

lncRNA/lncRNA-ATB 与胃癌的相关性研究进展

朱立新, 胡家龙

天水市第一人民医院普外一科, 甘肃 天水 741000

摘要: 胃癌是起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,在我国恶性肿瘤发病率中居于首位,已经成为危害人类健康的一个重大健康问题。目前关于胃癌的研究虽然取得了重大进展,但与胃癌发病机制有关的分子机制仍不清楚。长链非编码 RNA(lncRNA)是长度 >200 nt 非编码 RNA 家族中的重要成员,其异常表达能够参与并调控诸多肿瘤恶性生物学行为,lncRNA-ATB 是被转化生长因子 β (TGF- β)激活的长链非编码 RNA,在诸多肿瘤中呈现异常表达。笔者通过检索近年来国内外相关文献,初步探讨 lncRNA/lncRNA-ATB 对于胃癌发病机制及治疗的影响。

关键词: 胃癌; 长链非编码 RNA; 长链非编码 RNA-ATB; 转化生长因子 β ; 分子机制

中图分类号: R 735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)02-0268-04

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统最常见的恶性肿瘤,在世界范围内,其死亡率在恶性肿瘤中占第 3 位^[1]。现代医学认为其发病主要与遗传、表观遗传、感染(幽门螺杆菌、EB 病毒)、饮食习惯、吸烟、喝酒、精神等因素相关^[2]。伴随着现代医学的发展,人们对胃癌发病的分子机制进行了深入的研究,特别是高通量测序技术的出现与发展,长链非编码 RNA(lncRNA)在各类疾病,尤其是在恶性肿瘤中的作用越来越引起医学界的关注^[3]。研究证实,lncRNA 在胃癌的发病机制中主要是参与胃癌癌细胞增殖、迁移、侵袭及恶性转化,同时还能影响胃癌化疗敏感性,关于 lncRNA 的上述研究对于胃癌诊断新的生物标志分子和靶向治疗靶点的发现至关重要^[4-6]。被转化生长因子 β (TGF- β)激活的长链非编码 RNA(lncRNA-ATB)是人类肿瘤中的重要调节因子。多年的研究发现,lncRNA-ATB 在多种肿瘤中均有不同程度的表达,包括肝癌、结肠直肠癌^[7]和乳腺癌^[8],并且与相关肿瘤的预后也密切相关。因此,探讨 lncRNA、lncRNA-ATB 在胃癌发病及预后、治疗过程中的作用显得意义重大。

1 lncRNA

lncRNA 是长度 >200 nt 的非编码 RNA(ncRNA)。ncRNA 是一类不编码蛋白质的单链 RNA,根据其长度,ncRNA 主要分为两类,一类长度 >50 nt,包括长链非编码 RNA(lncRNA)、小核仁 RNA(small nucleolar RNA)、环状 RNA(circRNA)、转运 RNA(tRNA)及核糖体 RNA(rRNA)5 种^[9];另一类长度 <50nt,包括微小 RNA(miRNA)、小干扰(siRNA)和 PIWI 相互作用 RNA(piRNA)^[10]。还有一种分类方式是根据其功能的不同,将 ncRNA 分为管家 ncRNA 和调节 ncRNA。调节 ncRNA 分为短链小非编码 RNA(microRNA, miRNA)(<200 nt)和 lncRNA(>200 nt)^[11]。近年来,随着胃癌分子生物学研究持续进展,ncRNA 已经成为肿瘤分子机制新的研究热点,它通过影响致癌基因和抑癌基因的正常表达,可作为胃癌药物开发

的新靶点及早期诊断的分子标志物^[12]。lncRNA 是长于 200 个核苷酸的非编码 RNA,其在组织稳态的调节中起重要作用。随着微阵列、高通量筛选及 RT-PCR 技术的发展,已有数千种癌症相关的 lncRNA 被鉴定出来^[13]。在胃癌的发生、发展过程中,lncRNA 既是致癌基因,包括 HOTAIR、HULC、LINC00152、MALAT1、MALAT2、H19、SNHG6、GHET1 和 GACAT3 等基因,也可以作为抑癌基因而存在,如 LEIGC、GASS 和 FER1L4 等^[14-16]。胃癌发生和进展重要步骤均离不开 lncRNA 的参与,从其作用机制上来讲,lncRNA 主要是作为转录调节因子、剪接调节因子、转录后处理因子、增强子、miRNA 的分子诱饵而发挥效应^[17]。lncRNA 作为调节 ncRNA 可调控转录水平及转录后水平,与肿瘤的发生、发展、转移及预后都密切相关^[18]。

1.1 lncRNA 与胃癌的发生、发展

1.1.1 通过调控转录水平调节基因的表达,促进胃癌进展
lncRNA 参与了染色质修饰、转录激活等多个重要的调控过程,作为信号分子、桥梁、向导等与其他 ncRNA、蛋白质及基因组 DNA 相互联系,参与肿瘤进程^[19-20]。lncRNA 可以在转录水平上抑制 miRNA 的表达,从而间接地影响胃癌的过程。胃癌患者 lncRNA HOTAIR 表达水平越高,预后越差。HOTAIR 可以与 miRNA-34a 的启动子区域相结合,通过甲基化降低其表达,抑制 microRNA-34a 对肝细胞生长因子(HGF)/c-met 的降解,间接提高 HGF/c-met 的水平,然后激活 SNAIL、NF- κ B 信号通路,影响胃癌中上皮-间充质细胞转化(EMT)进展抑制或加速细胞迁移和侵入,促进胃癌进展^[21]。在胃癌发生时 lncRNA-DANCR 可被 SALL4 激活,并通过激活 β -连环蛋白通路来激活其致癌性。同时,研究发现在胃癌组织中高表达 INK4 位点反义非编码 RNA(ANRIL)可以与 PRC2 蛋白结合以诱导 microRNA-99a/microRNA-499a 的甲基化,从而抑制其靶基因 mTOR、CDK6 和 E2F1 的降解,E2F1 进一步提高 ANRIL 水平并形成正反馈周期,最终促进胃癌细胞的增殖^[22]。

1.1.2 通过调控转录后水平调节基因的表达,加速胃癌进程

lncRNA 可以通过与靶基因 mRNA 竞争性结合 miRNA 的应答元件,从而抑制 miRNA 的表达,间接增高靶基因的表达水平,即竞争性内源 RNA (ceRNA) 机制^[23]。在胃癌中,lncRNA 可作为竞争 miRNA 结合的 ceRNA,抑制 miRNA 靶向的 mRNA 的表达。Lü 等^[24]发现胃癌患者体内高表达水平的 lncRNA BC32469 可与 miR-1207-5p 相结合,然后阻碍人端粒逆转录酶 (hTERT) 与 miR-1207-5p 二者的结合,从而升高 hTERT 的水平,促进胃癌的进展。除此之外,lncRNA 还能调节蛋白质的稳定性,从而影响胃癌的进展,胃癌组织中高表达水平的 PVT1 可与 FOXM1 蛋白相结合,抑制 26S 蛋白酶体对 FOXM1 的降解作用,维持蛋白质的稳定,从而在胃癌患者组织中产生正反馈效应,加速胃癌细胞的增殖及迁移^[25]。此外,Zhang 等^[26]还发现,lncRNA-LINC01410 可以抑制 miR-532-5 的表达,促进中性粒细胞胞浆因子 2 (NCF2) 表达水平上升和 NF- κ B 通路的持续激活,促进胃癌转移和血管生成,加速胃癌的进展。

1.2 lncRNA 与早期胃癌诊断 以往早期胃癌依靠血清标志物,如癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 (CA) 19-9、CA-125 等指标的检测,然而,血清标志物灵敏度低且缺乏特异性,因此,大量的早期胃癌未得到及时的诊断,从而影响其预后及治疗。伴随着高通量测序技术的不断进展,各种 ncRNA 的作用得到了学者的关注。研究证实,lncRNA 在健康人群和胃癌患者组织中表达有显著差异,与传统血清标志物检测相比,lncRNA 检测具有灵敏度好、特异性高等优势,其可能成为胃癌潜在的早期诊断标志物。此外,研究显示,lncRNA (H19、LINC00152、uc0011sz) 及 lncRNA 肺腺癌转移相关转录子 1 (MALAT1) 的高水平表达与胃癌的发病风险的增加也密切相关^[27]。不同种类的 lncRNAs 在胃癌组织中的表达水平各有不同,通过利用这个特性,lncRNA 可被用为早期诊断胃癌的生物标志物。

1.3 lncRNA 与胃癌的预后和治疗 研究显示,lnc-RNAs 的表达与胃癌分级、肿瘤直径、TNM 分期、肿瘤转移等息息相关。Zou 等^[28]通过实验证实,胃癌肿瘤组织中 lncRNA Sox2 重叠转录本 (Sox2ot) 表达水平上升,具有高 Sox2ot 表达的患者倾向于具有较差的总体生存率和无病存活率。通过深度测序发现 lncRNA HOXA11-AS 的表达仅在胃癌患者组织肿瘤细胞的细胞核中上调,其表达水平与胃癌的预后好坏呈正相关,即表达水平越高,预后也越差。因此,通过降低 HOXA11-AS 的表达可能减慢肿瘤细胞的增殖,同时加速肿瘤细胞凋亡,从而改善患者预后^[29]。

1.4 lncRNA 与胃癌的转移 胃癌的转移是导致患者治疗失败以至死亡的重要原因之一,其转移途径包括临近组织器官转移、血行转移、淋巴转移、远处转移。lncRNA 的异常表达在胃癌发展过程中起重要作用,主要参与了血管生成、细胞增殖、迁移和凋亡^[30]。而血管生成、细胞间黏附、细胞外基质的改变在胃癌细胞转移中发挥着举足轻重的作用。Xu 等^[31]发现,FENDRR 在胃癌患者组织中主要表现为表达水平下调,FENDRR 可与 PRC2 蛋白结合,降低 MMP2/9 的表达,进而抑制胃癌细胞的转移。学者通过小鼠体内外实验证实,过度表达的 HOTAIR 可以诱导肿瘤细胞转移和腹膜扩散,而在体外

实验中敲除 HOTAIR 可显著抑制胃癌细胞侵袭、运动和转移^[32-33]。同时,胃癌的转移还与 lncRNA 相关基因 H19、HULC、SPRY4-iT1、MALAT1 等表达异常相关。

2 lncRNA-ATB

2.1 lncRNA-ATB 概述 lncRNA-ATB 是被 TGF β 激活的长链非编码 RNA,位于人类 14 号染色体上,已被证实为具有两个外显子延伸超过 80 kb 的转录物。lncRNA-ATB 是首个被发现可被转化生长因子活化的长链非编码 RNA^[34],TGF- β 可通过调节细胞周期进程和细胞凋亡来抑制肿瘤发生^[35],在癌症发展和进展中起着举足轻重的作用^[36],同时,TGF- β 的过表达导致 lncRNA-ATB 的上调,研究表明,各种肿瘤组织细胞中均有过度表达 lncRNA-ATB 的现象,包括肝细胞癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌等。lncRNA-ATB 的高表达水平与肿瘤患者的临床病理学表现相关,它可以促进肿瘤增殖,迁移和侵袭^[37]。

2.2 lncRNA-ATB 与胃癌 lncRNA-ATB 是人类肿瘤中的重要调节因子,Lei 等^[38]通过采用 RT-qPCR 方法对 20 对胃癌组织和邻近正常胃黏膜组织 (ANT) 中的 lncRNA-ATB 表达水平进行检测,结果发现与正常组织相比,lncRNA-ATB 在胃癌组织中的表达水平明显上调。而且其表达水平往往和预后成正比,lncRNA-ATB 表达水平越高,预示胃癌患者的预后更差,与正常组织相比,lncRNA-ATB 与 miR-141-3p 的表达呈负相关。miR-141-3p 可能是胃癌组织 lncRNA-ATB 的下游启动子,活化 lncRNA-ATB 和 TGF- β 2 与 miR-1413p 结合,lncRNA-ATB 和 miR-141-3p 作为 TGF- β 2 的竞争性内源性 RNA 促进肿瘤进展。因此敲低 lncRNA-ATB 的表达可以抑制胃癌细胞增殖、减慢胃癌的发展进程。学者认为,lncRNA-ATB 加速肿瘤进展的机制主要是通过促进上皮细胞 EMT 的进展而实现,EMT 可以增强肿瘤细胞的侵袭性,促进肿瘤转移^[39]。首先,lncRNA-ATB 可以与 miR-200 家族竞争性结合,从而抑制 ZEB1、ZEB2 和 ZNF-217 的过度表达,进而促进 EMT 进展和细胞侵袭。再者,lncRNA-ATB 还能激活 ERK 和 PI3K/AKT 信号传导通路,从而上调 ZEB1 和 ZNF217 蛋白的表达水平,进而促进 EMT 过程。最后,lncRNA-ATB 的高表达抑制 E-钙粘蛋白和 ZO-1 的表达,最终促进 EMT 进展^[37]。

此外,lncRNA-ATB 的表达水平在胃癌细胞的远端或局部转移的初始阶段发挥着重大作用。lncRNA-ATB 能够促进 EMT 进展,由 TGF- β 信号通路促进的 EMT 包括 miR-200 家族成员和 ZEB1/2,被广泛认为是肿瘤细胞转移性传播早期事件的重要机制^[40-41]。

同时,研究还发现 lncRNA-ATB 表达与肿瘤的 TNM 分期有关。与胃癌 I 期和 II 期患者相比,III 期患者的肿瘤组织中发现了更高水平的 lncRNA-ATB。lncRNA-ATB 在胃癌组织上调,表明 lncRNA-ATB 可能在胃癌的发展和进展中起重要作用^[38]。

学者发现 lncRNA-ATB 通过与 miR-141-3p 相互作用促进肿瘤进展,形成一个正反馈环,这个正反馈环很有可能是治疗的潜在治疗靶点。同时,研究证实,胃癌组织中 lncRNA 通过大量研究,lncRNA-ATB 的表达水平与总体存活率密切相关,

并且是胃癌的独立预后因素,通过 qRT-PCR 方法检测胃癌组织中 lncRNA-ATB, miR-200b 和 miR-200c 的表达,结果显示与低 lncRNA-ATB 患者相比, lncRNA-ATB 表达更高的患者总体存活率偏低, lncRNA-ATB 可作为一个独立的预后因素,作为一个新型生物标志物, lncRNA-ATB 不仅能够提示胃癌的预后,同时它也是调节 EMT 变化的可能分子靶标,有助于癌症进展。综上所述, lncRNA-ATB 可能是胃癌的独立预后因子,并且可能是胃癌中预测的肿瘤标志物或预测因子的候选者,为癌症的诊断和预后提供了新的生物标志物^[37,42]。

3 小结

作为消化道最常见的恶性肿瘤,胃癌在我国乃至全球都具有很高的发病率及致死率,给全球经济带来了巨大损失,也给社会造成的巨大的影响和负担。因此深入研究探讨胃癌发生机制就显得尤为重要。而目前用于胃癌早期诊断或者筛查的血清标志物缺乏敏感性和特异性,大量研究显示 lncRNA 与胃癌的发生、发展息息相关,相比传统血清标志物, lncRNA 具有更高的敏感性和特异性,有望成为胃癌早期诊断的分子标志物、预后指标及靶向治疗靶点。作为被 TGF- β 激活的 lncRNA, lncRNA-ATB 与胃癌的发生、发展、转移、预后也是密切相关,研究显示 lncRNA-ATB 不仅可作为胃癌的独立预后因子,也可能是胃癌中预测的肿瘤标志物,可为胃癌的诊断和预后提供新的生物标志物。 lncRNA/lncRNA-ATB 研究尚处于初步阶段,其确切功能尚不完全清楚,因此, lncRNA/lncRNA-ATB 的分子机制亟待进一步研究,以造福广大胃癌患者。

参考文献

- [1] Balakrishnan M, George R, Sharma A, et al. Changing trends in stomach cancer throughout the world [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19(8):36.
- [2] 白金铭,张炫,乔佳欢,等. 胃癌的发病机制及其防治方法[J]. *吉林医药学院学报*, 2018, 39(4):310-312.
- [3] 黄珊,于天源,樊红. 胃癌转移相关 lncRNA 的研究进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2017, 36(5):856-860.
- [4] Malek E, Jagannathan S, Driscoll JJ. Correlation of long non-coding RNA expression with metastasis, drug resistance and clinical outcome in cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(18):8027-8038.
- [5] Serviss JT, Johnsson P, Grandér D. An emerging role for long non-coding RNAs in cancer metastasis [J]. *Front Genet*, 2014, 5:234.
- [6] Eades G. Long non-coding RNAs in stem cells and cancer [J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(2):134.
- [7] Iguchi T, Uchi R, Nambara S, et al. A long noncoding RNA, lncRNA-ATB, is involved in the progression and prognosis of colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(3):1385-1388.
- [8] Qu SB, Yang XS, Song WJ, et al. Downregulation of lncRNA-ATB correlates with clinical progression and unfavorable prognosis in pancreatic cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3):3933-3938.
- [9] Volders PJ, Helsens K, Wang XW, et al. LNCipedia: a database for annotated human lncRNA transcript sequences and structures [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue):D246-D251.
- [10] 马超群,张岩. miRNA 及 lncRNA 在胃癌中作用机制的研究进展 [J]. *实用检验医师杂志*, 2017, 9(4):246-251.
- [11] St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The Landscape of long non-coding RNA classification [J]. *Trends Genet*, 2015, 31(5):239-251.
- [12] Slaby O, Laga R, Sedlacek O. Therapeutic targeting of non-coding RNAs in cancer [J]. *Biochem J*, 2017, 474(24):4219-4251.
- [13] Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer [J]. *Nat Med*, 2015, 21(11):1253-1261.
- [14] Li L, Geng YY, Feng R, et al. The human RNA surveillance factor UPF1 modulates gastric cancer progression by targeting long non-coding RNA MALAT1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6):2194-2206.
- [15] Yan J, Zhang YF, She Q, et al. Long noncoding RNA H19/miR-675 axis promotes gastric cancer via FADD/caspase 8/caspase 3 signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6):2364-2376.
- [16] Yan K, Tian J, Shi WZ, et al. LncRNA SNHG6 is associated with poor prognosis of gastric cancer and promotes cell proliferation and EMT through epigenetically silencing p27 and sponging miR-101-3p [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3):999-1012.
- [17] Yoon JH, Abdelmohsen K, Srikantan S, et al. LincRNA-p21 suppresses target mRNA translation [J]. *Mol Cell*, 2012, 47(4):648-655.
- [18] Shi XF, Sun M, Liu HB, et al. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases [J]. *Cancer Lett*, 2013, 339(2):159-166.
- [19] Shen WJ, Yuan YY, Zhao M, et al. Novel long non-coding RNA GACAT3 promotes gastric cancer cell proliferation through the IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(11):14895-14902.
- [20] Zhu YP, Dai B, Zhang HL, et al. Long non-coding RNA LOC572558 inhibits bladder cancer cell proliferation and tumor growth by regulating the AKT-MDM2-p53 signaling axis [J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(2):369-374.
- [21] Liu YW, Sun M, Xia R, et al. LincHOTAIR epigenetically silences miR34a by binding to PRC2 to promote the epithelial-to-mesenchymal transition in human gastric cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6:e1802.
- [22] Zhang EB, Kong R, Yin DD, et al. Long noncoding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes tumor growth by epigenetically silencing of miR-99a/miR-449a [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(8):2276-2292.
- [23] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the rosetta stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146(3):353-358.
- [24] Lü MH, Tang B, Zeng S, et al. Long noncoding RNA BC032469, a novel competing endogenous RNA, upregulates hTERT expression by sponging miR-1207-5p and promotes proliferation in gastric cancer [J]. *Oncogene*, 2016, 35(27):3524-3534.
- [25] Kong R, Zhang EB, Yin DD, et al. Long noncoding RNA PVT1 indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes cell proliferation through epigenetically regulating p15 and p16 [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14:82.
- [26] Zhang JX, Chen ZH, Chen DL, et al. LINC01410-miR-532-NCF2-

- NF- κ B feedback loop promotes gastric cancer angiogenesis and metastasis[J]. *Oncogene*, 2018, 37(20):2660–2675.
- [27] Wei YG, Liu ZY, Fang JH. H19 functions as a competing endogenous RNA to regulate human epidermal growth factor receptor expression by sequestering let-7c in gastric cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2):2600–2606.
- [28] Zou JH, Li CY, Bao J, et al. High expression of long noncoding RNA Sox2ot is associated with the aggressive progression and poor outcome of gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(21):4482–4486.
- [29] Sun M, Nie FQ, Wang YF, et al. LncRNA HOXA11-AS promotes proliferation and invasion of gastric cancer by scaffolding the chromatin modification factors PRC2, LSD1, and DNMT1[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(21):6299–6310.
- [30] Bach D, Lee SK. Long noncoding RNAs in cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 419:152–166.
- [31] Xu TP, Huang MD, Xia R, et al. Decreased expression of the long non-coding RNA FENDRR is associated with poor prognosis in gastric cancer and FENDRR regulates gastric cancer cell metastasis by affecting fibronectin1 expression[J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7:63.
- [32] Endo H, Shiroki T, Nakagawa T, et al. Enhanced expression of long non-coding RNA HOTAIR is associated with the development of gastric cancer[J]. *Plos One*, 2013, 8(10):e77070.
- [33] 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.
- [34] 李柏森, 文敏, 易红梅, 等. Lnc-ATB 通过吸附 miR-433 促进宫颈鳞癌侵袭及转移[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(17):2848–2852.
- [35] Ikushima H, Miyazono K. TGF β signalling: a complex web in cancer progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(6):415–424.
- [36] Lin RL, Zhao LJ. Mechanistic basis and clinical relevance of the role of transforming growth factor- β in cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(4):385–393.
- [37] Xiao HZ, Zhang FY, Zou YF, et al. The function and mechanism of long non-coding RNA-ATB in cancers[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:321.
- [38] Lei K, Liang X, Gao Y, et al. Lnc-ATB contributes to gastric cancer growth through a MiR-141-3p/TGF β 2 feedback loop[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(3):514–521.
- [39] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15(6):740–746.
- [40] Hur K, Toiyama Y, Takahashi M, et al. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis[J]. *Gut*, 2013, 62(9):1315–1326.
- [41] Truong HH, Xiong JL, Ghotra VP, et al. B1 integrin inhibition elicits a prometastatic switch through the TGF β -miR-200-ZEB network in E-cadherin-positive triple-negative breast cancer[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(312):ra15.
- [42] Saito T, Kurashige J, Nambara S, et al. A long non-coding RNA activated by transforming growth factor- β is an independent prognostic marker of gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(Suppl 3):S915–S922.

收稿日期:2019-05-15 修回日期:2019-06-12 编辑:王国品

(上接第 267 页)

- [28] Daneman A, Alton DJ, Ein S, et al. Perforation during attempted intussusception reduction in children—a comparison of perforation with Barium and air[J]. *Pediatr Radiol*, 1995, 25(2):81–88.
- [29] Sáez-Llorens X, Velázquez FR, Lopez P, et al. A multi-country study of intussusception in children under 2 years of age in Latin America: analysis of prospective surveillance data[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13:95.
- [30] Ekenze SO, Mgbor SO. Childhood intussusception: the implications of delayed presentation[J]. *Afr J Paediatr Surg*, 2011, 8(1):15–18.
- [31] Gray MP, Li SH, Hoffmann RG, et al. Recurrence rates after intussusception Enema reduction: a meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(1):110–119.
- [32] Sklar CM, Chan E, Nasr A. Laparoscopic versus open reduction of intussusception in children: a retrospective review and meta-analysis[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2014, 24(7):518–522.
- [33] 孙志南, 胡东来, 陈俊杰. 腹腔镜辅助空气灌肠复位小儿肠套叠的应用体会[J]. *浙江创伤外科*, 2016, 21(1):80–81.
- [34] 李军, 骆平. 经脐腹腔镜辅助治疗小儿肠套叠的临床疗效分析[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(23):4011–4013.
- [35] Justice FA, Nguyen LT, Tran SN, et al. Recurrent intussusception in infants[J]. *J Paediatr Child Health*, 2011, 47(11):802–805.
- [36] Hsu WL, Lee HC, Yeung CY, et al. Recurrent intussusception; when should surgical intervention be performed? [J]. *Pediatr Neonatol*, 2012, 53(5):300–303.
- [37] Niramis R, Watanatittan S, Kruatrachue A, et al. Management of recurrent intussusception: nonoperative or operative reduction? [J]. *J Paediatr Surg*, 2010, 45(11):2175–2180.
- [38] Bines JE, Liem NT, Justice FA, et al. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia; adenovirus implicated, but not Rotavirus[J]. *J Paediatr*, 2006, 149(4):452–460.
- [39] Lee DH, Kim SJ, Lee HJ, et al. Identifying predictive factors for the recurrence of pediatric intussusception[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2019, 22(2):142–151.

收稿日期:2019-05-15 修回日期:2019-06-12 编辑:王国品