

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.13.022

胃癌组织长链非编码 RNA ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 表达与临床病理特征及预后的关系研究 *

钟俊斌 王 强 魏建昌 杨 平 陈转鹏 李旺林 曹 杰

(广州市第一人民医院 / 华南理工大学附属第二医院 / 广州消化疾病中心胃肠外科 广东 广州 510180)

摘要 目的:探讨胃癌组织长链非编码 RNA(lncRNA)DHHC 型锌指蛋白 8 假基因 1(ZDHHC8P1)、母系表达基因 3(MEG3)、牛磺酸上调基因 1(TUG1)表达与临床病理特征和预后的关系。**方法:**选取 2013 年 1 月至 2016 年 1 月我院病理科收集的 83 例胃癌患者经手术切除或胃镜活检的癌组织及癌旁组织石蜡标本,检测胃癌和癌旁组织中 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 表达。分析 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 表达与胃癌临床病理特征的关系。随访所有患者,分析 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 表达与患者预后的关系。**结果:**胃癌组织中 ZDHHC8P1、TUG1 表达量均高于癌旁组织($P<0.05$),MEG3 表达量低于癌旁组织($P<0.05$)。ZDHHC8P1 表达与肿瘤直径、分化程度、浸润深度、TNM 分期、淋巴结转移、远处转移有关($P<0.05$),MEG3、TUG1 表达与分化程度、浸润深度、淋巴结转移有关($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示 ZDHHC8P1、TUG1 高表达患者无疾病进展生存(PFS)率、总生存(OS)率低于 ZDHHC8P1、TUG1 低表达患者($P<0.05$),MEG3 低表达患者 PFS、OS 率低于 MEG3 高表达患者($P<0.05$)。Cox 风险回归分析结果显示淋巴结转移、ZDHHC8P1 高表达、TUG1 高表达、MEG3 低表达是胃癌患者不良预后的危险因素($HR=1.613, 1.956, 2.512, -0.824, P<0.05$)。**结论:**胃癌组织中 ZDHHC8P1、TUG1 呈高表达,MEG3 呈低表达,ZDHHC8P1、TUG1、MEG3 表达均与胃癌临床病理特征和预后有关,可作为胃癌患者预后评估的辅助指标。

关键词:胃癌;长链非编码 RNA;DHHC 型锌指蛋白 8 假基因 1;母系表达基因 3;牛磺酸上调基因 1;临床病理特征;预后

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)13-2506-06

Study on the Relationship between the Expression of Long Non-coding RNA ZDHHC8P1, MEG3, TUG1 and the Clinicopathological Characteristics and Prognosis in Gastric Cancer*

ZHONG Jun-bin, WANG Qiang, WEI Jian-chang, YANG Ping, CHEN Zhuan-peng, LI Wang-lin, CAO Jie

(Department of Gastrointestinal Surgery, Guangzhou First People's Hospital/The Second Affiliated Hospital of South China University of Technology/Guangzhou Digestive Disease Center, Guangzhou, Guangdong, 510180, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of long non-coding RNA (lncRNA) zinc finger DHHC-type containing 8 pseudogene 1(ZDHHC8P1), maternally expressed gene 3(MEG3), taurineup-regulated gene 1(TUG1) and the clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer. **Methods:** Paraffin specimens of gastric cancer tissues and adjacent tissues from 83 patients with gastric cancer who underwent surgical resection or endoscopic biopsy were selected from January 2013 to January 2016 collected by the pathology department of our hospital. The expression of ZDHHC8P1, MEG3 and TUG1 in gastric cancer and paracancerous tissues were detected. The relationship between the expression of ZDHHC8P1, MEG3 and TUG1 and the clinicopathological characteristics of gastric cancer were analyzed. All patients were followed up and the relationship between the expression of ZDHHC8P1, MEG3 and TUG1 and the prognosis of patients was analyzed. **Results:** The expression of ZDHHC8P1 and TUG1 in gastric cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($P<0.05$) and the expression of MEG3 was lower than that in adjacent tissues ($P<0.05$). The expression of ZDHHC8P1 were related to tumor diameter, differentiation degree, invasion depth, TNM stage, lymph node metastasis and distant metastasis ($P<0.05$). The expression of MEG3 and TUG1 were related to differentiation degree, invasion depth and lymph node metastasis ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates of patients with high expression of ZDHHC8P1 and TUG1 were lower than those of patients with low expression of ZDHHC8P1 and TUG1 ($P<0.05$) and the PFS and OS rates of patients with low expression of MEG3 were lower than those of patients with high expression of MEG3($P<0.05$). Cox risk regression analysis showed that lymph node metastasis, high expression of ZDHHC8P1 and TUG1 and low expression of MEG3 were risk factors of gastric cancer patients' poor prognosis($HR=1.613, 1.956, 2.512, -0.824; P<0.05$). **Conclusion:** ZDHHC8P1, TUG1 are high express in gastric cancer tissues and MEG3 is low express, the expression of ZDHHC8P1,

* 基金项目:广东省自然科学基金项目(2017A030311035)

作者简介:钟俊斌(1982-),男,硕士,主治医师,研究方向:胃肠道肿瘤,E-mail: zhongjunbin1982@163.com

(收稿日期:2020-02-27 接受日期:2020-03-22)

TUG1 and MEG3 are related to the clinicopathological characteristics and prognosis of gastric cancer, which can be used auxiliary indexes for prognosis evaluation of gastric cancer patients.

Key words: Gastric cancer; Long non-coding RNA; Zinc finger DHHC-type containing 8 pseudogene 1; Maternally expressed gene 3; Taurineup-regulated gene 1; Clinicopathological characteristics; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)13-2506-06

前言

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤,全球每年新增 100 万新发胃癌病例,我国每年新发病例几乎占全世界的 50%,由于胃癌早期缺乏特异性症状,多数患者确诊时已处于进展期,5 年存活率不足 10%^[1-3]。探讨与胃癌进展有关的分子机制有助于提供新的治疗靶点,改善患者预后。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) 是一类自主转录的非编码 RNA,在表观遗传、调控转录及转录后基因表达中有重要作用, lncRNA 异常表达可能对细胞增殖、肿瘤进展或转移产生影响^[4,5]。DHHC 型锌指蛋白 8 假基因 1 (zinc finger DHHC-type containing 8 pseudogene 1, ZDHHC8P1) 是与精神疾病有关的 lncRNA,近年来研究发现 ZDHHC8P1 参与恶性肿瘤的进展和转移^[6,7]。母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 是基于 RNA 的肿瘤抑制因子,在正常组织中呈高表达,但在多种恶性肿瘤中表达减少或缺失,与肿瘤的发生、发展、转移和化疗耐药有关^[8,9]。牛磺酸上调基因 1 (taurineup-regulated gene 1, TUG1) 是一种与多种人类癌症相关的致癌基因,通过靶向调控多个基因参与肿瘤细胞增殖、凋亡和侵袭过程^[10,11]。本研究拟探讨 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 与胃癌临床病理特征和预后关系,皆在为临床胃癌患者的治疗、预后预测提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2013 年 1 月至 2016 年 1 月我院病理科收集的 83 例胃癌患者经手术切除或内镜活检的癌组织、癌旁组织石蜡标本。纳入标准:①经组织活检或术后病理学检测证实为胃癌;②确诊前未接受放疗、化疗、免疫治疗等;③病理及临床资料完整。排除标准:①合并其它部位恶性肿瘤;②合并血液系统、免疫系统疾病;③合并精神疾病或意识障碍者。其中男 49 例,女 34 例,年龄 53~69 岁,平均(60.35±5.35)岁,肿瘤直径 2~6cm,平均(3.95±0.35)cm;分化程度:高度分化 39 例,低中度分化 44 例;浸润深度:T1-2 期 40 例,T3-4 期 43 例;TNM 分期:I~II 期 34 例,III~IV 期 49 例;淋巴结转移 23 例;远处转移 19 例。本研究获得我院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 RNA 提取和 cDNA 合成 取制备好的组织石蜡标本,二甲苯 1.3 mL 脱蜡,无水乙醇 1.3 mL 脱二甲苯,取 100mg 组织标本匀浆研磨,离心弃上清液,加入 TRIzol(美国 Invitrogen 公司)提取总 RNA,ND-1000 紫外分光光度计(美国 NanoDrop 公司)检测 RNA 纯度和完整性。取 20 μg 总 RNA,采用 M-MLV 逆转录酶(美国 Epicentre 公司)将 RNA 逆转录为 cDNA,反应体系 20 μL,反应条件:15℃ 30 min,45℃ 30 min,85℃ 5 min 灭活。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应检测 CFX96 实时荧光 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)检测 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 表达量,实时荧光定量聚合酶链反应(Real-time quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)流程:将 2 μL cDNA 样品加入 qRT-PCR 体系,反应条件:95℃ 变性 15s, 65℃ 退火 20s; 75℃ 延伸 15 s,共 40 个循环。引物购自广州金域医学检验中心,序列如下:ZDHHC8P1 上游引物:5'-GAGGTCCTACGCTGTGCTAC-3',下游引物:5'-CAAGAAGGACATCTGGGGCG-3'; MEG3 上游引物:5'-ATCATCCGTCCACCTCCTTGTCTTC-3',下游引物:5'-GTATGAGCATAGCAAAGGTCAG GGC-3'; TUG1 上游引物:5'-TAG CAG TTC CCCAAT CCT TG-3',下游引物:5'-CAC AAA TTC CCA TCATTC CC-3';甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)上游引物:5'-TGACGTGCCGCTGGAGAAAC-3',下游引物:5'-CCGGGCATCGAAGGTGGAAGAG-3'。扩增反应结束后进行熔解曲线分析,共做 3 次平行试验。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 ZDHHC8P1、TUG1、MEG3 在胃癌组织及癌旁组织中的相对表达量, $\Delta\Delta CtZDHHC8P1 = \Delta CtZDHHC8P1 - \Delta CtGAPDH$, $\Delta\Delta CtTUG1 = \Delta CtTUG1 - \Delta CtGAPDH$, $\Delta\Delta CtMEG3 = \Delta CtMEG3 - \Delta CtGAPDH$ 。其中 ZDHHC8P1 相对表达量 ≥ 6.12 为高表达,反之为低表达,TUG1 相对表达量 ≥ 7.33 为高表达,反之为低表达,MEG3 相对表达量 ≥ 6.05 为高表达,反之为低表达^[12]。

1.3 随访

所有患者随访至 2019 年 10 月,中位随访 58(45~81)个月。随访形式为门诊复查和电话随访,无失访病例。统计随访期间患者无疾病进展生存(Progression-free survival, PFS)和总体生存(Overall Survival, OS)情况。PFS 定义为自病理确诊至肿瘤复发、转移的时间或随访截止时间。OS 定义为自病理确诊至各种原因引起的死亡的时间或随访截止时间。复发、转移指经影像及病理证实的原发肿瘤局部复发或远处器官转移。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 进行数据分析,ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 表达量等计量资料均满足正态分布,以均数±标准差表示,采用独立样本 t 检验。Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 表达量下胃癌患者生存率,Log-Rank 检验生存率的差异。Cox 风险回归分析影响胃癌预后的危险因素。所有统计均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 胃癌组织与癌旁组织中 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 表达比较

胃癌组织中 ZDHHC8P1、TUG1 表达量均高于癌旁组织($P<0.05$),MEG3 表达量低于癌旁组织($P<0.05$),见表 1。

表 1 胃癌组织与癌旁组织中 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 表达比较($\bar{x} \pm s, n=83$)

Table 1 Comparison of the expression of ZDHHC8P1, MEG3 and TUG1 in gastric cancer tissues and adjacent tissues($\bar{x} \pm s, n=83$)

Tissue types	ZDHHC8P1	MEG3	TUG1
Gastric cancer tissues	6.32± 2.31	7.43± 2.55	6.15± 2.09
Adjacent tissues	1.51± 0.53	9.62± 3.17	2.31± 0.71
t	18.490	4.904	15.849
P	0.000	0.000	0.000

2.2 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 表达量与胃癌临床病理特征的关系

肿瘤直径 ≥ 3 cm、低中度分化、浸润深度 T3-4 期、TNM 分期 III、IV 期、淋巴结转移、远处转移胃癌患者 ZDHHC8P1 表达量高于肿瘤直径 <3 cm、高度分化、浸润深度 T1-2 期、TNM 分期 I、II 期、未发生淋巴结转移和远处转移患者($P<0.05$),不同年龄、性别胃癌患者 ZDHHC8P1 表达量比较无统计学差异($P>0.05$)。低中度分化、浸润深度 T3-4 期、淋巴结转移胃癌患

者 MEG3 表达量低于高度分化、浸润深度 T1-2 期、未发生淋巴结转移患者($P<0.05$),不同年龄、性别、肿瘤直径、TNM 分期、发生及未发生远处转移患者 MEG3 表达量比较无统计学差异($P>0.05$)。低中度分化、浸润深度 T3-4 期、淋巴结转移胃癌患者 TUG1 表达量高于高度分化、浸润深度 T1-2 期、未发生淋巴结转移患者($P<0.05$),不同年龄、性别、肿瘤直径、TNM 分期、发生及未发生远处转移患者 TUG1 表达量比较无统计学差异($P>0.05$)。见表 2。

表 2 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 表达量与胃癌临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The relationship between the expression levels of ZDHHC8P1, MEG3 and TUG1 and the clinicopathological characteristics of gastric cancer($\bar{x} \pm s$)

Clinicopathological characteristics	n	ZDHHC8P1	t	P	MEG3	t	P	TUG1	t	P
Age										
<60 years	45	6.21± 2.19	0.488	0.627	7.57± 2.46	0.565	0.574	6.09± 2.03	0.274	0.785
≥ 60 years	38	6.45± 2.28			7.26± 2.53			6.22± 2.29		
Gender										
Male	49	6.41± 2.31	0.435	0.665	7.31± 2.31	0.533	0.595	6.23± 2.31	0.392	0.696
Female	34	6.19± 2.20			7.60± 2.61			6.03± 2.25		
Tumor diameter										
≥ 3 cm	42	7.13± 2.69	3.129	0.002	7.26± 2.53	0.607	0.545	6.29± 2.36	0.567	0.572
<3 cm	41	5.49± 2.03			7.61± 2.72			6.01± 2.13		
TNM stage										
I, II stage	34	4.88± 2.10	4.296	0.000	7.62± 2.91	0.575	0.567	6.12± 2.06	0.106	0.916
III, IV stage	49	7.32± 2.81			7.30± 2.16			6.17± 2.15		
Differentiation degree										
Low to moderate differentiation	44	7.61± 2.91	4.997	0.000	4.92± 1.76	9.747	0.000	7.81± 2.51	7.504	0.000
Highly differentiated	39	4.86± 1.94			10.26± 3.02			4.28± 1.62		
Invasion depth										
T1-2 stage	40	4.72± 1.93	5.768	0.000	9.53± 2.91	7.421	0.000	4.39± 1.75	7.207	0.000
T3-4 stage	43	7.81± 2.83			5.48± 2.01			7.79± 2.46		
Lymph node metastasis										
Yes	23	8.02± 2.93	4.126	0.000	6.08± 2.15	2.721	0.008	7.95± 2.56	4.558	0.000
No	60	5.67± 2.05			7.95± 3.01			5.46± 2.09		
Distant metastasis										
Yes	19	7.89± 2.76	3.406	0.001	7.38± 2.75	0.082	0.935	6.32± 2.28	0.547	0.586
No	64	5.85± 2.14			7.44± 2.81			6.10± 2.23		

2.3 不同 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 表达量胃癌患者预后差异

根据 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 的中位相对表达量将患者分为 ZDHHC8P1 高表达组、MEG3 高表达组、TUG1 高表达组和 ZDHHC8P1 低表达组、MEG3 低表达组、TUG1 低表达组。Kaplan-Meier 生存曲线显示 ZDHHC8P1 高表达组、TUG1

高表达组患者 PFS 率低于 ZDHHC8P1 低表达组、TUG1 低表达组 ($P<0.05$)。ZDHHC8P1 高表达组、TUG1 高表达组患者 OS 率低于 ZDHHC8P1 低表达组、TUG1 低表达组 ($P<0.05$)。MEG3 低表达组 PFS 率、OS 率低于 MEG3 高表达组 ($P<0.05$), 见表 3 和图 1。

表 3 不同 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 表达量胃癌患者 PFS、OS 率

Table 3 PFS and OS rates of gastric cancer patients with different expression levels of ZDHHC8P1, MEG3 and TUG1

Indicators	Groups	n	3-year survival rate(%)	Log Rank χ^2 , P
ZDHHC8P1	Low expression group	<6.12	32	PFS 27(84.38)
	High expression group	≥ 6.12	51	PFS 26(50.98)
	Low expression group	<6.12	32	OS 29(90.63)
	High expression group	≥ 6.12	51	OS 35(68.63)
MEG3	Low expression group	<7.33	39	PFS 19(48.72)
	High expression group	≥ 7.33	44	PFS 37(84.09)
	Low expression group	<7.33	39	OS 23(58.97)
	High expression group	≥ 7.33	44	OS 36(81.82)
TUG1	Low expression group	<6.05	34	PFS 28(82.35)
	High expression group	≥ 6.05	49	PFS 23(46.94)
	Low expression group	<6.05	34	OS 30(88.24)
	High expression group	≥ 6.05	49	OS 31(63.27)

2.4 COX 风险回归分析胃癌患者不良预后的危险因素

将表 2 中的临床病理特征和 ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 纳入单因素 Cox 风险回归分析,结果显示 TNM 分期、淋巴结转移、远处转移、ZDHHC8P1、MEG3、TUG1 与胃癌患者不良预后发生有关($P<0.05$);以胃癌患者随访期间生存情况为因变量(无复发转移=0,复发、转移或死亡=1),纳入 TNM 分期

(I、II 期=0,III、IV 期=1)、淋巴结转移(否=0,是=1)、远处转移(否=0,是=1)、ZDHHC8P1(低表达=0,高表达=1)、MEG3(低表达=1,高表达=0)、TUG1(低表达=0,高表达=1)为自变量进行多因素 Cox 风险回归分析,结果显示淋巴结转移、ZDHHC8P1、TUG1 高表达、MEG3 低表达是胃癌患者不良预后的危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 影响胃癌患者预后的单因素和多因素 COX 风险回归分析

Table 4 Regression analysis of univariate and multivariate COX risk affecting the prognosis of gastric cancer patients

Factors	Single factor analysis			Multifactor analysis		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Age	-0.821	0.312~1.526	0.654	-	-	-
Gender	1.035	0.524~1.954	0.496	-	-	-
Tumor diameter	1.135	0.352~1.795	0.371	-	-	-
TNM stage	1.239	1.112~5.972	0.120	-	-	-
Differentiation degree	1.196	0.733~1.251	0.115	-	-	-
Invasion depth	1.203	0.542~2.365	0.162	-	-	-
Lymph node metastasis	1.798	1.024~5.112	0.011	1.613	1.151~5.392	0.009
Distant metastasis	1.535	1.152~4.265	0.025	-	-	-
ZDHHC8P1	2.032	0.625~19.824	0.007	1.956	1.213~15.324	0.004
MEG3	-0.915	0.125~0.954	0.003	-0.824	0.054~0.897	0.001
TUG1	2.936	1.542~25.342	0.004	2.512	1.954~23.547	0.002

3 讨论

lncRNA 是长度超过 200 个氨基酸, 缺乏或无开放阅读框的具有更高组织特异性的 RNA, 人类和哺乳动物多数基因组产物是以 lncRNA 形式转录的, lncRNA 具有重塑染色质和基因组结构、稳定 RNA 和转录调控等多种生物学功能。lncRNA 作为增强剂、支架或诱饵通过与其他 RNA 或蛋白质相互作用, 影响细胞信号级联, 调节绝大多数生理病理过程, lncRNA 表达异常影响蛋白或核酸功能以及稳定性, 参与多种疾病包括恶性肿瘤的发生和发展, 在肿瘤增殖、存活、迁移、耐药、基因组稳定性等诸多方面发挥着重要作用^[13,14]。有研究表明调控失调 lncRNA 通过 AKT 和 MAPK 等几种典型的信号途径参与了胃癌的发病进展^[15]。

ZDHHC8P1 位于微缺失区 15、16、25, 与精神分裂症、老年痴呆等精神疾病有关, 且近期研究发现 ZDHHC8P1 增加与肿瘤分化有关^[16,17]。体外研究发现 ZDHHC8P1 可促进结肠癌进展和转移, ZDHHC8P1 表达与 miR-34a 表达呈负相关, ZDHHC8P1/miR-34a 调控轴可能参与结肠癌进展和转移的调控机制^[18]。ZDHHC8P1 在胃癌中的作用相关报道较为少见, 本研究表明胃癌组织中 ZDHHC8P1 表达明显上调, 且与肿瘤直径、分化程度、浸润深度、TNM 分期、淋巴结转移、远处转移存在密切关系, 说明 ZDHHC8P1 参与胃癌的发生和恶性进展, 提示 ZDHHC8P1 可能为胃癌治疗提供新的靶点。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果表明 ZDHHC8P1 高表达与胃癌患者低 PFS 率和 OS 率有关, COX 回归分析结果证实 ZDHHC8P1 高表达是胃癌患者发生不良预后的危险因素, 提示 ZDHHC8P1 高表达与胃癌不良预后有关, ZDHHC8P1 可作为胃癌预后预测的有价值指标。

MEG3 是 lncRNA 中唯一的一个抑癌基因, 位于 14 号染色体 DLK1-MEG3 印记区, 负责维持该区域转录物的等位基因表达^[19]。MEG3 在人体脑、肾上腺、胰腺、脾脏、乳腺和肝脏等多种组织中均大量存在, 参与细胞增殖、分化、凋亡等多种生理过程, 最近研究发现 MEG3 在乳腺癌、胆囊癌、肺癌等多种癌症中表达均下调, MEG3 位点缺失参与肿瘤的发病、进展和化疗耐药过程, 可导致肿瘤侵袭性增加^[20-22]。本研究观察 MEG3 在胃癌表达下调, 且与胃癌分化程度、浸润深度和淋巴结状态有关, 有研究指出 MEG3 表达与肿瘤病理分级有较好的相关性^[23]。本研究通过随访发现, MEG3 低表达与胃癌患者不良预后有关, 说明 MEG3 表达缺失导致胃癌复发、转移和癌性死亡。MEG3 参与胃癌恶性进展和不良预后的机制尚不十分明确, 可能有以下几点: MEG3 通过 zeste 同源基因增强子 2 调节下游靶基因大型肿瘤抑制因子 2, MEG3 表达缺失可抑制癌细胞凋亡, 增加致癌性^[20]。MEG3 可通过 MEG3-P53 信号通路介导肿瘤增殖、侵袭和迁移, 还可影响 TP53、MDM2、GDF15、RB1 等细胞周期调控因子活性, 导致细胞周期失衡, 促使肿瘤细胞增殖, 进而参与肿瘤恶性进展和不良预后的发生。一项荟萃分析^[24]研究显示 MEG3 低表达与癌症患者转移风险增加和预后不良有关, 提示 MEG3 可作为胃癌临床预后预测的潜在生物标记物。

TUG1 是具有致癌作用的 lncRNA, 广泛分布于人体各种器官和细胞中, TUG1 可结合多梳抑制复合体 2 (polycomb re-

pressive complex2, PCR2) 调控生长基因表达, 还可通过 ceRNA 模式与转录因子竞争性结合, 调控肿瘤细胞生物学行为^[25,26]。TUG1 在神经系统、消化系统、泌尿系统和血液系统的恶性肿瘤产生中均发挥重要作用^[27]。本研究表明 TUG1 与胃癌浸润深度、分化程度、淋巴结转移、预后均有关。TUG1 参与胃癌恶性进展和不良预后的机制可能为: TUG1 通过抑制 microRNA-144/c-Met 途径促进胃癌的转移和侵袭; TUG1 在细胞周期 G0/G1 阻滞中起关键作用, 通过与 PCR2 结合调节细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶因子表达, 调控胃癌细胞周期和增殖; TUG1 通过直接与 miR-145-5p 结合, 抑制 miR-145-5p 表达, 促进胃癌细胞增殖和侵袭^[28-30]。

综上所述, ZDHHC8P1、TUG1、MEG3 表达与胃癌恶性侵袭行为和不良预后密切相关, 可作为胃癌患者预后评估的辅助指标, 检测 ZDHHC8P1、TUG1、MEG3 有助于为胃癌诊断和靶向治疗提供新的方向。

参考文献 (References)

- [1] Strong VE. Progress in gastric cancer [J]. Updates Surg, 2018, 70(2): 157-159
- [2] 徐瀚斌, 章由贤, 刘放, 等. 胃癌组织 lncRNA MEG3、GAS5 表达变化及其与患者临床病理特征和预后的关系[J]. 山东医药, 2019, 59(10): 6-9
- [3] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108
- [4] Ransohoff JD, Wei Y, Khavari PA. The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(3): 143-157
- [5] Sanchez Calle A, Kawamura Y, Yamamoto Y, et al. Emerging roles of long non-coding RNA in cancer [J]. Cancer Sci, 2018, 109 (7): 2093-2100
- [6] Shin HD, Park BL, Bae JS, et al. Association of ZDHHC8 polymorphisms with smooth pursuit eye movement abnormality[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2010, 153B (6): 1167-1172
- [7] 王婧, 孙妍, 廖昆玲, 等. 长链非编码 RNA 在结肠癌组织与癌旁组织中的表达研究[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(1): 75-80
- [8] He Y, Luo Y, Liang B, et al. Potential applications of MEG3 in cancer diagnosis and prognosis[J]. Oncotarget, 2017, 8(42): 73282-73295
- [9] Wei GH, Wang X. lncRNA MEG3 inhibit proliferation and metastasis of gastric cancer via p53 signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(17): 3850-3856
- [10] Lei H, Gao Y, Xu X. lncRNA TUG1 influences papillary thyroid cancer cell proliferation, migration and EMT formation through targeting miR-145[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2017, 49(7): 588-597
- [11] Jiang H, Hu X, Zhang H, et al. Down-regulation of lncRNA TUG1 enhances radiosensitivity in bladder cancer via suppressing HMGB1 expression[J]. Radiat Oncol, 2017, 12(1): 65
- [12] 陈庆勇, 王娜娜, 曹璋, 等. 胃癌组织长链非编码 RNA TUG1 表达变化及其与 p53 蛋白的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(48): 21-24
- [13] Tang Q, Hann SS. HOTAIR: An Oncogenic Long Non-Coding RNA in Human Cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(3): 893-913
- [14] Collette J, Le Bourhis X, Adriaenssens E. Regulation of Human

- Breast Cancer by the Long Non-Coding RNA H19 [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2319
- [15] Zong W, Ju S, Jing R, et al. Long non-coding RNA-mediated regulation of signaling pathways in gastric cancer [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(11): 1828-1837
- [16] Scholz CJ, Weber H, Jungwirth S, et al. Explorative results from multistep screening for potential genetic risk loci of Alzheimer's disease in the longitudinal VITA study cohort [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(1): 77-87
- [17] Fox AH, Nakagawa S, Hirose T, et al. Paraspeckles: Where Long Noncoding RNA Meets Phase Separation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2018, 43(2): 124-135
- [18] Li C, Liu T, Zhang Y, et al. LncRNA-ZDHHC8P1 promotes the progression and metastasis of colorectal cancer by targeting miR-34a[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4): 1476-1486
- [19] Cui X, Yi Q, Jing X, et al. Mining Prognostic Significance of MEG3 in Human Breast Cancer Using Bioinformatics Analysis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(1): 41-51
- [20] Jin L, Cai Q, Wang S, et al. Long noncoding RNA MEG3 regulates LATS2 by promoting the ubiquitination of EZH2 and inhibits proliferation and invasion in gallbladder cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 1017
- [21] Yang Z, Li H, Li J, et al. Association Between Long Noncoding RNA MEG3 Polymorphisms and Lung Cancer Susceptibility in Chinese Northeast Population[J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(10): 812-820
- [22] Xu J, Su C, Zhao F, et al. Paclitaxel promotes lung cancer cell apoptosis via MEG3-P53 pathway activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(1): 123-128
- [23] 孟菲菲, 司君利, 刘璐, 等. 长链非编码 RNA MEG3 在胃癌中的表达及其与预后的关系[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(15): 659-662
- [24] Cui X, Jing X, Long C, et al. Long noncoding RNA MEG3, a potential novel biomarker to predict the clinical outcome of cancer patients: a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19049-19056
- [25] Baratieh Z, Khalaj Z, Honardoost MA, et al. Aberrant expression of PlncRNA-1 and TUG1: potential biomarkers for gastric cancer diagnosis and clinically monitoring cancer progression [J]. *Biomark Med*, 2017, 11(12): 1077-1090
- [26] Esfandi F, Taheri M, Kholghi Oskooei V, et al. Long noncoding RNAs expression in gastric cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13802-13809
- [27] 熊乐, 卢婧, 刘安文. 长链非编码 RNA TUG1 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(4): 425-428
- [28] Ji TT, Huang X, Jin J, et al. Inhibition of long non-coding RNA TUG1 on gastric cancer cell transference and invasion through regulating and controlling the expression of miR-144/c-Met axis[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(5): 508-512
- [29] 曹丽华, 殷丹丹, 夏成才, 等. lncRNA TUG1 在胰岛 β 细胞分泌胰岛素中的功能研究[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(25): 4847-4851
- [30] Ren K, Li Z, Li Y, et al. Long Noncoding RNA Taurine-Upregulated Gene 1 Promotes Cell Proliferation and Invasion in Gastric Cancer via Negatively Modulating miRNA-145-5p [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(5): 789-798

(上接第 2559 页)

- [26] Deguchi I, Osada T, Kimura H, et al. A case of acute cerebral infarction associated with an accessory middle cerebral artery in a patient who underwent thrombectomy[J]. *Acute Med Surg*, 2019, 7(1): e459
- [27] Novotny V, Khanevski AN, Bjerkreim AT, et al. Short-Term Outcome and In-Hospital Complications After Acute Cerebral Infarcts in Multiple Arterial Territories[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3625-3627
- [28] Wang R, Zeng J, Wang F, et al. Risk factors of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA in acute cerebral infarction[J]. *QJM*, 2019, 112(5): 323-326
- [29] Duan X, Zhang D, Wang K, et al. Comparative study of xuesaitong injection and compound salvia miltiorrhizae injection in the treatment of acute cerebral infarction: a meta-analysis [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(11): 5375-5388
- [30] Ni T, Fu Y, Zhou W, et al. Carotid plaques and neurological impairment in patients with acute cerebral infarction[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0226961