

长链非编码 RNA CDKN2BAS 在子宫内膜癌组织表达及其生物学功能研究

彭浩¹, 张印星¹, 谢环² (1. 黄石市中心医院 / 湖北理工学院附属医院妇产科, 湖北黄石 435000;
2. 宜昌市第二人民医院 / 三峡大学第二人民医院妇产科, 湖北宜昌 443000)

摘要: **目的** 探讨长链非编码 RNA CDKN2BAS (long non-coding RNA CDKN2BAS, LncRNA CDKN2BAS) 在子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 组织表达, 以及沉默该基因对人 EC 细胞 HEC-1B 生物学功能的影响。 **方法** 收集 2018 年 3 月 ~ 2021 年 3 月在黄石市中心医院接受手术治疗的 107 例 EC 患者资料, 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测癌组织和癌旁组织中 LncRNA CDKN2BAS 表达。培养 HEC-1B 细胞, 分成 siRNA 组、si-NC 组和 C 组, 分别转染 LncRNA CDKN2BAS 抑制序列、对照序列和不作任何处理, 并分别采用 qRT-PCR, MTT 实验和 Transwell 实验检测细胞中 LncRNA CDKN2BAS 表达及其对 HEC-1B 细胞增殖活性、迁移和侵袭力影响。 **结果** EC 组织中 LncRNA CDKN2BAS 表达量为 2.73 ± 0.25 , 高于癌旁组织中的 1.00 ± 0.13 , 差异具有统计学意义 ($t=63.903$, $P<0.001$); LncRNA CDKN2BAS 在 FIGO 分期 III ~ IV 期 (2.83 ± 0.25)、组织学分级 G3 级 (2.85 ± 0.24) 和出现淋巴结转移 (2.84 ± 0.26) 的 EC 组织中的表达量较 I ~ II 期 (2.67 ± 0.23), G1 ~ G2 级 (2.67 ± 0.22) 和未出现淋巴结转移 (2.68 ± 0.22) 的 EC 组织明显升高 ($t=3.246, 3.894, 3.270$, 均 $P<0.05$); siRNA 组细胞中 LncRNA CDKN2BAS 表达量低于 si-NC 组和 C 组 (0.30 ± 0.12 vs $1.02 \pm 0.10, 1.01 \pm 0.12$), 差异具有统计学意义 ($F=77.210$, $P<0.05$); siRNA 组细胞 24, 48, 72 和 96h 时 A 值低于 si-NC 组和 C 组, 差异具有统计学意义 ($F=5.003 \sim 8.495$, 均 $P<0.05$); siRNA 组迁移细胞数和侵袭细胞数低于 si-NC 组和 C 组, 差异具有统计学意义 ($F=21.956, 22.407$, 均 $P<0.05$)。 **结论** EC 组织中 LncRNA CDKN2BAS 表达量升高, 沉默人 EC 细胞 HEC-1B 中 LncRNA CDKN2BAS 表达可抑制细胞增殖活性, 减少细胞迁移和侵袭数量。

关键词: 子宫内膜癌; 长链非编码 RNA-CDKN2BAS; 细胞增殖; 细胞侵袭

中图分类号: R737.33; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 03-092-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.03.016

Expression and Biological Function of Long Non-coding RNA CDKN2BAS in Endometrial Carcinoma

PENG Hao¹, ZHANG Yin-xing¹, XIE Huan² (1. Department of Obstetrics and Gynecology, Huangshi Central Hospital / Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Hubei Huangshi 435000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Yichang Second People's Hospital/the Second People's Hospital of Three Gorges University, Hubei Yichang 443000, China)

Abstract: Objective To explore the expression of long non-coding RNA CDKN2BAS (LncRNA CDKN2BAS) in endometrial cancer (EC) tissues, and the effect of silencing this gene on the biological functions of human EC cells HEC-1B. **Methods** The data of 107 cases of EC patients who underwent surgical treatment in Huangshi Central Hospital were collected from March 2018 to March 2021, and qRT-PCR was used to detect the expression of LncRNA CDKN2BAS in the cancer tissues and adjacent tissues. HEC-1B cells was cultured and divided into siRNA group, si-NC group and C group, and transfected with LncRNA CDKN2BAS inhibitory sequence, control sequence and without any treatment, respectively. The qRT-PCR, MTT experiment and Transwell experiment were used to detect the expression of LncRNA CDKN2BAS in cells and its effect on the cell proliferation activity, migration and invasion of HEC-1B cells. **Results** The expression level of LncRNA CDKN2BAS in EC tissues was 2.73 ± 0.25 , which was higher than 1.00 ± 0.13 in the adjacent tissues, the difference was statistically significant ($t=63.903$, $P<0.001$). The expression levels of LncRNA CDKN2BAS in EC tissues with FIGO stage III ~ IV (2.83 ± 0.25), histological grade G3 (2.85 ± 0.24) and lymph node metastasis (2.84 ± 0.26) were significantly higher than those in EC tissues with stage

基金项目: 湖北省卫生厅科研基金 (WJ2019H524): 高危型 HPV 的整合状态对宫颈癌细胞 TRAIL 凋亡的影响; 2020 年度湖北陈孝平科技发展基金面上项目: 利用差速贴壁法分离成年小鼠卵巢生殖干细胞。

作者简介: 彭浩 (1986-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 妇产科, E-mail: penghao5234@163.com。

通讯作者: 张印星 (1981-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 妇产科, E-mail: 33414649@qq.com。

I ~ II(2.67 ± 0.23), G1 ~ G2(2.67 ± 0.22) and no lymph node metastasis(2.68 ± 0.22) ($t=3.246 \sim 3.894$, all $P<0.05$). The expression level of LncRNA CDKN2BAS in the cells in the siRNA group was lower than that in the si-NC group and the C group (0.30 ± 0.12 vs $1.02 \pm 0.10, 1.01 \pm 0.12$), the difference was statistically significant ($F=77.210$, $P<0.05$). And the A values of cells at 24, 48, 72 and 96h in the siRNA group were lower than those in the si-NC group and the C group, the differences were statistically significant ($F=5.003 \sim 8.495$, all $P<0.05$). The number of migrating cells and the number of invasive cells in the siRNA group were lower than those in the si-NC group and the C group, the differences were statistically significant ($F=21.956, 22.407$, all $P<0.05$). **Conclusion** The expression level of LncRNA CDKN2BAS in EC tissues was increased. Silencing the expression of LncRNA CDKN2BAS in human EC cells HEC-1B could inhibit cell proliferation activity and reduce the number of cell migration and invasion.

Keywords: endometrial cancer; long non-coding RNA CDKN2BAS; cell proliferation; cell invasion

子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 作为绝经后女性高发生殖道恶性肿瘤, 发病率和死亡率不断升高^[1], 对女性健康危害严重。随着现有诊疗水平不断进步, 患者总体预后得到了很大改善^[2], 但鉴于 EC 机制尚未明确, 晚期患者治疗效果有限^[3], 加之治疗后易出现复发及多药耐药^[4], 对患者生存率的提高带来巨大挑战。长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, LncRNAs) 是一种含有超 200nt 核苷酸但不具备蛋白编码能力的 RNA, 可通过调控转录、转录后、表观遗传等而实现生物学作用^[5], 以被发现与恶性肿瘤进程密切相关, 参与了肿瘤细胞恶性增殖及侵袭^[6]。LncRNA CDKN2BAS 作为一种反义编码的 LncRNA, 参与调控多项生理病理过程, 与结直肠癌^[7]、骨肉瘤^[8]和非小细胞肺癌^[9]等密切相关。本研究分析了 EC 组织中 LncRNA CDKN2BAS 表达, 并观察该基因对人 EC 细胞 HEC-1B 生物学功能的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 3 月 ~ 2021 年 3 月在黄石市中心医院接受手术治疗的 EC 患者 107 例患者作为研究对象, 纳入标准: ①初治, 术前未接受任何治疗; ②术后病理学检查确诊; ③临床资料完整。排除标准: ①重要脏器严重功能不全; ②并发有急慢性感染、其他妇科疾病、免疫系统疾患或其他系统恶性肿瘤者。平均年龄 52.67 ± 11.57 岁, 根据国际妇产科联盟 (FIGO) 分期标准: I ~ II 期 71 例, III ~ IV 期 36 例; 组织学分级: G1 级 37 例, G2 级 36 例, G3 级 34 例; 伴有淋巴结转移 33 例。将术中切除的 EC 组织及离 EC 边缘 >3cm 癌旁组织用生理盐水冲洗后, 快速置于液氮中, -80°C 保管。本研究由医院伦理委员会审核通过, 患者均签署知情同意书。HEC-1B 细胞株购自上海通派生物公司, 置于保种管内, 于液氮罐中 -80°C 保存。

1.2 仪器与试剂 酶标仪 (美国 Thermo 公司); 实时荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司); 总 RNA 提取液 (北京索莱宝公司); 逆转录及 qPCR 试剂盒 (美国 Sigma 公司); LncRNA CDKN2BAS 和

内参引物 (上海生工生物公司); RPMI-1640 培养液、胎牛血清及胰蛋白酶 (美国 Gibco 公司); Lipofectamine 2000 试剂 (美国 Invitrogen 公司); LncRNA CDKN2BAS 抑制序列及对照序列 (上海美轩生物公司); MTT 液 (武汉益普生物公司); Transwell 小室 (美国 Corning 公司); 基质胶 (上海研卉生物公司)。

1.3 方法

1.3.1 qRT-PCR 方法检测组织中 LncRNA CDKN2BAS 表达: 取冻存组织, 按 Trizol 法提取总 RNA, 经检测浓度及纯度合格后, 取总 RNA 按逆转录试剂盒操作获得 cDNA, 按 qPCR 试剂盒操作步骤以 cDNA 为模板扩增引物, 序列: LncRNA CDKN2BAS: 上游: 5'-TGCCGGAGCTGTCGACCC-3', 下游: 5'-TTTGA TCTCTGCTGTTGAATCAGAATG-3'; GAPDH 上游: 5'-CTCCTGCATGCCACGGA-3', 下游: 5'-AGAC CCTTACAGTTAGTCGT-3'。反应条件: 94°C 3min; 94°C 30s, 58°C 30s, 76°C 30s, 循环 38 次, 用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法分析 LncRNA CDKN2BAS 表达量。

1.3.2 细胞培养及处理: 在含 5% (v/v) CO_2 , 37°C 培养箱中用 RPMI-1640 培养液 (含 10g/dl 胎牛血清) 对 HEC-1B 细胞培养。将对数期细胞接种在 6 孔板, 待细胞生长至 90% 以上融合度时, 用 Lipofectamine 2000 试剂开展转染: ① siRNA 组: 转染 LncRNA CDKN2BAS 抑制序列: 5'-GGUCAUCUCAU UGCUCUAU-3'; ② si-NC 组: 转染对照序列: 5'-TTCTCCGAACGTGTACACGT-3'; ③ C 组: 不作任何处理。处理后各组培养 48h。

1.3.3 qRT-PCR 方法检测细胞中 LncRNA CDKN2BAS 表达: 取处理后培养 48h 细胞, 加入裂解液, 其余操作同 1.3.1。

1.3.4 MTT 实验: 取方法 1.3.2 中处理后培养的各组细胞, 制备单细胞悬液, 密度 $2.5 \times 10^4/\text{ml}$, 按 $100 \mu\text{l}$ /孔接种在 96 孔板, 继续培养。分别在 12, 24, 48, 72 和 96h 时, 各孔加入 MTT 液 $20 \mu\text{l}$, 培养 4h, 去除上清, 加入二甲基亚砜 $150 \mu\text{l}$, 振荡使结晶溶解, 使用酶标仪检测各孔吸光度 A 值。重

复实验3次。

1.3.5 Transwell 实验: ①迁移能力: 收集方法 1.3.2 中处理后培养的各組细胞, 离心取细胞沉淀, 用无血清培养液制备密度 $2.5 \times 10^5/\text{ml}$ 的悬液, 并取 $200 \mu\text{l}$ 加入小室上室内, 取 $600 \mu\text{l}$ 含 10g/dl 胎牛血清的培养液加入下室, 培养 24h, 将小室取出, 将未穿膜细胞用棉签擦去, 固定, 0.1% 结晶紫染色, 镜下计数穿膜细胞数。重复实验 3 次。③侵袭能力: 用预冷培养液对基质胶稀释后均匀铺在小室上室, 干燥备用, 其余操作步骤同迁移能力检测。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组数据资料比较采用独立样本 t 检验, 多组间差异比较采用单因素方差分析, 组间进一步两两比较采用 LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LncRNA CDKN2BAS 在 EC 癌组织和癌旁组织中表达量比较 EC 癌组织中 LncRNA CDKN2BAS 表达量为 2.73 ± 0.25 , 高于癌旁组织中的 1.00 ± 0.13 , 差异具有统计学意义 ($t=63.903$, $P < 0.001$)。

2.2 EC 癌组织中 LncRNA CDKN2BAS 表达量与临床指标相关性 见表 1。EC 癌组织中 LncRNA CDKN2 BAS 表达量与年龄、浸润深度无关 (均 $P > 0.05$), LncRNA CDKN2BAS 在 FIGO 分期 III ~ IV 期、组织学分级 G3 级和出现淋巴结转移的 EC 癌组织中的表达量较 I ~ II 期, G1-G2 级和未出现淋巴结转移的 EC 组织明显升高, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 不同临床指标的 EC 组织中 LncRNA CDKN2BAS 表达量比较 ($n=107$, $\bar{x} \pm s$)

类别	n	LncRNA CDKN2BAS 表达量	t	P
年龄 (岁)	<53	45	2.69 ± 0.22	1.289 0.200
	≥ 53	62	2.75 ± 0.26	
浸润深度	$\leq 1/2$	43	2.68 ± 0.21	1.633 0.106
	$>1/2$	64	2.76 ± 0.26	
FIGO 分期	I ~ II 期	71	2.67 ± 0.23	3.246 0.002
	III ~ IV 期	36	2.83 ± 0.25	
组织学分级	G1 ~ G2 级	73	2.67 ± 0.22	3.894 <0.001
	G3 级	34	2.85 ± 0.24	
淋巴结转移	是	33	2.84 ± 0.26	3.270 0.001
	否	74	2.68 ± 0.22	

2.3 三组细胞中 LncRNA CDKN2BAS 表达量比较 siRNA 组、si-NC 组和 C 组细胞中 LncRNA CDKN2BAS 表达量分别为 0.30 ± 0.12 , 1.02 ± 0.10

和 1.01 ± 0.12 , 与 si-NC 组和 C 组比较, siRNA 组细胞中 LncRNA CDKN2BAS 表达量明显降低, 差异有统计学意义 ($F=77.210$, $P < 0.001$)。

2.4 三组细胞增殖活性比较 见表 2。siRNA 组细胞 24, 48, 72 和 96h 时 A 值低于 si-NC 组和 C 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 各组细胞增殖活性比较 (A 值, $\bar{x} \pm s$)

时间 (h)	siRNA 组	si-NC 组	C 组	F	P
12	0.22 ± 0.10	0.23 ± 0.11	0.21 ± 0.06	0.059	0.943
24	$0.32 \pm 0.11^{**}$	0.51 ± 0.12	0.53 ± 0.15	5.339	0.018
48	$0.47 \pm 0.05^{**}$	0.65 ± 0.07	0.61 ± 0.11	8.495	0.003
72	$0.56 \pm 0.13^{**}$	0.78 ± 0.11	0.73 ± 0.07	6.469	0.009
96	$0.73 \pm 0.10^{**}$	0.86 ± 0.07	0.87 ± 0.09	5.003	0.022

注: 与 C 组比较, $^*t=-2.868, -2.942, -2.638, -2.594$, 均 $P < 0.05$; 与 si-NC 组比较, $^{**}t=-2.938, -5.083, -3.049, -2.740$, 均 $P < 0.05$ 。

2.5 三组细胞迁移和侵袭力比较 见表 3。siRNA 组迁移细胞数和侵袭细胞数低于 si-NC 组 ($t=-5.468, -5.928$) 和 C 组 ($t=-5.887, -5.741$), 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 3 不同组细胞迁移和侵袭力比较 ($\bar{x} \pm s$ 个)

类别	siRNA 组	si-NC 组	C 组	F	P
迁移细胞	104.83 ± 8.38	130.50 ± 6.50	132.50 ± 9.29	21.956	<0.001
侵袭细胞	86.33 ± 10.01	121.17 ± 10.96	119.33 ± 9.40	22.407	<0.001

3 讨论

随着肿瘤治疗手段的不断进步, 多数 EC 患者早期接受规范诊疗五年生存率较高, 但仍有约 1/3 的患者发现时已至进展期, 治疗效果不佳, 病死率高^[10]。目前, EC 病因不明, 发病过程涉及众多基因和信号通路, 因此, 深入研究 EC 发病机制, 寻找与病程进展相关基因, 对指导患者诊疗意义重大。

LncRNAs 作为一种广泛存在于机体且功能复杂的非编码 RNA, 可发挥致癌或抑癌功能参与肿瘤病程进展^[11], 有研究指出^[12], EC 和正常内膜组织中 LncRNAs 表达出现显著差异。亦有研究指出^[13], LncRNAs 有望成为 EC 治疗的潜在性靶标。LncRNA CDKN2BAS 也被称作 ANRIL (细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 4b(inhibitors of cyclin-dependent kinase 4b, INK4b) 位点的反义非编码 RNA (antisense noncoding RNA in the INK4 locus), 主要定位于细胞核内的 LncRNA, 与多种疾病病程关系密切, YU 等^[14]研究发现, LncRNA CDKN2BAS 与颅内动脉瘤之间存在显著关系。有研究指出^[15], LncRNA CDKN2BAS 基因多态性与南印度人群牙周炎和冠状动脉疾病相关。可能是动脉粥样硬化的遗传标志物^[16]。随着研究深入, LncRNA CDKN2BAS

在肿瘤发病中的作用越来越受到重视,研究发现^[17], LncRNA CDKN2BAS 通过靶向 miR-181a, 激活 HMGB1 诱导细胞自噬是致癌的关键。WANG 等^[18]指出, LncRNA CDKN2BAS 可加剧卵巢癌进展。研究发现^[19], LncRNA CDKN2BAS 在膀胱尿路上皮癌组织中高表达, 且与吉西他滨敏感度有关。本研究中, EC 组织中 LncRNA CDKN2BAS 表达量高于癌旁组织, 说明 LncRNA CDKN2BAS 在 EC 癌组织中表达升高, 可能作为致癌基因参与了 EC 发生。同时, 本研究结果显示, LncRNA CDKN2BAS 与代表 EC 恶性进展的指标密切相关, 如 FIGO 分期 III ~ IV 期、组织学分级 G3 级和出现淋巴结转移的 EC 组织中表达量显著升高, 提示其可能参与了 EC 进展。

HUANG 等^[20]研究指出, LncRNA CDKN2BAS 通过靶向 miR-99a 抑制口腔鳞状细胞癌细胞增殖。亦有研究发现^[21], 敲除 LncRNA CDKN2BAS 可通过抑制 NF- κ B 信号传导增加细胞凋亡, 抑制胃癌生长, 抑制癌细胞迁移。本研究利用转染小分子干扰物的方式沉默人 EC 细胞 HEC-1B 中 LncRNA CDKN2BAS 表达, 结果显示, siRNA 组细胞中 LncRNA CDKN2BAS 表达量低于 si-NC 组和 C 组, 说明 HEC-1B 细胞中 LncRNA CDKN2BAS 表达被干扰。本研究结果显示, siRNA 组细胞 24, 48, 72 和 96h 时 A 值低于 si-NC 组和 C 组, 说明 LncRNA CDKN2BAS 表达与 HEC-1B 细胞增殖活性相关, 沉默细胞中 LncRNA CDKN2BAS 表达可显著抑制细胞增殖能力。本研究结果显示, siRNA 组迁移细胞数和侵袭细胞数低于 si-NC 组和 C 组, 说明 LncRNA CDKN2BAS 基因与 HEC-1B 细胞迁移和侵袭有关, 沉默 LncRNA CDKN2BAS 表达可明显减少迁移和侵袭数量。

综上所述, EC 组织中 LncRNA CDKN2BAS 表达量升高, 沉默人 EC 细胞 HEC-1B 中 LncRNA CDKN2BAS 表达可抑制细胞增殖活性, 减少细胞迁移和侵袭数量, 有望为 EC 机制研究及临床诊疗提供新的靶位, 但其具体作用通路有待开展进一步的研究予以证实。

参考文献:

- [1] 李功娟, 张治洋, 樊阳阳. FEZF1-AS1 在子宫内膜癌中的表达及其与患者临床特征的相关性 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 77-80.
LI Gongjuan, ZHANG Zhiyang, FAN Yangyang. Expression of FEZF1-AS1 in endometrial carcinoma and its correlation with clinical characteristics of patients [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 77-80.
- [2] 叶明月, 王金宝, 程光惠. 子宫内膜癌放疗临床研究进展及副反应预后分析 [J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(7): 1100-1103.
YE Mingyue, WANG Jinbao, CHENG Guanghui. Clinical research progress and prognosis analysis of side effects of radiotherapy for endometrial carcinoma [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2021, 25(7): 1100-1103.
- [3] 刘绍颖, 范典, 郑博豪, 等. 子宫内膜癌靶向治疗新进展与前沿展望 [J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(2): 121-125.
LIU Shaoying, FAN Dian, ZHENG Bohao, et al. New progress and prospect of targeted therapy for endometrial cancer [J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2021, 13(2): 121-125.
- [4] PERNIOLA G, SANTANGELO G, PALAIA I, et al. Intraperitoneal chemotherapy: a strategy for the treatment of refractory ascites in recurrent endometrial cancer patients - three case reports and review of the literature [J]. Oncology, 2020, 98(2): 98-101.
- [5] NAIR L, CHUNG H, BASU U. Regulation of long non-coding RNAs and genome dynamics by the RNA surveillance machinery [J]. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 2020, 21(3): 123-136.
- [6] 辛玉琦, 田蕾, 王晓慧. 长链非编码 RNA 在宫颈癌发生、发展中作用的研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(1): 41-46.
XIN Yuqi, TIAN Lei, WANG Xiaohui. Research progress on the role of long non-coding RNA in the occurrence and development of cervical cancer [J]. Journal of International Obstetrics and Gynecology, 2021, 48(1): 41-46.
- [7] BAHRAMI A, HASSANIAN S M, KHAZAEI M, et al. The 9p21 locus as a potential therapeutic target and prognostic marker in colorectal cancer [J]. Pharmacogenomics, 2018, 19(5): 463-474.
- [8] 曹亚伟, 肖鹏, 孙金鹏, 等. 长链非编码 RNA CDKN2BAS 靶向微小 RNA-95-5p 调控骨肉瘤细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭的分子机制 [J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(2): 296-301.
CAO Yawei, XIAO Peng, SUN Jinpeng, et al. Molecular mechanism of long non-coding RNA CDKN2BAS targeting microRNA -98 -5p regulating proliferation, apoptosis, migration and invasion of osteosarcoma cells [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2020, 37(2): 296-301.
- [9] 赵琛, 万学超, 伊传友, 等. 非小细胞肺癌中 PTCH1-3'-UTR 调控的 LncRNAs 的 ceRNA 网络 [J]. 复旦学报 (医学版), 2018, 45(3): 305-315.
ZHAO Chen, WAN Xuechao, YIN Chuanyou, et al. Identification of PTCH1-3'-UTR regulated lnc RNAs associated with competing endogenous RNA networks in non-small cell lung cancer cell line [J]. Fudan University Journal (Medical Sciences), 2018, 45(3): 305-315.
- [10] 刘静雅, 张海亮, 李宝平, 等. 长链非编码 RNA SNHG1 在子宫内膜癌中的表达及调控 PI3K/AKT 信号通路的研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 119-124.
LIU Jingya, ZHANG Hailiang, LI Baoping, et al. Expression of long non-coding RNA SNHG1 in

- endometrial carcinoma and its regulation of PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(1): 119-124.
- [11] 朱岱阳, 杜洋, 范培芝. LncRNAs 在甲状腺癌中的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(8): 1116-1120.
- ZHU Daiyang, DU Yang, FAN Peizhi. Summary of the research progress of LncRNAs in thyroid cancer[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2020, 36(8): 1116-1120.
- [12] 建方方, 车晓霞, 冯炜炜. 子宫内膜癌中长链非编码 RNA 表达谱的生物信息学分析[J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2020, 40(6): 768-775.
- JIAN Fangfang, CHE Xiaoxia, FENG Weiwei. Bioinformatics analysis of expression profiles of long noncoding RNA in endometrial cancer[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University Medical Science*, 2020, 40(6): 768-775.
- [13] LI Bilan, WAN Xiaoping. The role of LncRNAs in the development of endometrial carcinoma[J]. *Oncology Letters*, 2018, 16(3): 3424-3429.
- [14] YU Ting, JIANG Hailong, FAN Yunren, et al. The association of CDKN2BAS gene polymorphisms and intracranial aneurysm: A meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(49): e23209.
- [15] MANGALARAPU M, VINUKONDA S, KOMARAVALLI P L, et al. Association of CDKN2BAS gene polymorphism with periodontitis and Coronary Artery Disease from South Indian population[J]. *Gene*, 2019, 710: 324-332.
- [16] TIMOFEEVA S V, SHERCHKOVA T A, SHKURAT T P. Polymorphism rs2383207 of CDKN2B-AS and susceptibility to atherosclerosis: a mini review[J]. *Non Coding RNA*, 2022, 8(6): 78.
- [17] WANG Lei, BI Rongrong, LI Lei, et al. LncRNA ANRIL aggravates the chemoresistance of pancreatic cancer cells to gemcitabine by targeting inhibition of miR-181a and targeting HMGB1-induced autophagy[J]. *Aging*, 2021, 13(15): 19272-19281.
- [18] WANG H M, SHEN S L, LI N M, et al. LncRNA CDKN2BAS aggravates the progression of ovarian cancer by positively interacting with GAS6[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, 24(11): 5946-5952.
- [19] XIE Dalong, ZHANG Hui, SHANG Chao. Long non-coding RNA CDKN2B antisense RNA 1 gene inhibits Gemcitabine sensitivity in bladder urothelial carcinoma[J]. *Journal of Cancer*, 2018, 9(12): 2160-2166.
- [20] HANG Chen, ZHANG Yachao, QU Yong, et al. LncRNA ANRIL represses proliferation of oral squamous cell carcinoma cells through targeting miR-99a[J]. *Minerva Medica*, 2022, 113(5): 887-889.
- [21] DENG Wei, ZHANG Yulong, CAI Jun, et al. LncRNA-ANRIL promotes gastric cancer progression by enhancing NF- κ B signaling[J]. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 2019, 244(12): 953-959.
- 收稿日期: 2023-01-05
修回日期: 2023-02-01

(上接第91页)

- [20] ZHOU Wei, SU Li, DUAN Xingyu, et al. MicroRNA-21 down-regulates inflammation and inhibits periodontitis[J]. *Molecular Immunology*, 2018, 101: 608-614.
- [21] LUO Man, YAN Dongsheng, SUN Qingsong, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates cardiomyocyte apoptosis and inflammation via the TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2020, 121(4): 2994-3004.
- [22] LI Yuping, LIANG Wenyi, GUO Caijuan, et al. Renshen shouwu extract enhances neurogenesis and angiogenesis via inhibition of TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway following ischemic stroke in rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 253: 112616.
- [23] BAI Yejun, LI Zhigang, LIU Weihao, et al. Biochanin A attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *Acta Cirurgica Brasileira*, 2019, 34(11): e201901104.
- [24] SUN Zhezhe, NYANZU M, YANG Su, et al. VX765 attenuates pyroptosis and HMGB1/TLR4/NF- κ B pathways to improve functional outcomes in TBI mice[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020: 7879629.
- [25] 王丹妹, 燕柳艳, 孙姝婵, 等. 葛根素通过 TLR4/Myd88/NF- κ B 抑制 NLRP3 炎症小体抗大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *药理学学报*, 2021, 56(5): 1343-1351.
- WANG Danshu, YAN Liuyan, SUN Shuchan, et al. Puerarin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation via TLR4/Myd88/NF- κ B pathway in rats[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2021, 56(5): 1343-1351.
- [26] ZHANG Yan, JIANG Yuliang, LU Dongjie. Diosmetin suppresses neuronal apoptosis and inflammation by modulating the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway in a rat model of pneumococcal meningitis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2238-2245.
- [27] LIU Jie, MA Wei, ZANG Chenghao, et al. Salidroside inhibits NLRP3 inflammasome activation and apoptosis in microglia induced by cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(22): 1694.
- [28] ZHAN Lan, PANG Yu, JIANG Hao, et al. Butylphthalide inhibits TLR4/NF- κ B pathway by upregulation of miR-21 to have the neuroprotective effect[J]. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022, 2022: 4687349.
- 收稿日期: 2022-11-01
修回日期: 2023-02-08