

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.03.014

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231026.1057.003\(2023-10-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231026.1057.003(2023-10-26))

# lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 在 NSCLC 组织中的表达及临床意义\*

秦少文<sup>1</sup>, 张方琪<sup>2△</sup>

(1. 中部战区总医院呼吸与危重症医学科, 武汉 430070; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院呼吸与危重症医学科, 陕西宝鸡 721000)

**[摘要]** **目的** 探讨长链非编码 RNA(lncRNA)RUNX1-IT1 和 miR-195 在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的表达及其意义。**方法** 收集 2017 年 5 月至 2019 年 5 月于武汉某三级甲等医院接受手术治疗的 106 例 NSCLC 患者的 NSCLC 组织及癌旁组织, 经实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 表达水平, 分析其与临床病理特征及预后的关系。**结果** 与癌旁组织比较, NSCLC 组织 lncRNA RUNX1-IT1 表达水平明显升高( $3.65 \pm 0.33$  vs.  $1.04 \pm 0.09$ ), miR-195 表达水平明显降低( $0.46 \pm 0.05$  vs.  $1.06 \pm 0.11$ ), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。lncRNA RUNX1-IT1 高表达患者中有淋巴结转移(69.49% vs. 29.79%)、TNM 分期为 III~IV 期(72.88% vs. 51.06%)、低-中分化(50.85% vs. 27.66%)的比例明显高于低表达患者( $P < 0.05$ ); miR-195 低表达患者中有淋巴结转移(74.14% vs. 25.00%)、TNM 分期为 III~IV 期(86.21% vs. 35.42%)、低-中分化(56.90% vs. 20.83%)的比例明显高于高表达患者( $P < 0.05$ )。lncRNA RUNX1-IT1 高表达患者 2 年总生存率为 35.60%(21/59), 低表达患者 3 年总生存率为 64.40%(38/47); miR-195 高表达患者 3 年总生存率为 68.75%(33/48), 低表达患者 3 年总生存率为 31.25%(15/58)。多因素 Cox 回归分析结果显示, 有淋巴结转移( $HR = 2.216, 95\%CI: 1.614 \sim 4.037$ )、TNM 分期为 III~IV 期( $HR = 1.627, 95\%CI: 1.369 \sim 3.162$ )、低-中分化( $HR = 1.948, 95\%CI: 1.572 \sim 4.712$ )、lncRNA RUNX1-IT1 高表达( $HR = 3.087, 95\%CI: 1.228 \sim 4.086$ )、miR-195 低表达( $HR = 3.227, 95\%CI: 1.936 \sim 6.641$ )是 NSCLC 患者预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** lncRNA RUNX1-IT1 高表达、miR-195 低表达预示 NSCLC 患者预后较差。

**[关键词]** lncRNA RUNX1-IT1; miR-195; 非小细胞肺癌; 预后; 临床意义

**[中图分类号]** R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)03-0394-05

## Expression and clinical significance of lncRNA RUNX1-IT1 and miR-195 in NSCLC tissues\*

QIN Shaowen<sup>1</sup>, ZHANG Fangqi<sup>2△</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan, Hubei 430070, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the 987th Hospital of the PLA Joint Service Support Force, Baoji, Shaanxi 721000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression and significance of long noncoding RNA (lncRNA) RUNX1-IT1 and miR-195 in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** NSCLC tissues and adjacent tissues of 106 NSCLC patients who received surgical treatment in one of class A tertiary hospital from May 2017 to May 2019 were collected, and the expression levels of lncRNA RUNX1-IT1 and miR-195 were detected by real-time quantitative fluorescent PCR (qPCR), and its relationship with clinicopathological features and prognosis was analyzed. **Results** Compared with paracancerous tissue, the expression level of lncRNA RUNX1-IT1 in NSCLC tissues was significantly increased ( $3.65 \pm 0.33$  vs.  $1.04 \pm 0.09$ ), while the expression level of miR-195 was significantly decreased ( $0.46 \pm 0.05$  vs.  $1.06 \pm 0.11$ ). The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The proportion of patients with high expression of lncRNA RUNX1-IT1 had lymph node metastasis (69.49% vs. 29.79%), TNM stage III-IV (72.88% vs. 51.06%), and low-moderate differentiation

(50.85% vs. 27.66%) were significantly higher than those with low expression ( $P < 0.05$ ); The proportion of patients with low expression of miR-195 with lymph node metastasis (74.14% vs. 25.00%), TNM stage III-IV (86.21% vs. 35.42%), and low-moderate differentiation (56.90% vs. 20.83%) was significantly higher than those with high expression of miR-195 ( $P < 0.05$ ). The 2-year overall survival rate was 35.60% (21/59) in patients with high expression of lncRNA RUNX1-IT1, and 64.40% (38/47) in patients with low expression. The 3-year overall survival rate was 68.75% (33/48) in patients with high miR-195 expression and 31.25% (15/58) in patients with low miR-195 expression. Multivariate Cox regression analysis showed that there were lymph node metastasis ( $HR = 2.216, 95\%CI: 1.614 - 4.037$ ), TNM stage III-IV ( $HR = 1.627, 95\%CI: 1.369 - 3.162$ ), low-moderate differentiation ( $HR = 1.948, 95\%CI: 1.572 - 4.712$ ), high expression of lncRNA RUNX1-IT1 ( $HR = 3.087, 95\%CI: 1.228 - 4.086$ ), low expression of miR-195 ( $HR = 3.227, 95\%CI: 1.936 - 6.641$ ) were independent risk factors for prognosis in NSCLC patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** High expression of lncRNA RUNX1-IT1 and low expression of miR-195 predict poor prognosis in NSCLC patients.

**[Key words]** lncRNA RUNX1-IT1; miR-195; non-small cell lung cancer; prognosis; clinical significance

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌的一种主要类型, 其中腺癌和鳞状细胞癌占大多数<sup>[1-3]</sup>。尽管目前在早期检测和治疗选择方面进行了广泛的研究, 但该病依旧治疗困难, 晚期患者的 5 年生存率低于 15%<sup>[4-5]</sup>。因此, 寻找与 NSCLC 诊断及预后相关的生物标志物十分必要。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lnc RNA) 已被发现在许多癌症发生、发展过程中起着关键作用<sup>[6-8]</sup>, 且可参与包括 NSCLC 在内的肿瘤的发生、发展<sup>[9-11]</sup>。RUNX1-IT1 由 RUNX1 基因的内含子转录, RUNX1 的异常表达与 NSCLC 的进展密切相关<sup>[12]</sup>。但目前为止, RUNX1-IT1 未在 NSCLC 中被报道过。miR-195 被发现在 NSCLC 中表达下调, 并抑制 NSCLC 的细胞增殖<sup>[13]</sup>。已有研究证实, lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 之间存在调控位点。本研究旨在探讨 lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 在 NSCLC 中的表达及其临床意义, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 5 月至 2019 年 5 月于武汉某三级甲等医院接受手术治疗的 106 例 NSCLC 患者为研究对象。纳入标准: (1) 术前未接受放化疗及相关辅助治疗; (2) 临床资料及术后随访资料完整, 且病理标本保存完好; (3) 经病理科检测及本院两位副主任医师确诊为原发性 NSCLC。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 严重心、肝、肾功能不全; (3) 伴有重度支气管扩张或慢性阻塞性肺疾病; (4) 合并有严重免疫系统缺陷或血液病; (5) 患者资料不全, 依从性差, 不配合。106 例研究对象中男 56 例, 平均年龄 (58.53 ± 10.87) 岁, 女 50 例, 平均年龄 (61.84 ± 11.62) 岁; 腺癌 46 例, 鳞癌 60 例; TNM 分期 I ~ II 期 39 例, III ~ IV 期 67 例; 有淋巴结转移 55 例, 无淋巴结转移 51 例; 高分化 63 例, 低-中分化 43 例。

## 1.2 方法

### 1.2.1 标本采集

采集研究对象 NSCLC 组织及癌旁正常组织 (距癌组织 > 5 cm)。术后通过门诊、电话及复查等方式对患者每 3 个月进行 1 次随访, 随访截止时间为 2022 年 5 月 31 日, 随访终点为随访时间终止或患者死亡。

### 1.2.2 实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qPCR)

采用 Trizol<sup>®</sup> 试剂 (美国 Invitrogen 公司) 提取实验所用组织中的总 RNA, 另经 NanoDrop 2000 测定 RNA 的质量和浓度。用 PrimeScript RT 试剂盒 (日本 Takara 公司) 将总 RNA 逆转录成 cDNA。qPCR 的检测采用 StepOnePlus real-time PCR 系统 (美国 Applied Biosystems 公司) 和 SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>™</sup> 试剂 (日本 Takara 公司)。反应体系为: cDNA 产物 2 μL, 2 × SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>™</sup> II 8 μL, 上下游引物各 1 μL, 50 × ROX Reference Dye 0.4 μL, RNase-Free H<sub>2</sub>O 7.6 μL。反应条件为: 95 °C 5 min; 95 °C 15 s, 58 °C 40 s, 72 °C 30 s, 共 40 个循环。以 U6 为内参, lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 的表达水平以 2<sup>-ΔΔCt</sup> 表示。实验所用引物序列见表 1。

表 1 实验所用引物序列

引物	序列(5'-3')
lncRNA RUNX1-IT1	正向: GGA CAC GCA GAG GAA GTC AA
	反向: GTT CTT GAG GTT GGC GGA GA
miR-195	正向: GAA TTC GCC TCA AGA GAA CAA AGT GGA G
	反向: AGA TCT CCC ATG GGG GCT CAG CCC CT
U6	正向: CTT CAG CCG GCA CAG CT
	反向: CGC TAA TTT GCG TTC AAA CG

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析, 计量资料以

$\bar{x} \pm s$  表示,比较采用  $t$  检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用  $\chi^2$  检验;生存分析用 Kaplan-Meier 法,Cox 比例风险模型分析影响因素,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 表达水平比较

与癌旁组织比较,NSCLC 组织 lncRNA RUNX1-IT1 表达水平明显升高,miR-195 表达水平明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.2 lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 表达水平与患者临床病理特征关系

根据 lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 表达水平,将 NSCLC 患者分为 lncRNA RUNX1-IT1 高表

达( $\geq 3.65 \pm 0.33$ )、低表达( $< 3.65 \pm 0.33$ )和 miR-195 高表达( $\geq 0.46 \pm 0.05$ )、低表达( $< 0.46 \pm 0.05$ )。lncRNA RUNX1-IT1 高表达患者中有淋巴结转移、TNM 分期为 III~IV 期、低-中分化的比例明显高于低表达患者( $P < 0.05$ );miR-195 低表达患者中有淋巴结转移、TNM 分期为 III~IV 期、低-中分化的比例明显高于高表达患者( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	癌旁组织 ( $n=106$ )	NSCLC 组织 ( $n=106$ )	$t$	$P$
lncRNA RUNX1-IT1	1.04 $\pm$ 0.09	3.65 $\pm$ 0.33	-2.993	0.004
miR-195	1.06 $\pm$ 0.11	0.46 $\pm$ 0.05	2.215	0.030

表 3 lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 表达水平与患者临床病理特征关系[ $n$ (%)]

项目	$n$	lncRNA RUNX1-IT1		$\chi^2$	$P$	miR-195		$\chi^2$	$P$
		低表达( $n=47$ )	高表达( $n=59$ )			低表达( $n=58$ )	高表达( $n=48$ )		
性别				0.106	0.745			0.020	0.889
男	56	24(51.06)	32(54.24)			31(53.45)	25(52.08)		
女	50	23(48.94)	27(45.76)			27(46.55)	23(47.92)		
年龄				0.379	0.538			0.004	0.950
<55 岁	35	17(36.17)	18(30.51)			19(32.76)	16(33.33)		
$\geq 55$ 岁	71	30(63.83)	41(69.49)			39(67.24)	32(66.67)		
吸烟史				1.365	0.243			1.009	0.315
有	63	25(53.19)	38(64.41)			37(63.79)	26(54.17)		
无	43	22(46.81)	21(35.59)			21(36.21)	22(45.83)		
淋巴结转移				16.520	<0.001			25.402	<0.001
有	55	14(29.79)	41(69.49)			43(74.14)	12(25.00)		
无	51	33(70.21)	18(30.51)			15(25.86)	36(75.00)		
TMN 分期				5.355	0.021			29.134	<0.001
I~II 期	39	23(48.94)	16(27.12)			8(13.79)	31(64.58)		
III~IV 期	67	24(51.06)	43(72.88)			50(86.21)	17(35.42)		
病理类型				0.024	0.876			0.107	0.744
腺癌	46	20(42.55)	26(44.07)			26(58.54)	20(41.46)		
鳞癌	60	27(57.45)	33(55.93)			32(47.62)	28(52.38)		
分化程度				5.834	0.016			14.168	<0.001
低-中分化	43	13(27.66)	30(50.85)			33(56.90)	10(20.83)		
高分化	63	34(72.34)	29(49.15)			25(43.10)	38(79.17)		

### 2.3 不同 lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 表达水平 NSCLC 患者的生存分析

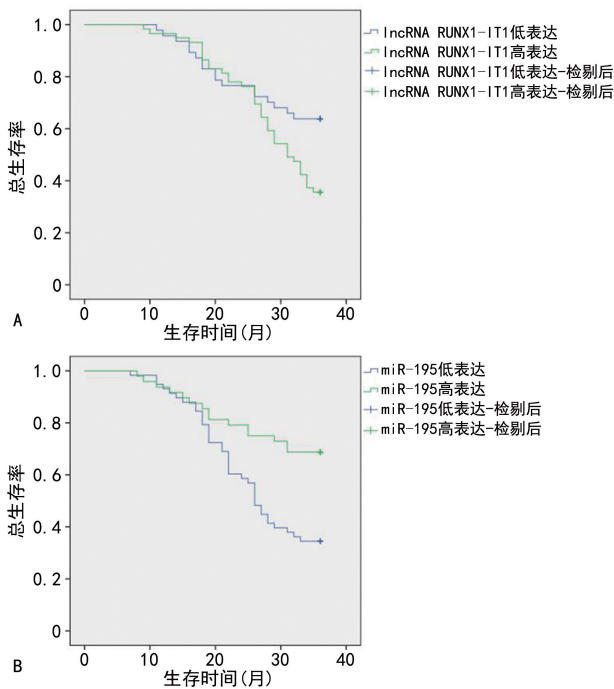
lncRNA RUNX1-IT1 高表达患者 3 年总生存率为 35.60%(21/59),低表达患者为 64.40%(38/47);miR-195 高表达患者 3 年总生存率为 68.75%(33/48),低表达患者为 31.25%(15/58),见图 1。

### 2.4 NSCLC 患者的预后影响因素分析

以淋巴结转移、TNM 分期、分化程度、NSCLC 组织 lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 表达情况为自变量,以 NSCLC 患者随访期间生存状态为因变量,进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析,结果显示有淋巴结转移、TNM 分期为 III~IV 期、低-中分化、lncRNA RUNX1-IT1 高表达、miR-195 低表达是 NSCLC 患者预后的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 NSCLC 患者的预后影响因素分析

项目	HR	95%CI	P
淋巴结转移(有 vs. 无)	2.216	1.614~4.037	0.023
TNM 分期(Ⅲ~Ⅳ期 vs. Ⅰ~Ⅱ期)	1.627	1.369~3.162	0.013
分化程度(低-中分化 vs. 高分化)	1.948	1.572~4.712	0.019
lncRNA RUNX1-IT1 表达(高表达 vs. 低表达)	3.087	1.228~4.086	0.024
miR-195 表达(低表达 vs. 高表达)	3.227	1.936~6.641	0.001



A: lncRNA RUNX1-IT1 高、低表达患者的生存曲线图; B: miR-195 高、低表达患者的生存曲线图。

图 1 不同 lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 表达水平 NSCLC 患者的生存曲线图

### 3 讨论

NSCLC 具有高发病率及高病死率的特点,虽然目前分子靶向治疗能明显提高 NSCLC 患者的生存率,但其 5 年生存率仍然低于 20%。由于缺乏有效的早期诊断方式,多数患者在确诊时已至晚期,这也是该病患者预后较差的主要原因之一。因此,寻找能为 NSCLC 患者诊断和预后提供帮助的生物标志物是十分必要的。

lncRNA 具有调节转录、增殖的功能,其分布在细胞核和细胞质中,可为多个蛋白分子提供结合位点。已有多项研究发现,lncRNA 在肿瘤组织中有表达差异,可作为肿瘤诊断的生物标志物。如 lncRNA MALAT1 的下调可以通过增强 miR-124 和降低 STAT3 表达来抑制 NSCLC 的发生、发展。JIANG 等<sup>[14]</sup>发现,lncRNA HOTAIR 的下调可通过上调 miR-613 的表达来抑制 NSCLC 的肿瘤发生和转移。LI 等<sup>[15]</sup>研究发现,lnc01296/miR-143-3p/ATG2B 轴在促进 NSCLC 进展和紫杉醇耐药性的过程中至关

重要。

RUNX1 定位于人类染色体 21q22 区域,已被发现可参与肿瘤细胞的增殖和侵袭,且与患者预后相关<sup>[16]</sup>。BROWNE 等<sup>[17]</sup>研究发现,RUNX1 促进了小鼠乳腺肿瘤的发展,并可能是人类乳腺癌进展和转移的关键促进因素和预后因素。WU 等<sup>[18]</sup>研究显示,miR-216a-3p 可通过靶向 RUNX1 和激活核因子-κB 信号通路抑制人胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。另有研究证明,Rasip1 部分受转录因子 RUNX1 调控,可能成为 NSCLC 的治疗靶点<sup>[19]</sup>。lncRNA RUNX1-IT1 是 RUNX1 的内含子转录本 1,定位于人类染色体 21q22.12 区域,长度为 1 502 个核苷酸。已有研究发现,lncRNA RUNX1-IT1 在结直肠癌、胰腺癌、恶性多形性腺瘤和口腔鳞癌的发生、发展中扮演重要角色<sup>[20-23]</sup>。但目前为止,其未曾在 NSCLC 中被报道过。本研究对 106 例 NSCLC 患者癌组织及癌旁组织进行检测,结果发现 lncRNA RUNX1-IT1 在 NSCLC 组织中的表达明显上调,说明其表达水平与 NSCLC 的发生、发展密切相关。随后,本研究探讨了 lncRNA RUNX1-IT1 的表达水平与患者临床病理特征的关系,发现 lncRNA RUNX1-IT1 高表达患者 3 年总生存率明显低于低表达患者。且多因素 Cox 风险回归模型分析发现 lncRNA RUNX1-IT1 高表达是 NSCLC 患者不良预后的独立指标。上述结果表明,lncRNA RUNX1-IT1 可能是 NSCLC 患者预后的生物标志物。

已有研究证明,lncRNA 可通过与 miRNA 竞争性结合来调节肿瘤的进程。miR-195 在多种类型的癌症中具有肿瘤抑制功能,如 miR-195 可通过靶向细胞周期蛋白 D1 抑制宫颈癌细胞的增殖,其还可通过靶向 CHEK1 抑制 NSCLC<sup>[13,24]</sup>。WU 等<sup>[25]</sup>研究发现,lncRNA RUNX1-IT1 可通过与 miR-195 发生海绵吸附作用,进而促进胶质母细胞瘤的增殖,且二者间具有结合位点。但二者与 NSCLC 患者预后的关系却未曾被报道过。本研究发现,miR-195 在 NSCLC 组织中的表达水平明显降低,低表达患者 3 年总生存率明显低于高表达患者。多因素 Cox 风险回归模型分析发现 miR-195 低表达是 NSCLC 患者不良预后的独立指标,这一结果表明,miR-195 同样可能是

NSCLC 患者预后的生物标志物。

综上所述, lncRNA RUNX1-IT1 在 NSCLC 组织中表达上调, miR-195 在 NSCLC 组织中表达下调, 二者均可作为 NSCLC 患者潜在的预后生物标志物。但目前 lncRNA RUNX1-IT1 和 miR-195 在 NSCLC 中的作用机制尚不明确, 需进一步进行基础实验加以证实。

## 参考文献

- [1] LIU S, ZHAN Y, LUO J, et al. Roles of exosomes in the carcinogenesis and clinical therapy of non-small cell lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 338-346.
- [2] SONG B, SHI P, XIAO J, et al. Utility of red cell distribution width as a diagnostic and prognostic marker in non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15717.
- [3] 王韵, 张晓云, 宋姝, 等. hsa\_circ\_001988 抑制 A549 细胞增殖, 迁移, 侵袭及凋亡影响 NSCLC 发生、发展[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(4): 704-708.
- [4] LEE H W, LEE C H, PARK Y S, et al. Location of stage I - III non-small cell lung cancer and survival rate; systematic review and meta-analysis[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(12): 1614-1622.
- [5] 苏春霞, 周彩存. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗现状及未来方向[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(6): 478-486.
- [6] CHEN Z, LEI T, CHEN X, et al. Long non-coding RNA in lung cancer[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2020, 504: 190-200.
- [7] WANG K, LI J, XIONG Y F, et al. A potential prognostic long noncoding rna signature to predict recurrence among ER-positive breast cancer patients treated with tamoxifen[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3179.
- [8] LIU S, ZHAN N, GAO C, et al. Long noncoding RNA CBR3-AS1 mediates tumorigenesis and radiosensitivity of non-small cell lung cancer through redox and DNA repair by CBR3-AS1/miR-409-3p/SOD1 axis [J]. *Cancer Letters*, 2022, 526: 1-11.
- [9] YUN C, ZHANG F, ZHU C, et al. Upregulated lncRNA SNHG1 contributes to progression of non-small cell lung cancer through inhibition of miR-101-3p and activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11): 17785-17794.
- [10] LI S, MEI Z, HU H, et al. The lncRNA MAL-AT1 contributes to non-small cell lung cancer development via modulating miR-124/STAT3 axis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6679-6688.
- [11] CHEN L, HUANG S, HUANG J, et al. Role and mechanism of exosome-derived long non-coding RNA HOTAIR in lung cancer[J]. *ACS Omega*, 2021, 6(27): 17217-17227.
- [12] RAMSEY J, BUTNOR K, PENG Z, et al. Loss of Runx1 is associated with aggressive lung adenocarcinomas [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 233(4): 3487-3497.
- [13] LIU B, QU J, XU F, et al. MiR-195 suppresses non-small cell lung cancer by targeting CHEK1 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(11): 9445-9456.
- [14] JIANG C, YANG Y, YANG Y, et al. Long non-coding RNA (lncRNA) HOTAIR affects tumorigenesis and metastasis of non-small cell lung cancer by upregulating miR-613[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(5): 725-734.
- [15] LI Y, ZHANG H, GUO J, et al. Downregulation of LINC01296 suppresses non-small-cell lung cancer via targeting miR-143-3p/ATG2B [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2021, 53(12): 1681-1690.
- [16] 符小林, 李谟汉, 符密. MiR-215 和 RUNX1 在视网膜母细胞瘤中的表达水平及临床意义[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(9): 1310-1315.
- [17] BROWNE G, TAIPALEENM H, BISHOP N M, et al. Runx1 is associated with breast cancer progression in MMTV-PyMT transgenic mice and its depletion in vitro inhibits migration and invasion[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(10): 2522-2532.
- [18] WU Y, ZHANG J, ZHENG Y, et al. miR-216a-3p inhibits the proliferation, migration, and invasion of human gastric cancer cells via targeting RUNX1 and activating the NF-kappa B signaling pathway [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(1): 157-171.
- [19] CHEN Y, ZHANG L, LIU L, et al. Rasip1 is a RUNX1 target gene and promotes migration of NSCLC cells[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 4537-4552.

- [16] 洪悦,段文敏. 孤独症儿童的脑功能特征[J]. 现代电生理学杂志,2018,25(1):9-14.
- [17] 宁书尧,陈文雄,杨思渊,等. 华南地区 788 例孤独症谱系障碍儿童脑干听觉诱发电位的研究[J]. 中国儿童保健杂志,2021,29(7):775-778.
- [18] LI A,GAO G,FU T, et al. Continued development of auditory ability in autism spectrum disorder children: a clinical study on click-evoked auditory brainstem response [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*,2020,138:110305.
- [19] ANTINMAA J,LAPINLEIMU H,SALONEN J, et al. Neonatal brainstem auditory function associates with early receptive language development in preterm children[J]. *Acta Paediatr*, 2020,109(7):1387-1393.
- [20] TALGE N M, TUDOR B M, KILENY P R. Click-evoked auditory brainstem responses and autism spectrum disorder: a meta-analytic review[J]. *Autism Res*,2018,11(6):916-927.
- [21] FUJIHARA H, ITOI C, FURUKAWA S, et al. Auditory brainstem responses in adults with autism spectrum disorder[J]. *Clin Neurophysiol Pract*,2021,6:179-184.
- [22] SANTOS M, MARQUES C, NOBREGA P A, et al. Autism spectrum disorders and the amplitude of auditory brainstem response wave I [J]. *Autism Res*,2017,10(7):1300-1305.
- [23] MIRON O, BEAM A L, KOHANE I S. Auditory brainstem response in infants and children with autism spectrum disorder: a meta-analysis of wave V [J]. *Autism Res*,2018,11(2):355-363.
- [24] 吴学文,刘明宇,王凤君,等. 6 岁以内孤独症儿童听性脑干反应特征分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2015,23(5):466-469.
- [25] CHEN J, WEI Z, LIANG C, et al. Dysfunction of the auditory brainstem as a neurophysiology subtype of autism spectrum disorder[J]. *Front Neurosci*,2021,15:637079.
- [26] CHEN J, LIANG C, WEI Z, et al. Atypical longitudinal development of speech-evoked auditory brainstem response in preschool children with autism spectrum disorders [J]. *Autism Res*,2019,12(7):1022-1031.
- [27] 罗兰,汪鸿,金正江,等. 孤独症谱系障碍患儿婴幼儿期体格、神经心理发育及脑干听觉诱发电位特征[J]. 临床精神医学杂志,2022,32(1):17-20.
- [28] 桑鑫泉,李多多,朱凤莲. 脑干听觉诱发电位在孤独症谱系障碍患儿早期诊断中的应用[J]. 临床研究,2023,31(4):15-18.

(收稿日期:2023-04-18 修回日期:2023-10-22)

(编辑:袁皓伟)

(上接第 398 页)

- [20] SHI J, ZHONG X, SONG Y, et al. Long non-coding RNA RUNX1-IT1 plays a tumour-suppressive role in colorectal cancer by inhibiting cell proliferation and migration [J]. *Cell biochem Funct*,2018,37(1):11-20.
- [21] 刘淞淞. LncRNA RUNX1-IT1 经 RUNX1 促进胰腺癌进展的机制研究[D]. 重庆:陆军军医大学,2020.
- [22] 魏军水,孙鑫,徐金标,等. LncRNA RUNX1-IT1 对恶性多形性腺瘤 miR-195/CyclinD1 的调控作用探讨[J]. 上海口腔医学,2023,32(1):85-90.
- [23] 王雪,李琳,张红,等. 长链非编码 RNA RUNX1-IT1 对口腔鳞状细胞癌增殖,迁移的影响及其作用机制[J]. 中国医科大学学报,2020,49(9):824-828.
- [24] WANG N, WEI H, YIN D, et al. MicroRNA-195 inhibits proliferation of cervical cancer cells by targeting cyclin D1a [J]. *Tumour Biol*,2016,37(4):4711-4720.
- [25] WU Z. MiR-195 connects lncRNA RUNX1-IT1 and cyclin D1 to regulate the proliferation of glioblastoma cells [J]. *Int J Neurosci*,2023,133(1):13-18.

(收稿日期:2023-03-18 修回日期:2023-10-22)

(编辑:袁皓伟)