

血清中长链非编码 RNA-ATB 在乳腺癌诊断中的意义*

洪宏¹, 喻海忠¹, 袁建芬¹, 赵枰^{2△}

(1. 江苏省南通市中医院检验科 226001; 2. 江苏省南通市第一人民医院检验科 226001)

[摘要] **目的** 探讨长链非编码 RNA(LncRNA)-ATB 在乳腺癌患者血清中的表达水平及其对乳腺癌的诊断价值。**方法** 采用定量逆转录 PCR(qRT-PCR)检测 37 例乳腺癌患者、30 例乳腺良性疾病患者和 26 例体检健康者血清中 LncRNA-ATB 的表达水平,分析血清中 LncRNA-ATB 的表达水平与乳腺癌临床病理参数的相关性;应用化学发光法检测血清 CA153 水平,并用受试者工作特征曲线分析单一和联合检测对乳腺癌的诊断价值。**结果** 乳腺癌患者血清中 LncRNA-ATB 相对表达水平均显著高于乳腺良性疾病患者和健康对照者 ($P < 0.01$);乳腺癌患者血清中 LncRNA-ATB 的表达水平与雌激素受体(ER)、c-erbB-2、Her2、TNM 分期,以及淋巴结转移相关 ($P < 0.05$);LncRNA-ATB 单独检测的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)为 0.824(95%CI:0.735~0.914),灵敏度为 89.2%,特异度为 67.9%;LncRNA-ATB 和 CA153 联合检测的 ROC 曲线下的 AUC 为 0.876(95%CI:0.800~0.953),灵敏度为 83.8%,特异度为 80.4%。**结论** 乳腺癌患者血清中 LncRNA-ATB 水平呈高表达,可能是乳腺癌诊断的一种潜在的生物标志物。

[关键词] 长链非编码 RNA;ATB;乳腺癌;生物学标志物**[中图分类号]** R737.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)19-3255-04

Significance of detection of long-chain non-coding RNA-ATB in serum in the diagnosis of breast cancer*

HONG Hong¹, YU Haizhong¹, YUAN Jianfen¹, ZHAO Ping^{2△}

(1. Department of Laboratory Medicine, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu 226001, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Nantong First People's Hospital, Jiangsu 226001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the expression level of long non-coding RNA (LncRNA)-ATB in the serum of breast cancer patients and its potential diagnostic value for breast cancer. **Methods** Quantitative reverse transcription PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression level of LncRNA-ATB in the serum of 37 breast cancer patients, 30 patients with benign breast diseases, and 26 healthy people on physical examination, and analyze the serum LncRNA-ATB expression and breast cancer. For the correlation of clinical pathological parameters, chemiluminescence method was used to detect serum CA153 level, and receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic value of single and combined detection for breast cancer. **Results** The relative expression of LncRNA-ATB in the serum of breast cancer patients was significantly higher than that in patients with benign breast diseases and healthy controls ($P < 0.01$). Moreover, The expression level of LncRNA-ATB in the serum of breast cancer patients is related to estrogen receptor (ER), c-erbB-2, Her2, TNM staging and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve (ROC curve) (AUC) for the detection of LncRNA-ATB alone was 0.824 (95% CI: 0.735-0.914), the sensitivity was 89.2%, and the specificity was 67.9%. The AUC under the ROC curve combined with LncRNA-ATB and CA153 detection is 0.876 (95% CI: 0.800-0.953), the sensitivity is 83.8%, and the specificity is 80.4%. The diagnostic value of combined testing is higher than that of single testing. **Conclusion** The high expression of serum LncRNA-ATB in breast cancer patients may provide a potential biological marker for the diagnosis of breast cancer.

[Key words] long non-coding RNA; ATB; breast cancer; biomarker

* 基金项目:南通市科技发展计划项目(MSZ18133)。 作者简介:洪宏(1977-),副主任技师,硕士,主要从事分子生物学研究。

△ 通信作者, E-mail:1823210139@qq.com。

乳腺癌为女性最常见的恶性肿瘤之一,目前位居女性癌症之首,发病率亦高,约占全身各种恶性肿瘤的 10%,并以每年 4% 的速度逐年上升,且有年轻化的趋势,由于其起病隐匿、诊断延迟、致死率较高,已经严重危害到女性的健康^[1-2]。目前,临床上常用的血清学肿瘤标志物 CA153 的特异度和灵敏度均不尽如人意;乳腺癌的术后复发、远处转移仍然是患者死亡的主要原因。因此,寻找一种新型有效的肿瘤标志物为乳腺癌的诊断提供更为准确、及时的信息尤为重要。长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, LncRNA) 能通过表观遗传、转录及转录后的调控等方面影响相关基因的表达,参与染色体修饰、基因沉默、转录激活等,其表达异常影响着肿瘤的恶性生物学行为^[3-4]。近年来研究发现,LncRNA-ATB 在多种恶性肿瘤组织或血清中异常表达,如消化系统恶性肿瘤、呼吸系统恶性肿瘤、泌尿系统恶性肿瘤及妇科恶性肿瘤等^[5-10],LncRNA-ATB 异常表达与肿瘤的发生、发展关系密切。有研究表明,LncRNA-ATB 可促进上皮-间质转化,对乳腺癌病情监测及发病风险的评估等也具有潜在临床价值^[11-12]。而外周血中 LncRNA-ATB 的表达情况较传统标记物 CA153 对乳腺癌的诊断价值还未见报道。因此,本研究通过观察乳腺癌患者血清中 LncRNA-ATB 相对表达量的差异,分析 LncRNA-ATB 与各临床病理特征的相关性以及联合检测模式在乳腺癌诊断中的价值,旨在为乳腺癌的诊断和预后判断提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 6 月至 2019 年 9 月南通市中医院就诊的 37 例乳腺癌根治术患者、30 例乳腺良性疾病患者及 26 例健康者的静脉血。乳腺癌患者术后均经病理学检查确诊,其中 TNM 分期: I 期 5 例、II 期 17 例、III 期 11 例、IV 期 4 例;淋巴结转移 15 例,未出现淋巴结转移 22 例;雌激素受体(ER)阳性 24 例,阴性 13 例;孕激素受体(PR)阳性 22 例,阴性 15 例;c-erbB-2 癌基因阳性 16 例,阴性 21 例。术前均未行任何放、化疗,年龄 38~79 岁,平均 51.2 岁。纳入标准:(1)已经完成了免疫组织化学 Her2、ER 及 PR 等检测;(2)入选时无远处器官转移;(3)接受手术治疗前未接受辅助放、化疗;(4)临床资料完整,包括病理诊断、治疗方案等;(5)患者自愿并签署知情同意书。排除标准:合并严重感染性疾病,呼吸、血液等原发性疾病者以及肝、肾功能等异常者。乳腺良性疾病患者为同期本院收治的乳腺纤维腺瘤、囊性增生及乳头状瘤,年龄 46~72 岁,平均 53.2 岁;健康者为本院女性体检者,均无肝肾功能异常及心脑血管、乳腺等疾病,年龄 43~76 岁,平均 52.4 岁。各组在年龄、性别上比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究得到了本院临床实验室伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器

Trizol 试剂购自 Invitrogen 公司;TakaRa PrimeScript RT reagent kit、SYBR Premi ExTaq kit 购自大连宝生物工程有限公司;LncRNA-ATB 及内参引物由上海生工生物工程有限公司合成。Cobas z480 实时荧光定量 PCR 仪、Cobas e411 电化学发光仪、CA153 试剂及质控品均为原装配套试剂购自瑞士 Roche 公司。

1.2.2 血清总 RNA 提取

术前空腹抽取静脉血 2 mL,1 h 内于 4 °C 条件下,以 12 000 g 离心 10 min 分离血清,用 Trizol 法提取血清总 RNA。提取后的 RNA 进行纯度检测,应用分光光度计 260/280 检测吸光度,选取吸光度在 1.8~2.2 的合格样本行后续试验。

1.2.3 逆转录反应

按照 TakaRa PrimeScript RT reagent kit 试剂盒说明书操作,将提取的合格血清总 RNA 逆转录为 cDNA,置于 -70 °C 保存备用。

1.2.4 血清 LncRNA-ATB 表达水平的检测

采用实时荧光定量 PCR(qPCR)法检测血清 LncRNA-ATB 及内参基因 GAPDH 表达水平。LncRNA-ATB 上游引物:5'-TAC AAC CAC TGC ACT ACC TG-3',下游引物:5'-TGG AAT GCT TGA AGG CTG CT-3';GAPDH 上游引物:5'-GGG AGC CAA AAG GGT CAT-3',下游引物:5'-GAG TCC TTC CAC GAT ACC AA-3' 反应体系为:cDNA 2 μ L,上下游引物各 1 μ L,SYBR 10 μ L,H₂O 6 μ L,共 20 μ L;反应条件为:95 °C 预变性 2 min,95 °C 5 s,60 °C 25 s,(40 个循环),溶解曲线 1 个循环。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示 LncRNA-ATB 的相对表达含量。

1.2.5 CA153 水平检测

术前空腹抽取静脉血 2 mL,2 h 内于 25 °C 条件下,以 1 500 g 离心 10 min 分离血清,应用罗氏 Cobas e 411 型电化学发光仪测定乳腺癌肿瘤标志物 CA153 水平,试剂盒为 Roche 公司原装配套试剂,严格按照仪器操作规程和试剂盒操作说明书进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,首先用 Kolmogorov-Smirnov Z 检验进行正态性检验,呈非正态分布,用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两组间比较采用非参数 Mann-Whiney U 检验。联合诊断采用二元 Logistic 回归分析,计算受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)、灵敏度和特异度评价指标的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 LncRNA-ATB 相对表达水平比较

血清 LncRNA-ATB 相对表达水平在乳腺癌组

[1.82(1.19, 3.74)]、乳腺良性疾病组[1.13(0.92, 1.31)]和健康对照组[0.98(0.83, 1.14)]的表达水平比较,差异有统计学意义($H = 29.45, P < 0.01$)。乳腺癌组血清 LncRNA-ATB 表达水平显著高于乳腺良性病组($U = 233, P < 0.01$)和健康对照组($U = 131, P < 0.01$)。

2.2 乳腺癌患者血清中 LncRNA-ATB 表达与临床病理特征的相关性分析

通过对 37 例乳腺癌患者病理资料统计分析发现,乳腺癌患者血清中 LncRNA-ATB 的表达水平与 ER、c-erbB-2、Her2、TNM 分期以及淋巴结转移有相关性($P < 0.05$),而与年龄、肿瘤大小以及 PR 无相关性($P > 0.05$),见表 1。

表 1 LncRNA-ATB 相对表达水平与乳腺癌临床病理特征的相关性分析

临床病理特征	n	LncRNA-ATB 相对表达水平	U	P
年龄(岁)				
≤48	11	2.34(1.32, 4.14)	105.0	0.207
>48	26	1.36(1.13, 3.37)		
肿瘤大小(cm)				
≤2	14	1.97(1.16, 3.61)	157.5	0.913
>2	23	1.32(1.17, 4.14)		
淋巴结转移				
是	15	1.24(0.93, 2.25)	90.5	0.021
否	22	2.32(1.25, 5.62)		
TNM 分期				
I~II 期	22	2.49(1.30, 4.91)	91.5	0.023
III~IV 期	15	1.23(0.93, 2.25)		
ER				
阳性	24	2.29(1.24, 4.89)	89.0	0.033
阴性	13	1.23(1.11, 1.82)		
PR				
阳性	22	2.29(1.24, 5.64)	109.0	0.083
阴性	15	1.32(1.11, 2.30)		
c-erbB-2				
阳性	16	2.48(1.45, 4.18)	89.0	0.015
阴性	21	1.23(1.11, 2.68)		
Her2				
阳性	14	3.17(1.30, 8.37)	89.5	0.025
阴性	23	1.32(1.11, 2.63)		

2.3 血清 CA153 水平和 LncRNA-ATB 相对表达水平单独、联合检测对乳腺癌的诊断价值

ROC 曲线分析结果显示, LncRNA-ATB 单独用于乳腺癌诊断的灵敏度为 89.2%, 特异度为 67.9%, AUC 为 0.824(95%CI: 0.735~0.914, $P < 0.01$), 其临床诊断临界值(Cut off 值 ≤ 1.104); 而 CA153 单独用于乳腺癌诊断的灵敏度仅为 67.6%, 特异度为 91.1%, AUC 为 0.809(95%CI: 0.712~0.906, $P < 0.01$)。再以 LncRNA-ATB、CA153 为自变量, 建立 Logistic 回归模型, 通过模型中的概率值来拟合联合检测的 ROC 曲线, CA153 和 LncRNA-ATB 联合检测用于乳腺癌诊断的灵敏度为 83.8%, 特异度为 80.4%, AUC 为 0.876(95%CI: 0.800~0.953, $P <$

0.01), 见图 1。

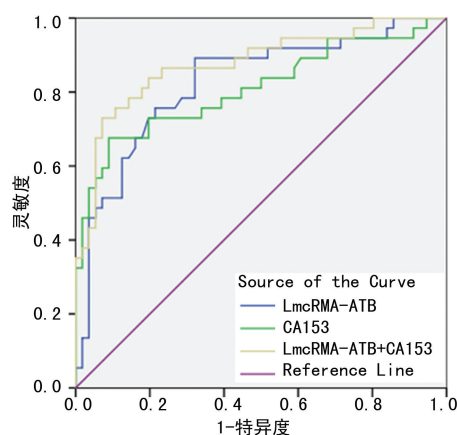


图 1 ROC 曲线

3 讨论

LncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸且不具有编码蛋白质潜能的 RNA 分子, 曾经被认为是无用 RNA 或转录噪声, 不被人们所重视^[13]。最新研究表明, 这些 LncRNA 可能在细胞的增殖、分化、衰老和凋亡等生命活动中发挥重要作用, 尤其表现在转录组的调控等生物学功能方面, 其可作为竞争性内源性 RNA, 与 miRNA 特异性地结合调控其靶基因, 如 LncRNA-HOTAIR 通过与 miR-331-3p 结合调控 Her2 的表达、LncRNA-ATB 通过海绵吸附 miR-200c 来上调下游靶基因 ZEB1 的表达等, 这些调控功能的破坏或失调在肿瘤的发生、发展中起着关键作用, 与肿瘤细胞的恶性生物学行为密切相关, 可作为一种非常具有潜力的肿瘤分子标记物^[14-15]。近年来, 随着分子生物学技术的发展, 越来越多的研究发现多个 LncRNA 与乳腺癌的发生、发展关系密切, LncRNA 已逐渐成为乳腺癌相关功能学领域研究的新热点。LncRNA-ATB 全称 LncRNA actived by TGF- β , 长度约为 2.4 kb, 位于人类第 14 号染色体上, 是首个被发现的能被转化生长因子激活的 LncRNA^[16]。LncRNA-ATB 在多种肿瘤中异常表达, 是肿瘤发生、发展过程中的关键调控分子^[17-18]。LncRNA-ATB 最近被鉴定出与乳腺癌细胞侵袭和耐药相关, LncRNA-ATB 在曲妥珠单抗耐药的乳腺癌患者组织中及乳腺癌细胞系 SKBR-3 细胞中呈高表达, 其机制为 LncRNA-ATB 通过 ceRNA 结合 miR-200c 上调 ZEB1 和 ZNF127 的表达, 高表达的 ZEB1/ZNF127 促进肿瘤细胞发生 EMT 和对曲妥珠单抗的耐药, 下调 LncRNA-ATB 可以显著抑制乳腺癌细胞系 SKBR-3 细胞的生长, 同时可促进曲妥珠单抗耐药的 SKBR-3 细胞凋亡, 即 LncRNA-ATB 的高表达是乳腺癌对曲妥珠单抗耐药的标志物^[19-21]。因此, LncRNA-ATB 本身及其参与的关键信号通路调节因子可能作为治疗靶标, 为乳腺癌的靶向治疗提供新的靶点。

本研究发现, LncRNA-ATB 可能扮演着癌基因

的角色,并可表达于乳腺癌患者循环外周血液中,通过检测血液中的循环核酸,可能为乳腺癌辅助诊断提供一种潜在的分子标志物。血清 LncRNA-ATB 表达水平与某些病理参数有关,如与 TNM 相关,提示 LncRNA-ATB 可能参与了乳腺癌的恶性转化;与淋巴结转移情况相关,即可能参与了乳腺癌的侵袭转移过程;与 ER、c-erbB-2 及 Her2 相关,提示高表达的 LncRNA-ATB 可能为 ER 阳性、c-erbB-2 阳性及 Her2 阳性乳腺癌的预测靶标,并预示着患者预后不良、复发率高和总生存率低下。为进一步明确血清 LncRNA-ATB 的临床价值,本研究采用 ROC 曲线评价血清 LncRNA-ATB 水平诊断乳腺癌的效能,分析结果显示,LncRNA-ATB 单独检测有较高的灵敏度和特异度,临床诊断准确性高,当 LncRNA-ATB 相对表达水平 $2^{-\Delta\Delta Ct} \leq 1.104$ (临床诊断临界值)时可考虑患有乳腺癌的可能,且 LncRNA-ATB 单独检测用于诊断乳腺癌的 AUC 明显大于乳腺癌传统肿瘤标志物 CA153 单独检测,即 LncRNA-ATB 诊断效能更高。随后对 LncRNA-ATB 及 CA153 建立 Logistic 回归模型,通过模型中的概率值来拟合联合检测的 ROC 曲线,发现联合检测提高了诊断乳腺癌的灵敏度,与单独检测 CA153 特异度相比略稍低,但 AUC 显著增加,表明联合诊断能提高诊断乳腺癌的准确性,联合检测诊断乳腺癌的价值高于单独检测。但要注意假阳性问题。以上均表明血清 LncRNA-ATB 可作为乳腺癌诊断的一个潜在分子标志物。

综上所述,LncRNA-ATB 在乳腺癌患者血清中呈高表达,可作为乳腺癌诊断的一种潜在生物学标志物。但由于本研究纳入的病例数有限,指标的诊断价值仍需大样本来进一步验证,且缺少手术前后的比较及疗效观察等方面的研究,在后续工作中将进行大样本收集、随访和功能的研究,以进一步验证乳腺癌患者血清中 LncRNA-ATB 表达水平的临床应用价值。

参考文献

- [1] 黄俊婷,潘利威,朱俊琳. miR-135a-5p 在乳腺癌患者血清中的表达及意义[J]. 重庆医学,2019,48(8):1330-1333.
- [2] 刘现义,李中,王晓春,等. 雄激素受体、肿瘤抑制蛋白 P53 在三阴性乳腺癌中的表达及其与预后的关系[J]. 重庆医学,2019,48(8):1412-1415.
- [3] SAHU A, SINGHAL U, CHINNAIYAN A M. Long non coding RNAs in cancer; from function to translation[J]. Trends Cancer, 2015, 1(2): 93-109.
- [4] MEHTE S L, KIM T, WEMUGANTI R. Long non coding FosDT promotes is chemic brain in jury by interacting with rest-associated chroma-
- [5] WEI L, WU T, HE P, et al. LncRNA ATB promotes the proliferation and metastasis of lung cancer via activation of the p38 signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2018, 16(3): 3907-3912.
- [6] CHEN Y, WEI G, XIA H, et al. Long noncoding RNA ATB promotes cell proliferation, migration and invasion in gastric cancer[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 1940-1946.
- [7] ZHAI X, XU W. Long Noncoding RNA ATB Promotes Proliferation, Migration, and Invasion in Bladder Cancer by Suppressing MicroRNA-126[J]. Oncol Res, 2018, 26(7): 1063-1072.
- [8] ABEDINI P, FATTAHI A, AGAH S, et al. Expression analysis of circulating plasma long noncoding RNAs in colorectal cancer; the relevance of LncRNAs ATB and CCAT1 as potential clinical hallmarks[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 22028-22033.
- [9] ZHENG X, LIU M, SONG Y, et al. Long non-coding RNA-ATB impairs the function of tumor suppressor miR-126-mediated signals in endometrial cancer for tumor growth and metastasis[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2019, 34(1): 47-55.
- [10] SONG C, XIONG Y, LIAO W, et al. Long non-coding RNA ATB participates in the development of renal cell carcinoma by downregulating p53 via binding to DNMT1[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 12910-12917.
- [11] LI R H, CHEN M, LIU J, et al. Long noncoding RNA ATB promotes the epithelial-mesenchymal transition by upregulating the miR-200c/Twist1 axe and predicts poor prognosis in breast cancer [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(12): 1171.
- [12] ZHANG Y, LI J, JIA S, et al. Down-regulation of LncRNA-ATB inhibits epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells by increasing miR-141-3p expression [J]. Biochem Cell Biol, 2019, 97(2): 193-200.
- [13] PONTING C P, OLIVER P L, RELK W. Evolution and functions of Long noncoding RNAs [J]. Cell, 2009, 136: 629-641.
- [14] GRELET S, LINK L A, HOWLEY B, et al. A regulated PNUTS mRNA to LncRNA splice switch mediates EMT and tumour progression [J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(9): 1105-1115.
- [15] 张立冬,李辉,李娟. LncRNA (下转第 3262 页)

- [3] NIFONG L W, RODRIGUEZ E, CHITWOOD W R JR. 540 consecutive robotic mitral valve repairs including concomitant atrial fibrillation cryoablation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(1):38-43.
- [4] KIM H J, KIM J B, JUNG S H, et al. Clinical outcomes of robotic mitral valve repair: a single-center experience in Korea[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(1):9-16.
- [5] GOLDSTONE A B, JOSEPH WOO Y. minimally invasive surgical treatment of valvular heart disease [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 26(1):36-43.
- [6] POPE N H, AILAWADI G. Minimally invasive valve surgery [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2014, 7(4):387-394.
- [7] GOLDSTONE A B, WOO Y J. Is minimally invasive thoracoscopic surgery the new benchmark for treating mitral valve disease? [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2016, 5(6):567-572.
- [8] VO A T, LE K M, NGUYEN T T, et al. Minimally invasive mitral valve surgery for rheumatic valve disease [J]. *Heart Surg Forum*, 2019, 22(5):390-395.
- [9] SCHILLINGER W, PULS M, DANNER B C. surgical and interventional therapy of mitral valve regurgitation [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2017, 142(8):579-585.
- [10] DAT P Q, HUNG D D, HOAN D T, et al. Minimally invasive thoracoscopic mitral valve replacement in rheumatic disease with continuous suture technique [J]. *Innovations (Phila)*, 2019, 14(6):558-563.
- [11] DOGAN S, AYBEK T, RISTESKI PS, et al. Minimally invasive port access versus conventional mitral valve surgery: prospective randomized study [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(2):492-498.
- [12] KASTENGREN M, SVENARUD P, AHLSSON A, et al. Minimally invasive mitral valve surgery is associated with a low rate of complications [J]. *J Intern Med*, 2019, 286(6):614-626.
- [13] LEHR E J, GUY T S, SMITH R L, et al. Minimally invasive mitral valve surgery III: training and robotic-assisted approaches [J]. *Innovations (Phila)*, 2016, 11(4):260-267.
- [14] YOO J S, KIM J B, JUNG S H, et al. Mitral durability after robotic mitral valve repair: analysis of 200 consecutive mitral regurgitation repairs [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(6):2773-2779.
- [15] GRODANZ E. Robotic mitral valve repair [J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2015, 30(4):325-331.
- [16] KESÄVUORI R I, VENTO A E, LUNDBOM N M, et al. Unilateral pulmonary oedema after minimally invasive and robotically assisted mitral valve surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 57(3):504-511.

(收稿日期:2020-02-18 修回日期:2020-05-16)

(上接第 3258 页)

- ROR 和 LncRNA ATB 在膀胱癌患者中的表达情况及其临床意义 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(14):2103-2106.
- [16] LI J, LI Z, ZHENG W, et al. LncRNA-ATB: an indispensable cancer-related long noncoding RNA [J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(6):26-27.
- [17] TANG F, WANG H, CHEN E, et al. LncRNA-ATB promotes TGF- β -induced glioma cells invasion through NF- κ B and P38/MAPK pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):23302-23314.
- [18] GAO Z, ZHOU H, WANG Y, et al. Regulatory effects of LncRNA ATB targeting miR-200c on proliferation and apoptosis of colorectal cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1):332-343.
- [19] SHI S J, WANG L J, YU B, et al. LncRNA-ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13):11652-11663.
- [20] 姜兴明, 苏志雷, 康鹏程, 等. LncRNA-ATB 在肿瘤中的表达及调控作用研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(32):51-56.
- [21] 和泽华, 吴树才, 刘欣燕. LncRNA-ATB 在肿瘤中的表达与意义 [J]. *河北医药*, 2019, 41(6):920-923.

(收稿日期:2020-01-28 修回日期:2020-05-16)