LINC00997 在胃癌中的表达及其对胃癌患者 OS 的影响, 结果发现, LINC00997 在胃癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织 ($P < 0.05$, 图 1A), LINC00997 高表达组患者的 OS (图 1B) 及 DFS (图 1C) 均显著低于 LINC00997 低表达组患者 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

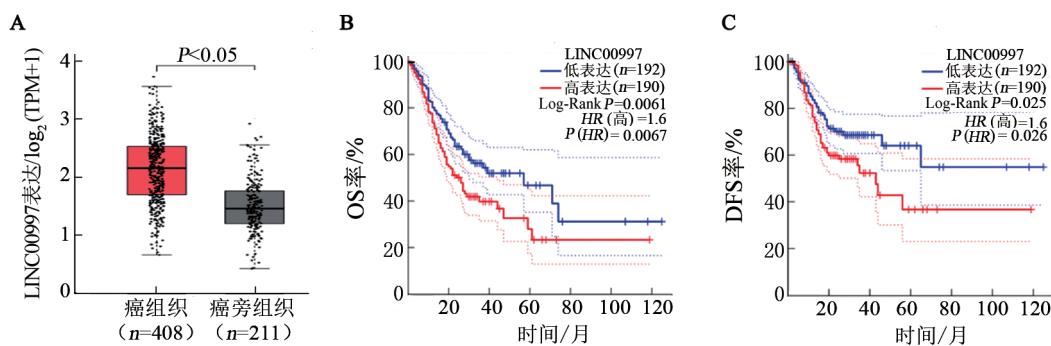


图1 基于 GEPIA2 网站分析 LINC00997 在胃癌组织中的表达(A)和对患者 OS(B)及 DFS(C)的影响

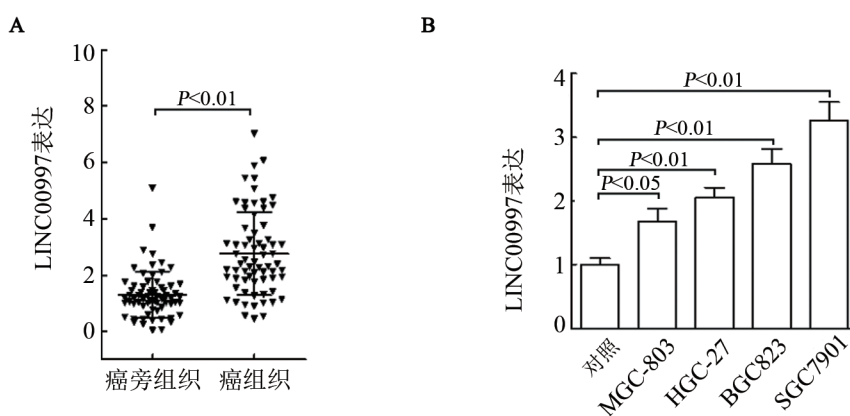
2.2 LINC00997 在 GCA 组织及胃癌细胞中高表达 qPCR 法检测结果显示, LINC00997 在 GCA 组织

中表达水平显著高于癌旁组织 ($P < 0.01$, 图 2A)。结合临床病理资料分析发现 (表 2), GCA 组织中

LINC00997表达与患者的淋巴结转移($P<0.05$)及TNM分期相关联($P<0.01$)。同时发现,LINC00997在胃癌SGC7901、HGC-27、BGC823和MGC-803细胞中的表达水平均显著高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$;图2B)。

表2 LINC00997在GCA组织中的表达与患者临床病理特征的关系

临床病理特征	n	LINC00997表达	t	P
性别				
男性	37	2.750±1.458	0.088	0.930
女性	31	2.782±1.516		
年龄(岁)				
<61	32	2.811±1.401	0.242	0.809
≥61	36	2.723±1.554		
T分级				
T1+T2	37	2.600±1.520	1.033	0.305
T3+T4	31	2.966±1.457		
淋巴结转移				
转移	35	2.409±1.418	2.102	0.039
无转移	33	3.142±1.406		
病理组织学分级				
高+中等分化	47	2.565±1.432	1.692	0.095
低分化	21	3.211±1.830		
TNM分级				
I+II	39	2.327±1.213	3.006	0.004
III+IV	29	3.353±1.603		



对照组:随机选取10例GCA癌旁组织的cDNA

图2 LINC00997在GCA组织(A)和胃癌细胞(B)的表达

2.3 LINC00997表达与GCA患者预后的关系

根据LINC00997在GCA组织中表达的均值将患者分为LINC00997高表达组(36例)和低表达组(32例)。经Log-Rank检验分析显示,LINC00997高表达可明显缩短GCA患者的5年OS($P<0.01$,图3);Cox多因素回归分析发现,LINC00997表达是GCA患者独立的预后因素($P<0.01$,表3)。

2.4 转染si-LINC00997可显著抑制胃癌SGC7901细胞的迁移及侵袭能力

qPCR法检测结果(图4A)显示,si-LINC00997#1

和si-LINC00997#2组SGC7901细胞中LINC00997表达水平显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),表明转染成功。由于si-LINC00997#1组的干扰效率最高($P<0.01$),所以,选择si-LINC00997#1组细胞进行后续功能实验。

划痕愈合实验结果(图4B)显示,转染24h时,si-LINC00997#1组SGC7901细胞的划痕愈合率显著低于si-NC对照组($P<0.01$)。Transwell侵袭实验结果(图4C)显示,si-LINC00997#1组穿膜细胞数显著少于si-NC组($P<0.01$)。实验结果表明,敲减

LINC00997可显著抑制胃癌SGC7901细胞的迁移和侵袭能力。

2.5 敲减LINC00997可显著抑制胃癌SGC7901细胞的EMT进程

qPCR法检测结果(图5A)显示,敲减LINC00997后,SGC7901细胞中E-cadherin的表达水平显著上调($P<0.05$),但N-cadherin和vimentin表达均显著下调($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

WB法检测结果(图5B)显示,与si-NC组比较,敲减LINC00997后,SGC7901细胞中E-cadherin表达显著上调($P<0.05$),N-cadherin和vimentin表达均显著下调(均 $P<0.01$)。结果表明,敲减LINC00997可显著抑制胃癌SGC7901细胞的EMT进程。

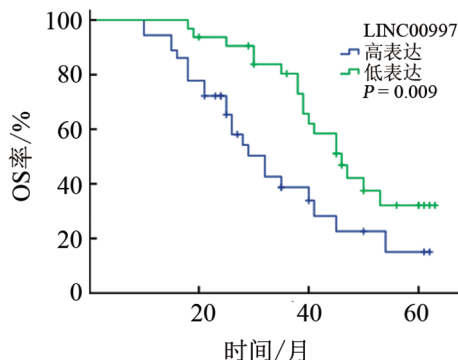


图3 Kaplan-Meier分析LINC00997表达与GCA患者5年OS的关系

表3 影响GCA患者预后的临床病理特征的单因素和多因素分析

临床病理特征	单因素分析		Cox多因素分析	
	HR (95.0% CI)	P	HR (95.0% CI)	P
性别:男性 vs 女性	1.110(0.598~2.060)	0.742	0.724(0.380~1.449)	0.382
年龄(岁):≤61 vs >61	0.994(0.961~1.028)	0.711	1.001(0.953~1.051)	0.975
淋巴结转移:转移 vs 无转移	2.627(1.367~5.050)	0.004	2.664(1.229~5.773)	0.013
病理组织学分级:高+中等分化 vs 低分化	1.005(0.503~2.009)	0.989	1.913(0.900~4.065)	0.092
T分级:T1+T2 vs T3+T4	2.614(1.386~4.929)	0.003	2.387(1.209~4.715)	0.012
TNM分级: I + II vs III+IV	2.607(1.381~4.919)	0.003	2.199(1.052~4.593)	0.036
LINC00997:低表达 vs 高表达	3.089(2.182~4.372)	0.001	3.261(2.240~4.748)	0.001

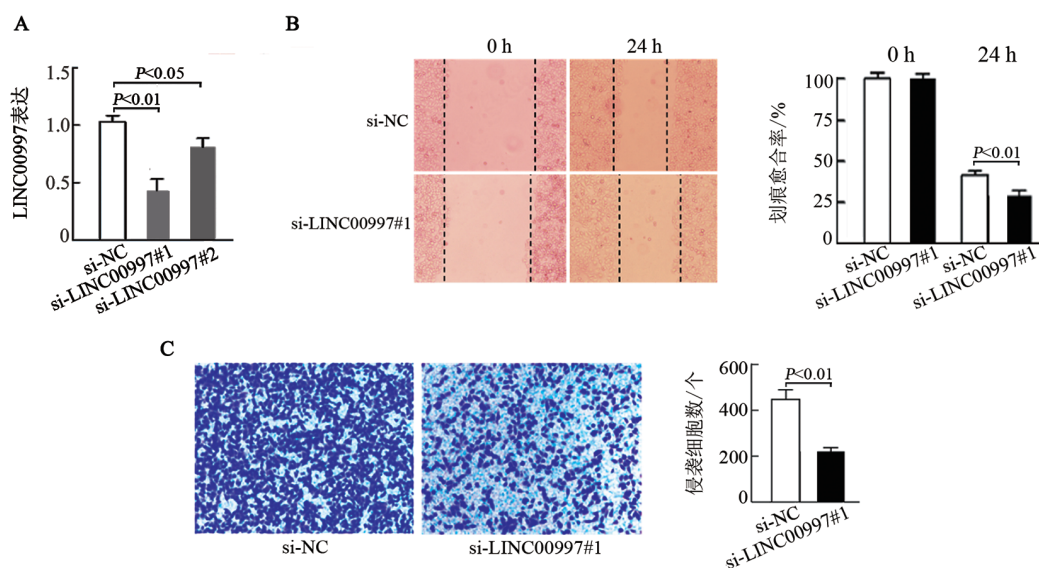


图4 SGC7901细胞中LINC00997的干扰效率(A)和敲减LINC00997对SGC7901细胞迁移(B)及侵袭(C,×100)的影响

3 讨论

LINC00997是一种新发现的lncRNA,位于染色体7p14.3,此位置在很多恶性肿瘤中有基因拷贝数的异常扩增^[11-12]。为了探索LINC00997在恶性肿瘤中的表达,利用GEPIA2网站分析了TCGA和GTEx数

据库数据,结果发现LINC00997在多种肿瘤中高表达,包括胃癌、肾乳头状细胞癌、前列腺癌、胆管癌、食管癌、头颈部鳞状细胞癌、皮肤黑色素瘤和肝细胞癌等,提示LINC00997可能发挥癌基因的作用。

LINC00997在肾透明细胞癌^[8]、结肠癌^[9]及宫颈癌^[10]中均异常表达。本研究通过分析TCGA和GTEx

数据库中的相关数据发现,LINC00997在胃癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织,且其高表达组胃癌患者的OS及DFS均显著低于低表达组患者(均 $P<0.05$)。在随后的验证中,本研究检测了68例GCA组织和相应癌旁组织中LINC00997的表达水平,结果发现LINC00997在GCA组织中高表达,而且其表

达水平与淋巴结转移及TNM分期相关联;同时,分析了LINC00997表达与GCA患者预后之间的关系,结果显示,LINC00997高表达明显缩短了GCA患者的OS;Cox多因素回归分析发现,LINC00997表达是GCA患者独立的预后因素。

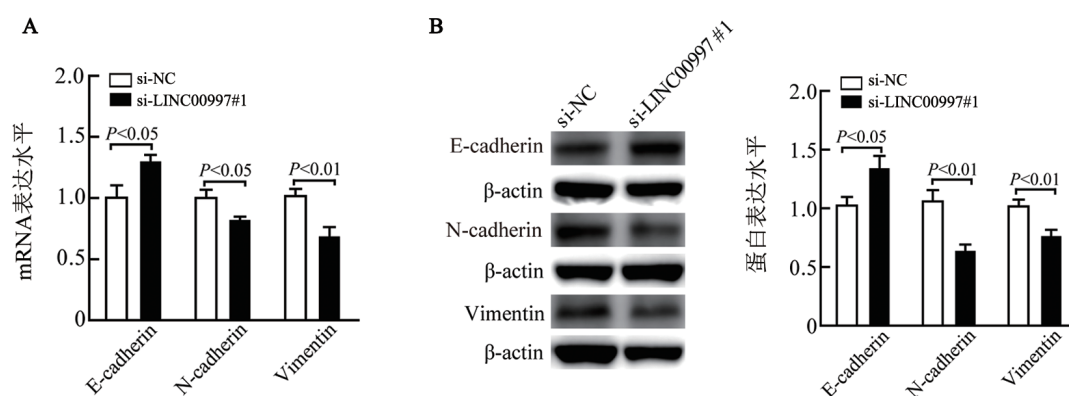


图5 敲减LINC00997对SGC7901细胞中EMT相关基因(A)和蛋白(B)表达的影响

CHANG等^[8]研究发现,LINC00997通过与STAT3结合上调S100A11表达,提高转移相关分子vimentin、MMP2和MMP7的水平,进而促进肾透明细胞癌的转移。SHI等^[9]的研究结果显示,在转移性结直肠癌组织中LINC00997表达水平升高,沉默LINC00997后显著抑制了结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭,其机制为LINC00997通过靶向miR-512-3p调控结直肠癌细胞的转移。CHU等^[10]研究发现,LINC00997在宫颈癌组织中高表达,通过调控miR-574-3p/CUL2轴激活MAPK信号转导,从而促进宫颈癌细胞的增殖和侵袭。以上研究结果提示,LINC00997可能与恶性肿瘤的高侵袭和转移力相关。因此,本课题组设计了细胞迁移和侵袭体外实验,进一步探究LINC00997对胃癌SGC-7901细胞的迁移和侵袭的影响,结果显示,敲减LINC00997后显著抑制胃癌SGC-7901细胞的迁移及侵袭能力,提示LINC00997在胃癌细胞转移与侵袭中可能发挥重要作用,与既往研究结果^[8-10]一致。

转移是造成恶性肿瘤预后不良的主要原因,寻找与转移相关的分子标志物对于延长患者OS具有重要意义^[13-14]。EMT是与恶性肿瘤侵袭、转移相关的最重要的通路^[15-16]。为了研究LINC00997是否参与胃癌的EMT进程,本研究检测了EMT相关标志物的表达变化,敲减LINC00997后,SGC-7901细胞中上皮相关标志物E-cadherin的表达升高,间充质相关标志物N-cadherin、vimentin的表达降低,提示LINC00997有可能参与EMT进程并通过调控EMT相关基因的

表达,进而促进胃癌细胞的迁移及侵袭能力,但其具体的分子机制尚未明了。大量研究结果^[17-21]表明,lncRNA通过ceRNA机制参与肿瘤的发生,猜测其也很有可能通过miRNA分子海绵机制发挥调控作用,这有待在今后的研究中得到证实。

综上所述,本研究结果显示LINC00997在GCA组织中高表达并导致预后不良,特异性的敲减LINC00997的表达可显著抑制胃癌细胞的迁移及侵袭能力,并抑制EMT进程,提示LINC00997可能在GCA中是一种促癌基因,并在肿瘤转移中发挥重要作用,有望成为GCA预后评估的标志物。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] BUAS M F, VAUGHAN T L. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease[J/OL]. *Semin Radiat Oncol*, 2013, 23(1): 3-9[2021-08-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23207041/>. DOI: 10.1016/j.semradonc.2012.09.008.
- [3] FANG X Y, PAN H F, LENG R X, *et al.* Long noncoding RNAs: novel insights into gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt B): 357-366. DOI:10.1016/j.canlet.2014.11.005.
- [4] MARUYAMA R, SUZUKI H. Long noncoding RNA involvement in cancer[J/OL]. *BMB Rep*, 2012, 45(11): 604-611[2021-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4133807/>. DOI:10.5483/bmbrep.2012.45.11.227.

- [5] FENG Y B, WU M M, HU S, *et al.* LncRNA DDX11-AS1: a novel oncogene in human cancer[J]. *Hum Cell*, 2020, 33(4): 946-953. DOI:10.1007/s13577-020-00409-8.
- [6] GOODALL G J, WICKRAMASINGHE V O. RNA in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(1): 22-36. DOI:10.1038/s41568-020-00306-0.
- [7] XING C, SUN S G, YUE Z Q, *et al.* Role of lncRNA LUCAT1 in cancer[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111158[2021-08-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33360049/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111158.
- [8] CHANG Y, LI N, YUAN W T, *et al.* LINC00997, a novel long noncoding RNA, contributes to metastasis via regulation of S100A11 in kidney renal clear cell carcinoma[J/OL]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 116: 105590[2021-08-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428963/>. DOI:10.1016/j.biocel.2019.105590.
- [9] SHI Z L, SHEN C L, YU C, *et al.* Long non-coding RNA LINC00997 silencing inhibits the progression and metastasis of colorectal cancer by sponging miR-512-3p[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 627-639. DOI:10.1080/21655979.2021.1882164.
- [10] CHU D M, LIU T T, YAO Y, *et al.* LINC00997/microRNA 574-3p/CUL2 promotes cervical cancer development via mitogen-activated protein kinase signaling[J/OL]. *Mol Cell Biol*, 2021, 41(8): e0005921[2021-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8300782/>. DOI:10.1128/MCB.00059-21.
- [11] OH E K, KIM Y W, KIM I W, *et al.* Differential DNA copy number aberrations in the progression of cervical lesions to invasive cervical carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(6): 2038-2046. DOI: 10.3892/ijo.2012.1644.
- [12] TSENG R C, CHANG J W, HSIEN F J, *et al.* Genomewide loss of heterozygosity and its clinical associations in non small cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2005, 117(2): 241-247. DOI: 10.1002/ijc.21178.
- [13] GOYAL B, YADAV S R M, AWASTHEE N, *et al.* Diagnostic, prognostic, and therapeutic significance of long non-coding RNA MALAT1 in cancer[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188502[2021-08-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428963/>. DOI:10.1016/j.bbcan.2021.188502.
- [14] LI J, MENG H, BAI Y, *et al.* Regulation of lncRNA and its role in cancer metastasis[J]. *Oncol Res*, 2016, 23(5): 205-217. DOI: 10.3727/096504016X14549667334007.
- [15] MING H, LI B W, ZHOU L, *et al.* Long non-coding RNAs and cancer metastasis: molecular basis and therapeutic implications [J/OL]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188519 [2021-08-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33548345/>. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188519.
- [16] SUN Z Q, SHAO B, LIU Z Q, *et al.* LINC01296/miR-141-3p/ZEB1-ZEB2 axis promotes tumor metastasis via enhancing epithelial-mesenchymal transition process[J/OL]. *J Cancer*, 2021, 12(9): 2723-2734[2021-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8040730/>. DOI:10.7150/jca.55626.
- [17] 张东伟, 蓝冰, 蔡双启, 等. lncRNA HOTTIP 通过 miR-637/KLK4 轴促进肺癌 SPC-A-1 细胞的恶性生物学行为[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(10): 961-968. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.10.002.
- [18] KONG X L, DUAN Y, SANG Y T, *et al.* LncRNA-CDC6 promotes breast cancer progression and function as *CeRNA* to target CDC6 by sponging microRNA-215[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 9105-9117. DOI:10.1002/jcp.27587.
- [19] FAN Y R, SHENG W W, MENG Y, *et al.* LncRNA PTENP₁ inhibits cervical cancer progression by suppressing miR-106b[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 393-407. DOI: 10.1080/21691401.2019.1709852.
- [20] YAN K Q, HOU L F, LIU T T, *et al.* lncRNA OGF_{RP1} functions as a ceRNA to promote the progression of prostate cancer by regulating SARM1 level via miR-124-3p[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10): 8880-8892[2021-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7288971/>. DOI:10.18632/aging.103007.
- [21] WANG Y F, YANG L, CHEN T X, *et al.* A novel lncRNA MCM3AP-AS1 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by targeting miR-194-5p/FOXA1 axis[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 28[2021-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6381672/>. DOI:10.1186/s12943-019-0957-7.

[收稿日期] 2021-08-17

[修回日期] 2022-02-22

[本文编辑] 党瑞山