

• 综 述 •

外周血 lncRNA NEAT1 在恶性肿瘤诊断中的研究进展^{*}

何 静 综述, 侯玉磊, 陈 辉[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院检验医学科, 重庆 400016)

[摘 要] 核富集转录本 1(NEAT1)是一种长链非编码 RNA(lncRNA),在多种类型肿瘤中表达水平上调。LncRNA NEAT1 不仅参与调控肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,还与肿瘤分期、转移复发和不良预后有关。外周血 lncRNA NEAT1 在肿瘤诊断中也显示出独特的价值。该文对近年来关于外周血 lncRNA NEAT1 作为恶性肿瘤诊断标志物的研究进展进行综述。

[关键词] LncRNA NEAT1; 外周血; 液体活检; ROC 曲线; 癌症; 生物标志物; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.10.024 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1009-5519(2023)10-1732-05 **文献标识码:**A

Research progress of peripheral blood lncRNA NEAT1 in diagnosis of malignant tumors^{*}

HE Jing, HOU Yulei, CHEN Hui[△]

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Nuclear enriched abundant transcript 1 (NEAT1) is a long chain non-coding RNA (lncRNA), which is up-regulated in many types of tumors. LncRNA NEAT1 is not only involved in the regulation of tumor cell proliferation, migration and invasion, but also related to tumor staging, metastasis, recurrence and poor prognosis. Peripheral blood lncRNA NEAT1 also shows the unique value in the diagnosis of tumors. This paper reviews the research progress of peripheral blood lncRNA NEAT1 as a malignant tumor diagnostic marker in recent years.

[Key words] LncRNA NEAT1; Peripheral blood; Liquid biopsy; ROC curve; Cancer; Biomarker; Review

根据世界卫生组织(WHO)2019 年的估计,癌症是全世界范围导致人类死亡的主要原因^[1]。癌症的发病率高、致死率高,癌症患者的总体预后差,但癌症的早期诊断可改善总体预后,对延长人类寿命有至关重要的作用^[2]。但由于对早期肿瘤缺乏高效特异的筛查方法,许多患者到疾病晚期时才就诊,也因此延误了诊疗时机^[3]。目前,癌症的诊断方法主要包括影像学检查(CT、MRI、PET-CT、钼靶、内窥镜等)、组织病理活组织检查(简称活检)、实验室标志物(如 CEA、AFP、SCC)检测等。随着个性化医疗和基因分析等新技术的发展,液体活检正在成为癌症诊断的新方法。液体活检是一种非侵入性检测手段,通过对外周血或其他体液中的多种癌症来源成分进行检测分析,从而获取肿瘤相关信息,主要包括检测外周血中的循环肿瘤细胞(CTC)、循环肿瘤 DNA(ctDNA)、循环肿瘤 RNA 及蛋白质等^[4]。相比传统影像学检查,液体

活检无放射性辐射且更为经济;相比组织病理活检,液体活检标本更易获取、患者接受程度更高,且可重复取样进行预后预测及疗效监测;相比传统实验室标志物,液体活检直接检测循环中的遗传物质,具有更高的灵敏度及特异度。起初,研究人员以检测外周血中肿瘤蛋白类指标为主要研究对象,随着分子生物学技术的发展,生物医学研究人员开始关注更为特异的分子类指标,如循环 DNA 及循环 RNA。其中长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在癌症进展中的作用已得到广泛研究证实^[5]。LncRNA NEAT1 作为 lncRNA 中的明星分子,通过对其作用和机制的深入研究发现,核富集转录本 1(Nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1)在恶性肿瘤中具有一定诊断价值,提示其可用作恶性肿瘤诊断的理想生物标志物。因此,本文对外周血中 lncRNA NEAT1 在常见恶性肿瘤中的诊断价值研究进展进行综述。

^{*} 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM095)。

[△] 通信作者, E-mail: huichen@cqmu.edu.cn。

1 LncRNA NEAT1 的结构和功能

人类基因组中超过 75% 的基因被主动转录成 RNA,但实际上只有极少数基因被翻译为功能蛋白质,这表明基因转录组中大部分由非编码 RNA(ncRNA)构成^[6]。早期研究认为,ncRNA 不具备生物学功能,但随着高通量技术的发展,人们对 ncRNA 的认识也逐渐深入。ncRNA 可分为小 ncRNA(small ncRNA, <200 核苷酸)和长 ncRNA(lncRNA, >200 核苷酸)。近年来,越来越多的研究表明,lncRNA 可参与调节癌症发展相关的细胞过程,包括细胞生长、凋亡、侵袭和转移。

NEAT1 位于 11 号染色体(11q13.1),具有两种不同的亚型,即 NEAT1_1(3.7 kb)和 NEAT1_2(22.7 kb),是一种功能保守的 lncRNA^[7]。NEAT1 富集在细胞核中,可维持 RNA 的稳定性,支持 RNA 的亚型转换。核副斑点是执行不同基本细胞功能的无膜核体,而 NEAT1 是组成核副斑点的结构支架,对其形成至关重要^[8]。许多研究表明,NEAT1 参与调节肿瘤细胞过程,包括细胞增殖、分化、迁移、侵袭和凋亡。NEAT1 在大多数实体肿瘤中过表达,如乳腺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌等。这些恶性肿瘤的不良预后、肿瘤晚期分期以及转移等临床病理特征与 NEAT1 水平升高显著相关。然而在白血病和多发性骨髓瘤中,NEAT1 表达水平下调,可能发挥抑癌基因作用。以上研究表明,NEAT1 在恶性肿瘤的发生、发展中具有重要作用,并且与肿瘤临床病理特征显著相关,提示 NEAT1 在肿瘤诊断中具有一定价值。

2 LncRNA NEAT1 在恶性肿瘤诊断中的研究进展

2.1 乳腺癌 乳腺癌作为全球女性癌症死亡的主要原因,其发病率已超过肺癌,成为最常诊断的肿瘤^[1]。近年来,研究发现,在乳腺癌组织和细胞系中 NEAT1 表达水平上调,并且这种表达上调一方面与促进肿瘤细胞过程、减少细胞凋亡及促进上皮-间充质转化(EMT)有关,另一方面又与降低患者总体生存率有关。高水平的 NEAT1 与乳腺癌患者更大的肿瘤直径、伴随淋巴结转移及癌症侵袭性增加密切相关^[9]。有研究通过对乳腺癌进展调控机制的研究发现,NEAT1 通过 NEAT1/miR-107/CPT1A 轴或 NEAT1/miR-410-3p/CCND1 轴来调节乳腺癌基因的表达模式,从而促进乳腺癌的进展^[10-11]。

近两年,研究者们开始探究循环 NEAT1 在乳腺癌患者中的表达水平及临床意义。SWELLAM 等^[12]发现,与乳腺良性疾病及健康对照组相比,血清 NEAT1 相对表达量在乳腺癌患者中显著升高。伴随淋巴结转移及肿瘤位于左侧乳腺的乳腺癌患者,其血

清 NEAT1 表达水平更高。SWELLAM 等^[12]通过绘制 ROC 曲线发现,用 NEAT1 来鉴别乳腺癌患者与健康对照时的曲线下面积(AUC)为 0.92,最佳 cut-off 值为 9.77 时,NEAT1 的灵敏度和特异度分别为 91.00%和 80.90%。上述研究表明,NEAT1 特别是循环 NEAT1 具有作为乳腺癌诊断生物标志物的潜力。

2.2 肺癌 肺癌仍然是全世界最普遍的恶性肿瘤之一,病死率高,我国每年报道超 70 万死亡病例^[1]。肺癌最普遍(超过 80%)的形式是非小细胞肺癌(NSCLC)。有研究表明,NEAT1 参与 NSCLC 的发生、发展。研究发现,NEAT1 在 NSCLC 组织和细胞系中上调,NEAT1 水平升高与 NSCLC 患者更多的淋巴结转移、更高级的 TNM 分期、更差的生存率及 NSCLC 细胞过程进展密切相关^[13]。ZHAO 等^[14]研究发现,NEAT1 水平在肺癌组织及细胞系中显著升高,表明 NEAT1 在肺癌进展中扮演了重要角色。ZHAO 等^[14]还对 NEAT1 具体调控机制进行探索,发现 NEAT1 与 miR-153-3p 相互作用,上调 miR-153-3p 抑制肺癌细胞进展,抑制 miR-153-3p 可恢复 si-NEAT1 在肺癌细胞系中的作用,即当沉默 NEAT1 时可通过靶向上调 miR-153-3p 显著抑制肺癌细胞的增殖、侵袭、迁移,并诱导肺癌细胞凋亡,提示 NEAT1 参与 NSCLC 的进展。此外,大量研究表明 NEAT1 可通过调节不同的分子途径来促进 NSCLC 发生。一项研究发现,SOX9 可激活经典 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,此信号通路在癌细胞增殖、迁移和血管生成中具有重要作用,而 NEAT1 可海绵化 miR-101-3p 靶向调节 SOX9 的表达,从而促进 NSCLC 的进展^[13]。另一项研究发现,下调 NEAT1 抑制 miR-204/NUAK1 轴抑制肺癌细胞侵袭及迁移,促进肺癌细胞凋亡^[15]。

循环 lncRNA 作为非侵入性肿瘤诊断标志物得到了研究人员的关注。YUAN 等^[16]设计了一项多阶段研究,通过发现、训练、验证和扩展阶段,收集检测 528 个血浆样本中的候选肺癌相关 lncRNA,最终鉴定出一组由 4 个血浆 lncRNA 组合的肺癌诊断标志物。ROC 曲线显示,NEAT1 用于鉴别 NSCLC 和健康对照的 AUC 值为 0.73,而 4 个血浆 lncRNA 联合诊断 NSCLC 的 AUC 值为 0.86,优于临床经典 3 个腺癌蛋白标志物组合(CEA+CA125+CYFR21-1)的 AUC 值(0.77),灵敏度也明显高于 3 个蛋白标志物组合(86.30% vs. 73.96%)。由此可见,NEAT1 或联合多个 lncRNA 在鉴别早期 NSCLC 时具有良好的诊断效能,其诊断价值显著高于临床常用肿瘤蛋白标志物。此项研究结果提示,血浆 NEAT1 等 lncRNA 具有诊断 NSCLC 的强大潜力,NEAT1 具有作为肺

癌早期辅助诊断标志物的临床价值。

2.3 结直肠癌 结直肠癌是全球发病率第三、癌症死亡原因排名第二的肿瘤,并且有年轻化、晚期化、向左侧结肠或直肠发展的趋势^[17]。研究发现,NEAT1 水平上调与结直肠癌患者 TNM 分期不良、生存率低和肿瘤复发显著相关。通过对 56 例结直肠癌患者组织及癌旁正常组织的研究,PENG 等^[18]发现 NEAT1 在结直肠癌组织中表达水平显著升高,NEAT1 表达水平与结直肠癌的体积呈正相关,Kaplan-Meier 分析提示 NEAT1 水平升高导致生存不良。此外,NEAT1 可通过与 miRNA 相互作用,如 NEAT1 通过调节 miR-205-5p/VEGFA 轴^[19],或通过 miR-138 上调 SLC138A1^[20]促进结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭,提示 NEAT1 在结直肠癌发生、发展中起着重要作用。

在另一项研究中,研究者采用 RT-qPCR 对结直肠癌患者血清样本进行检测,结果发现与健康对照比较,NEAT1 水平在结直肠癌患者血清中明显升高,能有效区分结直肠癌与健康对照;ROC 曲线显示,NEAT1 鉴别结直肠癌与健康对照的 AUC 值为 0.95,提示 NEAT1 具有良好的诊断效能,可能是结直肠癌潜在的生物标志物^[18]。但该研究没有进一步比较 NEAT1 与传统蛋白标志物的诊断价值,对 NEAT1 促进结直肠癌发展的潜在机制进行了探索。研究发现,在结直肠癌细胞中敲除 NEAT1 不仅会导致细胞生长阻滞和凋亡,还会导致 Bcl-2 水平降低和 Bax 水平升高,且 NEAT1 的致癌活性可能与 Akt 信号通路的调控有关^[18]。上述研究结果表明,血清 NEAT1 用于结直肠癌诊断时具有良好的诊断价值,相比结直肠镜检查,血清 NEAT1 检测具有无创、临床开展方便等优点,提示 NEAT1 具有作为结直肠癌早期诊断标志物的潜力。

2.4 前列腺癌 前列腺癌是男性常见肿瘤,也是癌症相关死亡常见原因之一^[1]。研究发现,在前列腺癌组织和细胞系中,NEAT1 表达水平明显升高。在前列腺癌患者中,较高丰度的 NEAT1 与较差的 TNM 分期和格里森评分相关,其总生存期较短,敲除 NEAT1 可抑制前列腺癌细胞生长和侵袭。ZHAO 等^[21]研究发现,NEAT1 在前列腺癌组织和细胞系中过表达,Ⅲ期+Ⅳ期前列腺癌患者 NEAT1 水平高于 I+Ⅱ期,高水平 NEAT1 与前列腺癌患者不良生存呈正相关。在机制上,NEAT1 与 miR-766-5P 在前列腺癌组织中的表达量呈负相关,且 NEAT1 可通过海绵化 miR-766-5P 靶向调节 E2F3,促进前列腺癌进展。在另一项研究中,NITUSCA 等^[22]通过对病理组织及血浆中 lncRNA 的筛选验证发现,NEAT1 在前

列腺癌患者组织和血浆中均表达上调;通过绘制 ROC 曲线发现,在鉴别前列腺癌和健康对照时,NEAT1 的 AUC 值为 0.73,表明其对前列腺癌具有一定诊断价值。结合上述研究结果,提示 NEAT1 在前列腺癌诊断中蕴含巨大潜力。但目前相关研究还较少,期待未来出现更多关于前列腺癌中循环 NEAT1 诊断价值的研究。

2.5 胃癌 胃癌(gastric carcinoma)是全球第五大常见诊断癌症和第四大癌症死亡原因^[1]。尽管近年来胃癌病死率有所下降,但每年仍有超过 100 万新诊断病例和 70 万死亡病例。研究发现,相较癌旁组织和正常胃癌细胞系,NEAT1 水平在胃癌组织和细胞中显著升高。NEAT1 相对表达量较高的胃癌患者与较差的总生存期相关,沉默 NEAT1 可抑制胃癌细胞增殖、侵袭、转移和体外细胞的周期进程,但可促进胃癌细胞凋亡。机制分析表明,NEAT1 通过海绵化 miR-365a-3p 调控 ABCC4 基因表达来促进胃癌细胞增殖、凋亡和转移^[23],或作为 ceRNA 海绵化 miR-1224-5p 调控 RSF1 表达影响胃癌的进展^[24]。值得注意的是,RAO 等^[25]发现,NEAT1 在幽门螺杆菌(Hp)感染的胃癌组织中表达上调,而 Hp 感染是诱发胃癌的高危因素,过表达的 NEAT1 促进 Hp 感染胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。在另一项研究中,NEAT1 在胃癌患者组织及血清中表达水平显著升高,且 NEAT1 水平与淋巴结转移、临床分期、肿瘤直径、Hp 感染有关。此研究还发现,NEAT1 用于胃癌诊断的 AUC 值为 0.88,灵敏度、特异度分别为 83.67%、67.78%,提示血清 NEAT1 对于胃癌早期筛查有较高的诊断效能^[26]。目前有不少研究都关注到 NEAT1 在胃癌患者组织和细胞系中表达失调,表明 NEAT1 在胃癌的进展中起着至关重要的作用。此外,近两年研究发现,血清 NEAT1 作为胃癌辅助诊断标志物有巨大潜力^[26]。

2.6 其他恶性肿瘤 越来越多的文献报道,NEAT1 参与多种恶性肿瘤的发生、发展。在大多数实体肿瘤中,NEAT1 主要促进癌症进展。尽管这些癌症在定义、部位、致病机制等方面不完全相同,但它们具有一个相似点,即 NEAT1 表型,可归纳为:(1)在肿瘤组织或细胞系中表达上调,NEAT1 水平升高与更高级的 TNM 分期、较大的肿瘤、转移的发生及不良的生存相关;(2)沉默 NEAT1 可导致癌细胞生长、增殖、迁移、侵袭的减少,促进肿瘤细胞的凋亡;(3)在分子机制上,NEAT1 大多数时间充当 miRNA 的 ceRNA,调控相应 miRNA 水平,从而靶向调节致癌蛋白的表达水平。因其在恶性肿瘤中的作用机制逐渐被探索,针对 NEAT1 的诊断价值研究也越来越多。

在子宫内膜癌组织中,NEAT1 表达明显高于癌旁组织,其水平变化与肿瘤大小及分期密切相关。ROC 曲线发现 NEAT1 用于子宫内膜癌诊断的 AUC 值、灵敏度、特异度分别为 0.86、62.20%、100.00%,提示 NEAT1 具有良好的诊断效能^[27]。然而徐笑宇等^[28]检测 31 例宫颈病变(宫颈上皮内癌变及宫颈癌)患者外周血清发现,NEAT1 在宫颈病变患者中表达水平显著低于健康对照组,宫颈癌患者术后 3 d 血清 NEAT1 水平较其术前水平升高。尽管此研究结果表明 NEAT1 水平在肿瘤患者中表达下调,但经 ROC 曲线分析,其诊断宫颈病变的 AUC 值为 0.66,灵敏度、特异度为 63.60%、74.20%,提示血清 NEAT1 对于宫颈病变具有一定的诊断价值,其可用作宫颈病变早期筛查的辅助指标。

3 小结与展望

虽然目前对外周血 NEAT1 的诊断价值研究仍处于非常早期的阶段,但越来越多的证据已经清楚地表明外周血 NEAT1 是一种有吸引力的癌症生物标志物,对肿瘤诊断具有重要意义。相比组织活检,外周血 NEAT1 作为相对无创的检测手段更易被患者接受,成本低、易取样,且可重复取样的优点可支持肿瘤治疗的监测;相比传统血清蛋白类肿瘤标志物,NEAT1 具有更高的灵敏度和特异度,当 NEAT1 联合其他 lncRNA 或联合传统血清蛋白类肿瘤标志物时,可提高肿瘤的诊断效能。但是目前针对 NEAT1 在恶性肿瘤中的研究还不够深入,其作为肿瘤辅助诊断标志物的价值还需要在多中心、大规模的样本中进一步验证,调控肿瘤进展的分子机制也需要更多研究支持。相信随着研究的深入,NEAT1 有望成为肿瘤诊断、治疗、预后等的新靶点。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.

[2] CROSBY D, BHATIA S, BRINDLE K M, et al. Early detection of cancer[J]. Science, 2022, 375(6586):eaay9040.

[3] SARHADI V K, ARMENGOL G. Molecular Biomarkers in Cancer[J]. Biomolecules, 2022, 12(8):1021.

[4] NIKANJAM M, KATO S, KURZROCK R. Liquid biopsy: Current technology and clinical applications[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1):131.

[5] ENTEZARI M, TAHERIAZAM A, OROUEI S, et al. LncRNA-miRNA axis in tumor progression and therapy response: an emphasis on molecular interactions and therapeutic interventions[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 154: 113609.

[6] YAN H, BU P. Non-coding RNA in cancer[J]. Essays Biochem, 2021, 65(4):625-639.

[7] YU X, LI Z, ZHENG H, et al. NEAT1: a novel cancer-related long non-coding RNA [J]. Cell Prolif, 2017, 50(2):e12329.

[8] TAIANA E, RONCHETTI D, TODOERTI K, et al. LncRNA NEAT1 in paraspeckles: a structural scaffold for cellular DNA damage response systems? [J]. Noncoding RNA, 2020, 6(3):26.

[9] ZHANG M, WU W B, WANG Z W, et al. LncRNA NEAT1 is closely related with progression of breast cancer via promoting proliferation and EMT[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(5):1020-1026.

[10] XIONG Y, LIU Z, LI Z, et al. Long non-coding RNA nuclear paraspeckle assembly transcript 1 interacts with microRNA-107 to modulate breast cancer growth and metastasis by targeting carnitine palmitoyltransferase-1 [J]. Int J Oncol, 2019, 55(5):1125-1136.

[11] LIU X, YAO W, XIONG H, et al. LncRNA NEAT1 accelerates breast cancer progression through regulating miR-410-3p/CCND1 axis [J]. Cancer Biomark, 2020, 29(2):277-290.

[12] SWELLAM M, EL MAGDOUB H M, SHAWKI M A, et al. Clinical impact of LncRNA XIST and LncRNA NEAT1 for diagnosis of high-risk group breast cancer patients [J]. Curr Probl Cancer, 2021, 45(5):100709.

[13] KONG X, ZHAO Y, LI X, et al. Overexpression of HIF-2 α -Dependent NEAT1 promotes the progression of Non-Small cell lung cancer through miR-101-3p/SOX9/Wnt/ β -Catenin signal pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2019, 52(3):368-381.

[14] ZHAO L, BI M, ZHANG H, et al. Downregulation of NEAT1 suppresses cell proliferation, migration, and invasion in NSCLC via sponging miR-153-3p [J]. Cancer Biother Radiopharm,

2020,35(5):362-370.

[15] ZHAO M M,GE L Y,YANG L F,et al. LncRNA NEAT1/miR-204/NUAK1 axis is a potential therapeutic target for non-small cell lung cancer[J]. Cancer Manag Res,2020,12:13357-13368.

[16] YUAN S,XIANG Y,GUO X,et al. Circulating long noncoding RNAs act as diagnostic biomarkers in non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol,2020,10:537120.

[17] SIEGEL R L,WAGLE N S,CERCEK A,et al. Colorectal cancer statistics, 2023 [J/OL]. CA Cancer J Clin, (2023-03-01) [2023-03-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36856579/>.

[18] PENG W,WANG Z,FAN H. LncRNA NEAT1 impacts cell proliferation and apoptosis of colorectal cancer via regulation of Akt signaling[J]. Pathol Oncol Res,2017,23(3):651-656.

[19] LIU H,LI A,SUN Z,et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes colorectal cancer progression by regulating miR-205-5p/VEGFA axis[J]. Hum Cell,2020,33(2):386-396.

[20] WANG S,DU H,SUN P. Long noncoding RNA NEAT1 contributes to the tumorigenesis of colorectal cancer through regulating SLC38A1 expression by sponging miR-138 [J]. Cancer Biother Radiopharm,2021,36(9):793-802.

[21] ZHAO W,ZHU X,JIN Q,et al. The lncRNA NEAT1/miRNA-766-5p/E2F3 regulatory axis promotes prostate cancer progression[J]. J Oncol,2022,2022:1866972.

[22] NITUSCA D,MARCU A,DEMA A,et al. Long noncoding RNA NEAT1 as a potential candidate biomarker for prostate cancer[J]. Life (Basel),2021,11(4):320.

[23] GAO M,LIU L,ZHANG D,et al. Long Non-Coding RNA NEAT1 serves as sponge for miR-365a-3p to promote gastric cancer progression via regulating ABCC4[J]. Onco Targets Ther,2020,13:3977-3985.

[24] YANG L,WANG M,HE P. LncRNA NEAT1 promotes the progression of gastric cancer through modifying the miR-1224-5p/RSF1 signaling axis[J]. Cancer Manag Res,2020,12:11845-11855.

[25] RAO X,LIU X,LIU N,et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes tumorigenesis in H. Pylori gastric cancer by sponging miR-30a to regulate COX-2/BCL9 pathway [J]. Helicobacter,2021,26(6):e12847.

[26] 任超,王泽宇,夏金. 胃癌患者组织和血清外泌体中 lncRNA NEAT1 表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志,2022,27(2):117-123.

[27] 王倩倩,宋晓霞,赵晓丽. 子宫内膜癌组织中长链非编码 RNA 核富含丰富的转录本 1、微小 RNA-29a 的表达及临床意义[J]. 肿瘤基础与临床,2022,35(6):461-465.

[28] 徐笑宇,张鑫宇,刘瑶,等. 血清中长链非编码 rna-neat1 在宫颈癌及宫颈上皮内瘤变中的临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(9):1407-1411.

(收稿日期:2022-11-16 修回日期:2023-04-05)

(上接第 1731 页)

[47] SHEN H,LU Z Y,CHEN Z,et al. Rapid fermentable substance modulates interactions between ruminal commensals and Toll-Like receptors in promotion of immune tolerance of goat rumen[J]. Front Microbiol,2016,7:1812.

[48] CHEN L,SUN M M,WU W,et al. Microbiota metabolite butyrate differentially regulates Th1 and Th17 cells' differentiation and function in induction of colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2019,25(9):1450-1461.

[49] ROWLAND I,GIBSON G,HEINKEN A,et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components[J]. Eur J Nutr,2018,57(1):1-24.

[50] MURTHY S K,BEGUM J,BENCHIMOL E I,et al. Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases: a population-based interrupted time series study[J]. Gut,2020,69(2):274-282.

(收稿日期:2022-09-16 修回日期:2023-02-22)