

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.06.025

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221114.1435.004.html\(2022-11-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221114.1435.004.html(2022-11-15))

## 染色体 8q24.21 区域 lncRNA 基因多态性和胃癌易感性的研究进展\*

梁昭君<sup>1,2</sup>, 张丽霞<sup>1,2</sup> 综述, 赵宝银<sup>1,3</sup>, 于晓辉<sup>1△</sup> 审校

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科, 兰州 730050; 2. 宁夏医科大学, 银川 750004; 3. 甘肃中医药大学, 兰州 730050)

**[摘要]** 胃癌是影响公共卫生健康的主要恶性肿瘤之一, 其高发病率、高病死率严重影响着公众的身心健康, 早发现、早预防、早治疗已成为全球胃癌防治的公共策略。胃癌的发生、发展是多种环境和遗传因素相互作用的结果, 其中, 长链非编码 RNA(lncRNA) 扮演着重要角色。研究发现, lncRNA 基因中存在大量与疾病相关的单核苷酸多态性, 可通过影响癌症的遗传易感性, 从而增加肿瘤发生的风险。染色体 8q24.21 区域不仅是众多 lncRNA 的位点, 也是近几年肿瘤基因多态性的研究热点。大量的研究表明, 8q24.21 lncRNA 在诸如胃癌、肝癌、结直肠癌等多种肿瘤中高表达, 并参与肿瘤的发生、发展。该文拟对 8q24.21 区域 lncRNA 基因多态性与胃癌遗传易感性做一综述, 为胃癌高危人群的筛查和预防提供一定的理论依据。

**[关键词]** 胃癌; 长链非编码 RNA; 单核苷酸多态性; 8q24.21 区域; 易感性; 综述

**[中图法分类号]** R735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)06-0929-06

## Advances in long non-coding RNA polymorphisms in chromosome 8q24.21 region and susceptibility to gastric cancer\*

LIANG Zhaojun<sup>1,2</sup>, ZHANG Lixia<sup>1,2</sup>, ZHAO Baoyin<sup>1,3</sup>, YU Xiaohui<sup>1△</sup>

(1. Department of Gastroenterology, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China; 2. Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 3. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China)

**[Abstract]** Gastric cancer is one of the major malignant tumors affecting public health. Its high morbidity and mortality seriously affect the physical and mental health of citizens. Early detection, early prevention, and early treatment have become public strategies for the prevention and treatment of gastric cancer worldwide. The occurrence and development of gastric cancer is the result of the interaction of various environmental and genetic factors, among which long non-coding RNA (lncRNA) play an important role. Studies have found that there are a large number of disease-related single nucleotide polymorphisms in lncRNA genes, which can increase the risk of tumorigenesis by affecting the genetic susceptibility of cancer. The chromosome 8q24.21 region is not only the locus of many lncRNA, but also a research hotspot of tumor gene polymorphisms in recent years. A large number of studies have shown that 8q24.21 lncRNA is highly expressed in various tumors such as gastric cancer, liver cancer, colorectal cancer and so on, and is involved in the occurrence and development of tumors. This article intends to combine relevant domestic and foreign studies to summarize the lncRNA gene polymorphism in the 8q24.21 region and the genetic susceptibility of gastric cancer,

\* 基金项目: 甘肃省重点研发计划项目(20YF8FA099); 甘肃省临床医学研究中心建设项目(21JR7RA017)。 作者简介: 梁昭君(1996-), 在读硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤研究。 △ 通信作者, E-mail: yuxiaohui528@126.com。

which will lay a certain theoretical basis for the screening and prevention of high-risk population of gastric cancer.

**[Key words]** gastric cancer; long non-coding RNA; single nucleotide polymorphisms; chromosome 8q24.21 region; susceptibility; review

胃癌是威胁人类健康的常见恶性肿瘤,其发病率居全球癌症第5位<sup>[1]</sup>。全球每年新确诊的胃癌患者约为120万,我国占据将近一半<sup>[2]</sup>。像所有实体肿瘤一样,胃癌的发生是环境和遗传因素相互作用的结果<sup>[3]</sup>。近年来,随着测序技术的快速发展,人类基因组的奥秘被逐步解开,占据基因组大部分的非蛋白质编码序列引起了各领域学者的重视。其中,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)中因存在许多与胃癌相关的遗传变异,成为近年来研究的热点。被称为“基因沙漠”的染色体8q24.21区域富含lncRNA,已引起国内外相关领域研究者的关注。本文通过阐述8q24.21区域lncRNA基因多态性与胃癌发病风险间的相关性,为建立新的癌症筛查和预防策略提供一定的理论基础。

## 1 lncRNA及其功能

人类基因组中5%~10%的RNA序列是持续转录的,其中超过90%由非编码RNA组成,只有极小部分是蛋白质编码序列。lncRNA是一类长度超过200个核苷酸的非编码RNA,由位于基因间或编码蛋白基因的内含子DNA序列转录而来,缺乏重要的开放阅读框架。已有研究表明,lncRNA在细胞核和细胞质中具有不同的功能。在细胞核中,lncRNA参与染色质重塑、转录和转录后调控<sup>[4]</sup>;在细胞质内,lncRNA主要调节翻译和转录后修饰过程<sup>[5]</sup>。lncRNA还可调控与肿瘤发生相关的关键细胞表型,如lncRNA DLGAP1-AS2可通过调控细胞周期蛋白D1的表达促进非小细胞肺癌的增殖<sup>[6]</sup>。lncRNA还在DNA甲基化、组蛋白修饰等表观遗传调控中发挥作用。全基因组关联研究发现大多数与癌症风险相关的遗传变异与lncRNA有关。研究与癌症发生相关的重要lncRNA遗传变异有助于改进癌症的预防措施。

## 2 8q24.21 lncRNA多态性与不同种族人群胃癌遗传易感性的关系

人类基因组8q24.21区域被称为“基因沙漠”,原癌基因Myc、OCT4假基因POU5F1B均位于该区域。Myc、POU5F1B周围非编码区域存在许多与肿

瘤发生相关的lncRNA基因变异,这些基因变异可通过调控Myc、POU5F1B的表达影响多种癌症的发生,故该区域基因变异成为与癌症风险增加相关的研究热点。

目前,该区域lncRNA基因多态性与胃癌遗传易感性的研究主要集中在亚洲和欧洲人群。在本综述收集的10项病例对照研究中,仅有2项在欧洲国家(2/10),亚洲占据绝大多数(8/10)。10项研究共分析了3020例胃癌患者和5063例对照组中8种不同的与胃癌易感性相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)。在这些SNP中,rs6983267位点的研究最多。rs6983267位于Myc上游约330 kb处,在Myc转录调控过程中起着功能性变异的作用。研究发现,位于癌症相关区域内的增强子元件可以调节Myc启动子的活动,rs6983267正好位于该增强子内,起到调控Myc的作用<sup>[7]</sup>。在上述10项病例对照研究中,有6项研究了rs6983267 SNP与胃癌易感性的关系<sup>[8-13]</sup>,仅有GUO等<sup>[8]</sup>和ZHOU等<sup>[9]</sup>的研究表明rs6983267 SNP明显增加亚洲人群胃癌的风险。GUO等<sup>[8]</sup>研究发现,rs6983267 GT、GT+TT基因型与GG基因型携带者相比,胃癌风险分别增加2.01和1.82倍。在进一步分层分析中显示,rs6983267 GT基因型携带者患非贲门型胃癌和肠型胃癌的危险性明显增加,同时该基因型携带者患胃癌风险与性别无关。然而,ZHOU等<sup>[9]</sup>研究表明,携带rs6983267 GT基因型增加胃癌危险性在女性亚组中更明显。上述两项基于性别分层研究结果的差异可能与样本量及研究人群分别位居上海和江西有关。而WOKOLORCZYK等<sup>[10]</sup>基于欧洲人群的研究结果表明,rs6983267等位基因G与胃癌无关。此外,另3项研究结果表明rs6983267 SNP与胃癌易感性并无关联<sup>[11-13]</sup>。基于研究结果的不一致性,ZHI等<sup>[14]</sup>纳入上述研究进行meta分析,结果显示,rs6983267 SNP与亚、欧人群胃癌易感性无关。以上结果存在差异的可能原因是研究人群地域不同及样本量较小。

除rs6983267外,rs16901946 SNP与胃癌易感性

的关系研究也较多<sup>[12,15-17]</sup>。rs16901946 位于前列腺癌非编码 RNA1(prostate cancer noncoding RNA 1, PRNCR1)中。lncRNA PRNCR1 在前列腺癌中表达上调,具有激活雄激素受体的功能<sup>[18]</sup>。雄激素受体是核受体家族中的一员,主要发挥转录因子的作用,其在胃癌的性别差异、细胞迁移和侵袭中起关键作用,故 lncRNA PRNCR1 SNP 可能通过此受体影响胃癌的易感性。在纳入本综述的 4 项研究中<sup>[12,15-17]</sup>,仅对亚洲人群行 rs16901946 SNP 与胃癌易感性的相关性研究。其中,两项对江苏人群的研究表明,rs16901946 G 等位基因携带者患胃癌风险增加。进一步分层分析显示,rs16901946 G 基因型与年轻人群、男性、幽门螺杆菌感染患者中患胃癌风险增加有关<sup>[12,15]</sup>。以上结果表明该基因多态性与年龄、性别、幽门螺杆菌感染之间的交互作用可能增加胃癌风险。另一项关于韩国人群的研究与上述研究结果稍有差异,该研究结果表明,与 rs16901946 AA/AG 基因型携带者相比,rs16901946 GG 基因型与年龄 $\geq 60$  岁男性患者胃癌风险降低相关<sup>[16]</sup>。此外,在一项 meta 分析中也发现 rs16901946 G 等位基因较 rs16901946 A 等位基因携带者患胃癌风险增加,rs16901946 GG+AG 基因型携带者与胃癌患病风险明显相关<sup>[19]</sup>,提示 rs16901946 对胃癌风险预测具有潜在的应用价值。

位于 lncRNA PRNCR1 的另一位点 rs13252298 SNP 也被发现与胃癌易感性有关。LI 等<sup>[17]</sup>对 219 例胃癌患者和 394 例对照人群开展研究,发现携带 rs13252298 AG 基因型者患胃癌风险增加 1.5 倍。与此研究结果不同的是,一项以韩国人群为研究对象共纳入 437 例胃癌患者和 357 例对照人群的研究显示,与携带 rs13252298 AA/AG 基因型者相比,rs13252298 GG 基因型携带者与患肠型胃癌风险增加明显相关<sup>[16]</sup>,提示与胃癌患病风险相关的基因型类别可能受地域差异影响。

除上述 3 种不同的 SNP 外,本综述还纳入了 5 个与胃癌易感性相关的 SNP(rs1447295、rs10505477、rs1456315、rs1016343、rs7007694),前 4 个位点的研究主要集中在中国、韩国、波兰,研究结果同样发现基因多态性与胃癌易感性的关系具有种族、地域差异。rs1447295、rs10505477 两个位点的研究主要在中国和波兰,且均位于癌症易感候选基因 8(cancer susceptibility candidate 8, CASC8)中。CASC8 是一种非编码 RNA,研究发现 CASC8 启动子与 Myc 增强子的

长程相互作用可调节其表达,从而影响癌症易感性<sup>[20]</sup>。目前,关于 rs1447295 SNP 的研究仅有两项,一项研究在波兰,与 rs1447295 C 等位基因携带者相比,rs1447295 A 等位基因携带者患胃癌的风险更低<sup>[21]</sup>。而在另一项针对亚洲人群的研究中并未发现 rs1447295 SNP 与胃癌易感性的关系<sup>[13]</sup>。与此相反,rs10505477 SNP 在欧洲人群中并未发现与胃癌易感性相关<sup>[21]</sup>,而在亚洲人群中则发现与胃癌风险增加有关,且 rs10505477 CT 基因型携带者患胃癌的风险是 TT 基因型携带者的 2.36 倍<sup>[9]</sup>。除此之外,关于 rs1456315、rs1016343 在中国和韩国人群中的研究结果与上述结果相似,两者均位于 lncRNA PRNCR1 中。rs1456315 GG 基因型携带者被证明与中国人群胃癌风险降低有关<sup>[17]</sup>,与韩国人群胃癌易感性无关<sup>[16]</sup>。而 rs1016343 TT 基因型携带者则被证明与韩国人群胃癌风险降低明显相关<sup>[16]</sup>,与中国人群胃癌易感性无关<sup>[17]</sup>。上述研究结果提示即使 SNP 位于同一 lncRNA 上,位点不同,那么对胃癌风险的影响也可能不同。除上述 4 种不同的 SNP 外,对 rs7007694 位点的研究也较多。目前,针对 rs7007694 SNP 的研究共有 3 项(1 项在四川、2 项在江苏)<sup>[12,15,17]</sup>,研究结果表明,四川汉族人群中,rs7007694 CT/CC 基因携带者与 TT 基因携带者相比,患胃癌风险明显降低<sup>[17]</sup>,而在江苏人群中则无关<sup>[12,15]</sup>。

### 3 8q24.21 lncRNA 多态性影响胃癌易感性的机制

#### 3.1 8q24.21 lncRNA 多态性与易感基因相互作用

8q24.21 区域的多个胃癌相关序列变异可以影响这些变异两侧某些基因的表达及基因组其他区域的基因表达,从而影响肿瘤的发生、发展。胃癌的发生风险与肿瘤相关的遗传变异影响候选癌症易感基因 c-Myc 和 POU5F1B 的表达和功能有关。

众所周知,致癌的经典遗传事件之一是 c-Myc 的扩增,Myc 是所有癌症类型中最常见的被扩增的癌基因,其作为一种致癌因子,已被证明在细胞增殖、凋亡、DNA 修复等过程中发挥重要作用<sup>[22-23]</sup>。rs6983267 位于 c-Myc 的 330 kb 之外,通过影响信号转导、转录和转录后调控机制等细胞功能发挥生物学效应。在人类胃肠癌中,Wnt/APC 途径缺陷会导致 T 细胞因子 4 对 c-Myc 的转录激活作用增强。在此过程中,T 细胞因子 4 与  $\beta$ -连环素形成复合体,该复合体在体内和体外优先与 rs6983267(G)等位基因结合,导致 c-Myc 表达成倍变化。此外,位于癌症相关



区域内的增强子元件可以调节 Myc 启动子活性, rs6983267 即位于该增强子内,在 Myc 转录调控中起着功能性变异的作用<sup>[24]</sup>。THEAN 等<sup>[7]</sup>发现与 rs6983267 SNP 的 GT/TT 基因型相比,具有 GG 风险基因型患者的 c-Myc 表达明显上调,证实了 rs6983267 可调节 Myc 启动子活性的观点。与此类似,rs183373024 上的 G 等位基因也可导致 FoxA1 增强子的肿瘤抑制基因靶标下调<sup>[25]</sup>。因此,8q24.21 区域可以被视为通过调节远距离基因表达而影响癌症风险的增强子区域。有研究表明,8q24.21 风险区域还可与 Myc 增强子区发生物理相互作用。KIM 等<sup>[26]</sup>发现 Myc 增强子区域与 lncRNA Carlo-5 启动子的活性调节区域相互作用,从而调节 Carlo-5 的表达,进而影响肿瘤的进展。上述研究结果表明 8q24.21 区域 lncRNA 可通过与 Myc 相互作用,进而影响胃癌的易感性。

除了 Myc 外,8q24.21 风险区域还可通过与 POU5F1B 相互作用影响胃癌易感性。POU5F1B 基因被归类为 OCT4 的高度同源假基因,OCT4 被认为是多能性的关键调节因子<sup>[27-28]</sup>。据报道,POU5F1B 在胃癌细胞系和胃癌组织中扩增且呈高水平表达,并赋予胃癌侵袭性表型,导致胃癌患者预后不良<sup>[29]</sup>。rs10505477 位于 lncRNA CASC8 基因的内含子中,与 POU5F1B 基因重叠,其等位基因可能通过与 POU5F1B 基因的某些转录因子或启动子结合影响癌症易感性<sup>[30]</sup>。此外,POU5F1B 可产生一种与 OCT4 功能相似的蛋白质,其可能通过与等位基因相互作用影响 OCT4 的功能,从而参与胃癌的发生、发展。

### 3.2 8q24.21 lncRNA 多态性影响 RNA 二级结构

近年来大量研究表明,除转录调节蛋白外,RNA 二级结构对基因表达的调控也具有重要作用。mRNA 二级结构改变可影响其自身的稳定性,还可对其基因转录、翻译过程有作用。研究发现,rs16901946 与胃癌风险增加有关,其可能通过影响 PRNCR1 mRNA 的预测二级结构,改变 lncRNA PRNCR1 的稳定性或导致其相互作用基因的 mRNA 构象改变<sup>[31]</sup>。除此之外,lncRNA SNP 还可通过直接影响 lncRNA 的二级结构,从而影响癌症易感性。研究发现,rs6983267 SNP 的等位基因变体可对 CCAT2 的二级结构和富集水平产生明显影响。rs6983267 基因型变异的细胞系中 GG 变体的表达水平较高,且 G 和 T 等位基因的变异可影响 lncRNA CCAT2 的二级结

构,从而导致癌症风险增加<sup>[7]</sup>。上述研究结果提示 lncRNA SNP 可能通过影响 mRNA 或 lncRNA 的二级结构,进而导致癌症风险增加。

### 3.3 8q24.21 lncRNA 多态性间的基因连锁

基因连锁是一种特定的遗传规律,是指 2 对及以上的等位基因位于同一对同源染色体上,在遗传时位于同一个染色体上的非等位基因常常连在一起不分离,进入同一配子中。这些不同基因组中的等位基因间存在着非随机组合,导致基因连锁不平衡的发生<sup>[32]</sup>。已有研究表明,连锁不平衡与癌症风险增加有关<sup>[33-34]</sup>。MA 等<sup>[35]</sup>利用单倍视图分析发现,位于 8q24.21 区域的 2 个 SNP(rs6983267 和 rs10505477)处于强连锁不平衡状态( $R^2=0.94$ ),导致人群中患胃癌风险增加。与此类似,一项关于 PRNCR1 基因多态性对胃癌易感性的研究发现,rs16901946 G 等位基因与 rs12682421 G 等位基因连锁,人群患胃癌的风险增加。综合上述研究结果表明,lncRNA 间的基因连锁不平衡可能影响胃癌易感性。

### 4 8q24.21 lncRNA 多态性与胃癌预后

胃癌的预后与肿瘤病理类型、直径、分期及是否远处转移等因素有关。此外,大量研究显示遗传因素在肿瘤的预后中也具有重要作用。ZHANG 等<sup>[36]</sup>研究发现,与携带 rs12682421 GA/GG 基因型的胃癌患者相比,在肿瘤直径 $<5$  cm 和 TNM 分期晚期的患者中,携带 AA 变异基因型患者的死亡风险更高,是胃癌预后较差的原因之一。而在携带 rs1562430 TT 基因型和 rs1026411 AA/AG 变异基因型的胃癌患者中,肿瘤直径 $\geq 5$  cm 的患者死亡风险更高。MA 等<sup>[35]</sup>研究发现,携带 rs10505477 GG 基因型比携带 GA 和 AA 基因型的患者存活时间更长,这种风险效应在肿瘤直径为 5 cm、有淋巴结转移、TNM 分期早期的患者中更为明显。此外,在传统的临床风险评分中加入 rs10505477 风险评分后,5 年生存的曲线面积从 0.619 增加到 0.624<sup>[35]</sup>。OLESINSKI 等<sup>[37]</sup>研究发现,携带 rs67085638 T 等位基因的胃癌患者肿瘤组织中 B 淋巴瘤 Mo-MLV 插入蛋白 1(B cell-specific MLV integration site-1, BMI1)转录水平高于 C 等位基因携带者。BMI1 是一种癌基因,已被发现是多种癌症预后不良的特征性标志物。OLESINSKI 等<sup>[37]</sup>研究结果提示,rs67085638 T 等位基因与 BMI1 转录水平升高、癌细胞向邻近组织扩散和淋巴结转移相关。rs67085638 T 等位基因上调 BMI1 的表达可能

促进较低级别胃癌细胞的快速生长和癌细胞向胃或其他器官的外层扩散和淋巴结转移。由此可见, lncRNA 多态性与胃癌患者的预后息息相关, 可作为胃癌患者预后的标志物。

## 5 总结与展望

8q24.21 区域 lncRNA 多态性和胃癌患病风险密切相关, 其可通过影响该区域内癌基因的表达、RNA 结构改变等, 从而介导胃癌的发生、发展。此外, lncRNA 多态性与胃癌患者的预后也密不可分, lncRNA 基因多态性在胃癌发病过程中具有潜在重要性。8q24.21 区域富含多种与肿瘤相关的 lncRNA, 成为探索遗传变异、lncRNA 和癌症进展间联系的重要区域。通过对此区域内 lncRNA 多态性的进一步探究, 筛选和鉴定 SNP 作为人类遗传变异的预测生物标志物, 明确机体对患癌风险的敏感性, 以便为胃癌基因诊断和靶向治疗提供良好的应用前景。

## 参考文献

- [1] TAKEDA K, SAKAYAUCHI T, KUBOZONO M, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer bleeding: a multi-institutional retrospective study[J]. BMC Palliat Care, 2022, 21(1): 52.
- [2] CHEN C Z, BAO H L, LIN W, et al. ASF1b is a novel prognostic predictor associated with cell cycle signaling pathway in gastric cancer[J]. J Cancer, 2022, 13(6): 1985-2000.
- [3] XIN Y J, YANG L, SU M Q, et al. PARP1 rs1136410 Val762Ala contributes to an increased risk of overall cancer in the East Asian population: a meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2021, 49(3): 300060521992956.
- [4] WU H, WEI H Y, CHEN Q Q. Long noncoding RNA HOTTIP promotes the metastatic potential of ovarian cancer through the regulation of the miR-615-3p/SMARCE1 pathway[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(12): 973-982.
- [5] ZHANG H, FANG Z H, GUO Y S, et al. Long noncoding RNA SNHG10 promotes colorectal cancer cells malignant progression by targeting miR-3690[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 6010-6020.
- [6] WANG L, TANG L, GE T F, et al. LncRNA DLGAP1-AS2 regulates miR-503/cyclin D1 to promote cell proliferation in non-small cell lung cancer[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 277.
- [7] THEAN L F, BLOCKER C, LI H H, et al. Enhancer-derived long non-coding RNAs CCAT1 and CCAT2 at rs6983267 has limited predictability for early stage colorectal carcinoma metastasis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 404.
- [8] GUO Y, FANG J, LIU Y, et al. Association between polymorphism rs6983267 and gastric cancer risk in Chinese population[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(13): 1759-1765.
- [9] ZHOU C P, PAN H Z, LI F X, et al. Association analysis of colorectal cancer susceptibility variants with gastric cancer in a Chinese Han population[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(2): 3673-3680.
- [10] WOKOLORCZYK D, GLINIEWICZ B, SIKORSKI A, et al. A range of cancers is associated with the rs6983267 marker on chromosome 8[J]. Cancer Res, 2008, 68(23): 9982-9986.
- [11] 郑博文, 卢创新, 胡金龙, 等. 染色体 1q22 10q23 20p13 8q24 区域遗传变异与胃癌易感性的关系研究[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(S2): 54-57.
- [12] HE B S, SUN H L, XU T, et al. Association of genetic polymorphisms in the LncRNAs with gastric cancer risk in a Chinese population[J]. J Cancer, 2017, 8(4): 531-536.
- [13] TARLETON H P, CHANG S C, PARK S L, et al. Genetic variation at 8q24, family history of cancer, and upper gastrointestinal cancers in a Chinese population[J]. Fam Cancer, 2014, 13(1): 45-56.
- [14] ZHI P K, SHI J, LIU F. Genetic variations at 8q24 and gastric cancer susceptibility: a meta-analysis study[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0188774.
- [15] 杨小兵, 王劲松, 周璘, 等. 长链非编码基因 PRNCR1 遗传多态性与胃癌的易感性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(11):

- 1520-1524.
- [16] HONG J H, JIN E H, KANG H, et al. Correlations between genetic polymorphisms in long non-coding RNA PRNCR1 and gastric cancer risk in a Korean population[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13):3355.
- [17] LI L J, JIA F, BAI P, et al. Association between polymorphisms in long non-coding RNA PRNCR1 in 8q24 and risk of gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1):299-303.
- [18] WALAVALKAR K, SARAVANAN B, SINGH A K, et al. A rare variant of African ancestry activates 8q24 lncRNA hub by modulating cancer associated enhancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3598.
- [19] DU P, LI G Y, ZHU J S, et al. Association of lncRNA PRNCR1 polymorphisms with cancer susceptibility: a meta-analysis of the current literature[J]. *J Genet*, 2021, 100:19.
- [20] SANG Y H, GU H Y, CHEN Y B, et al. Long non-coding RNA CASC8 polymorphisms are associated with the risk of esophageal cancer in a Chinese population[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(10):2852-2857.
- [21] LOCHHEAD P, NG M T, HOLD G L, et al. Possible association between a genetic polymorphism at 8q24 and risk of upper gastrointestinal cancer[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2011, 20(1):54-57.
- [22] XIAO Y, LIU G D, OUYANG X W, et al. Loss of ARID1A promotes hepatocellular carcinoma progression via up-regulation of MYC transcription[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(4):528-536.
- [23] GONG C, KRUPKA J A, GAO J, et al. Sequential inverse dysregulation of the RNA helicases DDX3X and DDX3Y facilitates MYC-driven lymphomagenesis[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(19):4059-4075.
- [24] PIRLONG R, DRULA R, NUTU A, et al. The roles of the colon cancer associated transcript 2 (CCAT2) long non-coding RNA in cancer: a comprehensive characterization of the tumorigenic and molecular functions [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):12491.
- [25] HAZELETT D J, COETZEE S G, COETZEE G A. A rare variant, which destroys a FoxA1 site at 8q24, is associated with prostate cancer risk[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12:379-380.
- [26] KIM T, CUI R, JEON Y J, et al. Long-range interaction and correlation between MYC enhancer and oncogenic long noncoding RNA CARLo-5[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(11):4173-4178.
- [27] LIU Y, YANG Y, SUO Y Y, et al. Inducible caspase-9 suicide gene under control of endogenous oct4 to safeguard mouse and human pluripotent stem cell therapy[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2022, 24:332-341.
- [28] FU Y, CI H F, DU W, et al. CHRNA5 contributes to hepatocellular carcinoma progression by regulating YAP activity [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2):275.
- [29] HAYASHI H, ARAO T, TOGASHI Y, et al. The OCT4 pseudogene POU5F1B is amplified and promotes an aggressive phenotype in gastric cancer [J]. *Oncogene*, 2015, 34(2):199-208.
- [30] SAHA S K, JEONG Y, CHO S, et al. Systematic expression alteration analysis of master reprogramming factor OCT4 and its three pseudogenes in human cancer and their prognostic outcomes[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):14806.
- [31] BARDHAN A, BANERJEE A, BASU K, et al. PRNCR1: a long non-coding RNA with a pivotal oncogenic role in cancer [J]. *Hum Genet*, 2022, 141(1):15-29.
- [32] BIDDANDA A, STEINRUCKEN M, NOVEMBRE J. Properties of two-locus genealogies and linkage disequilibrium in temporally structured samples[J]. *Genetics*, 2022, 221(1):iyac038.
- [33] FAN J Z, ZHOU Z J, CHEN G Q, et al. FTO gene polymorphisms and hepatoblastoma susceptibility among Chinese children[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(14):1512-1518. (下转第 940 页)

- damage in cisplatin-induced neuropathy [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2):1227-1235.
- [32] WEI H, QU L, DAI S, et al. Structural insight into the molecular mechanism of p53-mediated mitochondrial apoptosis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2280.
- [33] STAGE T B, HU S, SPARREBOOM A, et al. Role for drug transporters in chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(2):460-467.
- [34] TSCHIRKA J, KREISOR M, BETZ J, et al. Substrate selectivity check of the ergothioneine transporter [J]. *Drug Metab Dispos*, 2018, 46(6):779-785.
- [35] FUJITA S, HIROTA T, SAKIYAMA R, et al. Identification of drug transporters contributing to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy [J]. *J Neurochem*, 2019, 148(3):373-385.
- [36] KANAT O, ERTAS H, CANER B. Platinum-induced neurotoxicity: a review of possible mechanisms [J]. *World J Clin Oncol*, 2017, 8(4):329-335.
- [37] BAE E H, GREENWALD M K, SCHWARTZ A G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: mechanisms and therapeutic avenues [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(4):2384-2396.
- [38] YANG Y, LUO L, CAI X, et al. Nrf2 inhibits oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via protection of mitochondrial function [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 120:13-24.
- [39] GOEL Y, FOU DA R, GUPTA K. Endoplasmic reticulum stress in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: emerging role of phytochemicals [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2):265.
- [40] KACHRANI R, SANTANA A, ROGALA B, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: causative agents, preventative strategies, and treatment approaches [J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2020, 34(3):141-152.
- [41] DESFORGES A D, HEBERT C M, SPENCE A L, et al. Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 147:112671.
- [42] GU J, HU M, GU Z, et al. Bibliometric analysis reveals a 20-year research trend for chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Front Neurol*, 2022, 12:793663.
- [43] WANG M, YIN Y, YANG H, et al. Evaluating the safety, feasibility, and efficacy of non-invasive neuromodulation techniques in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2022, 58:102124.

(收稿日期:2022-08-08 修回日期:2022-11-08)

(上接第 934 页)

- [34] WANG X L, KAPOOR P M, AUER P L, et al. Genome-wide interaction analysis of menopausal hormone therapy use and breast cancer risk among 62,370 women [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):6199.
- [35] MA G X, GU D Y, LV C Y, et al. Genetic variant in 8q24 is associated with prognosis for gastric cancer in a Chinese population [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(4):689-695.
- [36] ZHANG Y Y, WU Y H, JIA Z F, et al. Long non-coding RNA polymorphisms on 8q24 are associated with the prognosis of gastric cancer in a Chinese population [J]. *PeerJ*, 2020, 8:e8600.
- [37] OLESINSKI T, LUTKOWSKA A, BALCER-EK A, et al. Long noncoding RNA CCAT1 rs67085638 SNP contribution to the progression of gastric cancer in a Polish population [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):15369.

(收稿日期:2022-04-10 修回日期:2022-09-22)