

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.11.014

· 临床研究 ·

LncRNA RP11-513G11.1 在小细胞肺癌患者化疗耐药和预后测评中的作用

李文^a, 张玉高^b, 石敏^c, 李显蓉^d (西南医科大学附属医院 a. 小儿外科; b. 风湿科; c. 内科教研室; d. 胃肠外科, 四川 泸州 646000)

[摘要] **目的:**探讨 LncRNA RP11-513G11.1 在小细胞肺癌患者 (small cell lung cancer, SCLC) 化疗耐药和预后测评中的作用。**方法:**收集西南医科大学附属医院 2012 年 6 月至 2017 年 6 月进行外科手术、穿刺活检或支气管镜活检的 SCLC 组织标本 98 份、癌旁组织标本 30 份以及正常肺组织标本 30 份, 采用 qRT-PCR 检测 SCLC 组织、癌旁组织、正常肺组织和 SCLC 敏感细胞株 H69、耐药细胞株 H69AR 中 LncRNA RP11-513G11.1 的表达; 所有患者均接受 EP 方案 (依托泊苷+顺铂) 化疗, 根据其化疗敏感性分为化疗敏感组及耐药组, 检测两组患者 LncRNA RP11-513G11.1 的表达情况。分析 RP11-513G11.1 表达与患者预后及生存时间的关系和影响患者 OS 的危险因素。**结果:**LncRNA RP11-513G11.1 在 H69AR 耐药细胞中的表达 (13.790 ± 2.830) 较 H69 敏感细胞 (1.080 ± 0.090) 明显增高 ($P < 0.01$), 在 SCLC 组织中 (8.558 ± 1.130) 的表达水平明显高于癌旁组织 (1.188 ± 0.090) 及正常肺组织 (1.636 ± 0.150) (均 $P < 0.01$), 在化疗耐药患者中的表达 (10.930 ± 0.443) 明显高于化疗敏感者 (4.974 ± 0.313) ($P < 0.01$)。RP11-513G11.1 表达与患者的性别、年龄无关, 而与 SCLC 患者的疾病分期、淋巴结转移、远处转移、化疗耐药相关 (均 $P < 0.05$); RP11-513G11.1 高表达患者 PFS [12.59 ± 2.08 个月] 短于低表达者 [25.47 ± 1.23 个月] ($P < 0.01$)、OS [24.98 ± 1.56 个月] 短于低表达者 [39.03 ± 2.67 个月] ($P < 0.01$)。单因素及多因素分析发现, RP11-513G11.1 表达、疾病分期、远处转移是影响 SCLC 患者预后的危险因素 (均 $P < 0.05$)。**结论:**LncRNA RP11-513G11.1 可能是 SCLC 患者化疗敏感性及预后评估潜在的标志物。

[关键词] 小细胞肺癌; H69 细胞株; LncRNA RP11-513G11.1; 化疗耐药; 预后测评

[中图分类号] R734.2; R730.53 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)11-1166-05

Role of LncRNA RP11-513G11.1 in chemoresistance and prognosis evaluation in patients with small cell lung cancer

LI Wen^a, ZHANG Yugao^b, SHI Min^c, LI Xianrong^d (a. Department of Pediatric Surgery; b. Department of Rheumatology; c. Department of Internal Medicine and Research; d. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the role of LncRNA RP11-513G11.1 in the chemoresistance and evaluation of prognosis in small cell lung cancer (SCLC). **Methods:** From June 2012 to June 2017, 98 cases of SCLC tissue, 30 cases of paracancerous tissue and 30 cases of normal lung tissue were performed by surgery, puncture biopsy or bronchoscopic biopsy from the Affiliated Hospital of Southwest Medical University. QRT-PCR was used to detect the expression of LncRNA RP11-513G11.1 in SCLC tissue, paracancerous tissue, normal lung tissue and SCLC sensitive cell strain H69, drug resistance cell strain H69AR. All patients received EP regimen (etoposide+cisplatin). According to their chemosensitivity, they were divided into chemosensitivity group and drug resistance group. The expression of LncRNA RP11-513G11.1 in two groups was detected. The relationship between RP11-513G11.1 expression and prognosis, survival time and risk factors of OS in patients were analyzed. **Results:** The expression of LncRNA RP11-513G11.1 in H69AR chemoresistant cells (13.790 ± 2.830) was significantly higher than that in H69AR chemosensitive cells (1.080 ± 0.090) ($P < 0.01$), the expression level of LncRNA RP11-513G11.1 in SCLC tissues (8.558 ± 1.130) was significantly higher than that in adjacent tissues (1.188 ± 0.090) and normal lung tissues (1.636 ± 0.150) (all $P < 0.01$), the expression of RP11-513G11.1 in chemoresistant patients was significantly higher than that in chemosensitive patients (4.974 ± 0.313) ($P < 0.01$). The expression of RP11-513G11.1 was not related to gender and age, but was related to disease stage, lymph node metastasis, distant metastasis and chemotherapy resistance in SCLC patients (all $P < 0.05$); High expression RP11-513G11.1 patients was shorter PFS [12.59 ± 2.08 months] and OS [24.98 ± 1.56 months] than those with low expression [25.47 ± 1.23 months] and [39.03 ± 2.67 months] ($P < 0.01$). Univariate and multivariate analysis showed that RP11-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81102210)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81102210)

[作者简介] 李文 (1987-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤防治的临床和基础研究, E-mail: 117755125@qq.com

[通信作者] 李显蓉 (LI Xianrong, corresponding author), 学士, 主任护师, 硕士生导师, 主要从事肿瘤防治的临床和基础研究, E-mail: 1204987356@qq.com

513G11.1 expression, disease stage and distant metastasis were independent prognostic risk factors for SCLC patients (all $P < 0.05$).

Conclusion: LncRNA RP11-513G11.1 may be a potential biomarker of chemosensitivity and prognosis in SCLC patients.

[Key words] small cell lung carcinoma; H69 cell strain; LncRNA RP11-513G11.1; chemoresistance; prognostic evaluation

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(11): 1166-1170. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.11.014]

目前中国肺癌的死亡人数占有所有癌症死亡总数的20%,在全世界发病率和死亡率最高^[1-3]。小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)占有所有肺癌总数的15%~20%,其特点是发展迅速、侵袭性强,常伴有副肿瘤综合征和早期转移,虽然对化疗敏感,但很快就会出现复发转移,导致治疗失败。化疗耐药是导致SCLC治疗失败的重要原因,其具体机制目前尚未完全阐明^[4]。

LncRNA 是指一类长度超过200个核苷酸的RNA分子的总称,已经成为当今分子生物学最热门的前沿研究领域之一^[5]。虽然在人类基因组中已经发现了一些LncRNA,但关于其对SCLC多药耐药基因组的调控作用及具体机制尚不清楚。前期预实验通过LncRNA芯片发现长链非编码RNA RP11-513G11.1在SCLC耐药细胞株中的表达较化疗敏感细胞株明显增高,提示LncRNA RP11-513G11.1可能与SCLC的耐药相关,然而关于LncRNA RP11-513G11.1在SCLC中的表达及意义目前国内外尚未见相关报道。本研究应用qRT-PCR法检测LncRNA RP11-513G11.1在SCLC组织中的表达,分析其表达与患者临床病理特征、化疗敏感性和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 标本收集及其病例资料

收集2012年6月至2017年6月在西南医科大学附属医院肿瘤科、胸外科及呼吸内科进行手术或穿刺活检或支气管镜活检的SCLC组织标本98例,其中30例手术切除SCLC的癌旁组织(距离癌组织 ≥ 2 cm),68例未进行手术治疗的患者的癌组织取自支气管镜或CT引导下的穿刺活检标本。所有患者的病例资料完整,手术前均未接受过放化疗。同期收集30例因各种原因导致肺外伤的正常肺组织标本作为对照组。98例患者均接受以铂类为主的化疗,首先给予一线化疗方案(依托泊苷+铂类)化疗;出现耐药后,给予二线化疗方案(伊立替康+铂类)。其中化疗敏感者(化疗5~6个周期后肿瘤缩小30%以上或消失)39例,化疗耐药者(化疗5~6个周期后肿瘤增大30%或以上,或出现新的转移灶)59例;其中59例耐药者给予二线化疗方案治疗。

本研究经我院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。所有患者出院后都进行了随访,主要以电话和门诊进行随访,随访内容包括一般

情况、临床症状及影像学检查(胸腹部CT、浅表淋巴结彩超)。随访起点为手术或病理活检日期,随访时间为5~60个月,中位随访时间为35个月,随访截止日期为2018年3月1日。至随访结束,存活34例,死亡64例,无失访病例。

1.2 细胞培养和传代

人SCLC细胞株H69及耐药细胞株H69AR均购自美国ATCC公司。用含15%胎牛血清的RPMI 1640培养基为细胞扩增培养基,在37℃、5%CO₂细胞培养箱中培养。

1.3 qRT-PCR法检测SCLC组织中LncRNA RP11-513G11.1的表达水平

应用TRIzol(美国Invitrogen公司产品)试剂提取H69及H69AR细胞、SCLC组织、癌旁组织及正常肺组织标本中的总RNA。将提取的总RNA,参照AMV逆转录试剂盒[宝生物工程(大连)有限公司产品]说明书提供的方法将其反转录成cDNA。采用2×SYBR Green PCR Master Mix[宝生物工程(大连)有限公司产品],以cDNA为模板,进行qRT-PCR检测。引物由宝生物工程(大连)有限公司合成。PCR反应条件:95℃ 10 min; (95℃ 15 s、60℃ 30 s、72℃ 30 s) × 40个循环。以2^{-ΔΔCt}值表示LncRNARP11-513G11.1的表达水平。实验重复3次。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0软件对研究结果数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间的比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用LSD- t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,Kaplan-Meier法绘制患者的生存曲线,并进行Log-Rank检验;单因素及多因素COX风险回归模型分析影响SCLC预后的因素。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

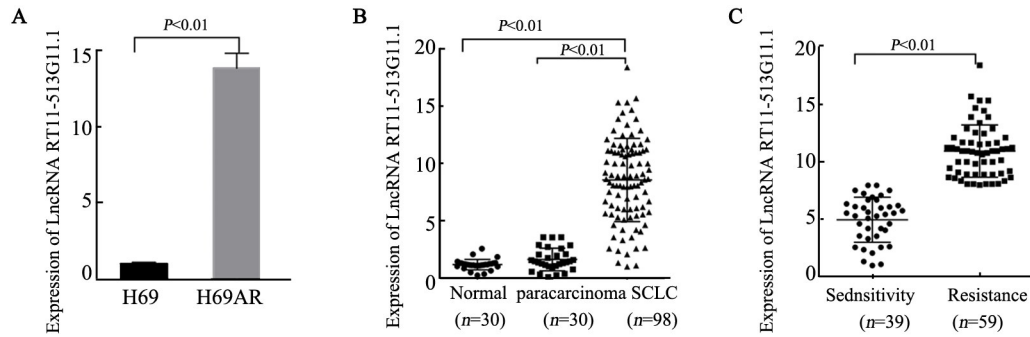
2 结果

2.1 LncRNA RP11-513G11.1在SCLC细胞及组织中的表达

qRT-PCR检测LncRNA RP11-513G11.1在H69、H69AR细胞及在98例SCLC组织、30例癌旁组织及30例正常肺组织中LncRNA RP11-513G11.1的表达,结果提示,LncRNA RP11-513G11.1在化疗耐药细胞株H69AR中的表达(13.790±2.830)明显高于化疗敏感细胞株H69(1.080±0.090)($t=11.540$, $P < 0.01$,图

1A); LncRNA RP11-513G11.1 在 SCLC 组织中的平均表达水平(8.558±1.130)显著高于癌旁组织(1.188±0.090)及正常肺组织(1.636±0.150)($F=30.10, P<0.01$, 图 1B)。进一步分析发现, LncRNA RP11-513G11.1

在 59 例耐药患者中的平均表达(10.930±0.443)明显高于 39 例化疗敏感者(4.974±0.313)($t=13.450, P<0.01$, 图 1C)。



A: The expression of LncRNARP11-513G11.1 in H69 and H69AR cells; B: The expression of LncRNARP11-513G11.1 in SCLC tissues, para-carcinoma tissues and normal lung tissues; C: Differential expression of LncRNA RP11-513G11.1 in chemosensitivity and chemoresistance patients

图 1 qRT-PCR 检测 RP11-513G11.1 在 SCLC 细胞及组织中的表达
Fig. 1 Expression of RP11-513G11.1 SCLC cells and tissues were measured by qRT-PCR

2.2 LncRNA RP11-513G11.1 的表达与 SCLC 患者临床病理特征的关系

98 例 SCLC 中, 男性 50 例、女性 48 例; 年龄为 30~75 岁, 平均年龄为(50±7.2)岁; 局限期 41 例, 广泛期 57 例; 淋巴结转移者 63 例, 无淋巴结转移者 35 例; 远处转移者 58 例, 无远处转移者 40 例(患者的基本资料见表 1)。根据 LncRNA RP11-513G11.1 平均表达水平(8.558)将 SCLC 患者分为 LncRNA RP11-513G11.1 高表达组(LncRNA RP11-513G11.1≥8.558)51 例及低表达组(LncRNA RP11-513G11.1<8.558)47 例。LncRNA RP11-513G11.1 的表达与 SCLC 患者临床病理特征的关系, 结果提示, RP11-513G11.1 表达与患者的年龄、性别(均 $P>0.05$) 无关; 而与疾病分期、淋巴结及远处转移、化疗敏感性患者的生存状态明显相关(均 $P<0.05$, 表 1)。

2.3 LncRNA RP11-513G11.1 表达与 SCLC 患者生存时间的关系

采用 Kaplan-Meier 法分析 LncRNARP11-513G11.1 的表达对 SCLC 患者生存时间的影响, 结果发现, LncRNA RP11-513G11.1 高表达患者的 PFS[(12.59±2.08)个月]短于低表达者[(25.47±1.23)个月], 差异有统计学意义($\chi^2=39.96, P<0.01$; 图 2A); LncRNA RP11-513G11.1 高表达患者的 OS[(24.98±1.56)个月]短于低表达者[(39.03±2.67)个月], 差异有统计学意义($\chi^2=25.41, P<0.01$; 图 2B)。

表 1 LncRNA RP11-513G11.1 表达与 SCLC 患者临床病理特征间的关系

Tab.1 The relationship between LncRNA RP11-513G11.1 expression and pathological characteristics in patients with SCLC

Characteristic	LncRNARP11-513G11.1		χ^2	P
	Low (n=47)	High (n=51)		
Age(t/a)			0.001	0.980
<50	25	27		
≥50	22	24		
Gender			0.000	0.993
Male	24	26		
Female	23	25		
Disease stage			14.647	<0.001
Limited	29	12		
Advanced	18	39		
Lymph node metastasis			22.395	<0.001
Yes	19	44		
No	28	7		
Distant metastasis			27.800	<0.001
Yes	15	43		
No	32	8		
Chemotherapy			11.998	0.001
Sensitive	28	11		
Resistance	23	40		
Survival status			13.639	<0.001
Survival	25	9		
Death	22	42		

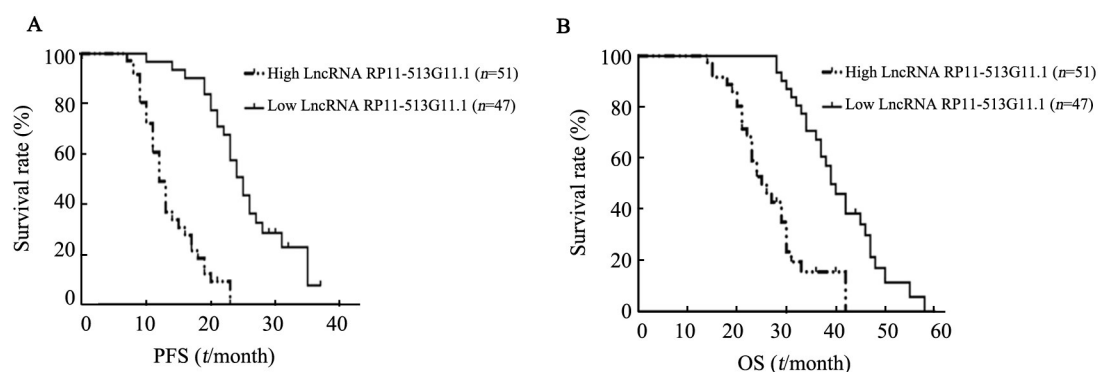


图2 SCLC患者的PFS及OS曲线

Fig. 2 Progress free survival (PFS) and overall survival (OS) curves of patients with SCLC

2.4 影响SCLC患者预后的危险因素

单因素分析发现, LncRNA RP11-513G11.1 表达、疾病分期、淋巴转移、远处转移、化疗敏感性与SCLC患者的OS有关(均 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 多因素

分析结果显示, LncRNA RP11-513G11.1 表达、疾病分期、远处转移, 是SCLC患者预后的独立危险因素(均 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 表2)。

表2 单因素和多因素分析影响SCLC患者OS的危险因素

Tab. 2 Univariate and multivariate analysis of clinicopathological features for OS of patients with SCLC

Feature	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age (t/a) (≥ 50 vs < 50)	1.008	0.755-1.280	0.890			
Gender (Male vs Female)	1.013	0.710-1.670	0.910			
Disease stage (Advanced vs Limited)	3.150	1.370-7.060	0.001	2.580	1.490-5.960	0.001
Lymph node metastasis (Yes vs No)	2.660	1.250-5.970	0.001	1.750	1.170-4.560	0.047
Distant metastasis (Yes vs No)	3.980	1.760-8.950	< 0.001	2.440	1.490-5.730	0.004
Chemotherapy (Resistance vs Sensitivity)	3.620	1.980-8.730	< 0.001	2.250	1.580-7.690	0.003
LncRNARP11-513G11.1 (High vs Low)	4.650	1.930-11.460	< 0.001	2.880	1.760-6.640	0.001

HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval

3 讨论

肺癌在所有恶性肿瘤相关死亡原因中位居首位。SCLC是肺癌中恶性程度最高的类型, 其生长速度快、转移早、预后差^[6-7]。SCLC的治疗以放化疗为主, 但极易产生放化疗抵抗而导致治疗失败, 致使SCLC患者中位生存期仅为8~13个月^[8-9]。因此, 积极探讨SCLC耐药的具体机制对改善SCLC预后具有重要的指导意义。

LncRNA在多种类型肿瘤细胞(包括腺癌、肝癌、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤等)的增殖、克隆、凋亡、侵

袭、转移及药物耐药等方面均发挥着重要的作用, 有望成为新的肿瘤标志物和肿瘤治疗靶点^[10-12]。NIU等^[13]研究发现, 牛磺酸调节基因1 (taurine upregulated gene 1, *TUG1*) 通过EZH2调节LIMK2b的表达影响SCLC的细胞增殖和化疗药物耐药。LncRNA浆细胞瘤变异易位基因1 (plasmacytoma variant translocation 1, *PVT1*) 的上调是SCLC患者预后较差的标志物, 参与调节SCLC患者的侵袭和迁移^[14]。LncRNA HOTTIP通过富集miR-216a增加BCL-2的表达诱导SCLC的化疗抵抗^[15], 其表达与SCLC的疾病进展和预后相关^[16]。LncRNA HOTAIR通过调节*HOXA1*的甲基化影响SCLC的化疗耐药^[17]。LncRNA CCAT2

作为癌基因,促进小细胞肺癌的生长和转移,可作为小细胞肺癌预后差的一个指标^[18]。*BLACAT1*作为癌基因是小细胞肺癌预后差的生物标志物^[19]。*TSPAN12*通过调节 miR-495 的表达促进 SCLC 的化疗耐药及增殖^[20]。

本研究通过 qRT-PCR 法检测 SCLC 组织、癌旁组织及正常肺组织中 LncRNA RP11-513G11.1 的表达,分析其表达与 SCLC 患者临床病理特征及预后的关系。结果发现,SCLC 组织中 LncRNA RP11-513G11.1 的表达水平明显高于癌旁组织及正常肺组织,其在化疗耐药患者中的表达明显高于化疗敏感者;LncRNA RP11-513G11.1 表达与 SCLC 患者的性别、年龄无关,而与疾病分期、淋巴结转移、远处转移、化疗耐药相关。高表达 LncRNA RP11-513G11.1 患者的 OS 及 PFS 均明显短于低表达者。单因素及多因素分析发现,LncRNA RP11-513G11.1 表达、疾病分期、远处转移是 SCLC 患者独立的预后因素。以上研究结果提示,LncRNA RP11-513G11.1 参与调节 SCLC 的发生和发展,可能是 SCLC 患者化疗耐药及预后评估的潜在标志物。然而,影响 SCLC 预后的分子机制复杂,LncRNA RP11-513G11.1 调节 SCLC 患者化疗耐药和预后的具体机制及参与的信号通路尚需进一步研究。

[参考文献]

- [1] HOVANEC J, SIEMIATYCKI J, CONWAY DI, et al. Lung cancer and socioeconomic status in a pooled analysis of case-control studies[J/OL]. PLoS One, 2018, 13(2): e0192999.10[2018-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819792/>. DOI: 1371/journal.pone.0192999.
- [2] LIU Y. Small cell lung cancer transformation from EGFR-mutated lung adenocarcinoma: a case report and literatures review[J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(6): 445-449. DOI: 10.1080/15384047.2018.1435222.
- [3] RICORDEL C, FRIBOULET L, FACCHINETTI F, et al. Molecular mechanisms of acquired resistance to third-generation EGFR-TKIs in EGFR T790M-mutant lung cancer[J]. Ann Oncol, 2018, 29(9): i28-i37. DOI:10.1093/annonc/mdx705.
- [4] GAO H, NIU Y, LI M, et al. Identification of DJ-1 as a contributor to multidrug resistance in human small-cell lung cancer using proteomic analysis[J]. Int J Exp Pathol, 2017, 98(2): 67-74. DOI: 10.1111/iep.12221.
- [5] MENG M, ZHAO X, KONG L, et al. Long non-coding RNA ENST00462717 suppresses the proliferation, survival, and migration by inhibiting MDM2/MAPK pathway in glioma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 485(2): 513-521. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.02.015.
- [6] HUANG J, PENG J, GUO L. Non-coding RNA: a new tool for the diagnosis, prognosis, and therapy of small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(1): 28-37. DOI:10.1097/jto.0000000000000394.
- [7] 刘换新, 王炜, 张国祥, 等. 转化生长因子 β 1在调节小细胞肺癌耐药细胞对化学治疗药物耐药性中的作用及临床意义[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(4): 419-425. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.04.009.
- [8] NIU Y, MA F, XUE J, et al. The role and potential mechanisms of long non-coding RNA in small cell lung cancer[J/OL]. J Thorac Dis, 2017, 9(10): E947-e948[2018-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5723897/>. DOI:10.21037/jtd.2017.09.70.
- [9] PENG J, WANG Q, LIU H, et al. EPHA3 regulates the multidrug resistance of small cell lung cancer via the PI3K/BMX/STAT3 signaling pathway[J]. Tumour Biol, 2016, 37(9): 11959-11971. DOI: 10.1007/s13277-016-5048-4.
- [10] 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. DOI:18632/oncotarget.15318.
- [11] LI H, JIANG X, NIU X. Long Non-Coding RNA reprogramming (ror) promotes cell proliferation in colorectal cancer via affecting P53[J]. Med Sci Monit, 2017, 23(3): 919-928. DOI: 10.12659/MSM.903462.
- [12] QI X, SHAO M, SUN H, et al. Long non-coding RNA SNHG14 promotes microglia activation by regulating miR-145-5p/PLA2G4A in cerebral infarction[J]. Neuroscience, 2017, 10(3): 19-22. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.02.002.
- [13] NIU Y, MA F, HUANG W, et al. Long non-coding RNA TUG1 is involved in cell growth and chemoresistance of small cell lung cancer by regulating LIMK2b via EZH2[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 5-10. DOI:1186/s12943-016-0575-6.
- [14] HUANG C, LIU S, WANG H, et al. LncRNA PVT1 overexpression is a poor prognostic biomarker and regulates migration and invasion in small cell lung cancer[J/OL]. Am J Transl Res, 2016, 8(11): 5025-5034[2018-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5126345/>. PMID: 27904703.
- [15] SUN Y, HU B, WANG Q, et al. Long non-coding RNA HOTTIP promotes BCL-2 expression and induces chemoresistance in small cell lung cancer by sponging miR-216a[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 85. DOI:10.1038/s41419-017-0113-5.
- [16] SUN Y, ZHOU Y, BAI Y, et al. A long non-coding RNA HOTTIP expression is associated with disease progression and predicts outcome in small cell lung cancer patients[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 162. DOI:1186/s12943-017-0729-1.
- [17] FANG S, GAO H, TONG Y, et al. Long noncoding RNA-HOTAIR affects chemoresistance by regulating HOXA1 methylation in small cell lung cancer cells[J]. Lab Invest, 2016, 96(1): 60-68. DOI: 10.1038/labinvest.2015.123.
- [18] CHEN S, WU H, LV N, et al. LncRNA CCAT2 predicts poor prognosis and regulates growth and metastasis in small cell lung cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 82(1): 583-588. DOI:10.1016/j.biopha.2016.05.017.
- [19] CHEN W, HANG Y, XU W, et al. BLACAT1 predicts poor prognosis and serves as oncogenic lncRNA in small-cell lung cancer[J]. J Cell Biochem, 2018, 9(11): 80-85. DOI: 10.1002/jcb.27548.
- [20] YE M, WEI T, WANG Q, et al. TSPAN12 promotes chemoresistance and proliferation of SCLC under the regulation of miR-495 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486(2): 349-356. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.044.

[收稿日期] 2018-06-25

[修回日期] 2018-10-28

[本文编辑] 韩丹,阮芳铭