

非小细胞肺癌患者血浆 lncRNA TUG1 与 lncRNA UCA1 的表达及诊断价值

唐玲玲, 陈萍, 周天磊, 李坚

江苏大学附属医院呼吸内科, 江苏 镇江 212001

摘要: **目的** 探讨长链非编码 RNA(lncRNA)牛磺酸上调基因 1(TUG1)与尿路上皮癌相关抗原 1(UCA1)在非小细胞肺癌(NSCLC)患者血浆中的表达及诊断价值。**方法** 采集 2018 年 7 月至 2019 年 10 月在江苏大学附属医院呼吸内科及胸外科收治的 60 例 NSCLC 及 60 例良性肺病患者血浆标本,采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)方法检测 lncRNA TUG1 与 lncRNA UCA1 在两组对象血浆中的相对表达量;分析 lncRNAs 的表达水平与 NSCLC 患者临床病理特征的关系;构建受试者工作特征(ROC)曲线,分析血浆 TUG1、UCA1 的表达水平对 NSCLC 的诊断效能,同时与经典的肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19(CYFRA21-1)进行比较。**结果** 与良性肺病组相比,NSCLC 组中血浆 TUG1 表达下调,UCA1 表达上调(P 均 < 0.01)。血浆 TUG1 与 UCA1 的高低表达在 NSCLC 患者的性别、年龄、吸烟史、肿瘤直径、病理分型、TNM 分期、淋巴结转移、远处转移方面差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。ROC 曲线分析表明,单独诊断 NSCLC 时,TUG1 的 ROC 曲线下面积(AUC = 0.72)与 CEA 的 AUC(0.77)相近,大于 CYFRA21-1 的 AUC(0.66),而 UCA1 的 AUC(0.69)与 CYFRA21-1 相近。TUG1、UCA1 的诊断敏感性(81.67%、83.33%)略高于 CEA、CYFRA21-1(58.33%、70.00%)。与单独诊断相比,TUG1 与 UCA1 联合诊断 NSCLC 的 AUC 最高(0.82),在敏感性较好保持的情况下,特异性(70.00%)有所提升。**结论** 与良性肺病患者相比,NSCLC 患者血浆 TUG1 表达下调,UCA1 表达上调,TUG1 与 UCA1 联合诊断 NSCLC 优于 TUG1、UCA1、CEA、CYFRA21-1 四指标单独诊断,有望成为诊断 NSCLC 的潜在生物标志物。

关键词: 非小细胞肺癌; 血浆; 长链非编码核糖核酸; 牛磺酸上调基因 1; 尿路上皮癌相关抗原 1

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2021)01-0007-06

Plasma expression levels and diagnostic value of lncRNA TUG1 and lncRNA UCA1 in non-small cell lung cancer patients

TANG Ling-ling, CHEN Ping, ZHOU Tian-lei, LI Jian

Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China

Corresponding author: CHEN Ping, E-mail: cp17183@163.com

Abstract: Objective To investigate the plasma expression levels and diagnostic value of long non-coding RNA (lncRNA) taurine-upregulated gene 1 (TUG1) and lncRNA urothelial carcinoma-associated antigen 1 (UCA1) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Plasma samples of 60 patients with NSCLC (NSCLC group) and 60 patients with benign lung disease (control group) from July 2018 to October 2019 were collected, and the plasma expression levels of lncRNA TUG1 and lncRNA UCA1 were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) to analyze the relationship between the plasma expression levels of lncRNAs and the clinicopathological characteristics. Receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed to analyze the diagnostic efficacy of plasma TUG1 and UCA1 levels on NSCLC, which was compared with the classical tumor markers carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) at the same time. **Results** Compared with control group, the plasma expression level of TUG1 was down-regulated, and the plasma expression level of UCA1 was up-regulated in NSCLC group significantly (all $P < 0.01$). There was no significant difference between the high and low levels of plasma TUG1 and UCA1 expression

in NSCLC patients' gender, age, smoking history, tumor diameter, pathological classification, TNM stage, lymph node metastasis and distant metastasis, etc. (all $P > 0.05$). ROC curve showed that when diagnosing NSCLC alone, AUC of TUG1 (0.72) was close to that of CEA (0.77), but greater than that of CYFRA21-1 (0.66), and AUC of UCA1 (0.69) was similar to that of CYFRA21-1. The sensitivities of TUG1 and UCA1 were 81.67% and 83.33%, respectively and were slightly higher than those of CEA (58.33%) and CYFRA21-1 (70.00%). Compared with the individual diagnosis, the AUC of combined diagnosis of NSCLC by TUG1 and UCA1 was the highest (0.82), and the specificity (70.00%) was improved when the sensitivity was well maintained. **Conclusions** Compared with those in patients with benign lung disease, TUG1 is down-regulated, and UCA1 is up-regulated in plasma of NSCLC patients. The diagnosis efficiency of TUG1 combined with UCA1 for NSCLC is better than that of TUG1, UCA1, CEA and CYFRA21-1 alone, and it is expected to become a potential diagnostic biomarker for the diagnosis of NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Plasma; Long non-coding RNA; Taurine up-regulated gene 1; Urothelial carcinoma associated antigen 1

Fund program: Research Project of Affiliated Hospital of Jiangsu University (jdfyRc-2015003)

肺癌的发病率和死亡率在全球范围内位居首位。2018年预计有肺癌新发病例210万例和死亡病例180万例,占肿瘤总死亡数的18.4%^[1]。从组织学类型上,肺癌分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC),前者占85%左右且预后较差,5年生存率极低^[2-3]。而早期肺癌通常可以经手术切除等方法得以提高生存率。体液活检因其标本易获得、无创性、可重复性、操作简便、患者依从性高等特点被广泛应用于肿瘤研究^[4]。外周血检测是目前常用的体液检测方法之一,临床常用的NSCLC血液肿瘤标志物主要有癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)和鳞状细胞癌相关抗原(SCCA)等,但其敏感性和特异性仍有待提高。因此,寻找新的血液诊断标志物对提高肺癌的诊断效能具有重要意义。

近年来,长链非编码RNA(lncRNA)因其复杂的生物学功能引起学者们的重视^[5]。lncRNA在肿瘤组织及循环体液中具有差异表达,有作为肿瘤诊断生物标志物的潜力^[6-10]。有研究表明,牛磺酸上调基因1(TUG1)在肺癌组织中表达下调^[11],而尿路上皮癌相关抗原1(UCA1)在肺癌组织中表达上调^[12]。然而,目前关于lncRNA TUG1与lncRNA UCA1在NSCLC患者血浆中的表达水平及诊断价值的研究较少。

本研究采用qRT-PCR方法检测TUG1和UCA1在NSCLC患者血浆中的表达,分析其对NSCLC的诊断效能及与临床病理特征间的关联性,为尽早干预NSCLC提供线索,为其发生、发展机制的研究和治疗提供一定的参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2018年7月至2019年10月江苏大学附属医院呼吸内科及胸外科收治的60例

NSCLC患者,和同时期收治的60例良性肺病患者为研究对象。纳入标准:(1)有组织学或细胞学病理依据;(2)为首诊未治的原发性NSCLC;(3)基本信息及病理等资料齐全。排除标准:(1)入组前接受过放疗、化疗、靶向药、手术切除等任一形式的治疗;(2)肺部转移性恶性肿瘤;(3)合并有其他系统的恶性肿瘤;(4)NSCLC临床分期不明。NSCLC组60例患者中,男性40例,女性20例;年龄31~81(63.18±10.1)岁;根据2017年国际抗癌联盟(UICC)肺癌TNM分期(第8版)标准,临床分期I~II期30例,III~IV期30例;根据2015年WHO病理分类,肺腺癌52例,肺鳞癌8例。良性肺病对照组60例患者中,男性40例,女性20例;年龄20~91(59±19)岁;病种包括社区获得性肺炎33例,支气管扩张5例,慢性阻塞性肺病7例,肺结核5例,支气管炎4例,间质性肺病2例,肺脓肿2例,支气管哮喘1例,肺结节病1例。两组的性别、年龄比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。另采集20例健康受试者的血浆用于lncRNA检测结果的校对,以保证检测结果的准确性。本研究符合人体试验伦理学标准,并获医院伦理委员会批准,所有受试者在采集血浆样本前均自愿签署书面知情同意书。

1.2 主要试剂及仪器 Trizol@ Reagent(Life Technologies公司,美国)、反转录反应试剂盒(货号RR036A,宝生物工程,中国大连)、TB Green@ Premix Ex Taq™(Tli RNaseH Plus)(货号RR420A,宝生物工程,中国大连)、lncRNAs引物(上海生工生物工程,中国)、实时荧光定量PCR仪(Applied Biosystems Q5,美国)、梯度PCR仪(Thermo Fisher Scientific,美国)、超微量分光光度计(Colibri TITERTEK BERTHOLD,德国)、台式低温低速离心机(Thermo Fisher Scientific,

ic,美国)、低温高速离心机(Thermo Fisher Scientific,美国)、八联管离心机(Thermo,美国)、恒温金属加热器(Major science,美国)、旋涡振荡器(江苏康健医疗,中国)。

1.3 血浆标本的采集及cDNA的合成 收集受试者清晨空腹肘静脉血约5 ml,用EDTA抗凝试管保存,3 h内提取血浆。先将EDTA抗凝试管置于台式低温低速离心机内,离心半径16.5 cm,以4℃,3 000 r/min离心10 min,取上清液至新的1.5 ml或2 ml无RNA酶的离心管,再置于低温高速离心机内以4℃,12 000 g/min离心10 min,取上清即为血浆,用上述离心管进行分装,可将血浆保存于超低温冰箱(-80℃)。使用时取出血浆置于室温融化,按Trizol试剂说明书提取总RNA,用超微量分光光度计检测RNA浓度及纯度,取适量RNA,按反转录反应试剂盒说明书反转录,合成的cDNA可保存于低温冰箱(-20℃)。同时将所有受试者的血液标本送至本院核医学科检测CEA及CYFRA21-1(试剂盒说明书标明的CEA及CYFRA21-1正常上限分别为5 μg/L和7 μg/L)。

1.4 qRT-PCR法检测NSCLC患者血浆中TUG1和UCA1的表达 按TB Green@Premix Ex TaqTM说明书进行PCR。反应条件为95℃预变性30 s,95℃变性5 s,55℃退火30 s,共40个循环。每个样本的每个检测基因重复做3个复孔,最终选取3个复孔间CT值差异小于1的样本,所得CT值取平均值。以GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算TUG1与UCA1的相对表达量。内参GAPDH与TUG1及UCA1的PCR反应条件相同。相关引物序列见表1。

表1 相关引物序列

引物名称	引物序列
GAPDH	上游5'-TCA CCA GGG CTG CTT TTA-3'
	下游5'-GAC AAG CTT CCC GTT CTC AG-3'
TUG1	上游5'-AAG AGC TTG TCA CGA TGC GG-3'
	下游5'-GCT GGT GGT AGT GCT TGC TC-3'
UCA1	上游5'-TTT ATT AGG GCA GTT CCA AGC TCA A-3'
	下游5'-AGG GAC TGC GTG GAC ACC TTA-3'

1.5 统计学方法 使用软件IBM SPSS 22.0、Medcalc(18.2.1)及GraphPad Prism 8.0.1对数据进行统计处理、分析、作图。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较使用t检验或近似t检验;计数资料使用 χ^2 检验;构建ROC曲线,分析血浆TUG1、UCA1单独及联合检测对NSCLC的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

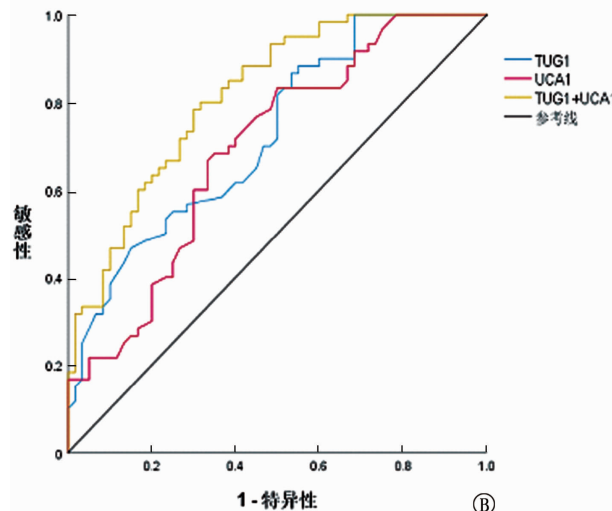
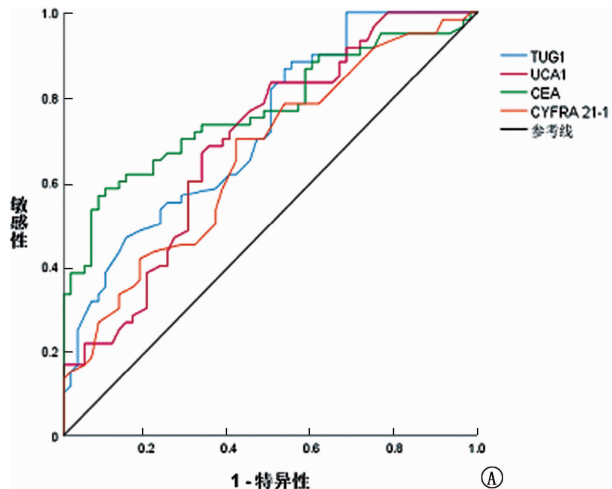
2 结果

2.1 血浆TUG1与UCA1在NSCLC组及良性肺病组

中的表达水平 NSCLC患者血浆TUG1的相对表达量较良性肺病组明显下调(0.70 ± 0.23 vs 1.15 ± 0.69 , $t = 4.782$, $P < 0.01$),而UCA1则明显上调(1.22 ± 0.32 vs 0.99 ± 0.29 , $t = 4.125$, $P < 0.01$)。

2.2 血浆TUG1及UCA1的表达差异与临床病理特征的关系 以TUG1及UCA1相对表达量的中位数为划分标准,将TUG1与UCA1分别分为高表达组与低表达组,比较分析两种lncRNA的表达差异与临床病理特征的关系,结果显示,TUG1及UCA1的高表达与低表达NSCLC患者在性别、年龄、吸烟史、肿瘤直径、病理分型、TNM分期、淋巴结转移、远处转移方面差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表2。

2.3 比较血浆TUG1、UCA1、CEA、CYFRA21-1对NSCLC的诊断效能 构建ROC曲线,分别计算血浆四指标对NSCLC的诊断效能。见图1及表3。结果显示,单独诊断NSCLC时,UCA1与TUG1的敏感性



注:A为四种指标单独诊断比较;B为TUG1、UCA1单独及二者联合诊断比较。

图1 血浆lncRNA TUG1、lncRNA UCA1、CEA、CYFRA21-1诊断NSCLC的ROC曲线

表 2 血浆 lncRNA TUG1 与 lncRNA UCA1 的表达水平与 NSCLC 患者临床病理特征的关系 (例)

病理参数	例数	TUG1		χ^2 值	P 值	UCA1		χ^2 值	P 值	
		高表达 (n=30)	低表达 (n=30)			高表达 (n=29)	低表达 (n=31)			
年龄(岁)	≤65	35	19	16	0.617	0.432	15	20	1.009	0.315
	>65	25	11	14			14	11		
性别	男	40	19	21	0.300	0.584	19	21	0.033	0.855
	女	20	11	9			10	10		
吸烟	有	27	14	13	0.067	0.795	13	14	0.001	0.979
	无	33	16	17			16	17		
病理	腺癌	50	24	26	0.480	0.488	23	27	0.654	0.419
	鳞癌	10	6	4			6	4		
淋巴结转移	有	30	17	13	1.067	0.302	18	12	3.270	0.071
	无	30	13	17			11	19		
远处转移	有	15	8	7	0.089	0.766	9	6	1.090	0.296
	无	45	22	23			20	25		
肿瘤直径(cm)	≤3	27	15	12	0.606	0.436	11	16	1.133	0.287
	>3	33	15	18			18	15		
TNM 分期	I + II	28	13	15	0.268	0.605	10	18	3.348	0.067
	III + IV	32	17	15			19	13		

表 3 血浆 TUG1、UCA1、CEA、CYFRA21-1 对 NSCLC 的诊断效能

参数	AUC(95% CI)	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	截断值	准确性(%)
TUG1	0.72(0.637~0.815)	81.67(49/60)	50.00(30/60)	62.02(49/79)	73.17(30/41)	0.91	65.83(79/120)
UCA1	0.69(0.602~0.789)	83.33(50/60)	50.00(30/60)	62.50(50/80)	75.00(30/40)	0.95	66.67(80/120)
CEA	0.77(0.684~0.855)	58.33(35/60)	89.00(54/60)	85.40(35/41)	68.40(54/79)	4.24	74.20(89/120)
CYFRA21-1	0.66(0.563~0.757)	70.00(42/60)	58.33(35/60)	62.69(42/67)	66.04(35/53)	3.00	64.17(77/120)
TUG1 + UCA1	0.82(0.743~0.890)	78.33(47/60)	70.00(42/60)	72.31(47/65)	76.36(42/55)	0.52	74.17(89/120)

(83.33%、81.67%) 比经典肿瘤标志物 CEA (58.33%)、CYFRA21-1 (70.00%) 高,其 AUC(0.69、0.72) 与 CEA (0.77)、CYFRA21-1 (0.66) 相近,但其特异性(50.00%、50.00%) 均较低。而联合 TUG1 与 UCA1 诊断 NSCLC 的 AUC (0.82) 最高,在敏感性(78.33%) 保持尚可的情况下,TUG1 与 UCA1 联合诊断的特异性(70.00%) 较单独诊断有所提升。

3 讨论

肺癌居高不下的死亡率主要原因在于其早期症状无特异性,易失去及时就诊机会。临床上许多 NSCLC 患者出现症状后,再经纤维支气管镜活检、经皮肺穿刺活检、痰脱落细胞检查或淋巴结穿刺等方法明确诊断时,疾病多已进入中晚期,错过手术治疗的时机。病理组织学检查是肺癌诊断金标准,但活检为有创性检查,临床应用有局限性,对早期肺癌的诊断作用有限,且反复活检患者较难接受,难以作为肺癌进展的评估手段。无创方法中,低剂量 CT 可重复性强,但反复检查有暴露于辐射的高风险,且经济负担重,故而患者的受益有争议。体液活检可以与低剂量 CT 相配合,使患者受益更优化^[13]。因此,在外周血中找到合适的生物标志物以期提高 NSCLC 的诊

断效能,尽早地发现肺癌,从而改善 NSCLC 患者的预后,似乎是一种有前景的选择。

lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸,且无蛋白编码能力的 RNA 分子,超过 90% 的基因组 DNA 可以转录成非编码 RNA(ncRNAs)^[14]。越来越多的报道称,lncRNA 与恶性肿瘤关系密切,包括肺癌、胃癌、肝癌、胆管癌、乳腺癌、子宫颈癌、甲状腺癌等。此外,理想的诊断生物标志物至少应具备以下两个特征:易获得性和可检测性。有研究表明,多种 lncRNA 在人类外周血中可被检测^[15],以及在包括肺癌的多种恶性肿瘤患者血液中表达失调^[16]。本研究应用 qRT-PCR 的检测方法,通过测定 NSCLC 及良性肺病患者血浆中 lncRNA TUG1 与 lncRNA UCA1 的表达水平,探讨其用于诊断 NSCLC 的临床价值。

TUG1 位于染色体 22q12,因与视网膜的发育和光感受器的形成有关而备受关注,并在人类肿瘤中作为肿瘤相关基因^[17]。TUG1 在多数恶性肿瘤中扮演癌基因的角色,有报道称 TUG1 在胃癌患者组织中表达上调,与胃癌预后不良有关^[18];在肝细胞癌中表达上调,通过对 KLF2 的表观遗传沉默促进细胞生长和凋亡^[19];在骨肉瘤组织中表达上调,通过 RUNX 2 促进骨肉瘤的发展^[20];在膀胱尿路上皮癌组织及多发

性骨髓瘤患者血清中亦呈高表达^[21]。然而,关于 TUG1 在 NSCLC 的组织、细胞、外周血中表达水平的研究,前人报道结果多有不同。Zhang 等^[22]发现与癌旁组织相比,TUG1 在 NSCLC 肺癌组织中下调,且其表达水平与 NSCLC 患者预后不良有关。Lin 等^[23]以 89 例 NSCLC 患者为研究对象验证了相同的结果,并确认 CELF1 可能是 TUG1 的一个靶点。而 Guo 等^[24]研究表明,与正常人支气管上皮样细胞相比,TUG1 在 NSCLC 细胞系 SPC-A1、NCI-H1650 细胞中表达上调,在 NCI-H520、NCI-H1299 细胞中表达下调。Liu 等^[25]证明 TUG1 在 60 例肺腺癌患者血清样本及 NSCLC 细胞系 A549、SPC-A1、NCI-H1299、NCI-H1975 中表达均上调。产生这种多样化结果的可能原因为研究对象有所差别,即 NSCLC 亚型占比不同,及标本种类为 NSCLC 的组织、外周血、细胞等不一致,故导致 TUG1 的分布不同或 TUG1 可提取率有所差异。本研究结果表明 TUG1 在 NSCLC 患者血浆中表达下调,提示 TUG1 可能为肿瘤抑制因子。

UCA1 位于染色体 19p13.12,参与多种恶性肿瘤的发生发展^[26],起初 Wang^[27]发现 UCA1 在膀胱癌组织中表达上调,并促进膀胱癌的发展。相继有研究表明,UCA1 不仅在多种恶性肿瘤组织及外周血中表达上调,还参与恶性肿瘤的发生发展^[28-29]。例如,Liu 等^[30]发现敲除 UCA1 可通过调控 miR-204/IGFBP5 轴抑制甲状腺乳头状癌的增殖和侵袭。Bian 等^[31]发现 UCA1 通过抑制 miR-204-5p 促进大肠癌细胞增殖和 5-氟尿嘧啶耐药。Nie 等^[32]研究表明,UCA1 在 NSCLC 患者组织中表达上调,UCA1 高表达的 NSCLC 患者预后较差,且可通过靶向 miR-193a-3p 在 NSCLC 中发挥致癌作用。本研究结果显示 UCA1 在 NSCLC 患者血浆中表达上调,提示 UCA1 可能起癌基因样作用,与前人研究结果一致。

除了 lncRNA 的差异表达,通过构建 ROC 曲线计算 AUC、敏感性、特异性用于评估 lncRNAs 在恶性肿瘤中的诊断效能已有多篇报道。Kamel 等^[33]发现 lncRNA GAS5 和 lncRNA SOX2OT 联合诊断 NSCLC 的 AUC、敏感性与特异性分别达到 0.902、83.8% 和 81.4%,高于各自单独诊断的水平。Wang 等^[34]检测分析 3 种 lncRNAs (MALAT1、H19 和 CUDR) 和 CEA 对肺癌致恶性胸腔积液的诊断效能,显示 MALAT1 和 CEA 联合应用对其诊断更为有效。三项联合诊断的 AUC、敏感性与特异性高达 0.962、91.7%、89.4%。本研究通过 ROC 曲线分析发现,TUG1 与 UCA1 单独诊断 NSCLC 的敏感性分别高于 CEA 和

CYFRA21-1,但特异性较低,而二者联合诊断 NSCLC 的特异性有所提高,同时其敏感性尚维持良好。由此可推论,TUG1 与 UCA1 联合诊断 NSCLC 的诊断效能优于单项诊断,对早期肺癌的预警可发挥一定作用。

结合临床病理特征,本研究发现 TUG1 与 UCA1 的高低表达 NSCLC 患者在性别、年龄、吸烟史、肿瘤直径、病理分型、TNM 分期、淋巴结转移、远处转移方面无差异,与前人的研究结果^[23]不符,考虑可能与本研究的样本量不足有关,但也不排除存在一种可能性,即 TUG1 与 UCA1 参与早期肺癌的发生,在 NSCLC 发生早期便可检测到 TUG1 与 UCA1 的表达,可通过扩大样本量以及对相关信号通路再开展研究从而进一步验证。

综上所述,TUG1 与 UCA1 在 NSCLC 患者血浆中表达失调,TUG1 与 UCA1 联合诊断较单独诊断有较好的诊断效能,有望成为诊断 NSCLC 的潜在分子标志物,为发现早期 NSCLC 起警示作用,亦可为其深入研究提供一定的理论基础。

参考文献

- [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: a Cancer J Clin*, 2018, 68 (6): 394 - 424.
- [2] Houston KA, Henley SJ, Li J, et al. Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004-2009 [J]. *Lung Cancer*, 2014, 86 (1): 22 - 28.
- [3] Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 893: 1 - 19.
- [4] Strotman LN, Millner LM, Valdes R, et al. Liquid biopsies in oncology and the current regulatory landscape [J]. *Mol Diagn Ther*, 2016, 20 (5): 429 - 436.
- [5] Rossi MN, Antonangeli F. LncRNAs: new players in apoptosis control [J]. *Int J Cell Biol*, 2014, 2014: 473857.
- [6] Beermann J, Piccoli MT, Viereck J, et al. Non-coding RNAs in development and disease: background, mechanisms, and therapeutic approaches [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96 (4): 1297 - 1325.
- [7] Lu D, Luo P, Wang Q, et al. lncRNA PVT1 in cancer: a review and meta-analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 474: 1 - 7.
- [8] Cui LH, Xu HR, Yang W, et al. lncRNA PCAT6 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation, migration and invasion through regulating miR-330-5p [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 7715 - 7724.
- [9] 王涛, 秦涛, 李玉凤. lncRNA FOXD3-AS1 在多发性骨髓瘤中的表达及临床意义 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33 (6): 733 - 736.
- [10] 万邦贝, 吕蔡. lncRNA HOTAIR 在泌尿系肿瘤中的研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32 (7): 1002 - 1004.
- [11] Esfandi F, Taheri M, Omrani MD, et al. Expression of long non-cod-

- ing RNAs (lncRNAs) has been dysregulated in non-small cell lung cancer tissues[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):222.
- [12] Wang HM, Lu JH, Chen WY, et al. Upregulated lncRNA-UCA1 contributes to progression of lung cancer and is closely related to clinical diagnosis as a predictive biomarker in plasma[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7):11824-11830.
- [13] Hofman P. Liquid biopsy for early detection of lung cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2017, 29(1):73-78.
- [14] International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome[J]. *Nature*, 2004, 431(7011):931-945.
- [15] Giraldez MD, Spengler RM, Etheridge A, et al. Phospho-RNA-seq: a modified small RNA-seq method that reveals circulating mRNA and lncRNA fragments as potential biomarkers in human plasma[J]. *EMBO J*, 2019, 38(11):1.
- [16] Lin Y, Leng Q, Zhan M, et al. A plasma long noncoding RNA signature for early detection of lung cancer[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(5):1225-1231.
- [17] Wang WY, Wang YF, Ma P, et al. Taurine-upregulated gene 1: a vital long non-coding RNA associated with cancer in humans (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):6467-6471.
- [18] Zhang E, He X, Yin D, et al. Increased expression of long noncoding RNA TUG1 predicts a poor prognosis of gastric cancer and regulates cell proliferation by epigenetically silencing of p57[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7:e2109.
- [19] Huang MD, Chen WM, Qi FZ, et al. Long non-coding RNA TUG1 is up-regulated in hepatocellular carcinoma and promotes cell growth and apoptosis by epigenetically silencing of KLF2[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14:165.
- [20] Sheng K, Li Y. LncRNA TUG1 promotes the development of osteosarcoma through RUNX2[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4):3002-3008.
- [21] Yin Q, Shen X, Cui X, et al. Elevated serum lncRNA TUG1 levels are a potential diagnostic biomarker of multiple myeloma[J]. *Exp Hematol*, 2019, 79:47-55. e2.
- [22] Zhang EB, Yin DD, Sun M, et al. P53-regulated long non-coding RNA TUG1 affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5:e1243.
- [23] Lin PC, Huang HD, Chang CC, et al. Long noncoding RNA TUG1 is downregulated in non-small cell lung cancer and can regulate CELF1 on binding to PRC2[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16:583.
- [24] Guo S, Zhang L, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA TUG1 enhances chemosensitivity in non-small cell lung cancer by impairing microRNA-221-dependent PTEN inhibition[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(18):7553-7569.
- [25] Liu H, Zhou G, Fu X, et al. Long noncoding RNA TUG1 is a diagnostic factor in lung adenocarcinoma and suppresses apoptosis via epigenetic silencing of BAX[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60):101899-101910.
- [26] Yao F, Wang Q, Wu Q. The prognostic value and mechanisms of lncRNA UCA1 in human cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:7685-7696.
- [27] Wang XS. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(16):4851-4858.
- [28] Wang F, Ying HQ, He BS, et al. Upregulated lncRNA-UCA1 contributes to progression of hepatocellular carcinoma through inhibition of miR-216b and activation of FGFR1/ERK signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10):7899-7917.
- [29] Wang CJ, Zhu CC, Xu J, et al. Correction to: the lncRNA UCA1 promotes proliferation, migration, immune escape and inhibits apoptosis in gastric cancer by sponging anti-tumor miRNAs[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18:129.
- [30] Liu H, Li R, Guan L, et al. Knockdown of lncRNA UCA1 inhibits proliferation and invasion of papillary thyroid carcinoma through regulating miR-204/IGFBP5 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:7197-7204.
- [31] Bian Z, Jin L, Zhang J, et al. LncRNA-UCA1 enhances cell proliferation and 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer by inhibiting miR-204-5p[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:23892.
- [32] Nie W, Ge HJ, Yang XQ, et al. LncRNA-UCA1 exerts oncogenic functions in non-small cell lung cancer by targeting miR-193a-3p[J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(1):99-106.
- [33] Kamel LM, Atef DM, Mackawy AMH, et al. Circulating long non-coding RNA GAS5 and SOX2OT as potential biomarkers for diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66(4):634-642.
- [34] Wang WW, Zhou XL, Song YJ, et al. Combination of long noncoding RNA MALAT1 and carcinoembryonic antigen for the diagnosis of malignant pleural effusion caused by lung cancer[J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11:2333-2344.

收稿日期:2020-06-11 修回日期:2020-08-20 编辑:王娜娜