

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.15.033

血清 LncRNA XIST 与 miR-33a 在膀胱癌中的表达及临床意义 *

张 钰¹ 曹彩霞² 牛海涛³ 张铭鑫³ 王琨翔¹ 杨学成^{3Δ}

(1 青岛大学医学部 山东 青岛 266071 ;

2 青岛大学附属医院老年医学科 山东 青岛 266073; 3 青岛大学附属医院泌尿外科 山东 青岛 266073)

摘要 目的:探究血清长链非编码 RNA X 染色体失活特异转录本(Lnc RNA XIST)与微小 RNA-33a(miR-33a)在膀胱癌中的表达及临床意义。**方法:**选择 2017 年 4 月至 2019 年 8 月青岛大学附属医院诊治的 95 例膀胱癌患者作为膀胱癌组,选择同期体检的 95 例健康者作为健康组。采用荧光定量 PCR 检测两组的血清 LncRNA XIST 与 miR-33a 表达水平,分析患者的临床病理参数与血清 LncRNA XIST、miR-33a 表达水平的关系,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 LncRNA XIST 与 miR-33a 对膀胱癌的预测价值。**结果:**与健康组相比,膀胱癌组的血清 LncRNA XIST 表达水平明显升高($P<0.05$),而血清 miR-33a 表达水平明显下降($P<0.05$)。血清 LncRNA XIST 与 miR-33a 表达均与膀胱癌患者的 TNM 分期和淋巴结转移情况相关($P<0.05$)。血清 LncRNA XIST 联合 miR-33a(AUC=0.830,敏感性=90.47%,特异性=89.85%)预测膀胱癌的临床价值明显高于血清 LncRNA XIST(AUC=0.716,敏感性=81.36%,特异性=80.74%)及血清 miR-33a(AUC=0.736,敏感性=82.19%,特异性=81.09%)单独检测。**结论:**血清 LncRNA XIST 表达异常升高、血清 miR-33a 表达降低与膀胱癌发生密切相关,联合检测有助于预测膀胱癌发生的风险,从而为临床制定针对性干预和治疗方案提供参考。

关键词:长链非编码 RNA X 染色体失活特异转录本;微小 RNA-33a;膀胱癌;病理特征;诊断

中图分类号:R737.14 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)15-2962-05

Expression of Serum LncRNA XIST and miR-33a in Bladder Cancer and Its Clinical Significance*

ZHANG Yu¹, CAO Cai-xia², NIU Hai-tao³, ZHANG Ming-xin³, WANG Kun-xiang¹, YANG Xue-cheng^{3Δ}

(1 Medical Department of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266071, China;

2 Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266073, China;

3 Department of Urology Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266073, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinical significance of serum Long Non-coding RNA XIST(LncRNA XIST) and microRNA-33a (miR-33a) in bladder cancer. **Methods:** 95 cases of patients with bladder cancer diagnosed and treated in Affiliated Hospital of Qingdao University from April 2017 to August 2019 were selected as the bladder cancer group, 95 healthy cases during the same period were selected as the healthy group. Serum LncRNA XIST and miR-33a express levels in the two groups were detected by fluorescence quantitative PCR, the relationship between the clinical pathological characteristics of the patients and serum LncRNA XIST and miR-33a express levels was analyzed, the diagnostic value of serum LncRNA XIST and miR-33a in bladder cancer was analyzed by ROC (receiver operating characteristics) curve. **Results:** Compared with the healthy group, the serum LncRNA XIST express level in the bladder cancer group was significantly increased ($P<0.05$), while the serum miR-33a level was significantly decreased ($P<0.05$). Both serum LncRNA XIST and miR-33a expression were associated with TNM staging and situation of lymph node metastasis in patients with bladder cancer ($P<0.05$). The clinical value of serum LncRNA XIST combined with miR-33a (AUC=0.830, sensitivity=90.47%, specificity=89.85%) in predicting bladder cancer was significantly higher than that of serum LncRNA XIST(AUC=0.716, sensitivity=81.36%, specificity=80.74%) and serum miR-33a (AUC=0.736, sensitivity=82.19%, specificity=81.09%) individual. **Conclusion:** Abnormal elevation of serum LncRNA XIST expression, decreased expression of serum miR-33a are closely related to the occurrence of bladder cancer, combined detection is helpful to predict the risk of bladder cancer, so as to provide reference for the development of targeted intervention and treatment programs.

Key words: Long Non-coding RNA XIST; MicroRNA-33a; Bladder cancer; Pathological characteristics; Diagnostics

Chinese Library Classification(CLC): R737.14 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)15-2962-05

* 基金项目:山东省高等学校科技计划项目(YJKT201742)

作者简介:张钰(1992-),男,硕士研究生,住院医师,研究方向:泌尿系统疾病, E-mail: zhangyu13508486340@163.com

Δ 通讯作者:杨学成(1980-),男,博士,副主任医师,研究方向:膀胱癌及其他泌尿系统疾病, E-mail: 729098249@qq.com

(收稿日期:2020-01-30 接受日期:2020-02-24)

前言

2018年膀胱癌的新发病例数约为55万,占恶性肿瘤新发病例数的3.0%,死亡人数约为20万,占恶性肿瘤死亡人数的2.1%,并且近年来膀胱癌的发生率和死亡率均逐步增长,严重影响人们的生命健康^[1]。早期膀胱癌的治疗以手术治疗为主,并且手术治疗的治愈率较高,患者手术预后较好^[2]。因此早期预测膀胱癌对于改善患者预后,提高患者生存率均具有重要的临床价值^[3]。长链非编码RNA(Long non-coding RNA, LncRNA)是一类长度在200个核苷酸左右的RNA,此类RNA不编码蛋白质,在基因的转录以及转录后修饰过程中发挥调节作用^[4]。其中长链非编码RNA X染色体失活特异转录本(Long Non-coding RNA XIST, Lnc RNA XIST)是目前研究较为广泛的LncRNA,在肺癌和直肠癌中均能够检测到LncRNA XIST的表达上调,并且参与肿瘤的增殖、转移和耐药性等生物学过程^[5,6]。微小RNA(microRNA, miR)是一种长度在20-24个核苷酸的RNA,本身也不编码蛋白质,通过与基因的信使RNA结合促进信使RNA降解,从而下调基因的蛋白质翻译^[7]。其中微小RNA-33a(microRNA-33a, miR-33a)与肿瘤的发生发展密切相关,在肝癌和骨肉瘤中低表达,能够抑制肿瘤细胞的增殖和迁移,从而抑制肿瘤的发生发展^[8,9]。关于LncRNA XIST与miR-33a在膀胱癌发病中的作用,目前相关研究十分欠缺。本研究通过检测血清LncRNA XIST与miR-33a水平,旨在探讨其在膀胱癌中的表达及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年4月至2019年8月青岛大学附属医院诊治的95例膀胱癌患者进行临床研究,纳入标准:(1)经病理学诊断确诊为膀胱癌^[10];(2)无自身免疫性疾病;(3)入院前未接受过放化疗治疗;(4)入院前6个月内未接受过抗炎治疗。排除标准:(1)合并其它类型肿瘤;(2)复发患者;(3)肝肾功能障碍患者;(4)存在全身性感染患者。将95例膀胱癌患者纳入膀胱癌组,其中男性65例,女性30例。年龄42-65岁,平均年龄(52.87±10.19)岁。15例患者肿瘤病灶位于膀胱底,22例位于膀胱体和58例位于三角区。肿瘤直径≤5 cm患者59例,>5 cm患者36例。TNM分期I期患者46例,II期患者35例,III期患者10例,IV期患者4例。37例发生淋巴结转移,58例未发生淋巴结转移。选择同期体检的95例健康者作为健康组,其中男性64例,女性31例。年龄41-65岁,平均年龄(52.09±9.96)岁。两组在性别比例和平均年龄等一般资料上没有统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究的开展经过青岛大学附属医院伦理委员会审核,并且均与患者签署知情同意书。

1.2 血清LncRNA XIST和miR-33a检测

采集空腹静脉血5 mL,6000 r/min离心30 min,收集上清液用于血清LncRNA XIST和miR-33a检测。采用mirVana miRNA提取试剂盒(美国赛默飞世尔科技有限公司,货号:AM1561)提取血清中的总RNA。采用miRcute增强型miRNA cDNA第一链合成试剂盒(北京天根生化科技有限公司,货号:KR211)对miRNA进行逆转录,逆转录体系:5 μL总RNA,10 μL

逆转录缓冲液,2 μL逆转录酶,3 μL蒸馏水。逆转录条件:42℃,60 min;95℃,3 min。采用lnRcute LncRNA cDNA第一链合成试剂盒(北京天根生化科技有限公司,货号:KR202)对LncRNA进行逆转录,逆转录体系:2 μL逆转录缓冲液,1 μL逆转录酶,2 μL LncRNA逆转录引物,5 μL总RNA,2 μL 5×gDNA缓冲液,8 μL蒸馏水。逆转录条件:42℃,15 min;95℃,3 min。采用miRcute增强型miRNA荧光定量检测试剂盒(北京天根生化科技有限公司,货号:FP411)对miR-33a进行荧光定量检测,反应体系:10 μL SYBR缓冲液,0.5 μL正向引物,0.5 μL反向引物,1 μL cDNA,8 μL蒸馏水。反应条件:94℃,20 s;50℃,30 s,两步进行35个循环。采用lnRcute LncRNA荧光定量检测试剂盒(北京天根生化科技有限公司,货号:FP402)对LncRNA XIST进行荧光定量检测,反应体系:10 μL LncRNA-SYBR缓冲液,1 μL正向引物,1 μL反向引物,1 μL cDNA,7 μL蒸馏水。反应条件:95℃,5 s;60℃,15 s,两步进行40个循环。miR-33a上游引物序列:5'-GGTTAGATCTTGCTCC AGC-CGTTTG-3',下游引物:5'-GTAAAGCTTGCCCTCCTGTTTC-CTG-3',内参基因选择U6,U6上游引物序列:5'-CTTCAAT CAGATAGCCAGCAT-3',下游引物:5'-AGCCAGTTCGTTGT-GAGATAAC-3'。LncRNA XIST上游引物序列:5'-CGCT-GACTACCTGAGATTTA-3',下游引物:5'-CTCTGTTACGCA-GAACCATG-3',内参基因选择GAPDH,GAPDH上游引物序列:5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3',下游引物:5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算LncRNA XIST和miR-33a相对表达量, $\Delta\Delta tLncRNA XIST = \Delta tLncRNA XIST - \Delta tGAPDH$, $\Delta\Delta tmiR-33a = \Delta tmiR-33a - \Delta TU6$ 。

1.3 统计学分析

采用SPSS20.0统计学软件分析临床数据。平均年龄、血清LncRNA XIST和miR-33a表达水平等计量资料采用平均值±标准差的方式来表示,采用独立样本t检验。性别比例等计数资料以率表示再通过 χ^2 检验进行统计学分析,采用受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线分析血清LncRNA XIST和miR-33a表达对膀胱癌的预测价值, $P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的血清LncRNA XIST和miR-33a表达水平比较

膀胱癌组的血清LncRNA XIST表达水平明显高于健康组,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。膀胱癌组血清miR-33a表达水平明显低于健康组,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表1。

2.2 血清LncRNA XIST和miR-33a表达水平与临床病理特征之间的关系

血清LncRNA XIST和miR-33a表达水平与膀胱癌患者的性别、年龄、肿瘤位置和肿瘤大小无关,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。TNM III~IV期及存在淋巴结转移的膀胱癌患者血清LncRNA XIST表达水平明显高于TNM I~II期及无淋巴结转移患者,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。TNM III~IV期及存在淋巴结转移的膀胱癌患者血清miR-33a水平明显低于

TNM I ~ II 期及无淋巴结转移患者, 组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

表 1 两组的血清 LncRNA XIST 和 miR-33a 表达水平比较

Table 1 Comparison of serum LncRNA XIST and miR-33a express levels between two groups

Groups	n	LncRNA XIST	miR-33a
Healthy group	95	0.45±0.15	27.49±8.87
Bladder cancer group	95	10.79±3.00	8.74±2.43
t		33.586	19.877
P		0.000	0.000

表 2 血清 LncRNA XIST 和 miR-33a 表达水平与临床病理特征之间的关系

Table 2 Relationship in express levels of serum LncRNA XIST and miR-33a between clinical pathological characteristics

Clinical pathological characteristics	n	LncRNA XIST			miR-33a		
		$\bar{x}\pm s$	t	P	$\bar{x}\pm s$	t	P
Gender							
Male	65	10.73±3.46	0.258	0.797	8.83±2.85	0.477	0.635
Female	30	10.92±3.03			8.55±2.37		
Age(years)							
≤ 55	72	10.45±3.37	1.749	0.084	8.98±2.90	1.504	0.136
>55	23	11.85±3.29			7.99±2.22		
Tumor location							
Bottom of bladder	15	10.59±3.42	1.027	0.307	8.51±2.75	0.543	0.588
Body of bladder	22	10.68±2.97			8.63±2.40		
Triangle Area	58	10.88±3.51			8.84±2.85		
Tumor size							
≤ 5 cm	59	10.35±3.34	1.671	0.098	9.12±2.94	1.754	0.083
>5 cm	36	11.51±3.20			8.12±2.25		
Pathological staging							
TNM I ~ II	81	9.87±3.18	6.355	0.000	9.25±2.98	4.222	0.000
TNM III~IV	14	16.11±4.48			5.79±1.61		
Lymph node metastasis							
Yes	37	14.59±4.71	8.581	0.000	7.41±2.06	5.386	0.000
No	58	8.37±2.32			10.83±3.49		

2.3 血清 LncRNA XIST 和 miR-33a 表达对膀胱癌的预测价值分析

采用 ROC 曲线下面积评估血清 LncRNA XIST 和 miR-33a 表达对膀胱癌的预测价值, 结果显示, 血清 LncRNA XIST 的 AUC 为 0.716, 95%CI: 0.645~0.788, 最佳截断值为 5.62, 敏感性、特异性分别为 81.36% 和 80.74%。血清 miR-33a 的 AUC 为 0.736, 95%CI: 0.666~0.806, 最佳截断值为 18.12, 敏感性、特异性分别为 82.19% 和 81.09%。血清 LncRNA XIST 联合 miR-33a 预测膀胱癌的 AUC 为 0.830, 95%CI: 0.774~0.886, 敏感性、特异性分别为 90.47% 和 89.85%。ROC 曲线见图 1。

3 讨论

膀胱癌是最为常见的泌尿系统恶性肿瘤之一, 膀胱癌的发生发展过程是一个多基因表达改变的过程, 多种抑癌基因的表达显著下调, 而多种促癌基因的表达上调, 最终导致细胞的增殖和分裂失控, 使其发展成为肿瘤细胞^[11,12]。近年来的研究进展表明, 正常细胞内存在复杂的 miRNA 及 LncRNA 调节网络, 二者通过与促癌基因和抑癌基因的信使 RNA 结合而起到调节促癌基因和抑癌基因表达的作用, 使正常细胞内的促癌基因和抑癌基因表达处于平衡状态^[13,14]。而在肿瘤细胞当中该调节网络异常, 导致促癌基因和抑癌基因表达失衡, 细胞的增殖能力异常增强, 并且抗凋亡活性增加, 导致细胞发展成为肿瘤细胞^[15]。一种 miRNA 及 LncRNA 均能够同时调节多种基因的表达, 因此一种 miRNA 及 LncRNA 能够同时调节肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡和分化等过程, 作用范围十分广泛。由

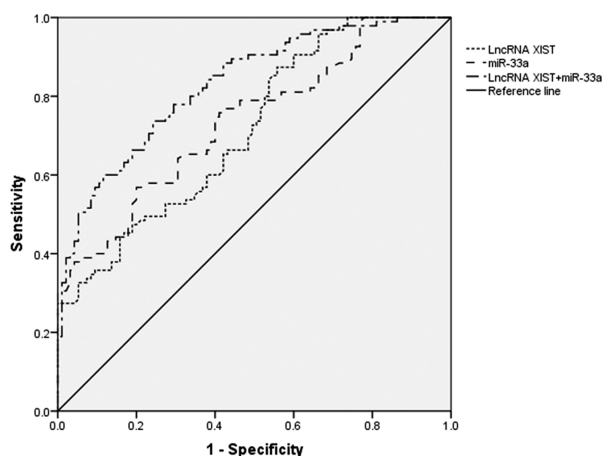


图1 血清 LncRNA XIST 和 miR-33a 表达对膀胱癌的预测价值

Fig. 1 The predictive value of serum expression of LncRNA XIST and miR-33a in bladder cancer

于 miRNA 及 LncRNA 与肿瘤发生发展极为密切,二者逐渐被应用于肿瘤的临床诊断和治疗中,并显示具有较大的临床应用潜力^[16]。

LncRNA XIST 属于 LncRNA 成员,是一种促癌基因,在肿瘤增殖、迁移和化疗药物耐药等过程中均显示具有一定的促进作用,如 Liu H 等人^[17]的研究结果发现 LncRNA XIST 在甲状腺癌细胞中表达上调,并且能够促进甲状腺癌细胞增殖。目前对于 LncRNA 的作用机制主要包括两个方面,首先 LncRNA 能够结合 miRNA,导致 miRNA 表达量下调,从而减少 miRNA 与基因信使 RNA 的结合,由于 miRNA 与信使 RNA 的结合往往会导致信使 RNA 的降解而导致基因的表达下调,因此 LncRNA 与 miRNA 结合能够促进该基因的表达^[18]。如 Kong Q 等人^[19]的研究发现在肝癌细胞中 LncRNA XIST 能够与 miR-194-5p 结合并使得 miR-194-5p 表达量下调,从而解除 miR-194-5p 对丝裂原激活的蛋白激酶 1 (Mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1) 基因表达的抑制作用,使得 MAPK1 表达大量上调,从而促进肝癌细胞增殖。其次, LncRNA 能够与蛋白质结合,从而促进不同蛋白之间的相互作用。如 Zhang J 等人^[20]的研究发现 LncRNA XIST 能够与组蛋白甲基化转移酶 (Enhancer Of Zeste Homolog 2, EZH2) 蛋白相互作用,同时 LncRNA XIST 能够与组蛋白结合, LncRNA XIST 促进 EZH2 蛋白与组蛋白的相互作用,从而促进 EZH2 蛋白对 Dickkopf 1 (DKK1) 基因启动子附近的组蛋白的甲基化修饰,造成 DKK1 抑癌基因表达下调,从而促进神经母细胞瘤增殖和迁移。本研究发现在膀胱癌患者中血清 LncRNA XIST 表达明显上调,提示在膀胱癌当中 LncRNA XIST 可能作为促癌基因发挥作用。进一步的结果发现 LncRNA XIST 表达与膀胱癌的 TNM 分期和淋巴结转移相关,表明膀胱癌中 LncRNA XIST 表达可能与膀胱癌的恶性程度和转移密切相关,并且 LncRNA XIST 表达上调能够促进膀胱癌细胞转移。推测其原因,可能是由于 LncRNA XIST 能够上调凋亡相关蛋白 4 抗原 (programmed cell death 4, PDCD4) 和雄激素受体 (Androgen Receptor, AR) 等肿瘤转移相关蛋白的表达,从而促进膀胱癌细胞转移^[21,22]。同时 LncRNA XIST 能够通过激活细胞外信号调节激酶 (Extracellular Signal

Regulated Kinase, ERK) 信号通路和 Wnt 信号通路等肿瘤转移相关信号通路,从而促进膀胱癌细胞转移^[23,24]。

miR-33a 是一种抑癌基因,能够抑制肿瘤细胞的增殖、转移和肿瘤干细胞特性,从而抑制肿瘤发生发展。例如 Kang J 等人^[25]的研究表明 miR-33a 能够抑制肺癌细胞的增殖和转移。而 Hou H 等人^[26]的研究表明 miR-33a 能够下调肝癌中的肿瘤干细胞比例,从而减少肝癌的化疗药物耐受性。miRNA 的作用机制主要是通过与基因的信使 RNA 的非编码区结合,促进信使 RNA 的降解,导致该基因的表达下调。例如 Du M 等人^[27]的研究表明在肺癌中 miR-33a 能够与 METTL3 基因的信使 RNA 结合并使其降解,从而导致甲基转移酶 3 (methyltransferase-like 3, METTL3) 基因表达下调,进而抑制肺癌细胞增殖。本研究发现在膀胱癌中血清 miR-33a 表达量明显下调,表明在膀胱癌中 miR-33a 主要作为抑癌基因发挥作用。进一步结果发现 miR-33a 与膀胱癌的 TNM 分期和淋巴结转移相关,实验结果表明膀胱癌中 miR-33a 表达可能与膀胱癌的恶性程度和转移密切相关,并且 miR-33a 表达上调能够抑制膀胱癌细胞转移。推测其原因,可能是由于 miR-33a 能够抑制 cullin 蛋白关联和 NEDD 解离 1 (cullin-associated and neddylation-dissociated 1, CAND1) 和前 B 细胞白血病同源盒基因 3 (pre-B-cell leukemia homeobox 3, PBX3) 等肿瘤转移相关基因的表达,进而抑制肿瘤细胞迁移^[28,29]。同时 miR-33a 能够抑制上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关蛋白表达,进而抑制肿瘤的 EMT 过程,导致肿瘤细胞的迁移功能受到抑制^[30]。

结果还显示,血清 LncRNA XIST 联合 miR-33a 预测膀胱癌的临床价值较高,ROC 曲线下面积为 0.830,敏感性、特异性分别为 90.47% 和 89.85%,明显优于 LncRNA XIST、miR-33a 单独预测的价值。提示早期检测膀胱癌患者血清水平,可作为临床预测膀胱癌发生风险的重要生化标记物。

综上所述,血清 LncRNA XIST 表达异常升高、血清 miR-33a 表达降低与膀胱癌发生密切相关,联合检测有助于预测膀胱癌发生的风险,从而为临床制定针对性干预和治疗方案提供参考。

参考文献 (References)

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424
- [2] 周巍, 万浙潮. 经尿道电切术与开放手术治疗早期膀胱癌的临床效果比较[J]. 中国基层医药, 2018, 25(22): 2939-2943
- [3] Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends [J]. Eur Urol, 2017, 71(1): 96-108
- [4] 杨飞龙, 洪锴, 赵国江, 等. 基于长链非编码 RNA 的生物信息学分析构建膀胱癌预后模型并确定预后生物标志物[J]. 北京大学学报 (医学版), 2019, 51(4): 615-622
- [5] Tang Y, He R, An J, et al. LncRNA XIST interacts with miR-140 to modulate lung cancer growth by targeting iASPP [J]. Oncol Rep, 2017, 38(2): 941-948
- [6] Chen DL, Chen LZ, Lu YX, et al. Long noncoding RNA XIST expedites metastasis and modulates epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(8): 3011-3011

- [7] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 203-222
- [8] Chang W, Zhang L, Xian Y, et al. MicroRNA-33a promotes cell proliferation and inhibits apoptosis by targeting PPAR α in human hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5): 2507-2514
- [9] Huang Y, Zhang J, Shao H, et al. miR-33a Mediates the Anti-Tumor Effect of Lovastatin in Osteosarcoma by Targeting CYR61 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(2): 938-948
- [10] 易善红. 我国膀胱癌诊治指南解读 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2013, 13(3): 924-925
- [11] Audenet F, Attalla K, Sfakianos JP. The evolution of bladder cancer genomics: What have we learned and how can we use it [J]. *Urol Oncol*, 2018, 36(7): 313-320
- [12] 颜志锋, 刘雷, 夏进业, 等. NAC-1 在膀胱癌中的表达及其与血管生成的相关性研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(16): 3012-3015, 3038
- [13] 毛羽驰, 张旭林, 杨龄坚, 等. lncRNA 调控 miRNA 的表达促肿瘤效应的研究进展[J]. *西南国防医药*, 2019, 29(2): 195-197
- [14] 邹文燕. lncRNA/miRNA 调控轴在鼻咽癌发生发展中的作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(10): 1172-1176
- [15] Chan JJ, Tay Y. Noncoding RNA: RNA Regulatory Networks in Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1310-1310
- [16] Slaby O, Laga R, Sedlacek O. Therapeutic targeting of non-coding RNAs in cancer[J]. *Biochem J*, 2017, 474(24): 4219-4251
- [17] Liu H, Deng H, Zhao Y, et al. LncRNA XIST/miR-34a axis modulates the cell proliferation and tumor growth of thyroid cancer through MET-PI3K-AKT signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 279-279
- [18] 陈为凯, 张亚男, 于建平, 等. lncRNA 与 miRNA 相互调控作用机制及其在胃癌中的影响[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(7): 5-8, 67
- [19] Kong Q, Zhang S, Liang C, et al. LncRNA XIST functions as a molecular sponge of miR-194-5p to regulate MAPK1 expression in hepatocellular carcinoma cell [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (6): 4458-4468
- [20] Zhang J, Li WY, Yang Y, et al. LncRNA XIST facilitates cell growth, migration and invasion via modulating H3 histone methylation of DKK1 in neuroblastoma[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(16): 1882-1892
- [21] Zhang R, Xia T. Long non-coding RNA XIST regulates PDCD4 expression by interacting with miR-21-5p and inhibits osteosarcoma cell growth and metastasis[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(5): 1460-1470
- [22] Xiong Y, Wang L, Li Y, et al. The Long Non-Coding RNA XIST Interacted with MiR-124 to Modulate Bladder Cancer Growth, Invasion and Migration by Targeting Androgen Receptor (AR)[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1): 405-418
- [23] Wu D, Nie X, Ma C, et al. RSF1 functions as an oncogene in osteosarcoma and is regulated by XIST/miR-193a-3p axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95(10): 207-214
- [24] Hu Y, Deng C, Zhang H, et al. Long non-coding RNA XIST promotes cell growth and metastasis through regulating miR-139-5p mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway in bladder cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94554-94568
- [25] Kang J, Kim W, Lee S, et al. TFAP2C promotes lung tumorigenesis and aggressiveness through miR-183- and miR-33a-mediated cell cycle regulation[J]. *Oncogene*, 2017, 36(11): 1585-1596
- [26] Hou H, Kang Y, Li Y, et al. miR-33a expression sensitizes Lgr5+ HCC-CSCs to doxorubicin via ABCA1 [J]. *Neoplasia*, 2017, 64(1): 81-91
- [27] Du M, Zhang Y, Mao Y, et al. MiR-33a suppresses proliferation of NSCLC cells via targeting METTL3 mRNA[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4): 582-589
- [28] Kang M, Li Y, Zhao Y, et al. miR-33a inhibits cell proliferation and invasion by targeting CAND1 in lung cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(4): 457-466
- [29] Han SY, Han HB, Tian XY, et al. MicroRNA-33a-3p suppresses cell migration and invasion by directly targeting PBX3 in human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 42461-42473
- [30] 蔡燕, 黄俊琪. MiR-33a 抑制肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, 33(10): 1047-1053

(下转第 2947 页)

- [27] Sajjad N, Wani A, Sharma A, et al. *Artemisia amygdalina* Upregulates Nrf2 and Protects Neurons Against Oxidative Stress in Alzheimer Disease[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(3): 387-399
- [28] Ding Y, Bao X, Lao L, et al. p-Hydroxybenzyl Alcohol Prevents Memory Deficits by Increasing Neurotrophic Factors and Decreasing Inflammatory Factors in a Mice Model of Alzheimer's Disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67(3): 1007-1019
- [29] Keck TM, Free RB, Day MM, et al. Dopamine D4 Receptor-Selective Compounds Reveal Structure-Activity Relationships that Engender Agonist Efficacy[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(7): 3722-3740
- [30] Tang S, Yao B, Li N, et al. Association of Dopamine Beta-Hydroxylase Polymorphisms with Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease and Schizophrenia: Evidence Based on Currently Available Loci[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(1): 411-428
- [31] Honjo Y, Ide K, Takechi H. Medical interventions suppressed progression of advanced Alzheimer's disease more than mild Alzheimer's disease[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2020, 20(4): 324-328
- [32] Lara-Ruiz J, Kauzor K, Nakhala M, et al. The Functional Ability of MCI and Alzheimer's Patients Predicts Caregiver Burden [J]. *GeroPsych (Bern)*, 2019, 32(1): 31-39