

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.11.012

· 临床研究 ·

长链非编码RNA TUG1对胃癌AGS细胞增殖和凋亡的影响

刘士平^a, 谢俊锋^b, 吴小娟^b, 谢宁生^b, 汤建华^b, 郭广秀^c(赣州市人民医院 a. 老年内科; b. 消化内科; c. 病理科, 江西 赣州 341000)

[摘要] **目的:** 探究长链非编码RNA牛磺酸上调基因1(long non-coding RNA taurine up-regulated gene 1, lncRNA TUG1)在胃癌组织中的表达及其对胃癌细胞增殖和凋亡的影响。**方法:** 收集2016年3月至2017年12月在江西省赣州市人民医院行胃部手术的病理检查确诊胃癌患者40例,取患者胃部肿瘤组织及其相应癌旁组织(距肿瘤边缘>2 cm处),用qPCR检测胃癌组织标本和胃癌AGS细胞中lncRNA TUG1表达水平。向AGS细胞中转染lncRNA TUG1过表达质粒和TUG siRNA,借助CCK-8、qPCR和流式细胞术检测lncRNA TUG1对胃癌细胞增殖和凋亡的影响。**结果:** 胃癌组织中lncRNA TUG1表达水平显著高于癌旁组织,其与性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤浸润程度、淋巴转移、肿瘤分化程度和TNM分期等因素均不相关。过表达lncRNA TUG1显著抑制AGS胃癌细胞中CDKN1A、BAX和Caspase-3表达、减少G1期细胞比例和增加S期细胞比例、提高细胞增殖活力、降低细胞凋亡率;而干扰敲减lncRNA则显著促进细胞中CDKN1A、BAX和Caspase-3表达、增加G1期细胞比例和减少S期细胞比例、降低细胞增殖活力、升高细胞凋亡率。**结论:** 胃癌组织中高表达的lncRNA TUG1促进胃癌细胞增殖而抑制细胞凋亡。

[关键词] 胃肿瘤;牛磺酸上调基因1;长链非编码RNA;增殖;凋亡

[中图分类号] R735.2; R730.59 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)11-1256-06

Effects of long non-coding RNA TUG1 on the proliferation and apoptosis of gastric cancer AGS cells

LIU Shiping¹, XIE Junfeng², WU Xiaojuan², XIE Ningsheng², TANG Jianhua², GUO Guangxiu³ (a. Department of Geriatrics; b. Department of Gastroenterology; c. Department of Pathology, People's Hospital of Ganzhou City, Ganzhou 341000, Jiangxi, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of lncRNA TUG1 (long non-coding RNA taurine up-regulated gene 1) in gastric cancer and its effect on the proliferation and apoptosis of gastric cancer cells. **Methods:** Surgically resected gastric cancer tissues and corresponding distal normal tissues (>5 cm away from the margin of tumor) of 40 gastric cancer patients from March 2016 to December 2017 at Ganzhou People's Hospital of Jiangxi Province were collected, and qPCR was used to examine the expression of lncRNA TUG1. AGS gastric cancer cells were transfected with lncRNA TUG1 over-expression plasmids and siRNAs, and the effects of lncRNA TUG1 on cell proliferation and apoptosis were assessed by CCK-8, qPCR and Flow cytometry. **Results:** lncRNA TUG1 expression was significantly increased in gastric cancer tissues as compared to normal tissues; and it was not correlated with gender, age, tumor size, infiltration depth of tumor, lymph node-metastasis, tumor differentiation and TNM staging. TUG1 over-expression significantly suppressed the expressions of CDKN1A, BAX and Caspase-3 in AGS gastric cancer cells, and decreased G1 phase proportion and apoptosis rate, but increased S phase proportion and cell viability; in contrast, TUG1 siRNA transfection significantly promoted the expressions of CDKN1A, BAX and Caspase-3, and increased G1 phase proportion and apoptosis rate, but decreased S phase proportion and cell viability. **Conclusion:** Up-regulated lncRNA TUG1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of gastric cancer cells.

[Key words] gastric neoplasms; taurine up-regulated gene 1 (TUG1); long non-coding RNA (lncRNA); proliferation; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(11): 1256-1261. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.11.012]

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在细胞增殖、凋亡、多能性和分化,以及癌症的发生和转移等过程中发挥着重要作用。异常表达的lncRNA TUG1(taurine up-regulated gene 1,牛磺酸上调基因1)参与多种肿瘤的发生发展^[1-4]。研究^[4]发现,TUG1在胃癌组织中表达上调。然而,TUG1在胃癌发生过程中的生物学作用及机制有待进一步研究。

[基金项目] 江西省卫计委科技计划资助项目(No.20167202)。Project supported by the Science and Technology Foundation of Health and Family Planning Commission of Jiangxi Province (No.20167202)

[作者简介] 刘士平(1980-),男,本科,主治医师,主要从事胃癌发生发展的机制及治疗研究,E-mail: mmjiang333@163.com

[通信作者] 谢俊锋(XIE Junfeng, corresponding author),硕士,副主任医师,主要从事肿瘤化疗与生物治疗的研究,E-mail: zhuuhz2@163.com

本研究检测 TUG1 在胃癌组织中的表达水平, 继而通过在胃癌细胞中过表达和 siRNA 敲低的方法观察 TUG1 对胃癌细胞增殖和凋亡的影响, 以期揭示 TUG1 在胃癌发生发展过程中的调控作用。

1 材料与方法

1.1 材料和试剂

收集 2016 年 3 月至 2017 年 12 月江西省赣州市人民医院行胃部手术的经病理检查确诊的胃癌患者共 40 例, 所有患者手术前未曾接受化疗或放疗。取患者胃部肿瘤组织及其相应癌旁组织(距肿瘤边缘 > 2 cm 处), -80 °C 冰箱保存。患者术前均未曾接受全身化疗、局部放疗或其他抗肿瘤治疗。参照 WHO (2000) 推荐的分化分级和 2002 年国际抗癌联盟 TNM 分期标准, 对胃癌的分化程度和分期进行评估。本研究由我院伦理委员会审批通过, 并取得入选者或其家属知情同意。胃癌患者的临床病理特征总结在表 2 中。

本研究使用的 AGS 人胃癌细胞系购于美国 American Type Culture Collection (ATCC)。RPMI 1640 细胞培养基、胎牛血清(FBS)、胰酶、磷酸盐缓冲液(PBS)和双抗(青链霉素)购于 Hyclone (USA), FuGENE HD 转染试剂购于美国罗氏公司, TRIzol 购于美国 Invitrogen 公司, CCK-8 细胞增殖检测试剂盒、细胞周期与细胞凋亡检测试剂盒、Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒购于北京碧云天生物公司, Prime-Script RT reagent kit 反转录试剂盒和 SYBR Green 1 荧光染色剂购于日本 TaKaRa 公司, 荧光定量 PCR 所需引物由上海生工合成。

1.2 细胞培养与转染

AGS 细胞用含 10% FBS 和 1% 双抗的 RPMI 1640 培养液培养于含有 5% CO₂、37 °C 细胞培养箱中, 在细胞 90% 汇合度时进行传代。

将 AGS 细胞接种培养板, 贴壁 12 h 后换无血清培养基, 利用 FuGENE HD 转染试剂, 参照说明书分别转染 pcDNA3.1 质粒、pcDNA3.1-TUG1 过表达质粒、NC siRNA 和 TUG1 siRNA。细胞中 TUG1 表达水平用 qPCR 检测。

1.3 CCK-8 法检测细胞增殖活力

细胞转染后在培养箱中孵育 48 h 更换新鲜培养基, 在每个孔中分别加入 10 μl CCK-8 试剂, 轻轻晃匀后继续孵育 2 h, 酶标仪测定 450 nm 波长处光密度(D 值), 以 D 值代表细胞增殖活力。

1.4 qPCR 检测 AGS 细胞中相关基因的表达水平

将 AGS 细胞以 1 × 10⁵/孔的密度接种于 12 孔板, 贴壁 12 h 后, 换无血清培养基并进行转染; 36 h 后弃

培养基, 加入 TRIzol 收集细胞, 并按照厂家说明书提取细胞总 RNA, 用微量紫外分光光度计测量 RNA 浓度和纯度, 用 1% 琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 完整性。将 RNA 浓度调一致并用反转录试剂盒按照说明将 RNA 反转录成 cDNA。然后以 cDNA 为模板, 用 SYBR Green 1 荧光染色进行 qPCR 扩增, 用到的基因特异性引物序列列在表 1 中。反应条件为 94 °C 5 min, 然后 94 °C 30 s、60 °C 30 s、72 °C 30 s, 共 40 个循环。用 β-actin 做内参, 结果用 2^{-ΔΔCt} 方法计算。

表 1 qPCR 引物序列和 siRNA 序列

Tab.1 Sequences of primers used for qPCR and siRNA

Primer name	Sequences(5'-3')
TUG1-F	TAGCAG TTCCCAATCCTTG
TUG1-R	CACAAATTCATCATTCCC
CDKN1A-F	GTCCACTGGGCGAAGAG
CDKN1A-R	TGCGTTCACAGGTGTTTCTG
BAX-F	TCTTCCAGGAACCTCTGTGATG
BAX-R	CAATGCCGCCATCGCTTACACC
Caspase-3-F	CTGGACTGTGGCATTGAGACA
Caspase-3-R	CGGCCTCCACTGGTATTTTATG
GAPDH-F	GCACCGTCAAGGCTGAGAAC
GAPDH-R	ATGGTGGTGAAGACGCCAGT
siTUG1	CACGACCAUGGUUGUCAUCCATT

1.5 流式细胞术检测细胞周期和凋亡

将 AGS 细胞以 2 × 10⁵/孔的密度接种于 6 孔板, 48 h 后用不含 EDTA 的胰蛋白酶消化收集细胞到 1.5 ml 离心管, 用 PBS 洗涤 1 次; (1) 加入 1 ml 70% 乙醇溶液, 固定过夜; 离心去掉乙醇, 用 PBS 重悬洗涤; 之后使用细胞周期与细胞凋亡检测试剂盒按照说明进行碘化丙啶(propidium iodide, PI) 染色, 流式细胞仪分析各细胞周期的细胞比例。(2) 利用 Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒按照说明书进行荧光染色, 流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。所有结果计量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较用 *t* 检验, 3 组或 3 组以上用 Turkey 多重比较进行方差分析, 以 *P* < 0.05 或 *P* < 0.01 表示为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织中 TUG1 表达与临床病理特征的关系

用 qPCR 分析了来自 40 例胃癌患者的胃癌组织及其相应癌旁组织中 lncRNA TUG1 的表达水平, 结果(图 1)显示, 胃癌组织中 TUG1 表达显著高于相应癌旁组织(*P* < 0.01)。分析 TUG1 表达和临床病理特

征的关系,结果(表2)显示,TUG1表达水平与性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤浸润深度、淋巴转移、肿瘤分化程度和TNM分期等因素均不相关。

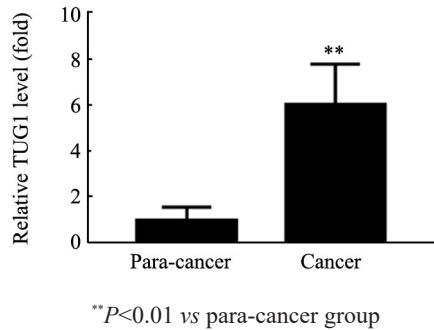


图1 胃癌组织中TUG1的表达

Fig.1 Expression of TUG1 in Gastric cancer tissue

表2 胃癌组织中TUG1表达与临床病理特征的关系

Tab.2 Correlation between TUG1 expression and clinicopathological features in patients with gastric cancer

Feature	n	TUG1 (fold)	P
Gender	21	2.992	0.705
Male			
Female	19	4.268	
Age (t/a)	22	2.534	0.102
>60			
≤60	18	5.601	
Tumor size (d/cm)	17	5.901	0.974
>4			
≤4	23	5.032	
Tumor infiltration depth	15	3.841	0.898
T1+T2			
T3+T4	25	3.833	
Lymph node metastasis	14	3.504	0.677
No			
Yes	26	2.954	
Tumor grade	16	5.772	0.594
High			
Low	24	6.267	
TNM stage	18	5.165	0.848
I+II			
III+IV	22	4.461	

2.2 TUG1促进胃癌细胞增殖

qPCR检测结果(图2A)显示,转染了TUG1过表达质粒的AGS细胞中TUG1表达水平显著上升($P<0.01$),而转染了TUG1 siRNA的AGS细胞中TUG1水平显著下降($P<0.01$)。CCK-8实验检测结果(图2B)显示,过表达TUG1组AGS细胞增殖活力显著升高($P<0.01$),而敲低TUG1组AGS细胞增殖活

力则显著下降($P<0.05$)。

qPCR检测结果(图2C)显示,过表达TUG1抑制癌细胞中CDKN1A表达($P<0.01$),而敲低TUG1则促进了CDKN1A表达($P<0.05$)。用流式细胞术检测细胞周期发现(图2D~F),过表达TUG1减少了细胞周期G₁期细胞比例($P<0.01$),增加了S期细胞比例($P<0.05$);反之,敲低TUG1则增加了G₁期细胞比例($P<0.05$),减少了S期细胞比例($P<0.01$)。

2.3 TUG1抑制胃癌细胞凋亡

qPCR检测结果(图3A、B)显示,过表达TUG1抑制胃癌细胞中BAX和Caspase-3表达($P<0.05$),而敲低TUG1则促进BAX和Caspase-3表达($P<0.01$)。流式细胞术检测细胞凋亡结果(图3C、D)显示,过表达TUG1减少了胃癌细胞凋亡率($P<0.05$),敲低TUG1则增加了胃癌细胞凋亡率($P<0.01$)。

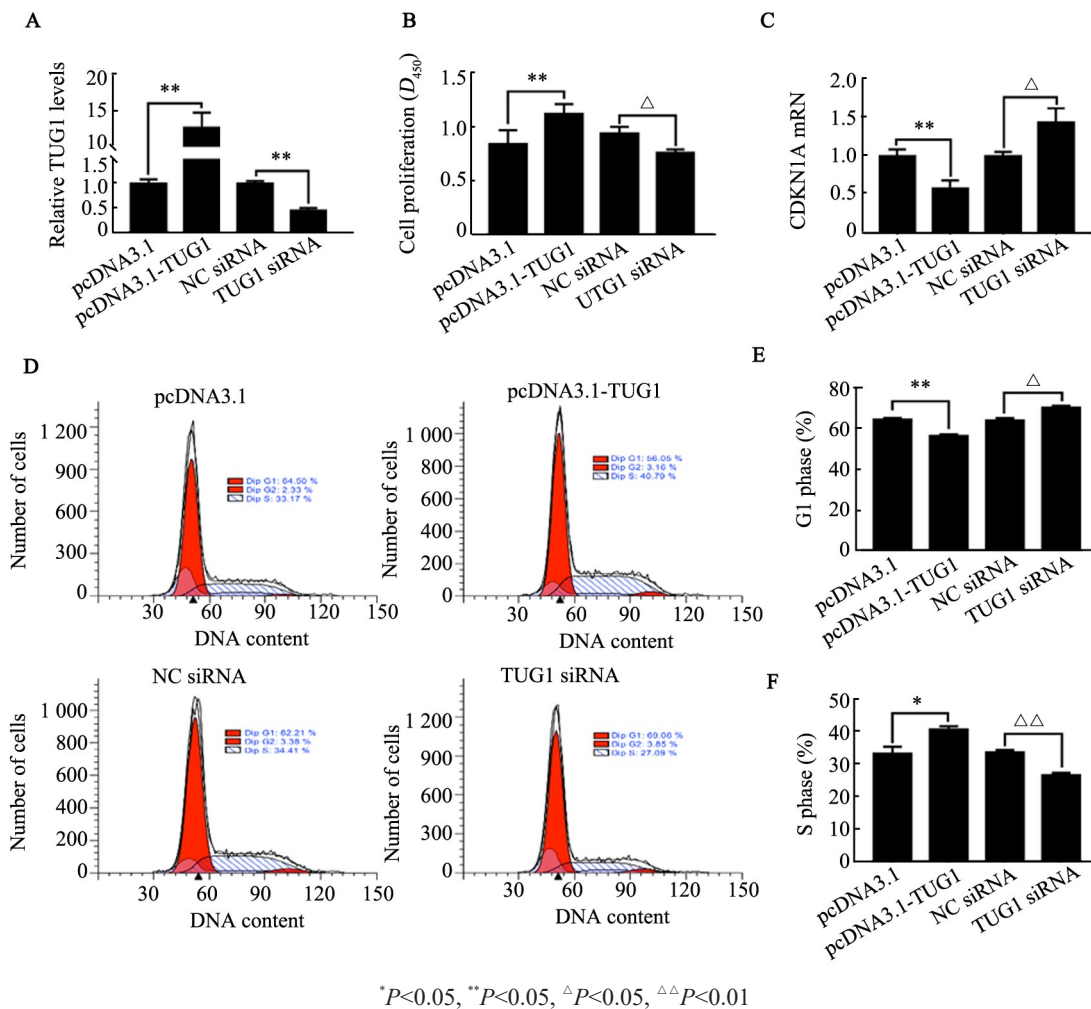
3 讨论

近年来发现的lncRNA具有发育和组织特异性表达模式,其在包括肿瘤在内的多种疾病的发生和发展过程中发挥重要作用^[1,4-6],然而lncRNA在肿瘤发生和生长过程中的生物学作用和机制还有待研究。TUG1位于人染色体22q12.2,长约7.1 kb,广泛存在于人体各种器官和细胞中,是视网膜和神经组织增殖必需的调控基因^[7]。异常表达的TUG1参与多种肿瘤的发生发展^[3]。研究^[2,8-11]表明,TUG1对膀胱肿瘤、骨肉瘤、非小细胞肺癌、食管鳞状细胞癌的发生起关键作用。CAO等^[4]通过分析lncRNA表达谱发现,TUG1在胃癌组织中表达上调。本研究也用qPCR验证了TUG1在胃癌中表达上调。尽管有大量关于TUG1在生理和病理过程中的作用的研究,然而TUG1在胃癌发生和进程中的生物学作用仍然有待阐明。本研究通过在AGS胃癌细胞中过表达和敲低TUG1,研究了TUG1对胃癌细胞增殖和凋亡的影响。

TUG1影响胃癌细胞周期进程。细胞周期调控的关键因素是CDKs,可在特定的细胞周期变化过程中被激活,促进细胞周期进程。而CDKs功能的实现还依赖于细胞周期蛋白(cyclin)。Cyclin在不同的细胞周期中表达量不同,因而可以时相性地激活CDKs。CDKs的活性也同时受细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子(CDK inhibitors, CKIs)调节^[12]。在许多肿瘤细胞中,CyclinD-CDK4/6过度活化或者CKIs失活都会导致细胞周期紊乱和细胞过度增殖。CDKIs还在多种癌症中具有抑癌作用。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1(cyclin-dependent kinase inhibitor 1, CDKN1A或P21)能结合并抑制Cyclin-CDK2/4复合物的活性,在G₁期调节细胞周期的功能,阻滞细

胞周期进展。CDKN1A(P21)是CDKIs之一,能结合并抑制 Cyclin-CDK2/4 复合物的活性,在 G1 期调节细胞周期的功能,阻滞细胞周期进展。而且有研究表明,CDKN1A 在包括胃癌在内的多种癌症中具有肿瘤抑制作用^[12-14]。本研究发现,过表达 TUG1 抑制 CDKN1A 表达,促进 AGS 胃癌细胞周期从 G1 期向 S 期的转变,而干扰 TUG1 表达至 50% 之下则促进了 CDKN1A 表达,引起 AGS 胃癌细胞周期 G1 期阻滞。

PRC2 是一个甲基转移酶,它能够催化组蛋白 3 上的第 27 位赖氨酸残基的三甲基化(H3K27me3),进而调控一些列基因的转录活性。之前研究发现,TUG1 通过与 PRC2 结合,在正常细胞和肿瘤细胞的细胞周期进程中发挥调控作用^[8]。有报道称,PRC2 介导的组蛋白甲基化可抑制 CKIs 表达^[15-17]。因此,TUG1 可能通过是与 PRC2 结合^[18],调节了 CDKN1A 表达,进而影响了 AGS 胃癌细胞周期进程,促进其增殖。



*P<0.05, **P<0.05, ΔP<0.05, ΔΔP<0.01

A: qPCR analysis of TUG1 levels in AGS cells at 36 h after transfected with 500 ng/ml TUG1 overexpressing plasmids and 100 nmol/L TUG1 siRNA; B: Cell proliferation viability were determined using CCK-1 assay in AGS cells at 48 h after transfected with 500 ng/ml TUG1 over-expressing plasmids and 100 nmol/L TUG1 siRNA; C: qPCR analysis of CDKN1A levels in AGS cells at 36 h after transfected with 500 ng/ml TUG1 over-expressing plasmids and 100 nmol/L TUG1 siRNA; D: Flow cytometry analysis of cell cycle of AGS cells at 48 h after transfected with 500 ng/ml TUG1 over-expressing plasmids and 100 nmol/L TUG1 siRNA; E, F: Cell percentage of G1 and S phase

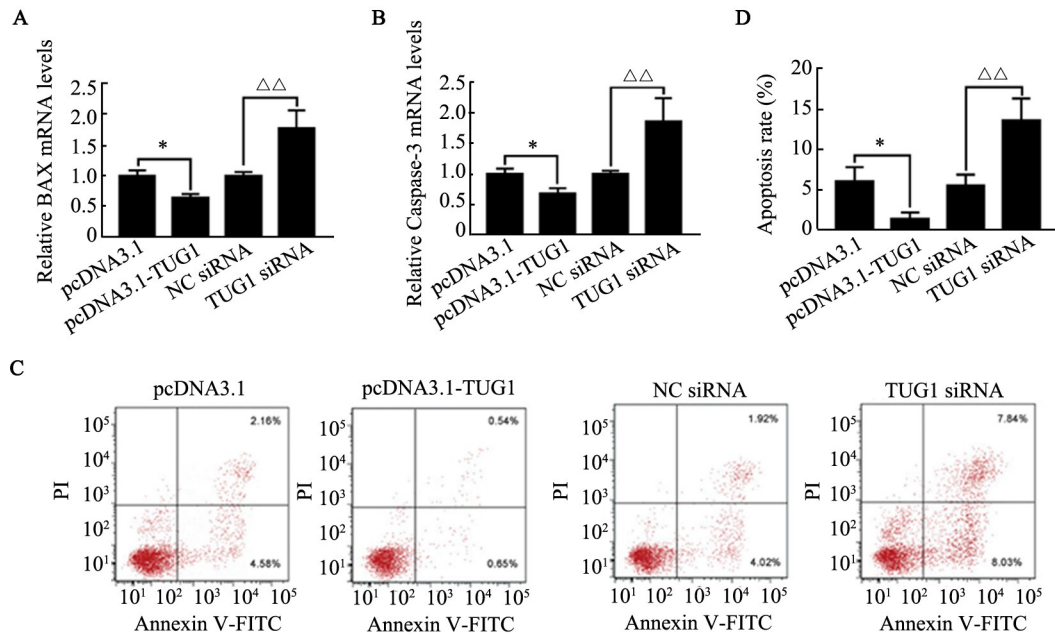
图2 TUG1对AGS胃癌细胞增殖和细胞周期的影响

Fig.2 Effect of TUG on the proliferation and cell cycle of AGS gastric cancer cells

本研究中细胞活力实验和细胞凋亡实验结果表明,过表达 TUG1 升高 AGS 胃癌细胞细胞活力,降低细胞凋亡率;用 siRNA 敲低 TUG1 至 50% 之下可降低 AGS 胃癌细胞增殖活力、增加细胞凋亡率。这说明, TUG1 也能抑制胃癌细胞细胞凋亡,增加细胞存活能

力。之前研究表明,凋亡因子 BAX 和 Caspase-3 是 TUG1 的下游靶基因, TUG1 能通过与 EZH2 互作调节它们的表达^[19-22]。在本研究中,过表达 TUG1 抑制了 AGS 胃癌细胞中 BAX 和 Caspase-3 表达,而敲低 TUG1 则促进了它们表达。这说明 TUG1 能通过抑制

凋亡因子BAX和Caspase-3表达抑制胃癌细胞凋亡, 增加AGS胃癌细胞存活能力。



* $P < 0.05$, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

A and B: qPCR analysis of mRNA levels of BAX (A) and Caspase-3 (B) in AGS cells at 36 h after transfected with 500 ng/ml TUG1 over-expressing plasmids and 100 nmol/L TUG1 siRNA; C: Flow cytometry analysis of cell apoptosis of AGS cells at 48 h after transfected with 500 ng/ml TUG1 over-expressing plasmids and 100 nmol/L TUG1 siRNA; D: Statistics of cell apoptosis rate

图3 TUG1对AGS胃癌细胞凋亡的影响

Fig.3 Effect of TUG1 on the apoptosis of AGS cells

本研究结果显示,胃癌组织中TUG1表达水平显著高于正常组织,虽然与性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤浸润程度、淋巴转移、肿瘤分化程度和TNM分期等因素均不相关,然而,TUG1却能促进胃癌细胞增殖并抑制凋亡。这说明TUG1可能参与胃癌肿瘤发生,而在胃癌发展中作用不明显。

总之,本研究表明,胃癌组织中TUG1表达升高,TUG1能促进胃癌细胞增殖,同时抑制其凋亡。本研究结果对于长链非编码RNA在胃癌发生中的生物学作用机制的理解具有重要意义。

[参考文献]

[1] LIZ J, ESTELLER M. LncRNAs and microRNAs with a role in cancer development[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(1): 169-176. DOI:10.1016/j.bbagg.2015.06.015.
 [2] XU Y T, WANG J, QIU M T, et al. Upregulation of the long noncoding RNA TUG1 promotes proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1643-1651. DOI:10.1007/s13277-014-2763-6.
 [3] LI Z, SHEN J X, CHAN M T, et al. TUG1: a pivotal oncogenic long non-coding RNA of human cancers[J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(4): 471-475. DOI:10.1111/cpr.12269.
 [4] CAO W J, WU H L, HE B S, et al. Analysis of long non-coding RNA expression profiles in gastric cancer[J/OL]. *World J Gastroenterol*,

2013, 19(23): 3658-3664[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3691033/>. DOI:10.3748/wjg.v19.i23.3658.
 [5] EVANS J R, FENG F Y, CHINNAIYAN A M. The bright side of dark matter: lncRNAs in cancer[J/OL]. *J Clin Invest*, 2016, 126(8): 2775-2782[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966302/>. DOI:10.1172/JCI84421.
 [6] HAEMMERLE M, GUTSCHNER T. Long non-coding RNAs in cancer and development: where do we go from here?[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1): 1395-1405[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307309/>. DOI:10.3390/ijms16011395.
 [7] YOUNG T L, MATSUDA T, CEPKO C L. The noncoding RNA taurine upregulated gene 1 is required for differentiation of the murine retina[J]. *Curr Biol*, 2005, 15(6): 501-512. DOI: 10.1016/j.cub.2005.02.027.
 [8] ZHANG E B, YIN D D, SUN M, et al. P53-regulated long non-coding RNA TUG1 affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1243[2019-06-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047917/>. DOI:10.1038/cddis.2014.201.
 [9] LI G, LIU K Y, DU X H. Long non-coding RNA TUG1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of osteosarcoma cells by sponging miR-132-3p and upregulating SOX4 expression[J]. *Yonsei Med J*, 2018, 59(2): 226-235. DOI:10.3349/yjm.2018.59.2.226.
 [10] XU Y T, WANG J, QIU M T, et al. Upregulation of the long noncoding RNA TUG1 promotes proliferation and migration of esophageal

- squamous cell carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1643-1651. DOI:10.1007/s13277-014-2763-6.
- [11] HU Y Y, SUN X W, MAO C C, et al. Upregulation of long noncoding RNA TUG1 promotes cervical cancer cell proliferation and migration[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(2): 471-482. DOI: 10.1002/cam4.994.
- [12] KANG Z H, WANG C Y, ZHANG W L, et al. Histone deacetylase HDAC4 promotes gastric cancer SGC-7901 cells progression via p21 repression[J]. *Plos One*, 2014, 9(6): e98894. DOI:10.1371/journal.pone.0098894.
- [13] XU E E, SASAKI S, SPECKMANN T, et al. SOX4 allows facultative β -cell proliferation through repression of Cdkn1a[J]. *Diabetes*, 2017, 66(8): 2213-2219. DOI:10.2337/db16-1074.
- [14] ZENG Y, SHEN Z J, GU W Z, et al. Inhibition of hepatocellular carcinoma tumorigenesis by curcumin May be associated with CDKN1A and CTGF[J]. *Gene*, 2018, 651: 183-193. DOI: 10.1016/j.gene.2018.01.083.
- [15] DAA T, KASHIMA K, KONDO Y, et al. Aberrant methylation in promoter regions of cyclin-dependent kinase inhibitor genes in adenoid cystic carcinoma of the salivary gland[J]. *APMIS*, 2008, 116(1): 21-26. DOI:10.1111/j.1600-0463.2008.00773.x.
- [16] ZHANG M, GAO C G, YANG Y, et al. Long noncoding RNA CRNDE/PRC2 participated in the radiotherapy resistance of human lung adenocarcinoma through targeting p21 expression[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(8): 1245-1255. DOI:10.3727/096504017X14944585873668.
- [17] VON SCHIMMELMANN M, FEINBERG P A, SULLIVAN J M, et al. Polycomb repressive complex 2 (PRC2) silences genes responsible for neurodegeneration[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(10): 1321-1330. DOI:10.1038/nn.4360.
- [18] ZHOU H, SUN L N, WAN F S. Molecular mechanisms of TUG1 in the proliferation, apoptosis, migration and invasion of cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4393-4402. DOI: 10.3892/ol.2019.10848.
- [19] LIU H, ZHOU G Z, FU X, et al. Long noncoding RNA TUG1 is a diagnostic factor in lung adenocarcinoma and suppresses apoptosis via epigenetic silencing of BAX[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101899-101910. DOI:10.18632/oncotarget.22058.
- [20] 熊乐, 卢琦, 刘安文. 长链非编码RNA TUG1在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(4): 425-428. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2017.04.016.
- [21] ZHAO L, SUN H W, KONG H R, et al. The lncrna-TUG1/EZH₂ axis promotes pancreatic cancer cell proliferation, migration and EMT phenotype formation through sponging mir-382[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2145-2158. DOI:10.1159/000479990.
- [22] SHI B B, TU H X, SHA L X, et al. Upregulation of long noncoding RNA TUG1 by EGR1 promotes adenomyotic epithelial cell migration and invasion through recruiting EZH₂ and suppressing TIMP2 [J]. *Mol Reprod Dev*, 2019, 86(2): 239-247. DOI: 10.1002/mrd.23099.

[收稿日期] 2019-05-06

[修回日期] 2019-10-30

[本文编辑] 黄静怡