

本文引用:常宇,胡云峰,苏亚妮,等.长链非编码RNA靶向调控自噬对结直肠癌化疗敏感性影响研究进展[J].新乡医学院学报,2022,39(10):983-987. DOI:10.7683/xyxyxb.2022.10.016.

【综述】

长链非编码RNA靶向调控自噬对结直肠癌化疗敏感性的影响研究进展

常宇,胡云峰,苏亚妮,侯慧娜

(延安大学附属医院放射治疗科,陕西 延安 716000)

摘要: 结直肠癌(CRC)是最常见的消化道肿瘤之一,其主要治疗方式包括手术、放射治疗、化学治疗等。CRC对化学治疗药物产生抗性是影响CRC化学治疗疗效的主要因素之一。长链非编码RNA(lncRNA)可在表观遗传水平、转录水平和转录后水平调控基因的表达,其功能的失调与恶性肿瘤的发生、发展密切相关。自噬是一种高度保守的过程,有助于维持适当的癌症微环境,能对饥饿和缺氧等环境变化产生反应,及时清除体内破损的细胞器、损坏的蛋白等有害成分,为机体提供能量。抑制自噬可以增强CRC化学治疗或某些靶向药物的治疗效果。lncRNA可通过不同机制调控肿瘤细胞的自噬水平。本文就lncRNA调控自噬的机制及其在CRC化学治疗耐药中的作用研究进展进行综述,以期为化学治疗耐药的CRC患者的治疗提供新的治疗策略及潜在治疗靶点。

关键词: 长链非编码RNA;自噬;结直肠癌;化学治疗敏感性

中图分类号: R735.34 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2022)10-0983-05

Research progress on the effect of long non-coding RNA targeting autophagy in chemotherapy sensitivity of colorectal cancer

CHANG Yu, HU Yunfeng, SU Yani, HOU Huina

(Department of Radiotherapy, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China)

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common digestive tract tumors, and its main treatments include surgery, radiotherapy and chemotherapy. The resistance of CRC to chemotherapy drugs is one of the main factors which affects the efficacy of chemotherapy for CRC. Long non-coding RNA (lncRNAs) can regulate gene expression at epigenetic level, transcription level and post-transcription level, and its dysfunction is closely related to the occurrence and development of malignant tumors. Autophagy is a highly conservative process, which helps to maintain a proper cancer microenvironment, and it can respond to environmental changes such as hunger and hypoxia, remove damaged organelles, damaged proteins and other harmful components in the body in time, and provide energy for the body. Inhibition of autophagy can enhance the therapeutic effect of chemotherapy or some targeted drugs for CRC. lncRNA can regulate the autophagy level of tumor cells through different mechanisms. This article will review the mechanism of lncRNA in regulating autophagy and its role in CRC chemotherapy resistance, in order to provide new therapeutic strategies and potential targets for CRC patients with chemotherapy resistance.

Key words: long non-coding RNA; autophagy; colorectal cancer; chemotherapy sensitivity

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的消化道肿瘤之一,其发病率居恶性肿瘤的第2位^[1-3]。化学治疗是目前治疗CRC的主要方法之一,其在很大程度上延长了CRC患者的生存期。但是,随着CRC对多种化学治疗药物产生耐受,导致部分CRC患者化学治疗失败。因此,了解化学治疗

耐药的机制对提高CRC患者化学治疗的有效性至关重要。自噬是一种高度保守的过程,有助于维持适当的癌症微环境,能对饥饿和缺氧等环境变化产生反应,及时清除体内破损的细胞器、损坏的蛋白等有害成分,为机体提供能量。在CRC发生、发展过程中,自噬可以促进肿瘤细胞的生存或癌细胞死亡,其主要取决于肿瘤的类型、CRC的分期分化程度及代谢微环境^[4-5]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)可在表观遗传水平、转录水平和转录后水平调控基因的表达,其功能的失调与恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[6]。研究证实, lncRNA在CRC癌细胞中异常表达,且其异常表达可对CRC的

DOI:10.7683/xyxyxb.2022.10.016

收稿日期:2021-10-29

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82060452)。

作者简介:常宇(1995-),女,陕西延安人,硕士研究生在读,研究方向:消化道肿瘤化学治疗耐药性。

通信作者:胡云峰(1978-),男,陕西渭南人,硕士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事肿瘤放射治疗研究工作;E-mail:88136095@qq.com。

侵袭、迁移及化学治疗耐药性有一定影响^[7]。同时,有研究表明,lncRNA 可通过调控自噬抑制 CRC 癌细胞凋亡,进而使 CRC 对化学治疗药物产生耐药^[8]。本文就lncRNA调控自噬的机制及其在 CRC 化学治疗耐药中的作用研究进展进行综述,以期对 CRC 患者的治疗提供新的治疗策略及潜在的治疗靶点。

1 lncRNA 与自噬

1.1 lncRNA 的功能及其与化学治疗药物敏感性的关系 lncRNA 是指长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,其不直接参与基因编码与蛋白质的合成,但可在 DNA、RNA 和蛋白质多种分子水平上通过作为支架、诱饵、信号和向导或通过基因靶向、顺式或反式调节等多种机制参与调控基因的表达。lncRNA 在过去被认为没有功能,是基因组中的“噪音”,但是,最近发现 lncRNA 存在多种生物学功能,如在癌症中调控上皮间充质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)、血管生成、肿瘤细胞的侵袭和转移等。此外,越来越多的证据表明,lncRNA 与药物的敏感性有一定关系。与绝大多数基因转录产物一样,lncRNA 是类似 mRNA 的转录产物,可位于细胞核或细胞质内,位于细胞核内的 lncRNA 可通过调控转录及表观遗传来调控相关基因的表达;在细胞质中,lncRNA 具有 mRNA 翻译增强子、蛋白复合物支架、作为微 RNA (microRNA, miRNA) 海绵和保护 mRNA 等功能^[8]。近几年研究发现,lncRNA 与恶性肿瘤的增殖、分化、凋亡、侵袭和转移密切相关,lncRNA 在癌细胞中的异常表达与肿瘤细胞对化学治疗药物的耐药也有一定关系^[9-11]。研究报道,许多 lncRNA 通过竞争性内源性 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 机制,竞争性占据 miRNA 的共享结合序列,从而通过隔离 miRNA 并改变其下游靶基因的表达来调节肿瘤细胞对药物的敏感性^[9]。YIREN 等^[10]研究报道,lncRNA MALAT1 为 miR-23b-3p 竞争的内源性 RNA,可减弱 miR-23b-3p 对自噬相关基因 (autophagy related gene, ATG) 的抑制作用,导致胃癌细胞化学治疗诱导的自噬和化学治疗耐药。HAN 等^[11]研究报道,lncRNA CRNDE 可通过调节 miR-181a-5p 的表达水平和 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性来调节 CRC 的发生、发展和对化学治疗的耐药性。

1.2 自噬的分类及功能 自噬是一种非常保守的分解代谢过程,该过程中一些损坏的蛋白或细胞器被双层膜结构的自噬小泡包裹后,进入溶酶体(动物)或液泡(酵母和植物)中进行降解并得以循环利用^[12]。

自噬可分为 3 种类型:即巨自噬、微自噬及伴侣分子介导的自噬。由于目前对于自噬的研究主要集中在巨自噬,且其作用机制比其他类型的自噬更为明确,因此,通常所说的自噬指的是巨自噬^[13]。自噬的形成是一个由自噬相关基因介导、并受自噬相关信号通路调控的复杂过程,具体过程包括分离膜的形成(囊泡成核)和自噬小泡的形成,自噬小泡的不断延伸,将细胞质中的物质包裹其中,从而形成自噬体。自噬体可与溶酶体融合形成自噬溶酶体,自噬体的内膜及其包裹的物质被溶酶体酶降解。降解产物被输送到细胞质中,被细胞重新利用,而无用的残渣或被排出细胞外或滞留在细胞质中^[14]。

自噬在肿瘤发生、发展的不同阶段起着不同的作用,如:在肿瘤生长的早期阶段,由于癌细胞的营养供给有限,需要通过自噬分解损害的蛋白细胞器等为机体提供营养;当肿瘤到晚期时,由于基因变异积累,众多抑癌基因失活,使自噬活力降低。化学治疗既能诱导细胞发生凋亡,也能诱导其产生自噬,但化学治疗诱导的自噬往往作为一种肿瘤细胞对抗各种治疗的保护性机制来抑制凋亡,从而使肿瘤细胞具有耐药性,不利于肿瘤的治疗,抑制自噬可用于提高抗肿瘤治疗的疗效^[15]。可见,自噬的失调在恶性肿瘤化学治疗耐药性中发挥着重要的作用。

1.3 lncRNA 对自噬的调控 lncRNA 在不同的恶性肿瘤中表达情况不一,许多 lncRNA 参与自噬的调控,其与 DNA、RNA 或蛋白质相互作用,通过不同的机制调控自噬相关基因的表达来影响自噬的发生,进而影响与自噬水平相关的一些疾病的进展^[16]。早幼粒白血病基因-维甲酸受体 α (promyelocytic leukemia-retinoic acid receptor α , PML-RAR α) 蛋白是早幼粒白血病基因和维甲酸受体 α 基因融合形成的癌蛋白,其可抑制早幼粒细胞向粒细胞分化。HOTAIRM1 是一种位于 HOXA1 和 HOXA2 之间的 lncRNA,同时也是 miR-20a、miR-106b 和 miR-125b 这 3 个 miRNA 的天然海绵,靶向 3 个蛋白编码基因,通过 miRNA 介导的沉默通路交叉调控自噬相关基因 ULK1 和 E2F1 的表达,以此来增强自噬水平,继而调节 PML-RARA 蛋白的降解和髓系细胞分化^[17]。研究报道,lncRNA Meg3 表达上调可通过与自噬相关基因 ATG3 相互作用来触发自噬通量,诱导自噬的发生^[18]。XIONG 等^[19]研究发现,lncRNA HULC 通过上调沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 蛋白的表达触发肝癌细胞保护性自噬,从而削弱肝癌细胞对化学治疗药物的敏感性。LIU 等^[20]研究发现,lncRNA GAS5 在

CRC 癌细胞中高表达,其可通过作为 miR-222-3p 的 ceRNA 上调 PTEN 的表达促进细胞自噬,从而抑制 CRC 癌细胞的迁移和侵袭。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)为自噬的负向调节信号,研究发现,胃癌组织中 lncRNA HAGLROS 可通过拮抗 miR-100-5p 来增加 mTOR 的表达,从而抑制癌细胞自噬的发生^[21]。综上, lncRNA 是自噬的一种重要的调控因子,在恶性肿瘤的发生发展及对化学治疗药物的敏感性中发挥着一定的作用。

2 lncRNA 通过调控自噬对 CRC 化学治疗敏感性的影响

不同 lncRNA 可通过调控不同或者相同的自噬相关基因来影响自噬的发生,进而使 CRC 对化学治疗药物产生耐药性。现阐述通过调控自噬影响 CRC 癌细胞化学治疗耐药的几种主要 lncRNA。

2.1 lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 6 (lncRNA small nucleolar RNA host gene 6, SNHG6) lncRNA SNHG6 位于染色体 8q13,其是许多癌症中的致癌基因,例如胃癌、神经胶质瘤、肝细胞癌和骨肉瘤等。WANG 等^[22]研究发现, lncRNA SNHG6 在 CRC 中显著上调,并通过抑制 miR-26a-5p 诱导 unc-51 样激酶 1 (unc-51 like kinase 1, ULK1) 的表达,而自噬的启动始于 ULK1 的激活,ULK1 过表达促进自噬的发生,自噬可通过抑制 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)诱导的细胞凋亡来增强 CRC 癌细胞对 5-Fu 的耐药。

2.2 lncRNA H19 H19 是最早被发现的基因,位于人类 11 号染色体上,是一个母系表达的印迹基因,在哺乳动物发育以及多种肿瘤发生发展过程中起着至关重要的作用。WANG 等^[23]研究发现, H19 在对 5-Fu 耐药的 CRC 细胞中呈高表达,其可通过海绵 miR-194-5p 降低 miR-194-5p 在 CRC 细胞中的表达,以此增强 SIRT1 的活性,而 SIRT1 通过调节不同的自噬相关蛋白和途径促进自噬。同时,在该研究中使用自噬抑制剂氯喹可消除 H19 诱导的 5-Fu 耐药,说明 H19 可通过促进自噬来诱导 CRC 癌细胞对 5-Fu 抗性。

2.3 lncRNA 核副啄木鸟组装转录本 1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1)

NEAT1 是一种核限制性 lncRNA,可通过调节基因在细胞核中的表达来调节病理生理过程。LIU 等^[24]研究发现, NEAT1 在 CRC 组织和细胞中表达增加,并可抑制 miR-34a 表达,而 miR-34a 靶向 HMGB1、ATG9A 和 ATG4B3'-UTR 中的假定结合位

点,参与自噬的激活,促进自噬的发生,进而促进 CRC 对 5-Fu 的耐药;而 3-甲基腺嘌呤可通过逆转 CRC 癌细胞中 NEAT1 过表达诱导的耐药性。因此,说明 lncRNA NEAT1 可通过作用于自噬来增强 CRC 癌细胞对化学治疗药物的敏感性。

2.4 lncRNA 尿路上皮癌相关 1 (urothelial carcinoma-associated 1, UCA1) UCA1 是一种首次在人体膀胱癌中发现的 lncRNA,目前发现其在胃癌、卵巢癌、肺癌等多种癌组织中的表达上调,并与各种癌症的发生、发展密切相关^[25-27]。XIAN 等^[28]研究发现,对 5-Fu 耐药的 CRC 组织中 UCA1 表达水平高于对 5-Fu 敏感的 CRC 组织,而对 5-Fu 耐药的组织中自噬被促进,表明 CRC 癌细胞对 5-Fu 的耐药性与 UCA1、自噬水平有关;UCA1 可通过 miR-23b-3p/ZNF281 轴促进自噬和抑制凋亡介导 CRC 癌细胞对 5-Fu 耐药性。因此,抑制 UCA1 的表达可能会成为治疗 CRC 的有效靶点。

2.5 lncRNA KCNQ1 反链/反义转录本 (KCNQ1 opposite strand/antisense transcript 1, KCNQ10T1)

lncRNA KCNQ10T1 已被证明是一种染色质调控 RNA。研究表明, KCNQ10T1 可调控膀胱癌^[29]、肝癌^[30]、胃癌^[31]的进展及舌癌^[32]对顺铂的耐药性。LI 等^[33]研究发现, KCNQ10T1 在 CRC 癌细胞中也呈高表达,并通过海绵 miR-34a 上调 Atg4B 基因的表达来增强保护性自噬,从而增强奥沙利铂在 CRC 化学治疗中的耐药性。因此, KCNQ10T1 可能成为 CRC 治疗的一个的靶点。

2.6 lncRNA 核内小 RNA 宿主基因 14 (small nucleolar RNA host gene 14, SNHG14) SNHG14 是一种新发现的 lncRNA,在子宫内膜癌^[34]、非小细胞肺癌^[35]及宫颈癌^[36]等恶性肿瘤中呈异常表达,对肿瘤的增殖、侵袭、转移、耐药等恶性生物学行为起到调控作用^[37]。HAN 等^[38]研究发现, SNHG14 在 CRC 癌细胞中呈高表达,而高表达的 SNHG14 可增强 CRC 癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。同时, SNHG14 可通过 miR-186/ATG14 轴刺激细胞发生自噬,进而促进 CRC 癌细胞对顺铂的耐药性。

综上所述,一些 lncRNA 在 CRC 中高表达,不同 lncRNA 可通过 ceRNA 海绵不同的 miRNA 来调节自噬相关基因的表达,增强 CRC 癌细胞自噬水平和抑制 CRC 癌细胞凋亡,进而使 CRC 癌细胞对化学治疗药物的敏感性降低,导致化学治疗的失败。因此,敲除这些 lncRNA 或抑制自噬可提高 CRC 癌细胞对化学治疗药物的敏感性,这对 CRC 的治疗具有深远的意义。

3 结语与展望

CRC 是常见的消化道恶性肿瘤,化学治疗是治疗 CRC 的主要方法之一。化学治疗耐药是导致 CRC 化学治疗失败的重要原因。LncRNA 通过参与自噬的调控在 CRC 化学治疗敏感性中发挥着重要作用。然而,目前关于 LncRNA 对 CRC 癌细胞自噬的调控机制尚不清楚,LncRNA 在 CRC 癌细胞自噬和化学治疗耐药性中的作用及机制尚未得到广泛的研究,还需要进行进一步的研究。

参考文献:

- [1] 陈宏达,郑荣寿,王乐,等. 2019 年中国肿瘤流行病学研究进展[J]. 中华疾病控制杂志,2020,24(4):373-379.
CHEN H D,ZHENG R S,WANG L,et al. Progress in cancer epidemiology research in China in 2019[J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2020,24(4):373-379.
- [2] 孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2019,28(1):1-11.
SUN K X,ZHENG R S,ZHANG S W,et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China,2015[J]. *China Cancer*,2019,28(1):1-11.
- [3] 郭天安,谢丽,赵江,等. 中国结直肠癌 1988-2009 年发病率和死亡率趋势分析[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(1):33-40.
GUO T A,XIE L,ZHAO J,et al. Trend analysis of morbidity and mortality of colorectal cancer in China from 1988 to 2009[J]. *Chin J Gastrointest Surg*,2018,21(1):33-40.
- [4] SRIDHAR S,BOTBOL Y,MACIAN F,et al. Autophagy and disease:always two sides to a problem[J]. *J Pathol*,2012,226(2):255-273.
- [5] MOKARRAM P,ALBOKASHY M,ZARGHOONI M,et al. New frontiers in the treatment of colorectal cancer:autophagy and the unfolded protein response as promising targets[J]. *Autophagy*,2017,13(5):781-819.
- [6] 唐贵菊,田塬,王继婷,等. 长链非编码 RNA 在肝癌化疗耐药中的研究进展[J]. 解放军医学杂志,2020,45(5):547-553.
TANG G J,TIAN Y,WANG J T,et al. Advances in long non-coding RNA in chemotherapeutic resistance of hepatocellular carcinoma[J]. *Med J Chin PLA*,2020,45(5):547-553.
- [7] CHAN J J,TAY Y. Noncoding RNA;RNA regulatory networks in cancer[J]. *Int J Mol Sci*,2018,19(5):1310.
- [8] BERMÚDEZ M,AGUILAR-MEDINA M,LIZÁRRAGA-VERDUGO E,et al. LncRNAs as regulators of autophagy and drug resistance in colorectal cancer[J]. *Front Oncol*,2019,9:1008.
- [9] WANG L,CHO KB,LI Y,et al. Long noncoding RNA (lncRNA)-mediated competing endogenous RNA networks provide novel potential biomarkers and therapeutic targets for colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(22):5758.
- [10] YIREN H,YINGCONG Y,SUNWU Y,et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates autophagy associated chemoresistance via miR-23b-3p sequestration in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017,16(1):174.
- [11] HAN P,LI J W,ZHANG B M,et al. The LncRNA CRNDE promotes colorectal cancer cell proliferation and chemoresistance via miR-181a-5p-mediated regulation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Mol Cancer*,2017,16(1):9.
- [12] LEVINE B,KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*,2008,132(1):27-42.
- [13] KOCATURK N M,AKKOC Y,KIG C,et al. Autophagy as a molecular target for cancer treatment[J]. *Eur J Pharm Sci*,2019,134:116-137.
- [14] LEVINE B,KROEMER G. Biological functions of autophagy genes:a disease perspective[J]. *Cell*,2019,176(1):11-42.
- [15] AMARAVADI R K,KIMMELMAN A C,DEBNATH J. Targeting autophagy in cancer:recent advances and future directions[J]. *Cancer Discov*,2019,9(9):1167-1181.
- [16] 吴爽,黄晶,胡汪来. 长链非编码 RNA 调控自噬的研究进展[J]. 生命科学,2019,31(3):261-269.
WU S,HUANG J,HU W L. Progress in regulation of autophagy by long noncoding RNA[J]. *Chin Bull Life Sci*,2019,31(3):261-269.
- [17] CHEN Z,WANG W T,HUANG W,et al. The LncRNA hotairm1 regulates the degradation of PML-RARA oncoprotein and myeloid cell differentiation by enhancing the autophagy pathway[J]. *Cell Death Differ*,2017,24(2):212-224.
- [18] XIU Y L,SUN K X,CHEN X,et al. Upregulation of the LncRNA Meg3 induces autophagy to inhibit tumorigenesis and progression of epithelial ovarian carcinoma by regulating activity of ATG3[J]. *Oncotarget*,2017,8(19):31714-31725.
- [19] XIONG H,NI Z,HE J,et al. LncRNA HULC triggers autophagy via stabilizing sirt1 and attenuates the chemosensitivity of HCC cells[J]. *Oncogene*,2017,36(25):3528-3540.
- [20] LIU L,WANG H J,MENG T,et al. LncRNA GAS5 inhibits cell migration and invasion and promotes autophagy by targeting miR-222-3p via the GAS5/PTEN-signaling pathway in CRC[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*,2019,17:644-656.
- [21] CHEN J F,WU P,XIA R,et al. STAT3-induced LncRNA HAGLROS overexpression contributes to the malignant progression of gastric cancer cells via mTOR signal-mediated inhibition of autophagy[J]. *Mol Cancer*,2018,17(1):6.
- [22] WANG X,LAN Z,HE J,et al. LncRNA SNHG6 promotes chemoresistance through ULK1-induced autophagy by sponging miR-26a-5p in colorectal cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*,2019,19:234.
- [23] WANG M,HAN D,YUAN Z,et al. Long non-coding RNA H19 confers 5-Fu resistance in colorectal cancer by promoting SIRT1-mediated autophagy[J]. *Cell Death Dis*,2018,9(12):1149.
- [24] LIU F,AI F Y,ZHANG D C,et al. LncRNA NEAT1 knockdown attenuates autophagy to elevate 5-Fu sensitivity in colorectal cancer via targeting miR-34a[J]. *Cancer Med*,2020,9(3):1079-1091.
- [25] LI Z,NIU H,QIN Q,et al. LncRNA UCA1 mediates resistance to cisplatin by regulating the miR-143/FOSL2-signaling pathway in ovarian cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*,2019,17:92-101.
- [26] CHEN X,WANG Z,TONG F,et al. LncRNA UCA1 promotes ge-

- fitinib resistance as a ceRNA to target FOSL2 by sponging miR-143 in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 643-653.
- [27] WANG C, ZHU C C, XU J, *et al.* The lncRNA UCA1 promotes proliferation, migration, immune escape and inhibits apoptosis in gastric cancer by sponging anti-tumor miRNAs[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 115.
- [28] XIAN Z, HU B, WANG T, *et al.* LncRNA UCA1 contributes to 5-fluorouracil resistance of colorectal cancer cells through miR-23b-3p/znf281 axis[J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 7571-7583.
- [29] LI Y, SHI B, DONG F, *et al.* LncRNA KCNQ10T1 facilitates the progression of bladder cancer by targeting miR-218-5p/HS3ST3B1[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(3-4): 212-220.
- [30] CHENG J L, LI D J, LV M Y, *et al.* LncRNA KCNQ10T1 regulates the invasion and migration of hepatocellular carcinoma by acting on S1PR1 through miR-149[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(7-8): 850-863.
- [31] FENG L, LI H, LI F, *et al.* LncRNA KCNQ10T1 regulates microRNA-9-LMX1A expression and inhibits gastric cancer cell progression[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(1): 707-717.
- [32] QIAO C Y, QIAO T Y, JIN H, *et al.* LncRNA KCNQ10T1 contributes to the cisplatin resistance of tongue cancer through the KCNQ10T1/miR-124-3p/TRIM14 axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(1): 200-212.
- [33] LI Y, LI C, LI D, *et al.* LncRNA KCNQ10T1 enhances the chemoresistance of oxaliplatin in colon cancer by targeting the miR-34a/atg4b pathway[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 2649-2660.
- [34] WANG G F, WEN L N. LncRNA SNHG14 promotes proliferation of endometrial cancer through regulating microRNA-655-3p[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(20): 10410-10418.
- [35] ZHAO L, ZHANG X, SHI Y, *et al.* LncRNA SNHG14 contributes to the progression of NSCLC through miR-206/G6PD pathway[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(5): 1202-1210.
- [36] JI N, WANG Y, BAO G, *et al.* LncRNA SNHG14 promotes the progression of cervical cancer by regulating miR-206/YWHAZ[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(4): 668-675.
- [37] 赵乔乔, 史文广, 何日升, 等. 核内小RNA 宿主基因14 在肿瘤中的表达及其调控作用[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(8): 866-869.
- ZHAO Y Q, SHI W G, HE R S, *et al.* Expression and regulation of nuclear small RNA host gene 14 (SNHG14) in tumors[J]. *Chin J Pathol*, 2020, 49(8): 866-869.
- [38] HAN Y, ZHOU S, WANG X, *et al.* SNHG14 stimulates cell autophagy to facilitate cisplatin resistance of colorectal cancer by regulating miR-186/ATG14 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109580.

(本文编辑:周二强)

(上接第982页)

- [12] MACDONALD S P J, BOSIO E, NEIL C, *et al.* Resistin and NGAL are associated with inflammatory response, endothelial activation and clinical outcomes in sepsis[J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(7): 611-619.
- [13] 袁雪, 刘明全, 黄飞, 等. 血清中 NGAL、HE4 含量变化对肺癌诊断及病情进展评估的价值[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(20): 2838-2841.
- YUAN X, LIU M Q, HUANG F, *et al.* Value of serum NGAL and HE4 content change for diagnosing lung cancer and evaluating disease progression[J]. *J Hainan Med Univ*, 2017, 23(20): 2838-2841.
- [14] 许俊旭, 王振贤, 邓斌, 等. 海口地区二级医院重症监护病房老年重症肺炎机械通气患者的病原菌调查及防治策略[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(6): 842-845.
- XU J X, WANG Z X, DENG B, *et al.* Investigation and prevention of pathogenic bacteria in elderly patients with severe pneumonia treated with mechanical ventilation in intensive care unit of secondary hospitals in Haikou area[J]. *J Guangxi Med Univ*, 2018, 35(6): 842-845.
- [15] ZHAO Y, QIN L, ZHANG P, *et al.* Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(13): e139834.
- [16] 马叶萍, 严一核, 孙雪东, 等. 重症肺炎肺泡灌洗液的炎症因子表达水平与预后的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(7): 1007-1010.
- MA Y P, YAN Y H, SUN X D, *et al.* Correlation between inflammatory factors expression level in severe pneumococcal alveolar lavage fluid and prognosis[J]. *Chin J Nosocomiol*, 2019, 29(7): 1007-1010.
- [17] SHI H, LAN L, LV X, *et al.* Effect of pidotimod combined with azithromycin on children with mycoplasma pneumonia and the expression levels of IL-10 and G-CSF in serum[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3): 1800-1806.
- [18] 陈燕, 钱伟. 慢性阻塞性肺病及吸烟人群血清 MMP-9、NGAL、MMP-9/NGAL 前体及中性粒细胞弹性蛋白酶水平变化[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 66-69.
- CHEN Y, QIAN W. Changes of serum MMP-9, NGAL, pro MMP-9/NGAL and neutrophil elastase levels in smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *J Clin Pulmon Med*, 2018, 23(1): 66-69.
- [19] MIN J H, LEE H, CHUNG S J, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for predicting intensive care unit admission and mortality in patients with pneumonia[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2020, 250(4): 243-251.
- [20] 朱晓颖, 张倩, 刘聪辉, 等. NGAL、MCP-1 水平对重症肺炎的诊断效能研究[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(14): 73-76.
- ZHU X Y, ZHANG Q, LIU C H, *et al.* Diagnostic efficiency of NGAL and MCP-1 levels in severe pneumonia[J]. *Chin J Modern Med*, 2019, 29(14): 73-76.

(本文编辑:周二强)