

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.002

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210108.1104.002.html\(2021-01-11\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210108.1104.002.html(2021-01-11))

前列腺癌组织中 LncRNA TUG1 表达及其与临床预后的相关性研究*

郝思达¹, 马健雄², 顾海¹, 王业强¹, 秦勇¹

(浙江省中西医结合医院/杭州市红十字会医院:1. 泌尿外科; 2. 生殖科, 杭州 31000)

[摘要] **目的** 探讨长链非编码 RNA (LncRNA) 牛磺酸上调基因 1 (TUG1) 在前列腺癌组织中的表达及其与临床预后的相关性。**方法** 选择该院 2015 年 1 月至 2017 年 1 月收治的前列腺癌患者 126 例, 获取手术切除癌组织及癌旁正常前列腺组织各 126 份, 采用实时定量聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测组织中 LncRNA TUG1 及磷酸酶基因 (PTEN) mRNA 表达水平, 在 PC-3 癌细胞中通过转染 TUG1 小干扰 RNA (si-TUG1) 后再次行 RT-PCR 检测 LncRNA TUG1 与 PTEN mRNA 表达水平。**结果** 癌组织中 LncRNA TUG1 表达水平高于正常组织 ($P < 0.001$), PTEN mRNA 表达水平低于正常组织 ($P < 0.001$), 且 LncRNA TUG1 与 PTEN mRNA 表达水平呈明显负相关性 ($r = -0.689, P < 0.001$)。与空白组比较, si-TUG1 转染 PC-3 细胞后, LncRNA TUG1 相对表达水平明显降低 ($P < 0.05$), 而 PTEN mRNA 相对表达水平明显升高 ($P < 0.05$)。不同 T 分期、美国癌症联合会 (AJCC) 分期、分化程度及是否淋巴结转移患者的癌组织中 LncRNA TUG1、PTEN mRNA 表达水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 存活患者的癌组织 LncRNA TUG1 低于死亡患者 ($P < 0.001$), 而 PTEN mRNA 表达水平高于死亡患者 ($P < 0.001$)。LncRNA TUG1 高表达是前列腺癌预后不良的独立危险因素, 而 PTEN mRNA 是保护因素 ($P < 0.05$)。**结论** LncRNA TUG1 在前列腺癌组织中呈明显高表达, 且与前列腺癌恶性程度及不良预后有关。

[关键词] 前列腺肿瘤; 长链非编码 RNA; 牛磺酸上调基因 1; 磷酸酶基因; 病理特征; 临床预后

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)10-1628-05

Study on expression of long non-coding RNA TUG1 in prostate cancer tissues and its correlation with clinical prognosis*

HAO Sida¹, MA Jianxiong², GU Hai¹, WANG Yeqiang¹, QIN Yong¹

(1. Department of Urological Surgery; 2. Department of Reproduction, Zhejiang Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine/Hangzhou Municipal Red Cross Hospital, Hangzhou, Zhejiang 31000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of long non-coding RNA (LncRNA) taurine up-regulated gene 1 (TUG1) in prostate cancer tissues and its correlation with clinical prognosis. **Methods** A total of 126 patients with prostate cancer in this hospital from January 2015 to January 2017 were selected and each 126 samples of resected cancer tissues and paracancerous normal prostatic tissue were obtained. The real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to detect the LncRNA TUG1 and phosphatase gene (PTEN) mRNA expression levels. After transfection with TUG1 small interfering RNA (si-TUG1) in PC-3 cancer cells, the LncRNA TUG1 and PTEN mRNA expression levels were re-detected by RT-PCR. **Results** The expression level of LncRNA TUG1 in cancer tissues was higher than that in normal tissues ($P < 0.001$), the expression level of PTEN mRNA was lower than that in normal tissues ($P < 0.001$), moreover the expression level of LncRNA TUG1 had significantly negative correlation with the PTEN mRNA expression level ($r = -0.689, P < 0.001$). Compared with the blank group, after transfection with si-TUG1 in PC-3 cells, the relative expression level of LncRNA TUG1 in the transfected group was significantly reduced, while the expression level of PTEN mRNA was significantly increased ($P < 0.05$). The expression level of LncRNA TUG1 and PTEN mRNA had statistical differences in the cancer tissues among the patients with different T stages,

* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81804092)。 作者简介: 郝思达 (1991-), 住院医师, 硕士, 主要从事前列腺癌的诊治研究。

AJCC stages, differentiation degrees and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The level of LncRNA TUG1 in cancer tissues of the surviving patients was lower than that of the dead patients, while the PTEN mRNA expression level was high than that of the dead patients ($P < 0.001$). The high expression of LncRNA TUG1 was an independent risk factor for poor prognosis of prostate cancer, while PTEN mRNA was a protective factor ($P < 0.05$). **Conclusion** LncRNA TUG1 is significantly overexpressed in prostate cancer tissues, moreover it is related to the malignancy degree of prostate cancer and poor prognosis.

[Key words] prostatic neoplasms; long noncoding RNA; taurine up-regulated gene 1; phosphatase gene; pathological characteristics; clinical prognosis

前列腺癌是男性常见生殖系统恶性肿瘤之一,多见于中老年人群,致死率约占男性恶性肿瘤死亡总数的 1.26%,且随着年龄增长而不断升高^[1]。外科手术是当前治疗前列腺癌最主要也是最有效的方法,但因其浸润性较强,术后复发率及转移率较高,临床预后仍不理想^[2]。长链非编码 RNA(LncRNA)是指长度大于 200 个核苷酸的 RNA,且无编码蛋白质功能,已被证实多种恶性肿瘤的发生及发展过程中具有重要调节作用^[3]。有研究显示,LncRNA 牛磺酸上调基因 1(TUG1)可结合部分甲基化蛋白而参与细胞生长的调控,且被证实于结直肠癌^[4]、肝细胞癌^[5]等恶性肿瘤中明显高表达,且可能导致部分抑癌基因如磷酸酶基因(PTEN)等丢失而参与肿瘤的发生及发展^[6],但其在前列腺癌发生、发展中的作用及确切分子机制仍缺乏充分研究。本研究检测了前列腺癌患者癌组织中 LncRNA TUG1 表达水平,并探讨其与患者临床病理特征、临床预后的关系,旨在为前列腺癌的早期诊疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月在本院住院治疗的前列腺癌患者 126 例。纳入标准:(1)经病理活检及术后病理检查确诊为前列腺癌;(2)具有完整的临床病理资料、随访资料;(3)获得肿瘤组织及癌旁正常组织(与肿瘤边缘距离大于 5 cm)。排除标准:(1)继发性前列腺癌患者;(2)合并其他恶性肿瘤、合并自身免疫性疾病者;(3)术前接受新辅助化疗、放疗或其他抗肿瘤治疗者;(4)组织反复冻存或污染者。入组患者和(或)其家属均知情同意且签署书面知情同意书,研究方案经医院伦理学委员会审核且批准通过。纳入患者年龄 45~78 岁,平均(66.21±6.43)岁;术前血清前列腺特异抗原(PSA)0.19~100 μg/L,平均(12.64±3.03)μg/L;肿瘤直径:<3.0 cm 者 71 例,≥3.0 cm 者 55 例;美国癌症联合会(AJCC)分期:I~II 期 51 例,III~IV 期 75 例;肿瘤 T 分期:T₁₋₂ 期者 47 例,T₃₋₄ 期者 79 例;分化程度:中/高分化 62 例,低分化或未分化 64 例;术前淋巴结转移 31 例。

1.2 方法

1.2.1 主要仪器与试剂

(1)仪器:DS-11 型微量分光光度计购自美国 De-

Novix 公司;凝胶电泳分析系统购自美国 Lonrmat 公司;7500 型实时定量聚合酶链反应(RT-PCR)仪购自美国 Bio-Rad 公司。(2)试剂:cDNA 合成试剂盒购自美国 Bio-miga 公司;2×Taq PCR MasterMix 试剂盒及 2×SYBR Green Mix(With ROX)试剂盒均购自美国 Bio-miga 公司;10%胎牛血清(FBS)购自杭州仟诺生物科技有限公司;RPMI-1640 培养基购自杭州吉诺生物医药技术有限公司;乱序对照小干扰 RNA(Si-NC)和 TUG1 小干扰 RNA(si-TUG1)均购自生工生物工程(上海)股份有限公司。

1.2.2 RT-PCR 法检测组织 LncRNA TUG1、PTEN 表达

组织标本采用 10%甲醛液固定,石蜡包埋,切片厚度 5 μm。组织加入液氮并充分研磨,采用 Trizol 法分离、提取 RNA。采用无 RNase 的 DNase I 去基因组进行处理,37 °C 30 min,65 °C 灭活 10 min,反应体系包括 3 020 μL DNase I、60 μL RNA、100 μL 无 RNase 水、20 μL 10×buffer。取上述 RNA 样本,稀释 60 倍后以微量分光光度计检测 RNA 纯度,分别测定波长 260 nm、280 nm 处 OD 值,OD₂₆₀/OD₂₈₀>1.8 判定为 RNA 纯净。取模板 RNA 及引物混合物加入 PCR 管中,加入无 RNase 水定容至 12.0 μL,70 °C 处理 10 min 后立即置于冰面上放置 2 min 合成 cDNA,反应体系包括:4.0 μL 单蒸水、0.5 μL 上游引物、0.5 μL 下游引物、10 μL SYBR® Premix ExTaq™ (TliRNaseH Plus)(2×)及 5.0 μL cDNA,启动 PCR 反应测定组织中 LncRNA TUG1、PTEN mRNA 相对表达水平,内参分别为 GAPDH、β-actin。反应条件:95 °C 预变性 10 min;95 °C 变性 15 s,60 °C 退火 1 min,72 °C 延伸 45 s,循环 40 次;72 °C 终延伸 5 min。采用 2^{-ΔΔCT} 法计算目标基因的相对表达强度,引物序列设计见表 1。

1.2.3 细胞转染

取正常组织细胞及前列腺癌细胞 PC-3(购自中国医学科学院基础医学研究所细胞中心)分别接种到 RPMI-1640 培养基中,置于 5% CO₂ 环境(37 °C 恒温)培养细胞。按照 1:5 传代,培养 5~7 d 经显微镜观察显示生长汇合度达 80%左右,选取稳定生长对数期细胞进行转染。细胞采用含 10% FBS 的 RPMI-164 培养基,置于 5% CO₂、37 °C 恒温环境下培养。

消化后以 3×10^5 个/孔在 6 孔细胞板中种植,设计空白组、阴性转染组与转染组,分别加入无血清培养基、50 nmol/L Si-NC、50 nmol/L si-TUG1,按照 Lipo-

fectamine 2000(美国 Invitrogen 公司)说明书进行转染。温育 24 h 后,提取 PTEN 总 RNA 进行 RT-PCR 法检测,操作同 1.2.2。

表 1 引物序列设计

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
TUG1	TAG CAG TTC CCC AAT CCT TG	CAC AAA TTC CCA TCA TTC CC
GAPDH	GGG AGC CAA AAG GGT CAT	GAG TCC TTC CAC GAT ACC AA
PTEN	GAG GGA ATA AAC ACC ATG	AGG GGT AGT GAG TGA CAC AGT A
β -actin	CAG AGC CTC GCC TTT GCC	GTC GCC CAC ATA GGA ATC

1.2.4 治疗与随访

所有患者均根据《前列腺癌诊断治疗指南》(2014 年)^[7]推荐的前列腺癌治疗方案进行术后对症治疗,包括化疗、放疗及不良反应防控等。随访统计术后 3 年复发/转移率及癌因性病死亡率,随访截止日期为 2020 年 4 月 1 日或死亡。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐性检验,组间比较经方差检验或独立样本 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 相关性分析;预后影响因素采用 Cox 比例风险模型分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织及癌旁正常组织中 LncRNA TUG1 和 PTEN mRNA 的相对表达水平比较

前列腺组织中 LncRNA TUG1 相对表达水平明显高于癌旁正常组织,约为正常组织的 3.54 倍;而 PTEN mRNA 相对表达水平明显低于癌旁正常组织 ($P < 0.001$),见表 2。相关性分析显示,癌灶组织中 LncRNA TUG1 与 PTEN mRNA 表达水平呈明显负相关性($r = -0.689, P < 0.001$)。

2.2 3 组 PC-3 细胞 LncRNA TUG1 和 PTEN mRNA 的相对表达水平比较

转染组 PC-3 细胞中的 LncRNA TUG1 的相对

表达水平明显低于空白组和阴性转染组 ($P < 0.05$); PTEN mRNA 相对表达水平明显高于空白组和阴性转染组 ($P < 0.05$),约为转染前的 1.29 倍;空白组和阴性转染组两指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 3。

表 2 两组标本组织中 LncRNA TUG1 和 PTEN mRNA 的相对表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 126$)

项目	癌灶组织	正常组织	t	P
LncRNA TUG1	3.61 ± 0.74	1.02 ± 0.24	37.371	<0.001
PTEN mRNA	0.39 ± 0.11	1.56 ± 0.41	30.938	<0.001

表 3 3 组 PC-3 细胞 LncRNA TUG1 和 PTEN mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 3$)

项目	空白组	阴性转染组	转染组
LncRNA TUG1	3.81 ± 0.78 ^a	3.76 ± 0.77 ^a	1.06 ± 0.33
PTEN mRNA	0.38 ± 0.15 ^a	0.39 ± 0.18 ^a	0.49 ± 0.21

^a: $P < 0.05$,与转染组比较。

2.3 LncRNA TUG1、PTEN mRNA 相对表达水平与前列腺癌患者临床病理特征的关系

不同年龄、肿瘤大小患者的癌组织中 LncRNA TUG1、PTEN mRNA 相对表达水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),但不同 T 分期、AJCC 分期、分化程度及是否淋巴结转移患者比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 LncRNA TUG1、PTEN mRNA 相对表达水平与临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	LncRNA TUG1			PTEN mRNA		
		表达水平	t	P	表达水平	t	P
年龄(<60/≥60 岁)	53/73	3.59 ± 0.74/3.63 ± 0.79	0.288	0.774	0.40 ± 0.12/0.37 ± 0.10	1.527	0.129
肿瘤大小(<3/≥3 cm)	71/55	3.57 ± 0.61/3.66 ± 0.79	0.241	0.810	0.40 ± 0.12/0.38 ± 0.11	0.962	0.338
T 分期(T ₁₋₂ /T ₃₋₄)	47/79	3.31 ± 0.54/3.95 ± 0.82	4.767	<0.001	0.45 ± 0.14/0.35 ± 0.09	4.881	<0.001
AJCC 分期(I~II/III~IV)	51/75	3.22 ± 0.53/4.01 ± 1.01	5.122	<0.001	0.46 ± 0.15/0.34 ± 0.09	5.607	<0.001
分化程度(未、低/中、高)	64/62	3.88 ± 0.82/3.23 ± 0.51	5.323	<0.001	0.31 ± 0.08/0.42 ± 0.14	5.436	<0.001
淋巴结转移(是/否)	31/95	3.97 ± 0.95/3.48 ± 0.56	3.508	0.001	0.30 ± 0.07/0.42 ± 0.14	4.580	<0.001

2.4 不同临床转归患者癌组织中 LncRNA TUG1、PTEN mRNA 相对表达水平比较

126 例患者术后随访 1~60 个月,中位随访时间为 36.5 个月。1、3 年存活率分别为 80.95%(102/

126)、69.05%(87/126),复发/转移率为 40.48%(51/126)。复发/转移患者的癌组织中 LncRNA TUG1 相对表达水平明显高于无复发/转移患者,且在死亡患者中 LncRNA TUG1 相对表达水平明显高于生存患者($P < 0.001$);复发/转移患者的癌组织中 PTEN mRNA 相对表达水平明显低于无复发/转移患者,且在死亡患者中 PTEN mRNA 相对表达水平明显低于

生存患者($P < 0.001$),见表 5。

2.5 前列腺癌患者生存影响因素的 Cox 回归分析

Cox 回归分析显示,AJCC 分期、T 分期、分化程度、淋巴结转移、LncRNA TUG1 表达水平均是影响前列腺癌患者生存状况的独立危险因素($P < 0.05$),PTEN mRNA 表达水平是其保护性因素($P < 0.05$),见表 6。

表 5 不同临床转归患者癌组织中 LncRNA TUG1、PTEN mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	复发/转移				3 年生存情况			
	是($n=51$)	否($n=75$)	t	P	死亡($n=39$)	生存($n=87$)	t	P
LncRNA TUG1	4.03±0.97	3.21±0.49	6.249	<0.001	4.19±1.13	3.35±0.44	5.829	<0.001
PTEN mRNA	0.31±0.07	0.44±0.13	6.522	<0.001	0.30±0.06	0.43±0.15	5.872	<0.001

表 6 前列腺癌患者生存影响因素的 Cox 回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
AJCC 分期(Ⅲ~Ⅳ vs. Ⅰ~Ⅱ)	0.505	0.247	7.213	0.008	1.659	1.031~2.694
T 分期(T_{3-4} vs. T_{1-2})	1.021	0.289	19.043	<0.001	1.952	1.134~3.306
分化程度(低、未 vs. 中、高)	1.095	0.302	17.446	<0.001	1.967	1.155~3.314
淋巴结转移(是 vs. 否)	1.132	0.355	20.871	<0.001	3.211	1.382~3.894
LncRNA TUG	1.018	0.291	20.144	<0.001	2.645	1.153~4.899
PTEN mRNA	-0.682	0.373	4.901	0.006	0.792	0.663~0.971

3 讨 论

LncRNA 是非编码 RNA 的重要构成,广泛分布于人体各个脏器及细胞中,参与多种复杂基因表达的调控。目前,已有诸多研究证实,LncRNA 参与多种恶性肿瘤的发生及发展过程,可能作为肿瘤进展过程中的抑癌或致癌基因而存在^[8]。有研究显示,LncRNA 能够内源性竞争 miRNA 而参与上皮间质转化(EMT)相关转录因子表达的调控,从而影响 EMT 进程,进而影响肿瘤细胞的侵袭、转移过程^[9]。LncRNA 中 TUG1 是广泛表达于多种组织细胞中的基因,最早发现于发育中视网膜及神经组织中,近年有不少研究发现 LncRNA TUG1 参与了膀胱癌、肾癌等泌尿系统恶性肿瘤的发生及发展^[10-11]。然而,有关 LncRNA TUG1 表达在前列腺癌中的作用、可能机制及与临床预后的关系方面尚缺乏充分研究报道。

本研究结果显示,前列腺癌组织中 LncRNA TUG1 相对表达水平相较于癌旁正常组织明显升高,约为正常组织的 3.54 倍,提示 LncRNA TUG1 过表达可能参与前列腺癌的发生、发展。进一步检测抑癌基因 PTEN 的表达显示,前列腺癌组织中 PTEN mRNA 相对表达水平明显低于正常组织($P < 0.05$),与陆巍等^[12]报道相符,提示 PTEN 功能缺失可能参与前列腺癌的发病过程。鉴于 LncRNA TUG1 与 PTEN 在前列腺癌中分别发挥促癌与抑癌作用,推测 LncRNA TUG1 过表达可能通过调节抑癌基因 PTEN 表达而参与前列腺癌的发生及发展。为此,本

研究通过在 PC-3 细胞中转染 si-TUG1 抑制 LncRNA TUG1 表达后显示,转染组的 PTEN mRNA 相对表达水平明显升高,表达水平约为转染前的 1.29 倍,提示在前列腺癌中 LncRNA TUG1 可能抑制 PTEN 的表达,从而影响其抑癌作用,而 PTEN 的丢失进一步诱发前列腺癌或引起癌症进展。DU 等^[13]研究亦发现,LncRNA TUG1 可调节前列腺癌中 PTEN 表达而参与肿瘤的发生及发展,这与本研究结论相符。进一步 Pearson 相关性分析显示,本组前列腺癌组织中 LncRNA TUG1 与 PTEN mRNA 相对表达水平呈明显负相关($r = -0.689, P < 0.001$),表明前列腺癌组织中 LncRNA TUG1 过表达增强了对 PTEN 表达的抑制作用,导致 PTEN 功能丢失而引起前列腺癌的发生及发展。但前列腺癌组中 LncRNA TUG1 过表达是否与 PTEN 丢失直接相关或存在浓度依赖关系还有待进一步深入研究。

本研究进一步验证 LncRNA TUG1 表达水平与前列腺癌患者临床病理特征之间的关系显示, T_{3-4} 分期、Ⅲ~Ⅳ期患者具有更高的 LncRNA TUG1 表达,且在未、低分化患者中其相对表达水平高于中、高分化患者, T_{3-4} 期者的 LncRNA TUG1 相对表达水平明显高于 T_{1-2} 期患者,在伴发淋巴结转移患者中具有更高的 LncRNA TUG1 表达。提示 LncRNA TUG1 表达可能与前列腺癌患者的肿瘤侵袭性、恶性程度有关,LncRNA TUG1 过表达可能增强其迁移、侵袭行为,而肿瘤迁移、侵袭能力的增强可能增加远

期复发、转移风险,导致远期预后不良,文献[14-15]报道也验证了本研究结论。同时,PTEN 表达显示出了与 LncRNA TUG1 相反的变化特征,PTEN 低表达或缺失与肿瘤侵袭性、恶性程度有关。推测 LncRNA TUG1 高表达及 PTEN 丢失可能与前列腺癌患者的不良生物学行为密切相关,二者相互影响均可能增加远期不良预后风险。随访结果显示,前列腺癌患者术后复发/转移率为 40.48%,3 年生存率为 69.05%,高于杨勇等^[16]报道的 3 年生存率 29.8%,可能与样本差异及病情程度不一等有关。比较存活与死亡患者的 LncRNA TUG1、PTEN mRNA 表达水平显示,死亡患者的 LncRNA TUG1 相对表达水平明显高于存活者,PTEN mRNA 明显低于存活者($P < 0.001$),提示 LncRNA TUG1 高表达及 PTEN 丢失与前列腺癌患者的远期预后存在一定的关系,这与董云益等^[17]研究结论相符。进一步 Cox 分析显示,AJCC 分期(Ⅲ~Ⅳ期)、 T_{3-4} 期、分化程度(未、低分化)、淋巴结转移、LncRNA TUG1、PTEN mRNA 相对表达水平均是影响前列腺癌患者生存状况的独立危险因素($P < 0.05$)。考虑为 LncRNA TUG1 过表达可能影响抑癌基因的表达,进而影响癌细胞的增殖迁移,加速癌细胞生长,增加其浸润、转移风险,故可能增加不良预后发生风险。

综上所述,本研究通过检测前列腺癌癌灶组织中 LncRNA TUG1 及抑癌基因 PTEN 表达并分析其与前列腺癌临床病理特征、预后间的关系发现,TUG1 过表达参与了前列腺癌的发生、发展,且可能通过抑制 PTEN 表达而诱导癌细胞增殖、分化、侵袭、转移等恶性生物学行为,且过表达 TUG1 可能促进前列腺癌的复发转移,进而影响临床预后。因此,TUG1 有望作为前列腺癌的潜在分子标志物,对前列腺癌的诊治及预后预测均具有参考意义。但本研究样本较小,且缺乏对其可能机制的研究,还需进一步深入研究加以完善。

参考文献

- [1] 齐金蕾,王黎君,周脉耕,等. 1990—2013 年中国男性前列腺癌疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志,2016,37(6):778-782.
- [2] 叶定伟,朱耀. 中国前列腺癌的流行病学概述和启示[J]. 中华外科杂志,2015,53(4):249-252.
- [3] 程帆. 长链非编码 RNA TUG1 在膀胱尿路上皮癌中的表达以及预测患者临床预后的价值[J]. 临床泌尿外科杂志,2019,34(12):949-952,956.
- [4] 周勇,崔荣,石兴耀. 长链非编码 RNA TUG1 在结肠直肠癌组织中的表达与分析[J]. 外科理论与实践,2018,23(4):374-378.
- [5] 朱玉翠,张晓彤,周亚男,等. 长链非编码 RNA TUG1 在肝细胞癌中的生物信息学分析[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(10):1153-1162.
- [6] 孙健玮,王剑松,刘子超,等. 前列腺癌 PTEN 蛋白与雄激素受体的表达[J]. 中国医科大学学报,2015,43(4):316-319.
- [7] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 2014 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:61-81.
- [8] 杨飞龙,洪锴,赵国江,等. 基于长链非编码 RNA 的生物信息学分析构建膀胱癌预后模型并确定预后生物标志物[J]. 北京大学学报(医学版),2019,51(4):615-622.
- [9] LI S P, XU H X, YU Y, et al. LncRNA HULC enhances epithelial-mesenchymal transition to promote tumorigenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma via the miR-200a-3p/ZEB1 signaling pathway[J]. Oncotarget,2016,7(27):42431-42446.
- [10] 程帆. 长链非编码 RNA TUG1 在膀胱尿路上皮癌中的表达以及预测患者临床预后的价值[J]. 临床泌尿外科杂志,2019,34(12):949-956.
- [11] ZHANG M, LU W, HUANG Y, et al. Down-regulation of the long noncoding RNA TUG1 inhibits the proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis of renal cell carcinoma [J]. J Mol Histol,2016,47(4):421-428.
- [12] 陆巍,王家强,张玉洪,等. 前列腺癌中 p53 和 PTEN 的表达对于临床分级及预后判断的作用分析[J]. 国际泌尿系统杂志,2017,37(3):332-334.
- [13] DU Z, SUN T, HACISULEYMAN E, et al. Integrative analyses reveal a long noncoding RNA-mediated sponge regulatory network in prostate cancer [J]. Nat Commun,2016,7(3):10982-10991.
- [14] 陈小增,孟庆泽,李鹏,等. 长链非编码 RNATUG1 在前列腺癌组织中的表达及与预后的关系[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(10):1685-1689.
- [15] 申彤,司君利,崔京远,等. 长链非编码 RNA TUG1 在胃癌患者中的表达及其对预后的影响[J]. 胃肠病学,2017,22(10):588-591.
- [16] 杨勇,黄璐. CXXC 指蛋白 5 在前列腺癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的相关性分析[J]. 医学分子生物学杂志,2019,16(1):41-45.
- [17] 董云益,黄健,吕根生. 前列腺癌组织中 LncRNA TUG1 和 HMGB1 表达水平及临床意义[J]. 武警后勤学院学报(医学版),2019,28(1):19-23.