

论著·临床研究

lincRNA-BBOX1-2 在胃癌组织中的表达及临床意义

孙颖¹, 胡梅洁², 顾玮¹, 李健¹, 王吉¹, 郑雄¹

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院消化内科, 上海 200020; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科, 上海 200025

[摘要] **目的**·研究胃癌组织细胞中长链非编码 RNA (long-chain non-coding RNA, lncRNA) lincRNA-BBOX1-2 的表达对于胃癌诊断及预后判断的价值。**方法**·实时定量 PCR 检测 45 例胃癌组织及癌旁正常组织中 lincRNA-BBOX1-2 的表达水平, 分析 lincRNA-BBOX1-2 的表达水平与胃癌患者临床病理特征及预后的关系。**结果**·胃癌组织中 lincRNA-BBOX1-2 的表达水平高于癌旁正常组织 (3.291 ± 0.274 vs 1.125 ± 0.075 , $P=0.000$); 胃癌组织中 lincRNA-BBOX1-2 的表达水平与肿瘤有/无淋巴结转移 ($P=0.005$, $r=0.172$) 及 TNM 分期 ($P=0.013$, $r=0.137$) 呈正相关。受试者工作特征曲线分析结果显示: lincRNA-BBOX1-2 在预测胃癌发生时, 其曲线下面积 (area under the curve, AUC) 值为 0.916 (95% CI 0.859 ~ 0.972); lincRNA-BBOX1-2 在预测胃癌有/无淋巴结转移时, 其 AUC 值为 0.720 (95% CI 0.565 ~ 0.875)。**结论**·胃癌组织中 lincRNA-BBOX1-2 的表达水平上调与胃癌的临床病理特征密切相关。lincRNA-BBOX1-2 可能成为一个新的胃癌诊断分子标志物。

[关键词] 长链非编码 RNA; lincRNA-BBOX1-2; 胃癌; TNM 分期

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.10.013 **[中图分类号]** R735.2 **[文献标志码]** A

Expression and clinical significance of long-chain non-coding RNA lincRNA-BBOX1-2 in gastric cancer

SUN Ying¹, HU Mei-jie², GU Wei¹, LI Jian¹, WANG Ji¹, ZHENG Xiong¹

1. Department of Gastroenterology, Luwan Branch, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200020, China; 2. Department of Gastroenterology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] **Objective**·To evaluate the expression of long-chain non-coding RNA (lncRNA) lincRNA-BBOX1-2 in gastric cancer tissues and the value of diagnosis and prognosis of gastric cancer. **Methods**·The expression of lincRNA-BBOX1-2 was detected by real-time quantitative PCR in 45 cases of gastric cancer and adjacent normal tissues. The correlations of lincRNA-BBOX1-2 expression with clinic-pathological features and clinical prognosis were analyzed. **Results**·The higher expression of lincRNA-BBOX1-2 was observed in the gastric cancer tissues (3.291 ± 0.274 vs 1.125 ± 0.075 , $P=0.000$) as compared with the adjacent normal tissues. Up-regulation of lincRNA-BBOX1-2 was associated with positive lymph node metastasis ($P=0.005$, $r=0.172$) and advanced clinical stage ($P=0.013$, $r=0.137$). Receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under the curve (AUC) value was 0.916 (95%CI 0.859–0.972) for lincRNA-BBOX1-2 in predicting the occurrence of gastric cancer, and 0.720 (95%CI 0.565–0.875) for lincRNA-BBOX1-2 in predicting the lymph node metastasis. **Conclusion**·The up-regulation of lincRNA-BBOX1-2 expression in gastric cancer tissues is associated with the clinic-pathological features of gastric cancer. lincRNA-BBOX1-2 may be used as a potential diagnostic biomarker in patients with gastric cancer.

[Key words] long-chain non-coding RNA (lncRNA); lincRNA-BBOX1-2; gastric cancer; TNM stage

胃癌是常见的消化道肿瘤, 全世界 60% 的胃癌病例在亚洲被诊断出来^[1]。其中, 中国的胃癌病例约占全世界的 42%^[2]。目前, 胃癌发生和发展的病理生理学机制尚不明确, 阻碍了胃癌诊治进展。因此, 揭示胃癌发生和发展的分子机制研究必不可少。在过去的几十年中, 关于胃癌发生机制的研究主要集中在蛋白质编码基因上, 然而基因组中 98% 的基因是非编码 RNA^[3]。按长度可将其分为长

链非编码 RNA (long-chain non-coding RNA, lncRNA)、短链非编码 RNA (长度 <200 nt) 和微小 RNA (长度约 22 nt)^[4-5]。lncRNA 起初被认为是基因组转录的“噪声”, 是 RNA 聚合酶 II 转录的副产物, 不具有生物学功能。但近年来的研究^[6-7]发现多种癌症类型中存在 lncRNA 的表达失调, 表明异常的 lncRNA 表达可能是导致肿瘤发生的主要原因。在前期研究^[8]中, 我们应用基因芯片技术

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会科研项目 (201540572) (Scientific Research Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 201540572)。

[作者简介] 孙颖 (1984—), 女, 主治医师, 硕士; 电子信箱: rjlwsy@163.com。

[通信作者] 郑雄, 电子信箱: karlz2008@qq.com。

和基因组浏览器在胃癌新鲜冰冻组织标本中完成了胃癌 lincRNA 表达谱的检测和分析, 并利用 RNAplex (一个 RNA-RNA 相互作用快速搜索工具) 进行了靶基因的预测, 发现 lincRNA-BBOX1-2 在胃癌组织中的表达明显升高, 但其尚未被 NCBI 数据库收录。在本研究中, 我们将进一步分析 lincRNA-BBOX1-2 与胃癌诊断、临床分期间的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象和样本

收集 2017 年 4 月—2018 年 2 月上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院收治的 45 例胃癌患者的胃癌组织及癌旁正常组织 (距癌组织边缘 >2 cm), 制备石蜡包埋组织样本。其中, 男性 33 例, 女性 12 例, 年龄 27 ~ 81 岁, 中位年龄 63.5 岁。所有患者均进行了明确的细胞学诊断, 手术前未经任何放射治疗、化学治疗及内分泌治疗, 手术后有完整的临床及病理资料。排除严重肝肾疾病、内分泌代谢疾病及其他结缔组织病。本研究获得上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院伦理委员会批准并征得患者及家属的知情同意。

1.2 试剂

实时定量 PCR 试剂盒购自美国复能基因有限公司; Gene Amp PCR system 9700、ViiA 7 real-time PCR system 购自美国应用生物系统公司; SuperScript III 反转录酶、5× 反转录缓冲液、TRIzol 试剂购自 Invitrogen 公司; RNA 酶抑制剂购自 Epicentre 公司; 2.5 mmol/L dNTP Mix 购自 HyTest 公司; 无水乙醇、甲醇、异丙醇、氯仿、盐酸、0.02 mol/L 乙酸钠均购自上海化学试剂有限公司; 吸头、EP 管、离心管均购自 Axygen 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 RNA 抽提与质控 每个样本取 10 μm 厚的石蜡切片 8 片。刮取石蜡组织至 1.5 mL RNase-Free 的离心管中, 加入 1 mL 二甲苯, 剧烈振荡 5 min, 12 000 ×g 离心 2 min, 弃上清液; 加入 1 mL 无水乙醇, 剧烈振荡 2 min, 室温 12 000 ×g 离心 2 min, 弃上清液; 加入 10 μL 蛋白酶 K (Proteinase K), 使组织全部浸入, 55 °C 孵育 30 ~ 60 min, 直至无明显组织块。

加入 1 mL TRIzol 试剂, 用电动匀浆器进行匀浆。15 ~ 30 °C 孵育 5 min。向每 1 mL 匀浆后的样品中加入 0.2 mL 氯仿, 手动剧烈振荡 15 s 后, 15 ~ 30 °C 孵育

2 ~ 3 min。4 °C 下 12 000 ×g 离心 15 min。将水相转移到新的离心管中, 与 0.5 mL 异丙醇混合以沉淀其中的 RNA。混匀后 15 ~ 30 °C 孵育 10 min, 后于 4 °C 下 12 000 ×g 离心 10 min。弃上清液, 每 1 mL TRIzol 试剂匀浆的样品中加入至少 1 mL 75% 乙醇, 清洗 RNA 沉淀。振荡后, 4 °C 7 500 ×g 离心 5 min。去除乙醇溶液, 空气中干燥 RNA 沉淀 5 ~ 10 min。溶解 RNA 时, 先加入无 RNA 酶水 (RNase-Free H₂O), 反复吹打几次, 55 ~ 60 °C 孵育 10 min。获得的 RNA 溶液保存于 -80 °C。

使用 NanoDrop® ND-1000 (美国 Thermo) 测定 RNA 的浓度和纯度。测量前先用 RNase-Free H₂O 调零。将 RNA 溶于 20 μL RNase-Free H₂O 中, 取 1 μL 进行检测。*D* (260 nm) / *D* (280 nm) 比值范围 1.8 ~ 2.1, 即为 RNA 质量合格。

1.3.2 cDNA 合成 配制退火混合物, 含 RNA 0.8 μg、0.5 μg/μL Oligo (dT)₁₈ 引物溶液 1 μL、dNTPs Mix (2.5 mmol/L) 1.6 μL, 加入 RNase-Free H₂O 至总体积 14.5 μL。65 °C 水浴 5 min, 冰上放置 2 min。短暂离心后, 在离心管中依次加入 5× 反转录缓冲液 4 μL、0.1 mol/L 二硫苏糖醇 1 μL、核糖核酸酶抑制剂 0.3 μL、SuperScript III 反转录酶 0.2 μL。混匀后 37 °C 恒温 1 min, 之后 50 °C 温育 60 min, 70 °C 温育 15 min, 使酶失活。cDNA 置冰浴待用或 -20 °C 保存。

1.3.3 实时定量 PCR 将所有 cDNA 样品分别配置实时定量 PCR 反应体系。体系配置如下: 2× Master Mix 5 μL、10 μmol/L 的 PCR 特异正向引物和反向引物各 0.5 μL, 加水至总体积为 8 μL。将溶液混合, 4 200 ×g 短暂离心。引物序列 (表 1) 由 Primer 5.0 软件设计。将 8 μL 混合液加到 384-PCR 板对应的每个孔中。再加入对应的 2 μL cDNA, 短暂离心混合。将上述 384-PCR 板置于实时定量 PCR 仪上进行 PCR 反应: 95 °C 10 min; 95 °C 10 s, 60 °C 60 s, 40 个 PCR 循环。扩增反应结束后, 建立 PCR 产物的溶解曲线; 反应条件为 95 °C 10 s, 60 °C 60 s, 95 °C 15 s。数据采用 2^{-ΔΔCt} 法进行分析。

表 1 实时定量 PCR 引物序列

Tab 1 Sequences of the primer pairs used in the real-time quantitative PCR

基因	序列
lincRNA-BBOX1-2	
正向引物	5'-AATACCAAAGAGGGCCGC-3'
反向引物	5'-AGTTCCCCGACGAACCTC-3'
GAPDH	
正向引物	5'-AAGGTCATCCAGAGCTGAA-3'
反向引物	5'-CTGCTTCACCACCTTCTTGA-3'

1.4 统计学方法

采用 GraPhpad Prism 7 软件进行统计分析, 定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用非配对 t 检验分析胃癌组织和癌旁组织中 lincRNA-BBOX1-2 的表达水平。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 lincRNA-BBOX1-2 在预测胃癌转移时的敏感度及特异度。采用 Mann-Whitney U 检验分析 lincRNA-BBOX1-2 的表达与胃癌临床参数的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 RNA 质控结果

测得 RNA 样本的 $D(260\text{ nm})/D(280\text{ nm})$ 比值为 1.88 ± 0.04 , 通过质控检测。lincRNA-BBOX1-2 的扩增曲线和溶解曲线良好。

2.2 lincRNA-BBOX1-2 在胃癌组织和癌旁正常组织中的表达

lincRNA-BBOX1-2 在 45 例胃癌组织中的表达水平明显高于癌旁正常组织 (3.291 ± 0.274 vs 1.125 ± 0.075 , $P = 0.000$) (图 1)。

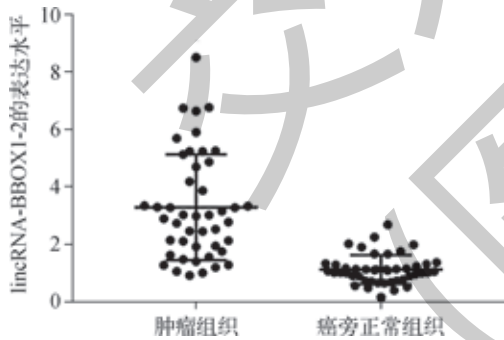


图 1 胃癌组织及癌旁正常组织中 lincRNA-BBOX1-2 的表达水平
Fig 1 Expression of lincRNA-BBOX1-2 in gastric cancer and para-cancerous tissues

2.3 lincRNA-BBOX1-2 的表达与胃癌临床病理特征间的关系

胃癌组织中 lincRNA-BBOX1-2 的表达水平与患者年龄、性别、肿瘤分化程度、浸润深度无明显相关性 (均 $P > 0.05$), 但与肿瘤淋巴结转移 ($r = 0.172$, $P = 0.005$) 及 TNM 分期 ($r = 0.137$, $P = 0.013$) 相关 (表 2)。存在淋巴结转移、TNM 分期越高的患者, 其胃癌组织中 lincRNA-BBOX1-2 的表达水平越高。

表 2 lincRNA-BBOX1-2 的表达与胃癌临床病理特征间的关系
Tab 2 Relationship between expression of lincRNA-BBOX1-2 and clinicopathological characteristics of gastric cancer

参数	N	lincRNA-BBOX1-2 的表达水平	r 值	P 值
年龄			0.079	0.062
≤ 63 岁	22	2.769 ± 0.254		
>63 岁	23	3.791 ± 0.461		
性别			0.052	0.132
男	33	3.041 ± 0.291		
女	12	3.979 ± 0.627		
肿瘤分化程度			0.005	0.645
分化好	27	3.396 ± 0.360		
分化差	18	3.134 ± 0.433		
浸润深度			0.037	0.204
T1 ~ T2	16	2.819 ± 0.313		
T3 ~ T4	29	3.552 ± 0.384		
淋巴结转移			0.172	0.005
无	25	2.616 ± 0.253		
有	20	4.136 ± 0.473		
TNM 分期			0.137	0.013
I ~ II	26	2.716 ± 0.263		
III ~ IV	19	4.078 ± 0.495		

2.4 lincRNA-BBOX1-2 预测胃癌发生的价值

ROC 曲线分析结果 (图 2) 显示, lincRNA-BBOX1-2 在预测胃癌发生时, AUC 值为 0.916 (95% CI 0.859 ~ 0.972)。诊断界值为 1.388 时, 敏感度为 82.2% (95% CI 0.680 ~ 0.920), 特异度为 86.7% (95% CI 0.732 ~ 0.950)。

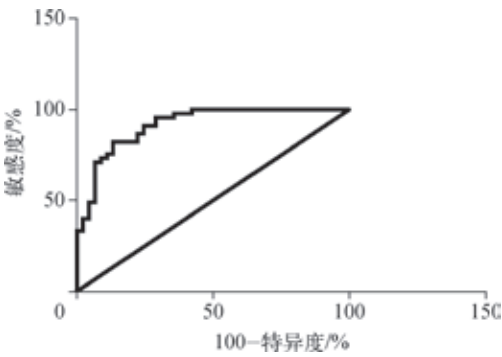


图 2 lincRNA-BBOX1-2 预测胃癌发生的 ROC 曲线
Fig 2 ROC curve of lincRNA-BBOX1-2 for predicting gastric cancer

2.5 lincRNA-BBOX1-2 预测胃癌有 / 无淋巴结转移的价值

利用 ROC 曲线分析进一步评价 lincRNA-BBOX1-2 预测胃癌淋巴结转移的价值 (图 3)。结果显示: lincRNA-

BBOX1-2 在预测胃癌淋巴结转移时, AUC 值为 0.720 (95% *CI* 0.565 ~ 0.875); 诊断界值为 3.023 时, 敏感度为 65.0% (95% *CI* 0.408 ~ 0.846), 特异度为 68.0% (95% *CI* 0.465 ~ 0.851)。

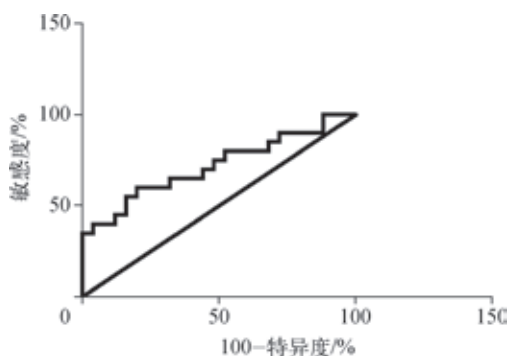


图 3 lincRNA-BBOX1-2 预测胃癌发生淋巴转移的 ROC 曲线

Fig 3 ROC curve of lincRNA-BBOX1-2 for predicting lymphatic metastasis of gastric cancer

3 讨论

lncRNA 是一类转录本长度大于 200 nt 的 RNA 分子, 没有开放阅读框, 不具备编码蛋白的能力。近年来的研究表明, lncRNA 具有强大的基因调控功能, 与多种实体肿瘤的发生、发展、转移关系密切。例如: 母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, *MEG3*) 对肿瘤的发生、发展起抑制作用^[9]; 而 *Hox* 转录物反义 RNA (*Hox* transcript antisense RNA, *HOTAIR*) 对肿瘤的发生、发展起促进作用^[10-11]。Lu 等^[12] 研究发现: *MEG3* 在非小细胞肺癌组织中的表达低于相应的癌旁组织, 而且与肿瘤大小及病理分期呈负相关, 低表达 *MEG3* 与不良预后呈正相关; 在体外过表达 *MEG3* 通过激活 *p53* 基因的表达而抑制癌细胞的增生、促进癌细胞凋亡; 体内成瘤实验显示, *MEG3* 可抑制肿瘤的形成。Gupta 等^[13] 利用定量 PCR 反应研究乳腺癌时发现: 癌转移组织中 *HOTAIR* 的表达量高于非转移组织; 在原发性乳腺癌中 *HOTAIR* 的表达可预测乳腺癌的转移及预后; 更重要的是, 过表达 *HOTAIR* 可促进乳腺癌上皮细胞的侵袭及转移, 而抑制 *HOTAIR* 表达可抑制癌细胞的侵袭。

近年来研究^[14-16] 发现, lncRNA 的表达异常与胃癌的发生、发展关系密切。例如: *HOTAIR* 在腺癌组织中的表

达明显高于癌旁正常组织, 并且与肿瘤分期及淋巴转移相关^[10]; *MEG3* 在胃癌组织中的表达明显低于癌旁正常组织, 同时与肿瘤 TNM 分期、浸润深度以及肿瘤大小相关^[14]。Arita 等^[17] 对 lncRNA H19 的研究显示, 其水平在胃癌患者血浆中显著升高, 而在胃癌根治术后患者的血浆中显著降低, 提示 H19 可用于胃癌早期诊断和术后检测。Sun 等^[18] 对 78 例胃癌组织进行研究, 发现与正常组织相比, lncRNA AC096655.1-002 在 59% (46/78) 的胃癌组织中低表达; 对临床病理资料研究显示, AC096655.1-002 与 TNM 分期有关, 其表达水平可对远处转移、分化和侵袭深度具有明显的预测作用。

在前期研究^[8] 中, 我们使用微阵列测定法在 6 对胃癌及相邻正常组织样品中鉴定了 1 297 个 lncRNA 和 2 037 个 mRNA, 其在肿瘤样品和正常组织之间存在差异表达。通过实时定量 PCR 在另外 10 例胃癌患者中进一步证实了尿路上皮癌相关基因 1 (urothelial carcinoma-associated 1, *UCA1*)、lincRNA-BBOX1-2、CR594506 和 BC015134 的表达水平与微阵列测定结果一致; 其中, *UCA1* 和 lincRNA-BBOX1-2 在胃癌组织中表达上调, 而 BC015134 和 CR594506 在胃癌组织中表达下调。编码-非编码基因共表达 (coded non-coded gene co-expression, CNC) 网络揭示了上述 4 个 lncRNA 与 26 种 mRNA 相关, 提供了关于这些 lncRNA 在胃癌进展过程中的潜在作用的线索。其中, lincRNA-BBOX1-2 位于 11 号染色体。CNC 网络显示其与公认的肿瘤驱动基因类富脯氨酸 5 (proline rich 5 like, *PRR5L*)、Rho 家族 GTP 酶 1 (Rho family GTPase 1, *RND1*)、成纤维细胞生长因子受体 1 (fibroblast growth factor receptor 1, *FGFR1*)、细胞分裂后期促进复合物亚基 11 (anaphase promoting complex subunit 11, *ANAPC11*) 和胚胎 Fyn 相关底物 (embryonal Fyn-associated substrate, *EFS*) 相关联, 这表明 lincRNA-BBOX1-2 在胃癌发生和发展过程中具有潜在作用^[8]。

本研究结果显示: lincRNA-BBOX1-2 在 45 例胃癌组织中的表达水平明显高于癌旁正常组织, 提示其表达上调可能参与了胃癌的发生和发展; 根据 ROC 曲线分析结果, 胃癌组织中 lincRNA-BBOX1-2 的水平在预测胃癌发生时, AUC 值为 0.916, 敏感度为 82.2%, 特异度为 86.7%, 提示 lincRNA-BBOX1-2 在胃癌的诊断中有一定的价值。lincRNA-BBOX1-2 的表达水平与胃癌淋巴结转移

及 TNM 分期有关: 当胃癌细胞存在淋巴结转移时, 胃癌组织中 lincRNA-BBOX1-2 表达水平较高; 胃癌 TNM 分期越高, 胃癌组织中 lincRNA-BBOX1-2 的表达水平也越高。进一步采用 ROC 曲线分析 lincRNA-BBOX1-2 对胃癌淋巴结转移的预测价值, 结果显示其 AUC 值为 0.720, 敏感度为 65.0%, 特异度为 68.0%, 说明 lincRNA-BBOX1-2 在评

估胃癌转移时也具有一定的价值。

综上所述, lincRNA-BBOX1-2 在胃癌组织中表达上调, 与胃癌的 TNM 分期、淋巴结转移相关, 提示 lincRNA-BBOX1-2 可以作为临床评估胃癌发生、发展、转移的潜在新型肿瘤标志物。但其调控胃癌的分子机制尚不明确, 其相关靶基因及信号通路将是下一步的研究重点。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Villanueva MT. Combination therapy: update on gastric cancer in East Asia[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(12): 690.
- [2] Lin Y, Ueda J, Kikuchi S, et al. Comparative epidemiology of gastric cancer between Japan and China[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(39): 4421-4428.
- [3] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease[J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(12): 861-874.
- [4] Brosnan CA, Voinnet O. The long and the short of noncoding RNAs[J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21(3): 416-425.
- [5] Costa FF. Non-coding RNAs: new players in eukaryotic biology[J]. Gene, 2005, 357(2): 83-94.
- [6] Popov N, Gil J. Epigenetic regulation of the INK4b-ARFINK4a locus: in sickness and in health[J]. Epigenetics, 2010, 5(8): 685-690.
- [7] Calin GA, Liu CG, Ferracin M, et al. Ultraconserved regions encoding ncRNAs are altered in human leukemias and carcinomas[J]. Cancer Cell, 2007, 12(3): 215-229.
- [8] Gu W, Gao T, Sun Y, et al. LncRNA expression profile reveals the potential role of lncRNAs in gastric carcinogenesis[J]. Cancer Biomark, 2015, 15(3): 249-258.
- [9] Sun M, Xia R, Jin F, et al. Downregulated long non-coding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(2): 1065-1073.
- [10] Hajjari M, Behmanesh M, Sadeghizadeh M, et al. Up-regulation of HOTAIR long non-coding RNA in human gastric adenocarcinoma tissues[J]. Med Oncol, 2013, 30(3): 670.
- [11] Xu ZY, Yu QM, Du YA, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR suppresses tumor invasion and reverses epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. Int J Biol Sci, 2013, 9(6): 587-597.
- [12] Lu KH, Li W, Liu XH, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression[J]. BMC Cancer, 2013(13): 461.
- [13] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. Nature, 2010, 464(7291): 1071-1076.
- [14] Sun M, Xia R, Jin F, et al. Downregulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(2): 1065-1073.
- [15] Yang F, Xue X, Bi J, et al. Long noncoding RNA CCAT1, which could be activated by c-Myc, promotes the progression of gastric carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(3): 437-445.
- [16] Park SM, Park SJ, Kim HJ, et al. A known expressed sequence tag, BM742401, is a potent lincRNA inhibiting cancer metastasis[J]. Exp Mol Med, 2013, 45: e31.
- [17] Arita T, Ichikawa D, Konishi H, et al. Circulating long non-coding RNAs in plasma of patients with gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2013, 33(8): 3185-3193.
- [18] Sun W, Wu Y, Yu X, et al. Decreased expression of long non-coding RNA AC096655.1-002 in gastric cancer and its clinical significance[J]. Tumour Biol, 2013, 34(5): 2697-2701.

[收稿日期] 2019-02-22

[本文编辑] 崔黎明