

·综述·

长链非编码 RNA PlncRNA-1 与肿瘤发生发展的相关性

韩荣雨¹, 康维亭^{1,2}, 吕霜³, 崔子连^{1,2*}

(1. 山东第一医科大学附属省立医院(山东省立医院) 泌尿外科, 山东省泌尿系器官及其功能重建工程实验室, 山东 济南 250021;
2. 山东大学, 山东省立医院 泌尿外科, 山东 济南 250021;
3. 山东大学齐鲁医院 麻醉科, 山东 济南 250021)

摘要: 随着对长链非编码 RNA PlncRNA-1 研究的深入, 逐渐明确了 PlncRNA-1 在肿瘤发生发展中的作用。在前列腺癌中, PlncRNA-1 可以通过雄激素受体 (androgen receptor, AR)、人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)、转化生长因子- β 1 (human transforming growth factor beta-1, TGF- β 1)、磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 等途径发挥癌基因作用。在其他癌症中, PlncRNA-1 还可以通过调控细胞周期、上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 等途径, 增强细胞增殖、侵袭、转移能力, 抑制细胞凋亡, 并且还能够一定程度上预测肿瘤分期及患者预后。因此, PlncRNA-1 有望成为癌症生物标志物和治疗靶标。本文对目前 PlncRNA-1 在相关癌症中的作用及机制进行综述, 讨论其在癌症的发生发展中的重要作用。

关键词: PlncRNA-1; 前列腺癌; 膀胱癌; 结直肠癌; 胃癌; 视网膜母细胞瘤; 骨肉瘤; 乳腺癌; 胶质瘤; 肝细胞癌; 食管鳞状细胞癌

中图分类号: R737

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2023)01-0088-05

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2023.01.16

Correlation between long non-coding RNA PlncRNA-1 and tumor development

Han Rongyu¹, Kang Weiting^{1,2}, Lv Shunag³, Cui Zilian^{1,2}

1. Department of Urology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Shandong Provincial Engineering Laboratory of Urinary Organs and Functional Reconstruction, Jinan, Shandong 250021, China;
2. Department of Urology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China;
3. Department of Anesthesiology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China

Corresponding author: Cui Zilian, E-mail: 122526195@qq.com

Abstract: With the in-depth research on long non-coding RNA PlncRNA-1, the role of PlncRNA-1 in tumors has been gradually clarified. In prostate cancer, PlncRNA-1 can play the role of oncogene through androgen receptor (AR), human epidermal growth factor receptor-2 (Her-2), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), phosphatase and tensin homolog (PTEN), and other pathways. In other cancers, PlncRNA-1 can also enhance cell proliferation, invasion, metastasis and inhibit apoptosis by regulating cell cycle, epithelial-mesenchymal transition (EMT), and other pathways. It can also predict tumor stage and patient prognosis to a certain extent. Therefore, PlncRNA-1 is expected to become a cancer biomarker and therapeutic target. This article reviews the current role and mechanism of PlncRNA-1 in related cancers and discusses its important role in the occurrence and development of cancer.

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2022MH314); 济南市临床医学科技创新计划 (202019188); 山东第一医科大学 (山东省医学科学院) 青年科学基金培育资助计划 (202201-043); 山东第一医科大学学术提升计划 (2020LI001)

通信作者: 崔子连, E-mail: 122526195@qq.com

Keywords: PlncRNA-1; Prostate cancer; Bladder cancer; Colorectal cancer; Gastric cancer; Retinoblastoma; Osteosarcoma; Breast cancer; Glioma; Hepatocellular carcinoma; Esophageal squamous cell carcinoma

长链非编码RNA (long noncoding RNAs, lncRNAs) 是一种广泛存在于真核生物中, 长度大于200个核苷酸的非编码RNA, 是由RNA聚合酶II转录形成的内源性多功能转录产物, 缺乏显著的开阅读框^[1], 不具备编码蛋白质的功能。但是, lncRNAs可通过调节相关基因的表达, 在许多人类疾病, 尤其是在癌症的发生发展中发挥重要作用^[2]。通过RNA测序等技术, 笔者发现许多lncRNAs在前列腺癌中差异表达, 随后将错误发现率 (false discovery rate, FDR) ≤ 0.001 和差异表达倍数 ≥ 2 作为筛选条件, 并在14对前列腺癌组织中验证发现了一种大量表达的lncRNAs, 将其命名为PlncRNA-1 (GenBank编号: BC038671)^[3]。PlncRNA-1位于人类第21号染色体上, 是从羧基还原酶3 (carbonyl reductase 3, CBR3) 反义区位点转录的三种选择性剪接亚型之一, 调控PlncRNA-1的表达可明显调控癌细胞的增殖、侵袭、转移、凋亡等, 在癌症的发生发展中发挥重要作用。本文针对PlncRNA-1在相关癌症中的研究进展, 对PlncRNA-1的作用机制进行简要介绍, 旨在探讨其作为肿瘤治疗的新靶点以及预测患者预后的生物标志物的临床应用潜力, 为癌症的治疗提供一定的参考。

1 PlncRNA-1在泌尿系统肿瘤中的研究

1.1 PlncRNA-1与前列腺癌 前列腺癌是男性泌尿生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一, 2023年美国预计新发前列腺癌患者288 300例, 死亡人数约为34 700例^[4]。早期前列腺癌具有雄激素依赖性, 随着疾病的进展, 在经历18~24个月的雄激素剥夺性治疗后, 激素敏感的早期前列腺癌几乎都可能向激素抵抗性前列腺癌转变, 虽然如此, 激素治疗仍然是目前治疗前列腺癌的主要手段之一^[5]。因此, 研究前列腺癌疾病进展的具体分子机制具有重要意义。

PlncRNA-1是在前列腺癌中首先发现的一种新型癌基因, 在前列腺癌中的表达显著上调。研究证明抑制PlncRNA-1的表达可以显著抑制前列腺癌细胞的增殖、侵袭、转移能力, 并且可以在G2/M期阻断前列腺癌细胞的细胞周期, 促进前列腺癌细胞的凋亡; 在相关体内实验中, 沉默PlncRNA-1后, 可显著抑制前列腺癌细胞的致瘤性。同时, PlncRNA-1也可以在一定程度上预测前列腺癌患者的T分期。

目前, PlncRNA-1促进前列腺癌的发生发展主要有以下几种机制。

雄激素受体 (androgen receptor, AR) 途径: AR在前列腺癌的发生发展中发挥重要作用, 而PlncRNA-1与AR之间存在紧密联系。PlncRNA-1主要存在于前列腺癌组织中的细胞核, 部分存在于细胞质中, 且PlncRNA-1与AR的表达呈明显正相关, 在前列腺癌细胞系中, 敲低PlncRNA-1可显著降低AR及其下游靶基因NKX3-1、PSA、FKBP5和TMPRSS2的表达。AR也可直接结合PlncRNA-1的启动子促进PlncRNA-1的表达, 上调AR可以增强PlncRNA-1的转录活性, 分别将其沉默后也可下调对方的表达, 因此, PlncRNA-1与AR之间存在一种正相调节关系^[3]。此外, Fang等^[6]发现, PlncRNA-1还可以作为miRNA海绵来保护AR不受miR-34c和miR-297的抑制。

人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor 2, Her-2) 途径: Her-2是一种众所周知的癌基因, 在乳腺、卵巢、胃肠道等肿瘤中均过度表达, 并且在肿瘤的发生发展中起重要作用; 在前列腺癌中, Her-2的过表达增加了前列腺癌的侵袭、转移以及死亡风险。PlncRNA-1与Her-2、细胞周期相关蛋白cyclinD1的表达高度相关。上调PlncRNA-1可以促进Her-2、cyclinD1的表达; 相反, 敲低PlncRNA-1可以下调Her-2、cyclinD1的表达, 两者之间同样存在一种正向相关关系^[7]。因此PlncRNA-1可以在一定程度上通过调控Her-2和cyclinD1的表达进而调控前列腺癌细胞的增殖和凋亡。

转化生长因子- β 1 (human transforming growth factor beta-1, TGF- β 1) 途径: TGF- β 1是一种多肽性细胞生长调控因子, 人体几乎所有细胞中都能够合成分泌, 在细胞生长分化、凋亡、免疫等方面发挥重要作用。同样, TGF- β 1在肿瘤的发生发展中也具有重要的调控作用: 在肿瘤发展早期, 可作为肿瘤抑制因子通过抑制有丝分裂抑制肿瘤生长^[8]; 在肿瘤进展过程中, TGF- β 1的肿瘤抑制因子的作用减弱或消除, 肿瘤细胞的生长逐渐占据主导地位; 在肿瘤生长的后期, TGF- β 1可作为促肿瘤因子, 通过刺激血管生成、促进细胞增殖、抑制免疫细胞、诱导细胞外基质合成促进肿瘤生长、侵袭和转移。在

前列腺癌中, PlncRNA-1可以通过TGF- β 1通路诱导前列腺癌上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[9], 增强前列腺癌细胞的侵袭、转移能力。下调PlncRNA-1可降低TGF- β 1表达, 反之亦然。因此, 调控PlncRNA-1的表达会显著影响TGF- β 1信号通路, 这也为改善前列腺癌患者的治疗及预后提供了一个新的干预措施。

磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)途径: PTEN是一种肿瘤抑制基因, 可以通过阻滞细胞周期、调控细胞凋亡和迁移以及控制能量代谢和细胞结构等环节发挥抑癌作用, 限制肿瘤的形成^[10]。在前列腺癌中, PTEN通常分布于细胞质和细胞核中, 且表达显著低于正常组织。PI3K/AKT信号转导通路与细胞生存、增殖密切相关^[11], PTEN蛋白主要通过将PIP3磷酸化为PIP2从而阻断AKT/mTOR下游所介导的细胞增殖、转录、翻译、刺激血管生成和干细胞自我更新等功能来发挥作用。研究发现: PlncRNA-1与PTEN的表达呈明显负相关, 沉默PlncRNA-1后, PTEN蛋白和磷酸化PTEN蛋白的mRNA表达水平升高, 而Akt蛋白和磷酸化Akt蛋白的表达水平下降; 同时, 在沉默PlncRNA-1的基础上, 加入PTEN抑制剂可显著抑制PlncRNA-1干扰引起的PTEN和磷酸化PTEN的上调以及Akt和磷酸化Akt表达水平的下降^[12]。因此, 上述研究结果表明PlncRNA-1在前列腺癌中还可以通过PTEN/AKT轴发挥作用。

1.2 PlncRNA-1与膀胱癌 据统计, 全球每年有超过43万人被诊断出膀胱癌, 其中有近16.5万人死亡^[13]。膀胱癌根据肌层浸润深度可分为非肌层浸润型膀胱癌(non muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC), NMIBC一般可通过经尿道膀胱肿瘤电切(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)等腔内治疗方式完全切除, 但术后复发率较高, 大约10%的患者可进展为MIBC。目前, 根治性膀胱切除术联合盆腔淋巴结清扫术和尿路改道被认为是MIBC的标准治疗术式, 但MIBC术后转移率高、预后差, 因此, 阐明膀胱癌的发病机制, 对于膀胱癌的治疗具有重要作用。

研究发现^[14]PlncRNA-1启动子的131个位点的低甲基化促进了其在膀胱癌中的高度表达, 并且与膀胱癌病理分期相对应, 分期越高, PlncRNA-1的表达水平也相应升高, 这也使得PlncRNA-1可在一定程度上预测肿瘤的侵袭程度和膀胱癌的病理分期;

并且在膀胱癌细胞系T24和5637中, PlncRNA-1可与miR-136结合调控N-cadherin、Vimentin、Ki-67、E-cadherin以及smad3的表达, 进而调控膀胱癌的增殖、侵袭和转移能力。因此, PlncRNA-1/miR-136/smard3轴有望成为膀胱癌诊断和治疗靶点。

2 PlncRNA-1在其他肿瘤中的研究

2.1 PlncRNA-1与结直肠癌、胃癌 研究证明, 在结直肠癌^[15]、胃癌^[16]组织中, PlncRNA-1的表达显著上调, 其表达水平与淋巴结转移、组织学分级、TNM分期等临床参数呈正相关, 而与预后水平呈负相关。PlncRNA-1的高表达可促进细胞周期相关蛋白: 细胞环化蛋白p-GSK3 β 、p-Rb和CyclinD1的表达, 增加S期细胞数量, 从而促进结直肠癌细胞的增殖, 加强其细胞活性。

基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是一种与多种肿瘤发生发展相关的蛋白酶, 在细胞增殖、凋亡、迁移、免疫中发挥重要作用^[17]。在结直肠癌中研究发现^[18], PlncRNA-1存在miR-204结合位点, 过表达miR-204会使PlncRNA-1表达水平降低; 同样, 过表达PlncRNA-1也会使miR-204的表达水平降低, 因此两者是一种负性调节。MMP-9也是miR-204作用的直接靶点, miR-204可通过靶向MMP-9抑制结直肠癌细胞的增殖和迁移。同时, 过表达PlncRNA-1还可以通过诱导 β -catenin、cyclin D1、COX2和c-myc的表达促进Wnt/ β -catenin信号通路的激活。因此, PlncRNA-1/miR-204/Wnt/ β -catenin调控网络有可能揭示结直肠癌的肿瘤发生过程, 并对新的结直肠癌诊断和治疗方法提供参考作用。

2.2 PlncRNA-1与视网膜母细胞瘤 在视网膜母细胞瘤中, PlncRNA-1的表达明显升高, 并且晚期视网膜母细胞瘤患者比早期视网膜母细胞瘤患者有更高的PlncRNA-1表达水平。CBR3是短链还原酶家族成员, 与肿瘤的放化疗敏感性密切相关。研究发现, PlncRNA-1可负向调控CBR3在视网膜母细胞瘤中的表达: 敲低PlncRNA-1可显著增加CBR3 mRNA和蛋白的表达; 反之亦然。这在一定程度上可证明CBR3可作为PlncRNA-1调控的功能基因, 调控视网膜母细胞瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[19]。

2.3 PlncRNA-1与骨肉瘤 骨肉瘤是一种起源于骨组织的原发性肿瘤, 具有高度恶性。预后差、死亡率高一直是骨肉瘤治疗过程中的一大难题。研究发现, PlncRNA-1在骨肉瘤组织中的表达较癌旁非

肿瘤组织明显升高, 且与Enneking分期、远处转移和组织学分级呈明显正相关, 与患者的预后呈负相关^[20]。PlncRNA-1的高表达可明显增强骨肉瘤细胞的增殖、迁徙、侵袭能力, 下调PlncRNA-1可明显促进骨肉瘤细胞的凋亡。这提示PlncRNA-1在骨肉瘤中起促癌作用, 并可作为骨肉瘤患者有价值的预后生物标志物。

2.4 PlncRNA-1与乳腺癌 乳腺癌是女性最常见的癌症之一, 其存在天然的耐药性, 这也为乳腺癌的治疗造成了巨大的困难, 因此迫切需要寻找新的治疗靶点。PlncRNA-1在乳腺癌中较癌旁健康组织表达明显降低, 并且与肿瘤大小具有显著相关性。磷酸甘油脱氢酶(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)是糖代谢中的关键作用基因, 并且在顽固性乳腺癌细胞中具有极高的活跃性。而研究发现上调PlncRNA-1可促进TGF- β 1的表达, 抑制PHGDH的表达, 降低乳腺癌细胞的增殖率, 增加细胞的凋亡率。同时, PlncRNA-1在乳腺组织和血清中的表达均能准确预测乳腺癌, 所以PlncRNA-1可能有望成为乳腺癌的一种新的治疗靶点^[21]。

2.5 PlncRNA-1与胶质瘤 胶质瘤是成人神经系统中最常见的恶性肿瘤, 但由于胶质瘤迁移侵袭程度高, 术后复发频繁, 预后较差, 因此明确胶质瘤发生发展的致病机制, 寻找更精确的预后标志物, 为胶质瘤治疗开辟新的潜在有效靶点是十分必要的。研究发现, PlncRNA-1在胶质瘤中的表达显著高于正常癌组织, WHO高分级患者的PlncRNA-1的表达显著高于WHO低分级患者, 并且PlncRNA-1的高表达显著缩短了患者的生存时间, 这也提示上调的PlncRNA-1参与了胶质瘤的发生发展。Notch基因在细胞分化、增殖、凋亡等方面起重要作用, 在高级别胶质瘤中有较高水平的表达^[22]。在胶质瘤细胞中敲低PlncRNA-1, 会显著下调Notch信号相关蛋白Notch-1、JAG-1和HES-1 mRNA表达; 同样, 在PlncRNA-1过表达的胶质瘤细胞中, 敲低Notch-1基因后逆转了细胞增殖和集落形成, 促进了细胞凋亡^[23]。这提示PlncRNA-1在胶质瘤发生发展中的重要作用, 并有可能成为胶质瘤的潜在的治疗靶点和预后标志物。

2.6 PlncRNA-1与肝细胞癌 肝细胞癌是目前世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 可通过手术、放疗、化疗、靶向免疫药物、介入等方式治疗, 但治疗后具有极高的复发和转移率, 因此, 明确肝癌的侵袭转移机制显得尤为重要。研究发现, PlncRNA-1在

人肝癌组织中表达上调, 并与肿瘤大小、血管浸润及TNM分期显著正相关; PlncRNA-1表达水平越高, 患者的5年生存率越低^[24]。敲低PlncRNA-1后, 上皮标记物E-cadherin较对照组上调, 而间充质标记物N-cadherin和Vimentin表达量明显降低。结果表明, PlncRNA-1可通过调节EMT信号调控肝癌细胞的增殖、侵袭能力, 促进肝细胞癌进展, 在未来有可能作为一个有价值的预后标志物和潜在的肝癌治疗靶点。

2.7 PlncRNA-1与食管鳞状细胞癌 食管癌是一种起源于上皮细胞的恶性肿瘤, 可分为食管鳞状细胞癌和食管腺癌, 中国是食管癌的高危地区。研究发现, PlncRNA-1在食管鳞癌中的表达显著上调, 与临床病理分期及淋巴结转移相关^[25]。敲低PlncRNA-1后, 食管鳞癌的G1期细胞数量减少、S期细胞数量增加, 导致细胞增殖下降, 促进了细胞凋亡。

3 总结与展望

在目前研究中, 已经证实PlncRNA-1在大多数癌症中表达上调, 但在乳腺癌中的表达量却明显下降。但PlncRNA-1作为一种癌基因, 促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移以及抑制细胞凋亡的作用毋庸置疑。在前列腺癌中, PlncRNA-1可通过AR、Her-2、TGF- β 1、PTEN等途径促进肿瘤的发生发展。在膀胱癌中, PlncRNA-1通过miR-136/smad3轴发挥作用。在结直肠癌中, PlncRNA-1可通过增加MMP-9的表达进而促进肿瘤细胞增殖。在视网膜母细胞瘤中, PlncRNA-1通过CBR3控制其增殖、侵袭、转移。在骨肉瘤、食管鳞状细胞癌中, PlncRNA-1明显抑制肿瘤细胞的凋亡。在乳腺癌中, 下调的PlncRNA-1促进了PHGDH的表达, 从而引起乳腺癌恶性程度的增加。在胶质瘤中, PlncRNA-1的高表达通过Notch基因的作用, 抑制了细胞凋亡。在肝细胞癌中, PlncRNA-1通过调控EMT信号通路, 促进肝癌细胞的增殖、迁徙和侵袭。

PlncRNA-1在肿瘤的发生发展中, 尤其是在泌尿系统肿瘤中发挥促癌作用, 明确其作用机制对于肿瘤的治疗和预后具有重要意义; 同时, PlncRNA-1还可以在在一定程度上预测肿瘤大小、分期以及患者预后, 这也提示PlncRNA-1可能在肿瘤的评估中起到较好的临床效用。目前, 前列腺特异性抗原仍然是前列腺癌筛查的首选方式, 但随着研究技术的发展, PlncRNA-1或许可以作为一个新的前列腺癌筛查指标。在未来, 也可以考虑通过跨学科研究和

数据分析研究针对PlncRNA-1的靶向抑制剂以及与其他药物联合等方式来达到治疗或改善患者预后的目标。但现有研究中仍存在样本量不足的问题,仍需继续扩大样本量,来验证实验结果的可靠性。随着对PlncRNA-1在肿瘤中作用机制研究的深入,PlncRNA-1将有望成为肿瘤治疗的新靶点以及预测患者预后的生物标志物,为肿瘤患者提供一种新的替代治疗方案。

参考文献:

- [1] HUANG Y, YI Q, FENG J, et al. The role of lincRNA-p21 in regulating the biology of cancer cells [J]. *Hum Cell*, 2022, 35(6): 1640-1649.
- [2] PRENSNER JR, CHINNAIYAN AM. The emergence of lncRNAs in cancer biology [J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(5): 391-407.
- [3] CUI Z, REN S, LU J, et al. The prostate cancer-up-regulated long noncoding RNA PlncRNA-1 modulates apoptosis and proliferation through reciprocal regulation of androgen receptor [J]. *Urol Oncol*, 2013, 31(7): 1117-1123.
- [4] SIEGEL RL, MILLER KD, WAGLE NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [5] 崔子连, 孟慧林, 袁晓东. PlncRNA-1与激素抵抗性前列腺癌[J]. *泌尿外科杂志(电子版)*, 2013, 5(2): 5-7.
- [6] FANG Z, XU C, LI Y, et al. A feed-forward regulatory loop between androgen receptor and PlncRNA-1 promotes prostate cancer progression [J]. *Cancer Lett*, 2016, 374(1): 62-74.
- [7] YANG Q, CUI ZL, WANG Q, et al. PlncRNA-1 induces apoptosis through the Her-2 pathway in prostate cancer cells [J]. *Asian J Androl*, 2017, 19(4): 453-457.
- [8] 徐蕴, 韩树斋. 转化生长因子- β 1在肿瘤发生发展中的作用[J]. *济宁医学院学报*, 2017, 40(6): 429-433.
- [9] JIN Y, CUI Z, LI X, et al. Upregulation of long non-coding RNA PlncRNA-1 promotes proliferation and induces epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 26090-26099.
- [10] 孙健玮. PTEN基因与肿瘤相关性的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(32): 20-23.
- [11] SONG MS, SALMENA L, PANDOLFI PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(5): 283-296.
- [12] CUI Z, GAO H, YAN N, et al. LncRNA PlncRNA-1 accelerates the progression of prostate cancer by regulating PTEN/Akt axis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8): 12113-12128.
- [13] 卢文斌, 王尉, 聂海波, 等. 膀胱癌的诊疗研究进展[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(13): 62-65, 130.
- [14] KANG W, WANG Q, DAI Y, et al. Hypomethylation of PlncRNA-1 promoter enhances bladder cancer progression through the miR-136-5p/Smad3 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12): 1038.
- [15] SONG B, JIA Y. High expression of Plnc RNA-1 promotes the progression of colorectal cancer [J]. *J buon*, 2019, 24(1): 99-105.
- [16] 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.
- [17] 温晓洲, 孙爱华, 李广平, 等. 基质金属蛋白酶9的研究进展[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2021, 26(02): 216-218.
- [18] JIA GQ, ZHANG MM, WANG K, et al. Long non-coding RNA PlncRNA-1 promotes cell proliferation and hepatic metastasis in colorectal cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8): 7091-7104.
- [19] WANG S, LIU J, YANG Y, et al. PlncRNA-1 is overexpressed in retinoblastoma and regulates retinoblastoma cell proliferation and motility through modulating CBR3 [J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(10): 969-975.
- [20] ZHANG Y, MENG W, CUI H. LncRNA CBR3-AS1 predicts unfavorable prognosis and promotes tumorigenesis in osteosarcoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 169-174.
- [21] LI Q, GAO H, ZHOU S, et al. LncRNA PlncRNA-1 overexpression inhibits the growth of breast cancer by upregulating TGF- β 1 and downregulating PHGDH [J]. *Breast Cancer*, 2018, 25(5): 619-625.
- [22] 杨烽. 脑胶质瘤信号通路的研究进展(综述)[J]. *安徽医学专报*, 2022, 21(4): 77-79, 82.
- [23] WANG X, YAN Y, ZHANG C, et al. Upregulation of lncRNA PlncRNA-1 indicates the poor prognosis and promotes glioma progression by activation of Notch signal pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 216-221.
- [24] DONG L, NI J, HU W, et al. Upregulation of Long Non-Coding RNA PlncRNA-1 Promotes Metastasis and Induces Epithelial-Mesenchymal Transition in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(2): 836-846.
- [25] WANG CM, WU QQ, LI SQ, et al. Upregulation of the long non-coding RNA PlncRNA-1 promotes esophageal squamous carcinoma cell proliferation and correlates with advanced clinical stage [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(3): 591-597.