

## LncRNA TUG1 在甲状腺癌组织中的表达及其对细胞增殖和迁移的影响

赵芳芳, 郭红, 陈嘉 (汉中市人民医院内分泌科, 陕西汉中 723000)

**摘要:** 目的 检测 LncRNA TUG1 在甲状腺癌组织及细胞中的表达, 探究其对细胞增殖和迁移的影响。方法 收集 2015 年 1 月~2018 年 6 月在汉中市人民医院行手术治疗并经病理确诊的 36 例甲状腺癌患者癌组织标本及其相对应的正常癌旁甲状腺组织进行研究。采用 qRT-PCR 法检测甲状腺癌组织及 SW1736, FTC-133 细胞株中 LncRNA TUG1 表达水平。将 shRNA 插入慢病毒质粒中构建 LncRNA TUG1 低表达质粒 (LV-shTUG1)。采用 MTT 法、集落形成实验及 Transwell 实验检测敲降 LncRNA TUG1 表达对甲状腺癌细胞增殖和迁移的影响; 采用蛋白印迹分析实验检测 LncRNA TUG1 对 EMT 相关蛋白 E-cadherin 和 N-cadherin 表达的影响。**结果** 与正常癌旁甲状腺组织相比, 甲状腺癌组织中 LncRNA TUG1 高表达, 差异有统计学意义 ( $6.90 \pm 1.19$  vs  $1.51 \pm 1.02$ ,  $t=20.634$ ,  $P < 0.000$ )。与 Nthy-ori 3-1 细胞相比, FTC-133 细胞 ( $1.00 \pm 0.09$  vs  $4.61 \pm 0.15$ ) 和 SW1736 细胞 ( $1.00 \pm 0.09$  vs  $2.59 \pm 0.23$ ) 中 LncRNA TUG1 水平明显升高, 差异有统计学意义 ( $t=35.744$ ,  $P < 0.000$ ;  $t=11.150$ ,  $P < 0.000$ )。敲降 LncRNA TUG1 表达后, SW1736 细胞 ( $1.31 \pm 0.19$  vs  $0.89 \pm 0.16$ ) 和 FTC-133 细胞 ( $2.17 \pm 0.09$  vs  $1.68 \pm 0.05$ ) 增殖能力较对照组明显降低, 克隆形成数目明显减少, 差异有统计学意义 ( $t=2.929$ ,  $P=0.021$ ;  $t=8.243$ ,  $P=0.001$ )。敲降 LncRNA TUG1 表达后, FTC-133 细胞迁移能力 ( $1\ 675.2 \pm 64.2$  vs  $898.1 \pm 156.4$ ) 较对照组显著降低, 差异有统计学意义 ( $t=7.961$ ,  $P=0.001$ )。敲降 LncRNA TUG1 表达后, 与对照组相比, E-cadherin 表达量 ( $0.74 \pm 0.06$  vs  $1.66 \pm 0.17$ ) 显著升高, N-cadherin 表达量 ( $1.27 \pm 0.18$  vs  $0.39 \pm 0.07$ ) 显著降低, 差异有统计学意义 ( $t=8.839$ ,  $P < 0.000$ ;  $t=7.892$ ,  $P=0.001$ )。**结论** LncRNA TUG1 在甲状腺癌组织及细胞中高表达, 促进甲状腺癌细胞增殖和迁移, 可能通过促进 EMT 的形成进而促进甲状腺癌细胞的生物学行为。

**关键词:** LncRNA TUG1; 甲状腺癌; 生物学行为

中图分类号: R736.1; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 06-042-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.011

## Expression of LncRNA TUG1 in Thyroid Carcinoma Tissues and Its Effect on Cell Proliferation and Migration

ZHAO Fang-fang, GUO Hong, CHEN Jia

(Department of Endocrinology, the People's Hospital of Hanzhong City, Shaanxi Hanzhong 723000, China)

**Abstract: Objective** To detect the expression of LncRNA TUG1 in thyroid carcinoma tissues and cells, and explore its effect on cell proliferation and migration. **Methods** From January 2015 to June 2018, 36 patients with thyroid cancer who underwent surgical treatment and were confirmed by pathology in Hanzhong People's Hospital were collected, and their corresponding normal para-cancer thyroid tissues were collected for study. The expression levels of LncRNA TUG1 in thyroid carcinoma tissues and SW1736 and FTC-133 cell lines were detected by qRT-PCR. LncRNA TUG1 low expression plasmid (LV-ShTUG1) was constructed by inserting shRNA into lentivirus plasmid. MTT assay, colony formation assay and Transwell assay were used to detect the effects of knocked down LncRNA TUG1 expression on proliferation and migration of thyroid cancer cells. The effect of LncRNA TUG1 on the expression of EMT-related proteins E-cadherin and N-cadherin was detected by western blot analysis. **Results** The expression of LncRNA TUG1 in thyroid carcinoma tissues was significantly higher than that in normal para-carcinoma thyroid tissues ( $6.90 \pm 1.19$  vs  $1.51 \pm 1.02$ ,  $t=20.634$ ,  $P < 0.000$ ). LncRNA TUG1 levels in FTC-133 cells ( $1.00 \pm 0.09$  vs  $4.61 \pm 0.15$ ) and SW1736 cells ( $1.00 \pm 0.09$  vs  $2.59 \pm 0.23$ ) were significantly increased compared with Thy-ORI cells ( $t=35.744$ ,  $P < 0.000$ ;  $t=11.150$ ,  $P < 0.000$ ). After LncRNA TUG1 expression was knocked down, the proliferation ability of SW1736 cells ( $1.31 \pm 0.19$  vs  $0.89 \pm 0.16$ ) and FTC-133 cells ( $2.17 \pm 0.09$  vs  $1.68 \pm 0.05$ ) was significantly reduced compared with the control group, and the number of clones was significantly reduced, with statistically significant difference ( $t=2.929$ ,  $P=0.021$ ;  $t=8.243$ ,  $P=0.001$ ). After LncRNA TUG1 expression was knocked down, FTC-133 cell migration ability ( $1\ 675.2 \pm 64.2$  vs  $898.1 \pm 156.4$ ) was significantly lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $t=7.961$ ,

作者简介: 赵芳芳 (1981-), 女, 硕士, 主治医师, E-mail: netsomuch@163.com。

通讯作者: 郭红 (1975-), 女, 本科, 主治医师, 内分泌肾病科。

$P=0.001$ ). After LncRNA TUG1 expression was knocked down, E-cadherin expression was significantly increased ( $0.74 \pm 0.06$  vs  $1.66 \pm 0.17$ ) and N-cadherin expression was significantly decreased ( $1.27 \pm 0.18$  vs  $0.39 \pm 0.07$ ) compared with the control group, the difference was statistically significant ( $t=8.839$ ,  $P<0.000$ ;  $t=7.892$ ,  $P=0.001$ ). **Conclusion** LncRNA TUG1 was highly expressed in thyroid cancer tissues and cells. Promoting the proliferation and migration of thyroid cancer cells may promote the biological behavior of thyroid cancer cells by promoting the formation of EMT.

**Keywords:** LncRNA TUG1; thyroid cancer; biological behavior

甲状腺癌 (thyroid carcinoma, TC) 是来源于甲状腺上皮细胞的恶性肿瘤, 约占全身恶性肿瘤的1%, 其发病呈年轻化趋势, 女性多发于男性<sup>[1]</sup>。临床上对 TC 患者的治疗有肿瘤切除、药物靶向治疗、化疗放疗等手段, 但治疗过程中仍然存在预后差等问题<sup>[2]</sup>, 对患者的健康和生活质量产生严重影响。因此, 进一步了解和揭示 TC 的发生发展机制, 找寻更多特异性分子标志物及治疗靶点, 对临床诊治意义重大。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 是一段长度大于 200 个核苷酸的 RNA 序列, 已被证实是癌症发生发展的关键调节因子<sup>[3-4]</sup>。牛磺酸上调基因 1 (taurine upregulated gene 1, TUG1) 是位于染色体 22q12 的一种 LncRNA<sup>[5]</sup>, 据报道 LncRNA TUG1 已在多种癌症中表达上调, 与癌症发生发展、细胞耐药及预后密切相关, 如 LncRNA TUG1 通过 EZH2 调控 LIMK2b 参与小细胞肺癌的细胞生长和化疗耐药性<sup>[6]</sup>; Meta 分析显示, LncRNA TUG1 升高是肿瘤患者不良总生存期 (overall survival, OS) 的独立预后标志物<sup>[7]</sup>; LncRNA TUG1 通过 WNT/ catenin 通路促进上皮性卵巢癌细胞增殖和侵袭<sup>[8]</sup>。然而 LncRNA TUG1 在 TC 中的功能机制目前仍不清楚, 因此, 本研究探究了 LncRNA TUG1 在 TC 组织及细胞中的表达及其对细胞增殖、迁移、侵袭的作用, 并初步探索其调控 TC 发生发展的作用机制, 为 TC 的分子靶向治疗提供理论基础。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 收集 2015 年 1 月~2018 年 6 月于我院进行肿瘤切除手术治疗并经病例确诊的 36 例 TC 组织标本 (未分化癌 5 例, 滤泡状癌 25 例, 乳头状癌 6 例) 及其相对应正常的癌旁甲状腺组织。从 ATCC 公司购买人 TC 细胞株 SW1736 和 FTC-133 以及人正常甲状腺上皮细胞 Nthy-ori 3-1, 含 10ml/dl 胎牛血清的 Dulbecco 改良 Eagle 培养基 (DMEM) 中培养。

**1.2 试剂和仪器** 酶联免疫检测仪购自美国 BioTek 公司。PCR 扩增仪购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。Lipofectamine 2000 试剂盒及 Trizol 试剂购自美国 Invitrogen 公司。PrimeScript RT Reagent Kit 试剂盒及 SYBR Prime Script RT-PCR Kit 试剂盒购自日本 Takara 公司。DMEM 培养基购自美国 HyClone

公司。6 孔板、96 孔板及 Transwell 小室购自美国 Corning 公司。E-cadherin 抗体、N-cadherin 抗体和 GAPDH 抗体购自美国 Abcam 公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 实时定量逆转录聚合酶链反应 (qRT-PCR):** 用 Trizol 试剂提取组织和细胞的总 RNA。使用 PrimeScript RT Reagent Kit 根据说明书进行逆转录。使用 SYBR Prime Script RT-PCR Kit 进行 qRT-PCR。引物如下, LncRNA TUG1 正向: 5'-CTATACTCAGCTTCAGTGTT-3', 反向: 5'-TACTGTATGGCCACCACTCC-3'; GAPDH 正向: 5'-GAAGGCTGGGGCTCATTTGCAGGG-3', 反向: 5'-GGTGCAGGAGGCATTGCTGATGAT-3'。对纯化的 RNA 进行 qRT-PCR 分析, 并用 GAPDH 内参进行校正。

**1.3.2 LncRNA TUG1 低表达细胞系模型构建:** 将 shRNA 插入慢病毒质粒中构建 LncRNA TUG1 低表达质粒 (LV-shTUG1), 以插入无意义序列的慢病毒载体 (negative control) 作为对照。使用 Lipofectamine™ 2000 试剂盒 (Invitrogen) 按照说明书步骤将低表达质粒及对照质粒转染至细胞 SW1736 和 FTC133 中。

**1.3.3 MTT 实验和集落形成实验检测细胞增殖:** MTT 法: 将细胞接种于 96 孔板培养 24 h, 利用 pcDNA3.1 转染细胞, 转染后 0, 24, 48, 72 和 96 h, 向每孔加入 20  $\mu$ l MTT 溶液, 室温孵育 4 h, 除去培养基, 每孔加入 100  $\mu$ l DMSO, 于 560 nm 处测量吸光度 ( $A$ )。集落形成实验: 将细胞以 500 个/孔浓度接种于 6 孔板, 在含 10 ml/dl 胎牛血清的 DMEM 中 37  $^{\circ}$ C 温育两周, 后固定细胞, 0.1 g/dl 结晶紫染色, 计数可见菌落数。

**1.3.4 Transwell 试验检测细胞迁移:** 将含有  $5 \times 10^4$  个细胞的细胞悬液置于 Transwell 小室的上室, 含 10 ml/dl 胎牛血清的培养基加入 Transwell 小室的下室, 温育 48 h, 擦去残留在上膜中的细胞, 用甲醇固定迁移过膜的细胞, 下层细胞用 0.1 g/dl 结晶紫染色并在显微镜下计数。

**1.3.5 Western blot 检测 EMT 相关蛋白表达:** 取转染后细胞, 使用 RIPA 裂解缓冲液提取细胞总蛋白, BCA 法测定蛋白浓度, 将提取蛋白与上样缓冲液混合, 于 10 g/dl SDS-PAGE 电泳, 转移至 PVDF 膜,

5 g/dl BSA 室温封闭 2 h, 加入 E-cadherin (1:2000), N-cadherin (1:2 000) 一抗, 室温孵育 4 h, TBST 洗膜 3 次; 加入二抗, 室温孵育 2 h, TBST 洗膜 3 次, 每次 15 min, 使用增强的化学发光检测试剂盒检测信号, 使用 Tanon 5200 化学发光成像系统进行分析。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, LncRNA TUG1 在甲状腺癌组织及癌旁组织中的表达差异应用配对样本  $t$  检验; 各细胞组间差异比较采用独立样本  $t$  检验进行分析,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

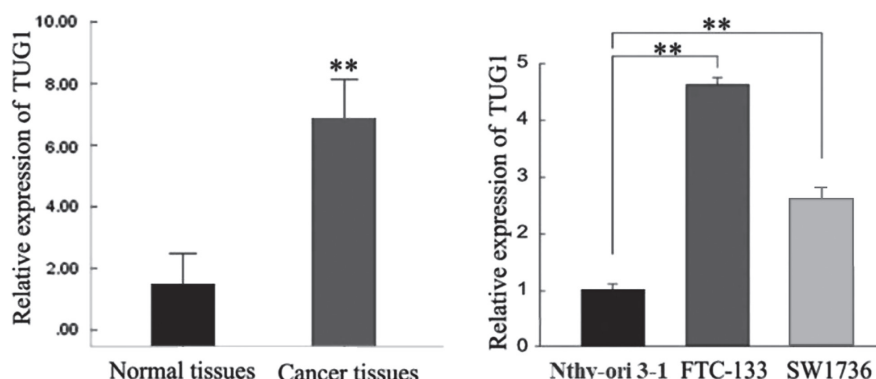


图1 qRT-PCR 法检测 TC 组织及细胞中 LncRNA TUG1 的表达水平 (\*\* $P < 0.01$ )

2.2 敲降 LncRNA TUG1 表达抑制 TC 细胞的增殖 见图 2, 图 3。MTT 和集落形成实验检测显示, 与对照组相比, 敲降 LncRNA TUG1 表达后 SW1736 细胞 ( $1.31 \pm 0.19$  vs  $0.89 \pm 0.16$ ) 和 FTC-

## 2 结果

2.1 LncRNA TUG1 在 TC 组织及细胞中高表达 见图 1。采用 qRT-PCR 法检测显示, 与癌旁正常组织相比, 癌组织中 LncRNA TUG1 表达 ( $1.51 \pm 1.02$  vs  $6.90 \pm 1.19$ ) 显著升高, 差异有统计学意义 ( $t=20.634$ ,  $P < 0.000$ ); 与正常甲状腺上皮 Nthy-ori 3-1 细胞相比, FTC-133 细胞 ( $1.00 \pm 0.09$  vs  $4.61 \pm 0.15$ ) 和 SW1736 细胞 ( $1.00 \pm 0.09$  vs  $2.59 \pm 0.23$ ) 中 LncRNA TUG1 水平明显升高, 差异有统计学意义 ( $t=35.744$ ,  $P < 0.000$ ;  $t=11.150$ ,  $P < 0.000$ )。

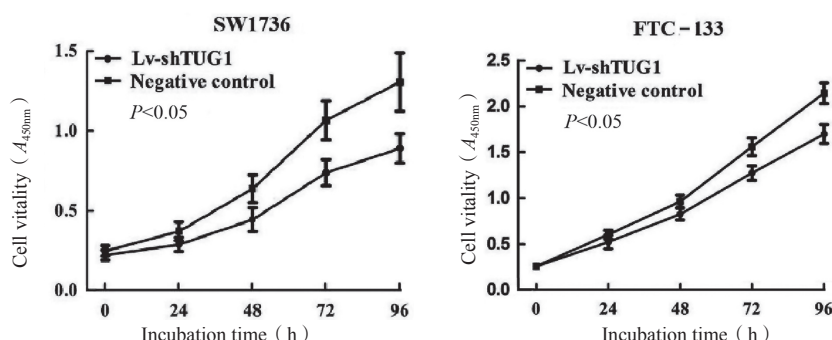


图2 MTT 实验检测敲降 LncRNA TUG1 表达对 TC 细胞增殖的影响

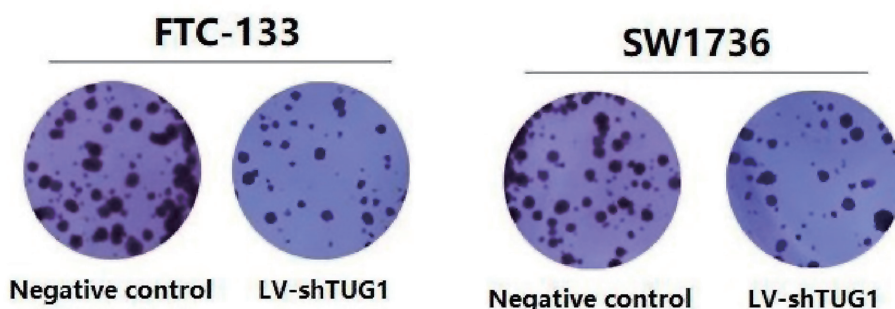


图3 集落形成实验检测敲降 LncRNA TUG1 表达对 TC 细胞克隆形成能力的影响

2.3 敲降 LncRNA TUG1 表达抑制 TC 细胞的迁移 见图 4。以 FTC-133 细胞为例, Transwell 实

验检测显示, 与对照组相比, 敲降 LncRNA TUG1 表达后, FTC-133 细胞迁移能力 ( $1\ 675.2 \pm 64.2$



vs  $898.1 \pm 156.4$ ) 显著降低, 差异有统计学意义

( $t=7.961$ ,  $P=0.001$ )。

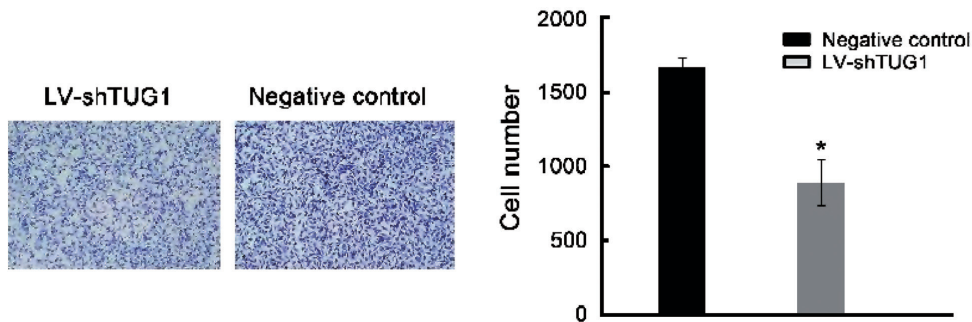


图4 敲降 LncRNA TUG1 表达对 FTC-133 细胞迁移的影响 (\* $P<0.05$ )

2.4 敲降 LncRNA TUG1 表达抑制 TC 细胞 EMT 的形成 见图 5。采用 Western blot 检测 EMT 相关蛋白 E-cadherin 和 N-cadherin 的表达情况, 结果显示: 与对照组相比, 敲降 LncRNA TUG1 表达后 E-cadherin 表达量 ( $0.74 \pm 0.06$  vs  $1.66 \pm 0.17$ ) 显著升高,

N-cadherin 表达量 ( $1.27 \pm 0.18$  vs  $0.39 \pm 0.07$ ) 显著降低, 差异有统计学意义 ( $t=8.839$ ,  $P<0.000$ ;  $t=7.892$ ,  $P=0.001$ )。提示 LncRNA TUG1 促进 TC 细胞 EMT 形成。

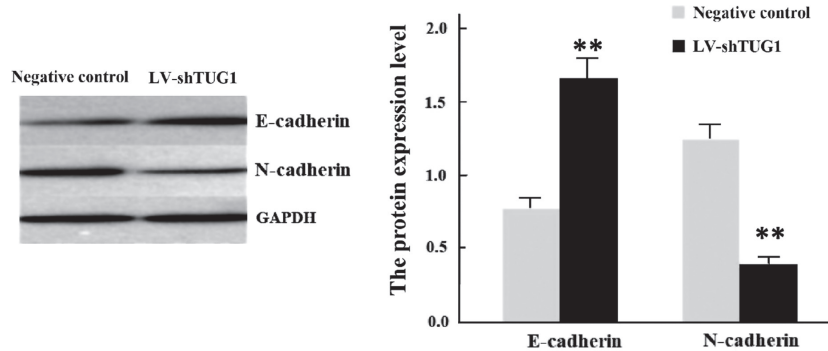


图5 LncRNA TUG1 调节 EMT 相关蛋白的表达 (\*\* $P<0.01$ )

### 3 讨论

TC 是由机体碘缺乏、辐射、遗传等因素引起的最常见的恶性肿瘤之一, 近年发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>, 但其具体的发病机制目前尚不清楚。LncRNA 通过多种途径调控基因表达及相关信号通路, 进而调控肿瘤细胞的生物学行为, 参与癌症的发生发展, 被认为是多种癌症的关键调节因子<sup>[9]</sup>。深入研究 LncRNA 与 TC 发生发展间的关系, 可以为 TC 的分子诊断、靶向治疗及预测预后提供一定借鉴。

LncRNA 在表观遗传、转录和转录后水平上参与基因表达的调控<sup>[10]</sup>, 被广泛报道通过多种机制调节病理生理过程, 如基因印记, 组蛋白修饰, 染色质重塑, 转录激活<sup>[11]</sup>等。并发现 LncRNA 可通过与微小 RNA (miRNA) 竞争性结合并因此抑制其功能 (即阻断与靶 mRNA 的相互作用)<sup>[11]</sup>。大量研究发现, LncRNAs 在众多不同疾病类型中均差异表达, 通过多种途径参与调控肿瘤细胞增殖、侵袭及迁移等恶性生物学行为, 诱导癌症的恶性进展, 表现为原癌基因或抑癌基因发挥作用<sup>[12-16]</sup>。

LncRNA TUG1 最初被鉴定为是由牛磺酸上调的转录物, 在许多癌症中已经报道了 LncRNA TUG1 的异常表达, 发现 TUG1 可通过招募某些 RNA 结合蛋白, 进而促进靶基因表达, 影响肿瘤血管生成或充当竞争性内源性 RNA (ceRNA) 调控肿瘤的发生发展<sup>[5]</sup>。CAO 等<sup>[17]</sup>研究发现, LncRNA TUG1 是骨肉瘤患者存活的预后因素。LncRNA TUG1 高表达与膀胱癌和食管鳞癌细胞的增殖和转移有关<sup>[18-19]</sup>。NIU 等<sup>[6]</sup>研究发现, LncRNA TUG1 通过 EZH2 调控 LIMK2b 参与小细胞肺癌的细胞生长和化疗耐药性。LI 等<sup>[20]</sup>发现, LncRNA TUG1 通过与 PRC2 结合调节胃癌细胞增殖。WANG 等<sup>[21]</sup>研究发现, LncRNA TUG1 通过 EMT 途径促进结肠直肠癌的转移。由此可见, LncRNA TUG1 在调节多种转录因子和生理过程中具有重要意义, 提示 TUG1 有望成为众多肿瘤诊断及预后的生物标志物或治疗新靶点。因此, 研究 LncRNA TUG1 在 TC 中发挥的功能及其分子机制对寻找新的治疗靶点至关重要。

本研究应用 qRT-PCR 检测发现 TC 组织及细胞中 LncRNA TUG1 表达水平较癌旁正常组织及

正常甲状腺上皮细胞明显升高 ( $P<0.05$ ), 提示 LncRNA TUG1 与 TC 的发生发展密切相关。将 shRNA 插入慢病毒质粒构建 LncRNA TUG1 低表达细胞系, 采用 MTT 法、集落形成实验、Transwell 实验于细胞水平检测发现敲降 LncRNA TUG1 表达明显抑制 TC 细胞的增殖及迁移能力 ( $P<0.05$ ), 提示 TC 中 LncRNA TUG1 扮演促癌基因。EMT 是上皮细胞获得迁移能力的有效方式, 也是 TC 细胞浸润转移的重要形式, 因此本研究通过蛋白印迹探究了 LncRNA TUG1 表达对 TC 细胞 EMT 形成的影响, 发现敲降 LncRNA TUG1 表达抑制了 EMT 形成。表明 LncRNA TUG1 在 TC 中高表达, 促进细胞的增殖及迁移, 可能通过促进 EMT 的形成进而发挥作用。本研究初步证明了 LncRNA TUG1 通过调控 EMT 形成参与 TC 的发生发展, 然而肿瘤的形成是一个复杂的调控过程, TUG1 调控肿瘤发生发展的方式多样, 必定涉及多种基因或因子的相互调节及信号转导通路, 其调控 TC 恶性发展进程的分子机制还需进一步深入探究分析阐明。此外, 包含 TUG1 在内的多个 LncRNA 近年被研究报道能够调控肿瘤能量代谢影响肿瘤恶性行为, 其中 LIN 等<sup>[22]</sup>在 Hepatoligy 上报道 TUG1 可调控肝癌细胞的糖酵解能力, 影响癌细胞增殖、迁移。HAN 等<sup>[23]</sup>研究指出, LncRNA TUG1 通过调节糖酵解作用影响骨肉瘤细胞的存活率。徐苏娟等<sup>[24]</sup>通过 Seahorse 能量分析仪对卵巢癌 OVCAR3 细胞糖酵解压力及线粒体压力变化, 显示干扰 TUG1 表达能显著降低癌细胞的线粒体呼吸和糖酵解通量, 指出卵巢癌细胞的增殖及迁移可能与 TUG1 调控肿瘤能量代谢有关。目前, 糖酵解作为肿瘤能量来源已被广泛接受, 且主流观点认为肿瘤细胞即使在足氧条件下, 仍可通过糖酵解方式消耗大量葡萄糖以给肿瘤细胞供能, 即瓦氏效应 (Warburg effect)<sup>[25-26]</sup>。而 TC 中 LncRNA TUG1 是否也可通过调控能量代谢进而影响 TC 的生物学行为本研究尚未触及, 是本研究的不足和缺陷, 但可将其作为后期研究的一个新的探究方向。

综上所述, LncRNA TUG1 在 TC 中过表达, 可能通过促进 EMT 的形成进而促进癌细胞的增殖及迁移, 可作为一种新的潜在癌基因, 靶向抑制 LncRNA TUG1 的表达可能是 TC 治疗的一种新方法, 对临床诊治及预测预后具有重要潜在价值。

#### 参考文献:

- [1] VANDERPUMP MARK P J. Epidemiology of thyroid disorders: A comprehensive guide for the clinician[M]. The Thyroid and Its Diseases, 2019:75-85.
- [2] 王卓颖, 钱凯. 晚期甲状腺癌新辅助治疗进展 [J].

中国实用外科杂志, 2019, 39 (3): 275-279.

WANG Zuoying, QIAN Kai. Progress of neoadjuvant therapy for advanced thyroid cancer [J]. Chinese Journal of Applied surgery, 2019, 39 (3): 275-279.

- [3] MAO Y, LIU R, ZHOU H, et al. Transcriptome analysis of miRNA-lncRNA-mRNA interactions in the malignant transformation process of gastric cancer initiation [J]. Cancer Gene Therapy, 2017, 24 (6): 267-275.
- [4] ZHU Shiyu, LI Wei, LIU Jingze, et al. Genome-scale deletion screening of human long non-coding RNAs using a paired-guide RNA CRISPR-Cas9 library [J]. Nature Biotechnology, 2016, 34(12): 1279-1286.
- [5] LI Zheng, SHEN Jianxiong, CHAN M T, et al. TUG1: a pivotal oncogenic long non-coding RNA of human cancers [J]. Cell Proliferation, 2016, 49(4): 471-475.
- [6] NIU Yuchun, MA Feng, HUANG Weimei. Long non-coding RNA TUG1 is involved in cell growth and chemoresistance of small cell lung cancer by regulating LIMK2b via EZH2 [J]. Molecular cancer, 2017, 16(1): 5.
- [7] LIU Jia, LIN Jieru, LI Yingqi, et al. Prognostic role of lncRNA TUG1 for cancer outcome: Evidence from 840 cancer patients [J]. Oncotarget, 2017, 8(30): 50051-50060.
- [8] LIU Shankun, LIU Ying, LU Qiang, et al. The lncRNA TUG1 promotes epithelial ovarian cancer cell proliferation and invasion via the WNT/ $\beta$ -catenin pathway [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 6845-6851.
- [9] 张振, 李芬. ceRNA 与肿瘤 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31 (4): 128-130.
- [9] ZHANG Zhen, LI Fen. ceRNA and tumor [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31 (4): 128-130.
- [10] FOK E T, DAVIGNON L, FANUCCHI S, et al. The lncRNA connection between cellular metabolism and epigenetics in trained immunity [J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 3184.
- [11] KOCH L. Functional genomics: Screening for lncRNA function [J]. Nature Reviews Genetics, 2017, 18(2): 70.
- [12] ZHANG Pengfei, CAO Limian, FAN Pingsheng, et al. LncRNA-MIF, a c-Myc-activated long non-coding RNA, suppresses glycolysis by promoting Fbxw7-mediated c-Myc degradation [J]. EMBO Reports, 2016, 17(8): 1204-1220.
- [13] 白盈盈, 朱光旭, 潘兴华. 长链非编码 RNA 对结直肠癌潜在诊断价值的研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 (1): 161-164.
- [13] BAI Yingying, ZHU Guangxu, PAN Xinghua. Advances in the potential diagnostic value of long non-coding RNA in colorectal cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 33 (1): 161-164.
- [14] XUE Mei, PANG Huan, LI Xu, et al. Long non-coding RNA urothelial cancer-associated 1 promotes bladder cancer cell migration and invasion by way of the hsa-miR-145-ZEB1/2-FSCN1 pathway [J]. Cancer science, 2016, 107(1): 18-27.

- [15] CHEN Xuemei, HAN Hongyu, LI Yuqi, et al. Upregulation of long noncoding RNA HOTTIP promotes metastasis of esophageal squamous cell carcinoma via induction of EMT[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84480-84485.
- [16] SUN Ming, NIE Fengqi, WANG Yunfei, et al. LncRNA HOXA11-AS promotes proliferation and invasion of gastric cancer by scaffolding the chromatin modification factors PRC2, LSD1, and DNMT1[J]. *Cancer Research*, 2016, 76(21): 6299-6310.
- [17] CAO Jiaqing, HAN Xinyou, QI Xin, et al. TUG1 promotes osteosarcoma tumorigenesis by upregulating EZH2 expression via miR-144-3p[J]. *International Journal of Oncology*, 2017, 51(4): 1115-1123.
- [18] XU Youtao, WANG Jie, QIU Mantang, et al. Upregulation of the long noncoding RNA TUG1 promotes proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Tumour Biology*, 2015, 36(3): 1643-1651.
- [19] ILIEV R, KLEINOVA R, JURACEK J, et al. Overexpression of long non-coding RNA TUG1 predicts poor prognosis and promotes cancer cell proliferation and migration in high-grade muscle-invasive bladder cancer[J]. *Tumour Biology*, 2016, 37(10): 13385-13390.
- [20] LI Jun, AN Gang, ZHANG Meng, et al. Long non-coding RNA TUG1 acts as a miR-26a sponge in human glioma cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 477(4): 743-748.
- [21] WANG Liang, ZHAO Zhenxian, FENG Weidong, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes colorectal cancer metastasis via EMT pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 51713-51719.
- [22] LIN Y H, WU Menghan, HUANG Yahui, et al. Taurine up-regulated gene 1 functions as a master regulator to coordinate glycolysis and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2018, 67(1): 188-203.
- [23] HAN Xiufu, YANG Yanming, SUN Yongjie, et al. LncRNA TUG1 affects cell viability by regulating glycolysis in osteosarcoma cells[J]. *Gene*, 2018, 674: 87-92.
- [24] 徐苏娟, 付子毅, 刘丝雨, 等. lncRNA TUG1 对卵巢癌细胞 OVCAR3 的增殖迁移及能量代谢的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(1): 26-31.
- XU Sujuan, FU Ziyi, LIU Siyu, et al. Effects of lncRNA TUG1 on proliferation, migration and energy metabolism of OVCAR3 cells[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2019, 24(1): 26-31.
- [25] BOROUGHS L K, DEBERARDINIS R J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth[J]. *Nature Cell Biology*, 2015, 17(4): 351-359.
- [26] DANHIER P, BAŃSKI P, PAYEN V L, et al. Cancer metabolism in space and time: Beyond the Warburg effect[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Bioenergetics*, 2017, 1858(8): 556-572.

收稿日期: 2020-06-09

修回日期: 2020-06-30

## (上接第24页)

- JIN Guangming, PU Lianshan. Association between NADPH oxidase subunit p22phox gene C242T polymorphism and lower limb arteriosclerosis in type 2 diabetic patients[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2008, 34(15): 2510-2513.
- [11] 李小青, 康德, 张安平, 等. 老年2型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸与动脉硬化相关性研究[J]. *交通医学*, 2015, 29(5): 474-476.
- LI Xiaoqing, KANG De, ZHANG Anping, et al. Correlation between plasma homocysteine and atherosclerosis in elderly patients with type 2 diabetes[J]. *Medical Journal of Communications*, 2015, 29(5): 474-476.
- [12] 叶成松. 血清同型半胱氨酸与2型糖尿病合并下肢动脉病变相关性研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(A3): 27, 32.
- YE Chensong. Correlation between serum homocysteine and type 2 diabetes mellitus with lower extremity arterial disease[J]. *Journal of Clinical Medical Literature (Electronic Edition)*, 2018, 5(A3): 27, 32.
- [13] 张天瀛. 早期胰岛素泵强化治疗对新诊断2型糖尿病患者下肢血管病变发生发展的影响[D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- ZHANG Tianying. The effect of intensive therapy with insulin pump on the occurrence and development of low limb vascular disease in newly diagnosed patients with type 2 diabetic mellitus[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2016.
- [14] 刘娜, 杨秋萍, 张健伟. 云南彝族 Fetuin A 基因多态性与2型糖尿病合并下肢动脉硬化的相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2008, 47(6): 45-51.
- LIU Na, YANG Qiuping, ZHANG Jianwei, et al. Study on the correlation of Fetuin A gene polymorphism and lower extremity atherosclerosis with type 2 diabetes of Yi Nationality in Yunnan Province[J]. *Journal of Medical Research*, 2008, 47(6): 45-51.
- [15] 刘小玲, 李卫国, 李振华. 2型糖尿病患者颈动脉内-中膜厚度与血清IL-6和Fetuin-A水平的关系研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(5): 115-117.
- LIU Xiaoling, LI Weiguo, LI Zhenhua. Study on the relationship of carotid intimal-medial wall thickness and the expression of IL-6 and fetuin-A in the serum of two type diabetes[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(5): 115-117.
- [16] JUNG S H, WON K J, LEE K P, et al. The serum protein fetuin-B is involved in the development of acute myocardial infarction[J]. *Clinical Science*, 2015, 129(1): 27-38.

收稿日期: 2020-05-08

修回日期: 2020-05-25