

急性缺血性脑卒中患者血清 lncRNA SNHG12 表达水平检测及临床意义

张亚杰, 王玉琳, 董晓娇, 刘宏丽 (秦皇岛市第一医院神经内科, 河北秦皇岛 066000)

摘要: **目的** 通过检测急性缺血性脑卒中患者血清长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 12 (long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 12, lncRNA SNHG12) 表达变化情况, 探究其在急性缺血性脑卒中中的临床意义。**方法** 选取 2019 年 3 月 ~ 2021 年 2 月秦皇岛市第一医院神经内科收治的 95 例急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者作为研究组, 根据美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分将患者分为轻度组 29 例、中度组 36 例、重度组 30 例; 选取同期健康体检者 72 例作为对照组; 实时荧光定量 PCR 法检测研究组患者入院 24 h 内、治疗 1 周后、治疗 2 周后以及对照组体检当日血清 lncRNA SNHG12 表达情况; 采用 Pearson 相关系数法分析急性缺血性脑卒中患者血清 lncRNA SNHG12 表达水平与 NIHSS 评分的相关性; 受试者工作特征曲线评估血清 lncRNA SNHG12 表达水平对急性缺血性脑卒中的诊断价值。**结果** 与对照组比较, 入院 24 h 内轻度组、中度组、重度组血清 lncRNA SNHG12 表达水平依次升高 (1.29 ± 0.17 , 1.52 ± 0.26 , 1.80 ± 0.43 vs 1.01 ± 0.12), 差异有统计学意义 ($F=68.522$, $P=0.000$); 研究组患者入院 24 h 内、治疗 1 周后、治疗 2 周后血清 lncRNA SNHG12 表达水平依次降低 (1.45 ± 0.25 , 1.30 ± 0.24 , 1.18 ± 0.17), 差异有统计学意义 ($F=35.003$, $P=0.000$); 研究组患者入院 24 h 内血清 lncRNA SNHG12 表达水平与 NIHSS 评分呈正相关 ($r=0.358$, $P=0.000$); 入院 24 h 内血清 lncRNA SNHG12 表达水平评估急性缺血性脑卒中发生的曲线下面积为 0.953 (95% CI: 0.923~0.982), 敏感度和特异度分别为 86.30%, 95.80%。**结论** 急性缺血性脑卒中患者血清 lncRNA SNHG12 表达水平显著升高, 和患者疾病严重程度相关, 对急性缺血性脑卒中有较高的诊断价值。

关键词: 急性缺血性脑卒中; 长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 12

中图分类号: R743.3; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 02-121-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.025

Detection of Serum lncRNA SNHG12 Expression Level in Patients with Acute Ischemic Stroke and Its Clinical Significance

ZHANG Ya-jie, WANG Yu-lin, DONG Xiao-jiao, LIU Hong-li

(Department of Neurology, the First Hospital of Qinhuangdao, Hebei Qinhuangdao 066000, China)

Abstract: **Objective** To explore the changes in the expression of long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 12 (lncRNA SNHG12) in the serum of patients with acute ischemic stroke (AIS), and explore its clinical significance in acute ischemic stroke. **Methods** From March 2019 to February 2021, 95 patients with acute ischemic stroke to the department of neurology, the First Hospital of Qinhuangdao were selected as the study group, according to National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score, the patients were divided into mild group 29 cases, moderate group 36 cases and severe group 30 cases. 72 healthy people who had physical examination in the hospital during the same period served as the control group. The expression of serum lncRNA SNHG12 in the study group was detected by real-time fluorescent quantitative PCR within 24 hours after admission, 1 week after treatment, 2 weeks after treatment and on the day of physical examination in the control group; Pearson correlation coefficient method was used to analyze the correlation between serum lncRNA SNHG12 expression level and NIHSS score of patients with acute ischemic stroke. Receiver operating characteristic curve was used to assess the value of serum lncRNA SNHG12 expression in samples for the diagnosis of acute ischemic stroke. **Results** Compared with the control group, the expression level of serum lncRNA SNHG12 in mild group, moderate group and severe group were increased in turn within 24 hours after admission (1.29 ± 0.17 , 1.52 ± 0.26 , 1.80 ± 0.43 vs 1.01 ± 0.12), the difference was statistically significant ($F=68.522$, $P=0.000$). The expression levels of serum lncRNA SNHG12 in the study group decreased in turn within 24 hours after admission, 1 week after treatment and 2 weeks after treatment (1.45 ± 0.25 , 1.30 ± 0.24 , 1.18 ± 0.17), the difference was statistically

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (20201321); 秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目 (201902A117)。

作者简介: 张亚杰 (1984-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 脑血管病、中枢神经系统感染, E-mail: zhangyajie857@163.com。

通讯作者: 刘宏丽 (1979-), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 脑血管病、神经免疫, E-mail: zhangyajiedoctor@163.com。

significant ($F=35.003$, $P=0.000$). The expression level of serum lncRNA SNHG12 was positively correlated with NIHSS score in the study group within 24 hours after admission ($r=0.358$, $P=0.000$). The area under the curve of serum lncRNA SNHG12 expression level within 24 hours after admission in evaluating the occurrence of acute ischemic stroke was 0.953 (95% CI: 0.923~0.982), the sensitivity and specificity were 86.30% and 95.80%, respectively. **Conclusion** The expression level of serum lncRNA SNHG12 in patients with acute ischemic stroke was significantly increased, which was related to the severity of the disease, and has high diagnostic value for acute ischemic stroke.

Keywords: acute ischemic stroke; long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 12

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 作为一种脑血管疾病, 由于血栓形成或栓塞引起脑血流中断, 从而导致血管损伤、炎症及血脑屏障功能障碍的发生, 具有极高的发病率及致残率, 是全球第二大疾病死亡原因, 并且预后极差, 这为家庭及社会造成沉重的负担^[1-3]。因此详细了解其发生机制对临床监测及疾病治疗十分必要。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 作为超过 200 个核苷酸的非编码核糖核酸, 其在转录后调节其靶基因表达, 从而参与生长发育、组织再生等生物学过程, 有研究发现, lncRNA 通过调节细胞凋亡、血管生成和炎症反应而起到卒中后神经保护作用^[4-5]。小核仁 RNA 宿主基因 12 (small nucleolar RNA host gene 12, SNHG12) 作为一种 lncRNA 通过调节其下游靶基因的表达参与细胞的增殖、自噬、血管生成等生物学过程^[6], 钟应强等^[7]研究发现 lncRNA SNHG12 在脑缺血再灌注损伤小鼠模型中表达显著上升, 起到神经保护作用。目前关于 lncRNA SNHG12 在急性缺血性脑卒中临床上的作用还未见报道, 因此, 本研究通过对急性缺血性脑卒中患者血清 lncRNA SNHG12 表达变化及其临床意义进行探究, 以期对疾病早期诊断及临床监测提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 3 月 ~ 2021 年 2 月秦皇岛市第一医院神经内科收治的 95 例急性缺血性脑卒中患者作为研究组, 其中男性 45 例, 女性 50 例; 年龄 49~68 岁, 平均年龄 59.60 ± 7.10 岁; 平均体质质量指数 (BMI) 为 $23.97 \pm 3.24 \text{ kg/m}^2$; 高血压史 41 例, 冠心病史 30 例, 糖尿病史 26 例。纳入标准: ①符合急性缺血性脑卒中诊断标准^[8], 经头颅 CT 或 MRI 确诊, 且为首次发病; ②临床资料完整; ③脑部 CT 或 MRI 已排除其他脑部病变; ④发病后在本院治疗时间超过 2 周; ⑤近期末服用激素及溶血栓类药物。排除标准: ①有既往急性缺血性脑卒中病史或并发脑出血者; ②心、肾、肝、肺功能不全者; ③有血液及免疫系统疾病者。根据美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)^[9] 对研究组患者入院 24 h 内进行神经功能缺损评分, 按照 NIHSS 评分数值分

为: 轻度组 29 例 (NIHSS 评分 ≤ 4 分, 轻度神经功能缺损患者)、中度组 36 例 ($4 \text{ 分} < \text{NIHSS 评分} \leq 20$ 分, 中度神经功能缺损患者)、重度组 30 例 (NIHSS 评分 > 20 分, 重度神经功能缺损患者)^[10]。选取同期医院健康体检者 72 例作为对照组, 其中男性 39 例, 女性 33 例; 年龄 43~67 岁, 平均年龄 57.64 ± 6.98 岁; 平均 BMI 为 $23.62 \pm 2.11 \text{ kg/m}^2$ 。研究组和对照组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经秦皇岛市第一医院伦理委员会批准, 所有受试人员及其家属均知情并且签署同意书。

1.2 仪器与试剂 总 RNA 提取试剂盒 (批号: CD-13433-ML) 购自武汉纯度生物科技有限公司; 反转录试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒 (Realtime PCR Master Mix, 批号: BTN170403-RFS, BTN 90408-YNZ) 购自北京百奥莱博科技有限公司; 荧光定量 PCR 系统 (型号: CFX384 Touch) 购自美国 Bio-Rad 公司。

1.3 方法

1.3.1 样本采集: 急性缺血性脑卒中患者于入院 24 h 内、治疗 1 周后、治疗 2 周后及健康体检者于体检当日均空腹抽取静脉血 4 ml, 4°C , 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清于 -70°C 冰箱中保存。

1.3.2 实时荧光定量 PCR (Quantitative Real-time PCR, qRT-PCR) 检测血清 lncRNA SNHG12 表达情况: 用 RNA 提取试剂盒提取血清样本总 RNA, 然后反转录为 cDNA, 并以其为模板经过 qRT-PCR 检测 lncRNA SNHG12 在各组血清中的表达情况; β -actin 作为内参对待测 lncRNA SNHG12 进行标准化, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析 lncRNA SNHG12 表达水平, 引物由武汉纯度生物科技有限公司进行合成, 引物序列见表 1。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行分析, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述, 两组间比较采用 t 检验; 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK- q 检验; 同一组同一指标的不同时间点比较, 采用单因素重复测量方差分析。计数资料以例 (n) 表示, 采用卡方检验。lncRNA SNHG12 表达水平与 NIHSS 评分的相关性采用 Pearson 相关系数法进行分析; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 lncRNA SNHG12

表达水平对急性缺血性脑卒中的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1

引物序列

基因	上游引物	下游引物
lncRNA SNHG12	5'-GTGATACTGAGGAGGTGAG-3'	5'-CCTTCTGCTTCCCATAGAG-3'
β -actin	5'-CTCCATCCTGGCCTCGCTGT-3'	5'-GCTGTACACCTTCACCGTTCC-3'

2 结果

2.1 对照组和研究组入院 24 h 内血清 lncRNA SNHG12 表达水平及 NIHSS 评分比较 见表 2。

表 2 对照组和研究组入院 24 h 内血清 lncRNA SNHG12 表达水平及 NIHSS 评分比较

项目	对照组 ($n=72$)	轻度组 ($n=29$)	中度组 ($n=36$)	重度组 ($n=30$)	F	P
lncRNA SNHG12	1.01 ± 0.12	1.29 ± 0.17^a	1.52 ± 0.26^{ab}	1.80 ± 0.43^{abc}	68.522	0.000
NIHSS 评分 (分)	-	2.74 ± 0.91	11.69 ± 4.52^b	29.77 ± 6.89^{bc}	309.023	0.000

注:与对照组比较, $^aP < 0.05$;与轻度组比较, $^bP < 0.05$;与中度组比较, $^cP < 0.05$ 。

2.2 研究组患者治疗后血清 lncRNA SNHG12 表达水平变化 研究组患者入院 24 h 内 (1.45 ± 0.25)、治疗 1 周后 (1.30 ± 0.24)、治疗 2 周后 (1.18 ± 0.17) 血清 lncRNA SNHG12 表达水平依次降低, 差异具有统计学意义 ($F=35.003$, $P=0.000$)。

2.3 研究组患者入院 24 h 内血清 lncRNA SNHG12 表达水平与 NIHSS 评分的相关性 见图 1。研究组患者入院 24 h 内血清 lncRNA SNHG12 表达水平与 NIHSS 评分呈正相关 ($r=0.358$, $P=0.000$)。

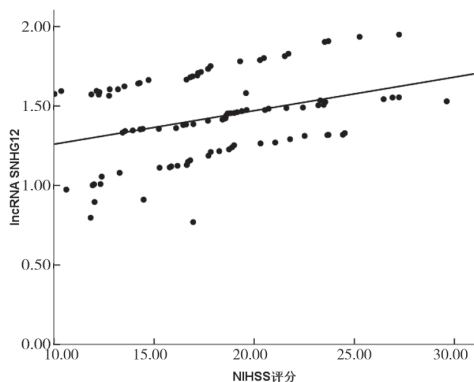


图 1 研究组患者入院 24 h 内血清 lncRNA SNHG12 表达水平与 NIHSS 评分的相关性

2.4 ROC 曲线分析入院 24 h 内血清 lncRNA SNHG12 对急性缺血性脑卒中的诊断价值 见图 2。入院 24 h 内血清 lncRNA SNHG12 表达水平评估急性缺血性脑卒中发生的曲线下面积为 0.953 (95% CI: 0.923~0.982), 截断值为 1.218, 敏感度和特异度分别为 86.30%, 95.80%。

3 讨论

急性缺血性脑卒中作为神经内科的多发病, 表现为一过性或永久性脑损伤, 是目前全球致死、致残的主要原因之一, 严重威胁人类的生命健康安全^[11-12]。急性缺血性脑卒中由于血栓等原因造成脑

与对照组比较, 入院 24 h 内轻度组、中度组、重度组血清 lncRNA SNHG12 表达水平和 NIHSS 评分均依次升高, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

局部低灌注, 致使氧化损伤、兴奋性毒性、细胞坏死及脑水肿产生, 进而破坏血脑屏障, 此外, 坏死细胞所产生的炎性及凋亡相关因子会进一步加重脑损伤^[13-16], 因此有必要了解其详细发病机制及疾病进展情况, 为其诊断及治疗提供有价值的参考。

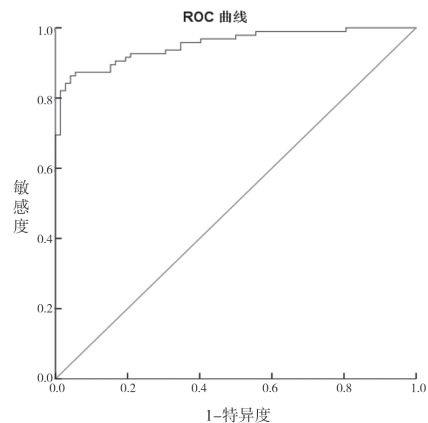


图 2 ROC 曲线分析入院 24 h 内血清 lncRNA SNHG12 对急性缺血性脑卒中的诊断价值

目前, 急性缺血性脑卒中的诊断主要依赖于 CT 及 MRI, 但由于部分患者无法得到快速精确的诊断, 因此需要迫切寻找新的诊断标志物, 以提高诊断效果, 而近期有研究学者对 lncRNA 在疾病诊断方面的应用价值研究产生了极大的兴趣, 其作为一类非编码 RNA, 能够负调控其靶基因表达来执行细胞生物学功能, 越来越多的研究发现, 其在急性缺血性脑卒中的血管生成、炎症、自噬等过程中发挥重要作用^[17-19]。如: INK4 位点反义非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 通过激活核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB) 信号通路增强血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 促进脑梗死大鼠血管生成^[20]。lncRNA SNHG12 作为一种

lncRNA, 已被报道在肿瘤和某些神经系统疾病的发生、诊断、预后评估及靶向治疗中具有很好的应用前景, 研究证实 lncRNA SNHG12 对急性缺血性脑卒中起到重要的适应性神经保护作用^[7]。lncRNA SNHG12 在氧糖剥夺/复氧复糖 (oxygen-glucose deprivation/reperfusion, OGD/R) 模拟体外小鼠脑缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤的 SH-SY5Y 细胞模型中表达显著增加, 其通过促进自噬起到脑损伤的神经保护作用^[21]。lncRNA SNHG12 可通过海绵化微小 RNA (microRNA, miRNA) 来调控其下游靶基因的表达, 从而参与许多病理学过程, 研究发现, lncRNA SNHG12 在 OGD/R 中通过靶向抑制微小 RNA-199a (miR-199a) 表达来抑制血管内皮细胞凋亡及炎症反应, 并促进血管生成^[7,22]。lncRNA SNHG12 在 OGD/R 原代神经元细胞中通过靶向 miR-199a 来激活沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 表达, 以此激活 AMP 依赖的蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 信号通路, 抑制 I/R 损伤^[23]。本研究发现, 急性缺血性脑卒中患者入院 24 h 内血清 lncRNA SNHG12 表达水平显著升高, 并且随疾病严重程度的增加而升高, 随治疗时间的延长显著降低; 急性缺血性脑卒中患者入院 24 h 内血清 lncRNA SNHG12 表达水平与 NIHSS 评分呈正相关关系, 且入院 24 h 内血清 lncRNA SNHG12 表达水平评估急性缺血性脑卒中发生的曲线下面积为 0.953, 敏感度和特异度分别为 86.30%, 95.80%。说明 lncRNA SNHG12 对急性缺血性脑卒中起到适应性神经保护作用且对急性缺血性脑卒中有较高的诊断价值, 这可能与它能够促进自噬的发生有关, 可能是机体的一种自我保护机制, 与前人研究结论相符^[7]。

综上所述, 急性缺血性脑卒中患者血清中 lncRNA SNHG12 表达水平显著升高, 和疾病严重程度相关, 对急性缺血性脑卒中有较高的诊断价值, 本研究不仅具有重要的临床参考价值, 还为急性缺血性脑卒中治疗机制的研究提供一定参考。由于样本量的限制, 本研究可能存在一定统计学差异, 因此在未来的研究中还应扩大样本量来进一步验证。

参考文献:

- [1] 申青仙, 张赛, 涂悦, 等. 急性缺血性脑卒中的临床治疗研究进展 [J]. 中国医药, 2020, 15(4):633-636. SHEN Qingxian, ZHANG Sai, TU Yue, et al. Research progress in clinical treatment of acute ischemic stroke [J]. China Medicine, 2020, 15(4):633-636.
- [2] HE Mingli, WANG Hongrui, TANG Yi, et al. Optimal blood pressure levels in different phases of peripheral thrombolysis period in acute ischemic stroke [J]. Journal of Hypertension, 2021, 39(7): 1453-1461.
- [3] WOLSKA M, JAROSZ-POPEK J, JUNGER E, et al. Long non-coding RNAs as promising therapeutic approach in ischemic stroke: a comprehensive review [J]. Molecular Neurobiology, 2021, 58(4): 1664-1682.
- [4] WANG Jue, CAO Bin, ZHAO Haiping, et al. Long noncoding RNA H19 prevents neurogenesis in ischemic stroke through p53/Notch1 pathway [J]. Brain Research Bulletin, 2019, 150(31): 111-117.
- [5] REN Weimin, YANG Xiaobo. Pathophysiology of long non-coding RNAs in ischemic stroke [J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2018, 11(1): 96.
- [6] LU Ping, XIAO Shihui, CHEN Shaoze, et al. LncRNA SNHG12 downregulates RAGE to attenuate hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in H9c2 cells [J]. Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 2021, 85(4): 866-873.
- [7] 钟应强, 赵世光. 长链非编码 RNA SNHG12 在神经系统疾病中研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(2): 216-220. ZHONG Yingqiang, ZHAO Shiguang. Research advances in long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 12 in nervous system diseases [J]. Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2020, 47(2): 216-220.
- [8] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chinese Journal of Neurology, 2018, 51(9):666-682.
- [9] CHALOS V, VAN DER ENDE N, LINGSMA H F, et al. National institutes of health stroke scale: an alternative primary outcome measure for trials of acute treatment for ischemic stroke [J]. Stroke, 2020, 51(1): 282-290.
- [10] 郭春宣, 钟纯正, 李琦, 等. 老年急性缺血性脑卒中患者血清微小 RNA-24 和微小 RNA-29b 表达及神经功能预后评估价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(1):78-82. GUO Chunxuan, ZHONG Chunzheng, LI Qi, et al. Expressions and neural function prognostic evaluation of serum microRNA-24 and microRNA-29b in elderly patients with acute ischemic stroke [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2020, 32(1): 78-82.
- [11] LI Xiaobo, WU Fan, JIANG Chao, et al. Novel peripheral blood cell ratios: Effective 3-month post-mechanical thrombectomy prognostic biomarkers for acute ischemic stroke patients [J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2021, 89: 56-64.
- [12] ALVES H C, TREURNIET K M, JANSSEN I, et al. Thrombus migration paradox in patients with acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2019, 50(11): 3156-3163.
- [13] NANNONI S, SCHERZ-MOUSSA Y A, AMIGUET M, et al. Acute ischaemic stroke in the absence of

- established vascular risk factors: Patient characteristics, stroke mechanism and long-term outcome[J]. *European Journal of Neurology*, 2021, 28(4): 1275-1283.
- [14] SAGNIER S, OKUBO G, CATHELINE G, et al. Chronic cortical cerebral microinfarcts slow down cognitive recovery after acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(6): 1430-1436.
- [15] DENG Yiming, CHEN Duanduan, GAO Feng, et al. Silencing of long non-coding RNA GAS5 suppresses neuron cell apoptosis and nerve injury in ischemic stroke through inhibiting DNMT3B-dependent MAP4K4 methylation [J]. *Translational Stroke Research*, 2020, 11(5): 950-966.
- [16] 韩晶晶, 杨帆, 周旭强, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平与心脑血管狭窄程度的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(3):42-46.
- HAN Jingjing, YANG Fan, ZHOU Xuqiang, et al. Study on the correlation between low density lipoprotein(LDL) cholesterol level and the severity of cardiovascular and cerebrovascular stenosis in patients with acute ischemic stroke [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(3):42-46.
- [17] WU Rile, YUN Qiang, ZHANG Jianping, et al. Long non-coding RNA GAS5 retards neural functional recovery in cerebral ischemic stroke through modulation of the microRNA-455-5p/PTEN axis[J]. *Brain Research Bulletin*, 2021, 167: 80-88.
- [18] DENG Yiming, CHEN Duanduan, WANG Luyao, et al. Silencing of long noncoding RNA nespas aggravates microglial cell death and neuroinflammation in ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(7): 1850-1858.
- [19] CHEN Miao, WANG Feng, WANG Haorong. Silencing of lncRNA XLOC_035088 protects middle cerebral artery occlusion-induced ischemic stroke by notch1 signaling[J]. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2021, 80(1): 60-70.
- [20] ZHANG Bo, WANG Dan, JI Tiefeng, et al. Overexpression of lncRNA ANRIL up-regulates VEGF expression and promotes angiogenesis of diabetes mellitus combined with cerebral infarction by activating NF- κ B signaling pathway in a rat model[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 17347-17359.
- [21] YAO Xiaoxi, YAO Rui, HUANG Fengzhen, et al. LncRNA SNHG12 as a potent autophagy inducer exerts neuroprotective effects against cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 514(2): 490-496.
- [22] LONG Faqing, SU Qingjie, ZHOU Jingxia, et al. LncRNA SNHG12 ameliorates brain microvascular endothelial cell injury by targeting miR-199a[J]. *Neural Regeneration Research*, 2018, 13(11): 1919-1926.
- [23] YIN Weilan, YIN Weiguo, HUANG Baisheng, et al. LncRNA SNHG12 inhibits miR-199a to upregulate SIRT1 to attenuate cerebral ischemia/reperfusion injury through activating AMPK signaling pathway[J]. *Neuroscience Letters*, 2019, 690: 188-195.
- 收稿日期: 2021-06-15
修回日期: 2021-07-31

(上接第120页)

- [19] 吴新军, 陈炳合, 李帅超, 等. UBE2T 调控三阴性乳腺癌增殖、迁移和侵袭等生物学行为的实验研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(10):870-875.
- WU Xinjun, CHEN Binghe, LI Shuaichao, et al. Effects of UBE2T on proliferation, migration and invasion of triple negative breast cancer [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2020, 25(10):870-875.
- [20] JAFARI M, GHADAMI E, DADKHAH T, et al. PI3K/AKT signaling pathway: Erythropoiesis and beyond[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(3): 2373-2385.
- [21] COSTA R L B, HAN H S, GRADISHAR W J. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2018, 169(3): 397-406.
- [22] ZHANG Mingzhen, JANG H, NUSSINOV R. The mechanism of PI3K α activation at the atomic level [J]. *Chemical Science*, 2019, 10(12): 3671-3680.
- [23] GOLOB-SCHWARZL N, KRASSNIG S, TOEGL-HOFER A M, et al. New liver cancer biomarkers: PI3K/AKT/mTOR pathway members and eukaryotic translation initiation factors[J]. *European Journal of Cancer*, 2017, 83(5): 56-70.
- [24] HAO Peng, KANG Bo, LI Yapeng, et al. UBE2T promotes proliferation and regulates PI3K/Akt signaling in renal cell carcinoma[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 20(2): 1212-1220.
- [25] 刘陆, 高小玲, 李墨颜, 等. PI3K/Akt 信号通路影响食管癌细胞生长的机制及中药干预作用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(14):217-224.
- LIU Lu, GAO Xiaoling, LI Moyan, et al. Mechanism of PI3K/Akt signaling pathway in affecting growth of esophageal cancer cell and research progress of intervention of Traditional Chinese Medicine [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2020, 26(14):217-224.
- [26] WEI Xiaoyong, YOU Xiaodong, ZHANG Jianlong, et al. MicroRNA-1305 inhibits the stemness of LCSCs and tumorigenesis by repressing the UBE2T-dependent Akt-signaling pathway [J]. *Molecular Therapy · Nucleic Acids*, 2019, 16(4): 721-732.
- 收稿日期: 2021-04-07
修回日期: 2021-07-27