

· 论 著 ·

# 长链非编码 RNA CASC9 表达水平与肿瘤患者临床特征及预后关系的系统评价

王丁婷<sup>1</sup>, 罗剑<sup>2</sup>, 柳晋萍<sup>1</sup>, 覃纲<sup>1</sup>

1. 西南医科大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 泸州 646000;

2. 宜宾市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 宜宾 644000

**摘要:** **目的** 系统评价长链非编码 RNA 癌易感性候选基因 9 (CASC9) 表达水平与肿瘤患者临床特征及预后价值的关系。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、The Cochrane Library、Embase、OVID、万方、维普及中国知网等数据库中有关 CASC9 异常表达与恶性肿瘤患者预后相关的病例-对照研究,检索时限均从建库至 2021 年 5 月 30 日。**结果** 共纳入 20 项病例-对照研究(包括食管癌、口腔癌、胃癌等),包括 2 560 例恶性肿瘤患者。Meta 分析结果显示: CASC9 高表达与年龄( $OR=1.35, 95\%CI:1.07\sim 1.71$ )、肿瘤大小( $OR=1.58, 95\%CI:1.19\sim 2.11$ )、淋巴结转移( $OR=3.76, 95\%CI:2.70\sim 5.23$ )、T 分期( $OR=2.78, 95\%CI:1.77\sim 4.36$ )、临床分期( $OR=3.08, 95\%CI:2.37\sim 4.01$ )、总生存期( $HR=1.65, 95\%CI:1.47\sim 1.85$ )显著相关,但与性别( $OR=0.97, 95\%CI:0.75\sim 1.25$ )、分化程度( $OR=1.41, 95\%CI:0.97\sim 2.05$ )无关。**结论** CASC9 的高表达可能是恶性肿瘤患者不良预后的危险因素;CASC9 可作为评估其预后的潜在生物标记物。

**关键词:** 长链非编码核糖核酸; 癌易感性候选基因 9; 食管癌; 口腔癌; 胃癌; 恶性肿瘤; 预后; 荟萃分析  
中图分类号: R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)04-0445-06

## Associations of long non-coding RNA CASC9 expression with the clinical characteristics and prognosis of malignant tumor: a systematic evaluation

WANG Ding-ting\*, LUO Jian, LIU Jin-ping, QIN Gang

\* Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, The Affiliated Hospital of

Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China

Corresponding author: QIN Gang, E-mail: qin-lzm@163.com

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the associations of the expression level of long non-coding RNA cancer susceptibility candidate 9 (CASC9) with the clinical characteristics and prognosis of cancer patients. **Methods** The databases of PubMed, Web of Science, The Cochrane Library, Embase, OVID, WanFang Data, VIP and CNKI were searched to collect the case-control studies on the correlations between CASC9 expression and the prognosis of patients with malignant tumors. The retrieval time limit was from the establishment of the databases to May 30, 2021. **Results** A total of 20 case-control studies (including esophageal cancer, oral cancer, gastric cancer, etc.) involved 2 560 patients with malignant tumors. Meta-analysis showed that the high expression of CASC9 was significantly associated with age ( $OR=1.35, 95\%CI:1.07\sim 1.71$ ), tumor size ( $OR=1.58, 95\%CI:1.19\sim 2.11$ ), lymph node metastasis ( $OR=3.76, 95\%CI:2.70\sim 5.23$ ), T staging ( $OR=2.78, 95\%CI:1.77\sim 4.36$ ), clinical staging ( $OR=3.08, 95\%CI:2.37\sim 4.01$ ), overall survival ( $HR=1.65, 95\%CI:1.47\sim 1.85$ ), but wasn't correlated with gender ( $OR=0.97, 95\%CI:0.75\sim 1.25$ ) and degree of tumor differentiation ( $OR=1.41, 95\%CI:0.97\sim 2.05$ ). **Conclusion** The high expression of CASC9 may be a risk factor for poor prognosis of patients with malignant tumors. CASC9 can be used as a potential biomarker to evaluate its prognosis.

**Keywords:** Long non-coding RNA; Cancer susceptibility candidate 9; Esophageal cancer; Oral cancer; Gastric cancer; Malignant tumor; Prognosis; Meta analysis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81773529)

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.04.001

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81773529)

通信作者: 覃纲, E-mail: qin-lzm@163.com

出版日期: 2022-04-20

目前,在肿瘤研究领域,缺乏有效的生物标志物是影响其早期发现的一个重要因素。因此,寻找能对恶性肿瘤患者的早期诊断和预后做出有效评价的生物标志物十分重要。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类不具有编码蛋白质能力且长度>200 个核苷酸的转录物<sup>[1]</sup>。很多研究发现 lncRNA 在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用,包括肿瘤形成、增殖、凋亡、侵袭和转移等<sup>[2]</sup>。位于第 8q21.11 染色体上的 lncRNA 癌易感性候选基因 9 (cancer susceptibility candidate 9, CASC9) 最先在食管鳞状细胞癌中被发现其异常表达<sup>[3]</sup>。Pan 等<sup>[4]</sup>发现 CASC9 在食管癌组织中高表达且促进食管癌细胞的侵袭和迁移。Zhang 等<sup>[5]</sup>发现 CASC9 在乳腺癌组织中高表达,CASC9 表达较低组患者的总体生存时间更长。Luo 等<sup>[6]</sup>发现在结直肠癌中 CASC9 表达较高组的患者 TNM 分期更晚,更易发生淋巴结转移。以上研究表明 CASC9 在肿瘤的发生发展及患者的临床预后中发挥重要作用。但以上结果均为单中心的研究,且样本量小、各家报道结果并不完全一致。故本文对 CASC9 的异常表达与恶性肿瘤患者临床特征及预后的关系进行 Meta 分析,以期临床提供更可靠的参考依据。

## 1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索 PubMed、Web of Science、The Cochrane Library、Embase、OVID、万方、维普及中国知网等数据库,搜集有关 lncRNA CASC9 异常表达与恶性肿瘤患者预后相关的文献,检索时限均为建库至 2021 年 5 月 30 日。中文检索词包括:长链非编码 RNA、lncRNA、癌易感性候选基因 9、CASC9、肿瘤、恶性肿瘤、癌、生存、预后等;英文检索词包括:long non-coding RNA、lncRNA、lincRNA、cancer susceptibility candidate 9、CASC9、cancer、carcinoma、tumor、neoplasms、prognosis、prognostic、survival、clinical outcome、mortality 等。采用扩展检索的方式,同时追溯纳入文献中的有用参考文献。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1) 研究类型为有关恶性肿瘤患者 CASC9 异常表达与其预后相关性的病例—对照研究。(2) 研究对象为经细胞学或组织病理学确诊为恶性肿瘤的患者,种族、国籍、年龄和性别不受限制。(3) CASC9 的高表达为暴露因素,根据原始文献临界值进行结果判读。(4) 结局指标涉及以下内容:①临床特征,性别、年龄、肿瘤大小、淋巴结转移、T 分期、临床分期、分化程度;②预后特

征,总生存期(OS),无病生存期(DFS)。排除标准:(1) 重复发表的文献;(2) 文献是动物研究;(3) 文献中缺乏纳入研究结局指标的数据;(4) 文献是摘要、综述、会议记录、评论。

1.3 文献筛选与资料提取 两位研究者独立筛选并提取所选原始文献的数据。如遇评估意见分歧,则通过与第三位研究者协商来解决。资料提取内容包括:(1) 纳入研究的基本信息,研究题目、作者、发表年份和国家等;(2) 纳入研究的基线特征,肿瘤类型、样本量;(3) 结局指标:性别、年龄、肿瘤大小、淋巴结转移、T 分期、临床分期、分化程度、OS 及 DFS 等,从文献中直接提取或使用 Engauge Digitizer10.8 版软件从生存曲线上获取所需数据,通过计算获得 OS 的风险比(HR);(4) 偏倚风险评价的关键要素。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价 采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)进行偏倚风险评价,文献评价在 0~4 分为低质量研究,评价在 5~9 分为高质量研究。由两位研究者独立进行偏倚风险评价,如存在意见或分歧,则由第三位研究者评价解决。

1.5 统计学方法 使用 RevMan 5.3 版软件进行统计分析。通过  $Q$  和  $I^2$  测试来评价异质性。 $I^2 \geq 50\%$  或  $P < 0.1$  表明存在显著异质性,选择随机效应模型; $I^2 < 50\%$  或  $P \geq 0.1$  表明研究具有同质性,选择固定效应模型。使用比值比(OR)作为汇总统计量来分析计数资料。通过汇集 HR 与其相应的 95% CI 分析 CASC9 与癌症患者 OS 之间的关联。检验水准  $\alpha = 0.05$ ,双侧检验。

## 2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 初步检索共获得文献 183 篇,各数据库检出文献数如下:PubMed( $n = 32$ )、Web of Science( $n = 27$ )、OVID( $n = 74$ )、The Cochrane Library( $n = 0$ )、中国知网( $n = 40$ )、万方( $n = 8$ )、维普( $n = 2$ )。对 183 篇进行逐层筛选,去除重复 87 篇,排除不适合 51 篇,复筛再排除 25 篇,剩余 20 篇,最终纳入 20 篇文献进入 Meta 分析。

2.2 纳入研究基本特征和偏倚风险评价结果 纳入文献均根据 CASC9 的表达情况分为高表达组和低表达组。共纳入 20 篇文献<sup>[4-23]</sup>,发表于 2016 至 2020 年,共 2 560 例恶性肿瘤患者。18 篇文献来自中国,2 篇文献来自德国。纳入文献的基本特征及风险偏倚评价结果见表 1。

2.3 CASC9 表达与肿瘤患者临床特征的关系

2.3.1 CASC9 表达与性别、年龄的相关性 12 篇文献<sup>[4,6-10,13-14,18,20,22-23]</sup>报告了性别,纳入 CASC9 高表达 638 例,低表达 494 例,异质性低( $\chi^2 = 8.39, P = 0.68, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型,Meta 分析结果显示,CASC9 表达的高低与性别无关[OR = 0.97, 95% CI (0.75 ~ 1.25), Z = 0.23, P = 0.82]。13 篇文献<sup>[4,6-10,13-14,17-18,20,22-23]</sup>报告了年龄,纳入 CASC9 高表达 363 例,低表达 247 例,异质性低( $\chi^2 = 9.07, P = 0.70, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型,Meta 分析结果显示,高表达组的年龄更高,差异有统计学意义[OR = 1.35, 95% CI (1.07 ~ 1.71), Z = 2.50, P = 0.01]。

2.3.2 CASC9 表达与肿瘤大小的相关性 9 篇文献<sup>[4,6-7,9,13-14,17-18,20]</sup>报告了肿瘤大小。Meta 分析结果显示,高表达组的肿瘤直径更大,差异有统计学意义[OR = 1.58, 95% CI (1.19 ~ 2.11)]。见图 1。

2.3.3 CASC9 表达与 T 分期的相关性 4 篇文献<sup>[4,8,10,14]</sup>报告了 T 分期。Meta 分析结果显示,高表达组的 T 分期更晚,差异有统计学意义[OR = 2.78, 95% CI (1.77 ~ 4.36)]。见图 2。

2.3.4 CASC9 表达与淋巴结转移的相关性 9 篇文献<sup>[6,8,10,13-14,17-18,22-23]</sup>报告了淋巴结转移。Meta 分析结果显示,高表达组更易发生淋巴结转移,差异有统计学意义[OR = 3.76, 95% CI (2.70 ~ 5.23)]。见图 3。

2.3.5 CASC9 表达与临床分期的相关性 11 篇文献<sup>[4,6-8,10,13-14,18,20,22-23]</sup>报告了临床分期。Meta 分析结果显示,高表达组的临床分期更晚,差异有统计学意义[OR = 3.08, 95% CI (2.37 ~ 4.01)]。见图 4。

2.3.6 CASC9 表达与分化程度的相关性 5 篇文献<sup>[6,7-8,10,23]</sup>报告了分化程度。Meta 分析结果显示,高表达组分化程度较低,但差异无统计学意义[OR = 1.41, 95% CI (0.97 ~ 2.05)]。见图 5。

2.4 CASC9 表达与肿瘤患者预后的关系 CASC9 表达与 OS 的相关性 15 篇文献<sup>[5,7-8,10-17,19-22]</sup>报告了 OS。Meta 分析结果显示,高表达组的 OS 更短,差异有统计学意义[HR = 1.65, 95% CI (1.47 ~ 1.85)]。见图 6。只有 2 篇文献[8,15]报告了 CASC9 的表达与癌症患者 DFS 之间的关系,故略去此项分析。

3 讨论

研究发现,lncRNA 可在表观遗传、转录及转录后水平调控基因的表达,与人类疾病有着密切联系<sup>[24-25]</sup>。lncRNA 在多种恶性肿瘤中高表达,且与患者预后密切相关<sup>[26]</sup>,如 ALAT-1、ANRIL、H19、CUDR、Zeb2 等多种 lncRNA 陆续被发现高表达于肺癌、乳腺癌、结肠癌等恶性肿瘤中,扮演促癌基因的角色,被认为是预测人类癌症预后的新型生物标志物<sup>[27]</sup>。

表 1 纳入研究的基本信息及质量评价  
Tab. 1 Basic information and quality assessment of the included studies

第一作者	发表时间	国家	肿瘤类别	样本量	检测方法	结局指标	NOS
Pan Z <sup>[4]</sup>	2016	中国	食管癌	42	qRT-PCR	①②③④⑤⑨	6
Zhang J <sup>[5]</sup>	2019	中国	乳腺癌	119	qRT-PCR	⑦	9
Luo K <sup>[6]</sup>	2019	中国	结直肠癌	40	qRT-PCR	①②③⑤⑥⑨	7
鲍晨辉 <sup>[7]</sup>	2019	中国	胃癌	316	qRT-PCR	①②③⑤⑦⑧⑨	6
方正月 <sup>[8]</sup>	2019	中国	口腔鳞癌	101	ISH	①②④⑤⑥⑦⑨	7
李亚文 <sup>[9]</sup>	2019	中国	膀胱癌	49	qRT-PCR	①②③	6
Yang Y <sup>[10]</sup>	2019	中国	口腔鳞癌	84	ISH	①②④⑤⑥⑦⑨	7
Zeng YL <sup>[11]</sup>	2019	中国	肝细胞癌	80	qRT-PCR	⑦	8
Chen M <sup>[12]</sup>	2019	中国	口腔癌	488	qRT-PCR	⑦	9
Chen X <sup>[13]</sup>	2020	中国	口腔鳞癌	94	qRT-PCR	①②③⑤⑥⑦	7
Gao GD <sup>[14]</sup>	2018	中国	食管鳞癌	128	qRT-PCR	①②③④⑤⑥⑦⑧	8
Klingenberg M <sup>[15]</sup>	2018	德国	肝癌	136	qRT-PCR	⑦	9
Su X <sup>[16]</sup>	2017	中国	鼻咽癌	90	qRT-PCR	⑦	7
Hu X <sup>[17]</sup>	2019	中国	卵巢癌	43	qRT-PCR	②③⑥⑦	7
Chen Y <sup>[18]</sup>	2020	中国	甲状腺癌	52	qRT-PCR	①②③⑤⑥	8
Liu L <sup>[19]</sup>	2019	中国	鼻咽癌	47	qRT-PCR	⑦	8
Wu Y <sup>[20]</sup>	2017	中国	食管鳞癌	91	qRT-PCR	①②③⑤⑦	8
Sassenberg M <sup>[21]</sup>	2019	德国	头颈鳞癌	425	qRT-PCR	⑦	9
Liang Y <sup>[22]</sup>	2018	中国	食管鳞癌	115	qRT-PCR	①②⑤⑥⑦	7
Fang J <sup>[23]</sup>	2019	中国	胃癌	20	qRT-PCR	①②⑤⑥	7

注:①=性别;②=年龄;③=肿瘤大小;④=T 分期;⑤=临床分期;⑥=淋巴结转移;⑦=OS;⑧=DFS;⑨=分化程度;qRT-PCR 为实时荧光定量聚合酶链反应;ISH 为原位杂交技术。

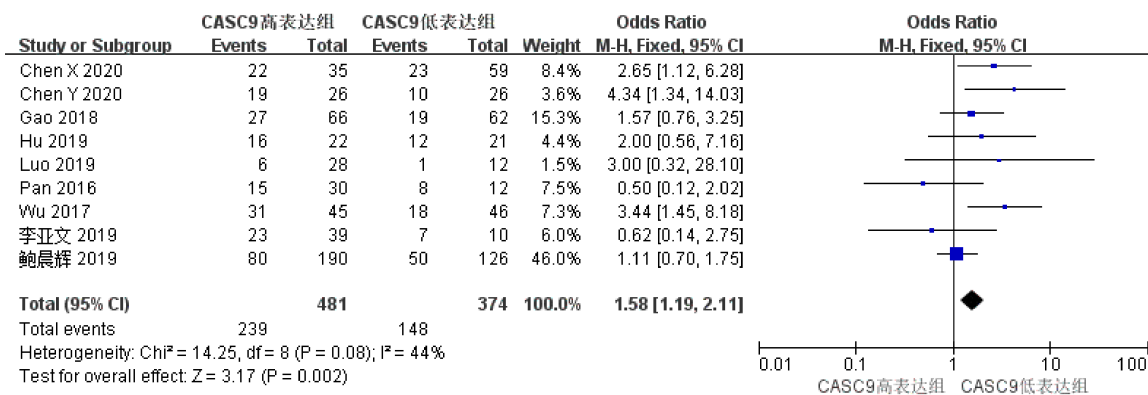


图 1 CASC9 表达与肿瘤大小相关性的森林图  
Fig. 1 Correlation between CASC9 expression and tumor size

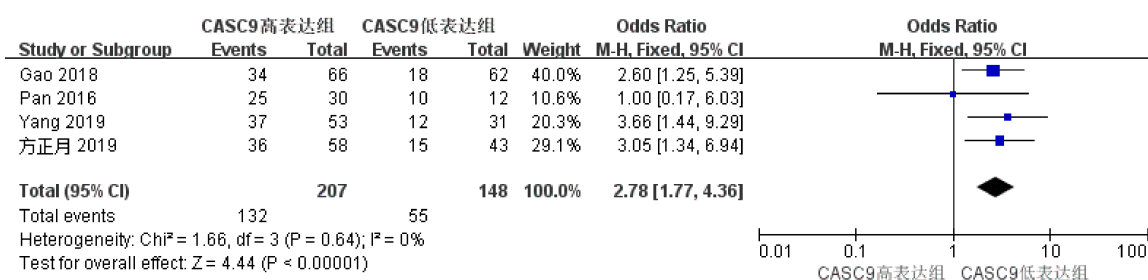


图 2 CASC9 表达与 T 分期相关性的森林图  
Fig. 2 Correlation between CASC9 expression and T stage

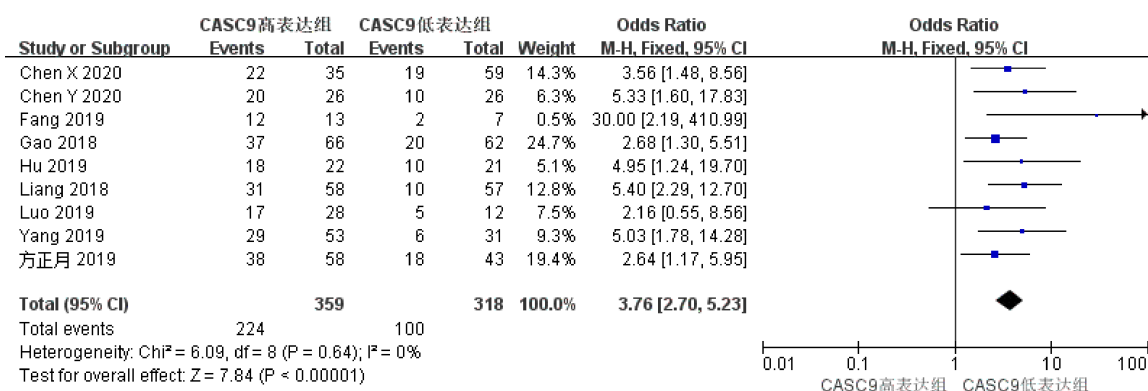


图 3 CASC9 表达与淋巴结转移相关性的森林图  
Fig. 3 Correlation between CASC9 expression and lymph node metastasis

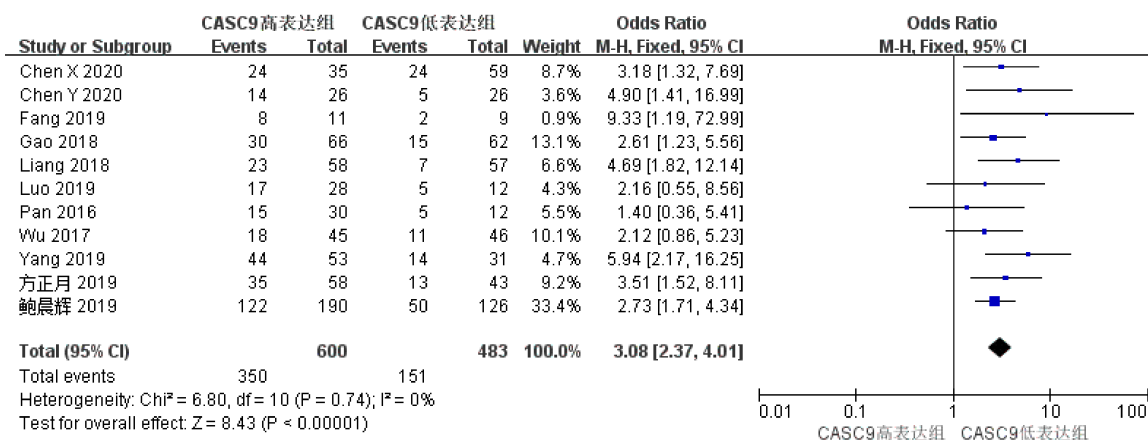


图 4 CASC9 表达与临床分期相关性的森林图  
Fig. 4 Correlation between CASC9 expression and clinical stage

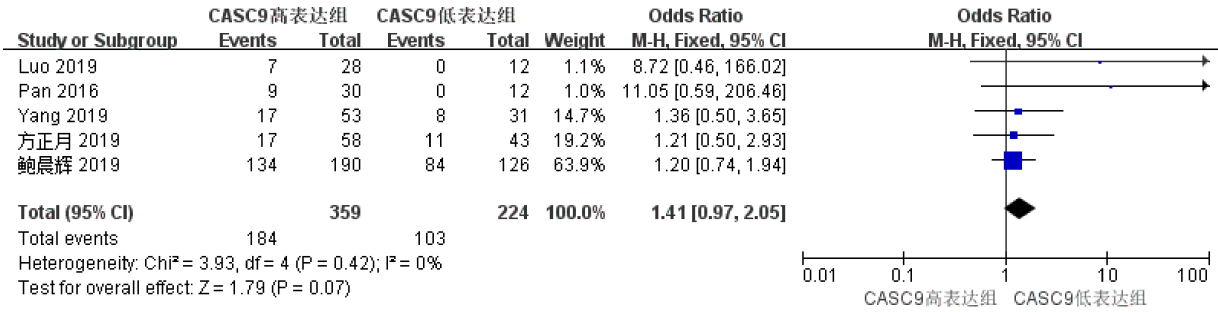


图5 CASC9表达与分化程度相关性的森林图

Fig. 5 Correlation between CASC9 expression and degree of differentiation

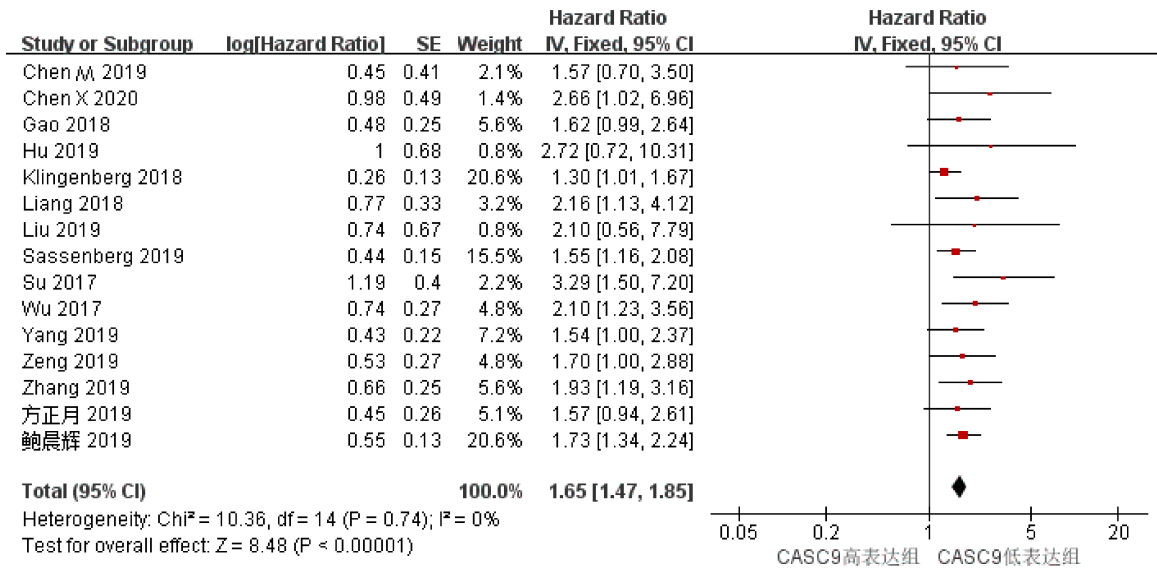


图6 CASC9表达与OS相关性的森林图

Fig. 6 Correlation between CASC9 expression and OS

近年来, CASC9 在肿瘤中的研究越来越受到重视, 多项研究表明 CASC9 在各种肿瘤的发生中扮演着致癌基因的角色。Wu 等<sup>[20]</sup>发现, 食管鳞状细胞癌(ESCC)中 CASC9 表达与肿瘤大小和 TNM 分期呈正相关, 且干扰 CASC9 可抑制体外 ESCC 细胞生长, 阻断细胞周期 G1/S 过渡。同时 Liang 等<sup>[22]</sup>研究表明 CASC9 通过调节环磷酸腺苷效应元件结合蛋白介导的组蛋白乙酰化, 从而提高层粘连蛋白亚基  $\gamma 2$  的表达, 促进 ESCC 的转移。Hu 等<sup>[17]</sup>发现 CASC9 可调控 Lin-7 同源物 A 的表达, 促进卵巢癌细胞的增殖、侵袭和迁移。此外, CASC9 可通过调节 miR-195/497 簇<sup>[28]</sup>或通过 miR-215/TWIST2 信号通路正向调控细胞周期检查点激酶 1, 增强乳腺癌细胞的增殖和转移<sup>[5]</sup>。Chen 等<sup>[18]</sup>最新研究表明 CASC9 通过调节 miR-488-3p 促进甲状腺乳头状癌的增殖和转移。上述有关 CASC9 的研究提示 CASC9 可能成为判断恶性肿瘤患者预后的潜在分子生物标志物。

本研究利用 Meta 分析探讨了 CASC9 对恶性肿瘤患者预后评估的价值, 结果显示高表达的 CASC9 与患者的性别和分化程度无关。但高表达 CASC9 组患者的年龄更高、肿瘤直径更大、更容易发生淋巴结转移、T 分期更晚、临床分期更晚; 高表达 CASC9 组患者的 OS 更短, 合并后的效应量为 [HR = 1.65, 95% CI (1.47~1.85)]。以上结果提示 CASC9 可能是评估恶性肿瘤患者预后的潜在生物标志物, 临床医生应该更多地关注 CASC9 高表达的恶性肿瘤患者。

本研究存在一些局限性: 第一, 只有被选定数据库编入索引的文献才被纳入数据分析; 第二, 纳入的文献仅来自中国 and 德国, 因此本次 Meta 分析所得结果可能缺乏全球推断; 第三, 不同文献中的高表达标准各不相同。

总之, 本研究结果发现, CASC9 的高表达与恶性肿瘤患者的年龄、肿瘤大小、淋巴结转移、T 分期、TNM 分期、临床分期、OS 存在相关性, CASC9 高表达可能是恶性肿瘤患者不良预后的危险因素。由于受

纳入文献的范围、质量和数量的限制,上述结论尚待开展更多高质量研究予以验证。

#### 参考文献

- [1] Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(1):R17-R29.
- [2] Peng WX, Koirala P, Mo YY. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(41): 5661-5667.
- [3] Cao W, Wu W, Shi F, et al. Integrated analysis of long noncoding RNA and coding RNA expression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Genomics*, 2013, 2013: 480534.
- [4] Pan Z, Mao W, Bao Y, et al. The long noncoding RNA CASC9 regulates migration and invasion in esophageal cancer[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(9): 2442-2447.
- [5] Zhang J, Wang Q, Quan Z. Long non-coding RNA CASC9 enhances breast cancer progression by promoting metastasis through the mediation of miR-215/TWIST2 signaling associated with TGF- $\beta$  expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515(4): 644-650.
- [6] Luo K, Geng J, Zhang Q, et al. LncRNA CASC9 interacts with CPSF<sub>3</sub> to regulate TGF- $\beta$  signaling in colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 249.
- [7] 鲍晨辉, 赵滢. 长链非编码 RNA CASC9 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(24): 4399-4403.  
Bao CH, Zhao Y. Expression and clinical significance of long non coding RNA CASC9 in gastric cancer[J]. *J Mod Oncol*, 2019, 27(24): 4399-4403.
- [8] 方正月, 杨凯, 赵丹, 等. LncRNA CASC9 高表达激活 PI3K/AKT 信号通路促进口腔鳞癌细胞增殖转移[J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(7): 898-904.  
Fang ZY, Yang K, Zhao D, et al. Overexpression of lncRNA CASC9 in oral squamous cell carcinoma promotes cancer cell proliferation and migration via activating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *J Chongqing Med Univ*, 2019, 44(7):898-904.
- [9] 李亚文. LncRNA CASC9 在膀胱癌中的功能及机制研究[D].合肥:安徽医科大学, 2019.  
Li YW. The function and mechanism of LncRNA CASC9 in bladder cancer [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2019.
- [10] Yang Y, Chen D, Liu H, et al. Increased expression of lncRNA CASC9 promotes tumor progression by suppressing autophagy-mediated cell apoptosis via the AKT/mTOR pathway in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 41.
- [11] Zeng YL, Guo ZY, Su HZ, et al. Diagnostic and prognostic value of lncRNA cancer susceptibility candidate 9 in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(48): 6902-6915.
- [12] Chen M, Xu X, Ma H. Identification of oncogenic long noncoding RNAs CASC9 and LINC00152 in oral carcinoma through genome-wide comprehensive analysis[J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(4): 356-362.
- [13] Chen X, Xu H, Sun G, et al. LncRNA CASC9 affects cell proliferation, migration, and invasion of tongue squamous cell carcinoma via regulating miR-423-5p/SOX12 axes[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 277-287.
- [14] Gao GD, Liu XY, Lin Y, et al. LncRNA CASC9 promotes tumorigenesis by affecting EMT and predicts poor prognosis in esophageal squamous cell cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(2): 422-429.
- [15] Klingenberg M, Groß M, Goyal A, et al. The long noncoding RNA cancer susceptibility 9 and RNA binding protein heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L form a complex and coregulate genes linked to AKT signaling[J]. *Hepatology*, 2018, 68(5): 1817.
- [16] Su X, Li G, Liu W. The long noncoding RNA cancer susceptibility candidate 9 promotes nasopharyngeal carcinogenesis via stabilizing HIF1 $\alpha$ [J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(5): 394-400.
- [17] Hu X, Li Y, Kong D, et al. Long noncoding RNA CASC9 promotes LIN7A expression via miR-758-3p to facilitate the malignancy of ovarian cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10800-10808.
- [18] Chen Y, Li Y, Gao H. Long noncoding RNA CASC9 promotes the proliferation and metastasis of papillary thyroid cancer via sponging miR-488-3p[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(5): 1830-1841.
- [19] Liu L, Zhang Y, Wang J, et al. Long non-coding RNA CASC9 knockdown inhibits the progression of nasopharyngeal carcinoma by regulating miR-145 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(11): 4024-4033.
- [20] Wu Y, Hu L, Liang Y, et al. Up-regulation of lncRNA CASC9 promotes esophageal squamous cell carcinoma growth by negatively regulating PDCD4 expression through EZH2 [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 150.
- [21] Sassenberg M, Droop J, Schulz WA, et al. Upregulation of the long non-coding RNA CASC9 as a biomarker for squamous cell carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 806.
- [22] Liang Y, Chen X, Wu Y, et al. LncRNA CASC9 promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis through upregulating LAMC2 expression by interacting with the CREB-binding protein [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(11): 1980-1995.
- [23] Fang J, Chen W, Meng XL. LncRNA CASC9 suppressed the apoptosis of gastric cancer cells through regulating BMI1 [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1): 475-482.
- [24] Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs[J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 339-346.
- [25] Yu W, Gius D, Onyango P, et al. Epigenetic silencing of tumour suppressor gene p15 by its antisense RNA [J]. *Nature*, 2008, 451(7175): 202-206.
- [26] Tsai MC, Spitale RC, Chang HY. Long intergenic noncoding RNAs: new links in cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(1): 3-7.
- [27] Huarte M, Rinn JL. Large non-coding RNAs: missing links in cancer? [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(r2): R152-R161.
- [28] Shao G, Wang M, Fan X, et al. LncRNA CASC9 positively regulates CHK1 to promote breast cancer cell proliferation and survival through sponging the miR-195/497 cluster[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(5): 1665-1675.