

长链非编码 RNA TUG1 在膀胱尿路上皮癌中的表达 以及预测患者临床预后的价值

杨俊^{1,2} 程帆¹

[摘要] 目的:探讨膀胱尿路上皮癌组织中长链非编码 RNA TUG1(lncRNA-TUG1)的表达量及其与膀胱尿路上皮癌患者临床预后之间的相关性。**方法:**qRT-PCR 法检测 68 例膀胱尿路上皮癌组织及其癌旁正常组织中 lncRNA-TUG1 的表达量,分析 lncRNA-TUG1 在膀胱尿路上皮癌组织中表达水平与膀胱尿路上皮癌患者临床病理之间的相关性及其与患者术后临床预后之间的关系。**结果:**lncRNA-TUG1 在膀胱尿路上皮癌组织中的表达呈异常增高趋势,其表达水平明显高于癌旁正常组织(3.57 ± 0.66 vs. 1.00 ± 0.26 , $P = 0.0021$)。膀胱尿路上皮癌组织中高表达水平的 lncRNA-TUG1 与肿瘤的组织学分级、临床分期以及淋巴结转移具有显著相关性,而与患者的性别、年龄、肿瘤直径等无关。lncRNA-TUG1 高表达组膀胱尿路上皮癌患者的术后 5 年生存率明显低于 lncRNA-TUG1 低表达组膀胱尿路上皮癌患者,差异有统计学意义($P = 0.0126$)。高表达水平的 lncRNA-TUG1、高组织学分级、高临床分期以及发生淋巴结转移均为影响膀胱尿路上皮癌患者临床预后的独立危险因素。**结论:**lncRNA-TUG1 在膀胱尿路上皮癌组织中的表达量明显增多,且与膀胱尿路上皮癌患者术后的临床预后密切相关,可作为预测膀胱尿路上皮癌患者预后的独立危险因素和治疗靶点。

[关键词] 膀胱尿路上皮癌;长链非编码 RNA;TUG1;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.12.005

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Expression of long non-coding RNA TUG1 in urothelial carcinoma of the bladder and its value in predicting clinical prognosis

YANG Jun^{1,2} CHENG Fan¹

(¹Department of Urology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430060, China;

²Department of Urology, Honghu Chinese Medicine Hospital)

Corresponding author: CHENG Fan, E-mail: urology1969@aliyun.com

Abstract Objective: To investigate the expression of long non-coding RNA TUG1 in urothelial carcinoma of the bladder and its correlation with the clinical prognosis of patients. **Method:** RT-PCR was used to detect the expression of TUG1 in 68 cases of urothelial carcinoma of the bladder tissues and adjacent non-cancerous tissues, and the correlation between TUG1 expression level and clinicopathological features and the clinical prognosis of patients after operation was analysed. **Result:** The expression of TUG1 in urothelial carcinoma of the bladder tissues was abnormally high, and its expression level was higher than that of adjacent non-cancerous tissues (3.57 ± 0.66 vs. 1.00 ± 0.26 , $P = 0.0021$). Subsequently, χ^2 test suggested that the high expression level of TUG1 was significantly correlated with the histological grade, clinical stage and lymph node metastasis of the tumor, but not with the sex, age or tumor diameter of the patients. Then, the results showed that the postoperative 5-year survival rate of patients in the TUG1 high expression group was significantly lower than that in the TUG1 low expression group, which the difference was statistically significant ($P = 0.0126$). Finally, the study found that high expression level of TUG1, high histological grade, high clinical stage and lymph node metastasis were independent risk factors that affected the clinical prognosis of patients. **Conclusion:** The expression of TUG1 in urothelial carcinoma of the bladder significantly increased, and it is closely related to the clinical prognosis of patients, which can be used as an independent risk factor for predicting the prognosis of patients and a therapeutic target.

Key words urothelial carcinoma of the bladder; long non-coding RNA; TUG1; prognosis

膀胱癌是泌尿系统发病率最高的恶性肿瘤,居全身恶性肿瘤发病率的第 9 位^[1]。而膀胱尿路上皮癌是膀胱癌中最常见的组织学亚型,占膀胱癌总

数的 90% 以上,分为非肌层浸润性尿路上皮癌(70%~80%)和肌层浸润性尿路上皮癌(20%~30%)^[2]。迄今为止,外科切除仍是治疗膀胱尿路上皮癌的最主要和有效的方法^[3,4]。然而,肌层浸润性尿路上皮癌由于其浸润性强、复发率高,患者术后的预后仍然较差^[5]。因此,探索和筛选一种可

¹ 武汉大学人民医院泌尿外科(武汉,430060)

² 洪湖市中医院泌尿外科

通信作者:程帆,E-mail:urology1969@aliyun.com

用于膀胱尿路上皮癌早期诊断、治疗的靶点,以及反映癌症患者临床预后的标志物可能是今后研究的重点^[6,7]。

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度超过 200 个核苷酸 RNA,其并不具有编码蛋白质的功能^[8]。然而,近年来越来越多的研究证明 lncRNA 可在恶性肿瘤的发生发展过程中发挥着重要的调节作用^[9~11]。据报道,lncRNA 可直接或间接干预细胞的增殖、分化、死亡和移动等过程^[12]。一些在肿瘤组织中高表达的 lncRNA,其在该肿瘤中的作用主要为促癌基因;而肿瘤组织中低表达 lncRNA 可作为抑癌基因发挥肿瘤抑制物的作用。也有研究证实,一些 lncRNA 与肿瘤患者临床预后具有相关性,并可作为肿瘤早期诊断、治疗及预测患者预后的生物标志物^[13]。本研究检测了 lncRNA-TUG1 在膀胱尿路上皮癌组织中的表达水平,并探讨了其与患者临床病理之间的相关性及其在预测患者临床预后的价值。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2007 年 6 月~2013 年 1 月在洪湖市中医院泌尿外科 68 例膀胱尿路上皮癌患者组织标本,其中男 47 例,女 21 例;年龄 35~79 岁,平均 62 岁。所有患者均经过手术切除,T_a~T₁ 期患者多行经尿道膀胱肿瘤电切术,T₂~T₄ 期患者多行膀胱癌根治术;与此同时,术前也要结合患者年龄及身体状况进行评估。癌旁正常组织标本为距离肿瘤边缘>3 cm 的正常膀胱黏膜,研究中所有组织标本均经病理学检查确认。入选的标本立刻储存在-80℃液氮中,以供后期提取 RNA。术后随访 5 年,至少 3 个月 1 次,收集患者的临床资料。本研究经洪湖市中医院伦理委员会同意,入选患者术前均已签署知情同意书。

1.2 TUG1 的提取和检测

按照说明书要求,采用 Trizol 法提取组织标本中的总 RNA,紫外分光光度计测定纯度。然后逆转录 RNA 合成 cDNA 并冻存于-80℃冰箱备用。应用反转录酶-聚合酶链式反应(RT-PCR)法检测组织标本中 TUG1 的表达量,内参设置为 GAPDH。引物序列如下:TUG1 上游引物正向:5'-CTGAAGAAAGGCAATCCATC-3';下游引物反向:5'-GTAGGCTACTACAGGTCATTTG-3'。GAPDH 上游引物正向:5'-TCATGGGTTGTGAACCATGAGAA-3';下游引物反向:5'-GGCATGGAAGTGTGGTCATGAG-3'。最后,采用 2-ΔΔCt 法进行分析,所有实验均需重复 3 次。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料用 % 表示,比较采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 法分别绘制 TUG1 高表达组和低表达组患者的生存曲线,Log-rank 检验比较两组患者生存率的差异。单因素和多因素分析评估影响膀胱尿路上皮癌患者术后临床预后的危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 TUG1 的表达水平比较

采用 RT-PCR 法检测膀胱尿路上皮癌组织与癌旁正常组织标本中 TUG1 表达量,结果显示,膀胱尿路上皮癌组织中 TUG1 的表达水平显著高于癌旁正常组织(3.57 ± 0.66 vs. 1.00 ± 0.26 , $P = 0.0021$),见图 1。

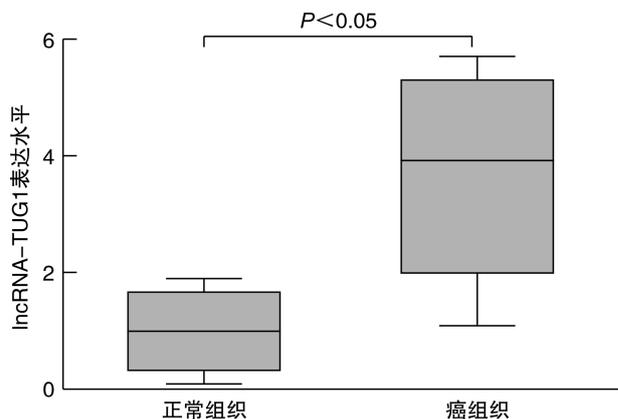


图 1 lncRNA-TUG1 在膀胱尿路上皮癌组织和癌旁正常组织中的表达水平

2.2 膀胱尿路上皮癌组织中 lncRNA-TUG1 的表达水平与患者临床病理特征的关系

根据 TUG1 在膀胱尿路上皮癌组织标本中的平均表达水平 (3.57 ± 0.66),将入选患者分为 TUG1 高表达组 38 例 (4.91 ± 0.43) 和 TUG1 低表达组 30 例 (2.74 ± 0.51)。结果显示,高表达 TUG1 与高组织学分级 ($P < 0.001$)、高临床分期 ($P < 0.001$) 以及发生淋巴结转移 ($P = 0.002$) 密切相关,而与患者的性别、年龄、肿瘤直径等均无相关性 ($P > 0.05$),见表 1。

2.3 lncRNA-TUG1 的表达水平与膀胱尿路上皮癌患者临床预后之间的关系

术后随访 5 年,研究发现 TUG1 高表达组 26 例患者死亡,TUG1 低表达组 11 例患者死亡。Kaplan-Meier 法分别绘制 TUG1 高表达组和低表达组患者随访术后 5 年的生存曲线,Log-rank 检验比较两组患者生存率是否存在差异。结果显示(图

2),TUG1 高表达组患者的生存率明显低于 TUG1 低表达组($P=0.0126$)。

表 1 lncRNA-TUG1 表达水平与膀胱尿路上皮癌患者临床病理特征的相关性 例(%)

指标	TUG1		χ^2	P 值
	例数	高表达组 (n=38)		
年龄/岁			1.904	0.168
<60	29	19(65.5)	10(34.5)	
≥60	39	19(48.7)	20(51.3)	
性别			2.091	0.148
男	47	29(61.7)	18(38.3)	
女	21	9(42.8)	12(57.2)	
肿瘤直径/cm			0.025	0.874
<3	31	17(54.8)	14(45.2)	
≥3	37	21(56.7)	16(43.3)	
组织学分级			14.876	<0.001
低级别	32	10(31.3)	22(68.7)	
高级别	36	28(77.8)	8(22.2)	
临床分期			20.668	<0.001
T _a ~T ₁	29	7(24.1)	22(75.9)	
T ₂ ~T ₄	39	31(79.5)	8(20.5)	
淋巴结转移			9.908	0.002
是	35	26(74.3)	9(25.7)	
否	33	12(36.4)	21(63.6)	

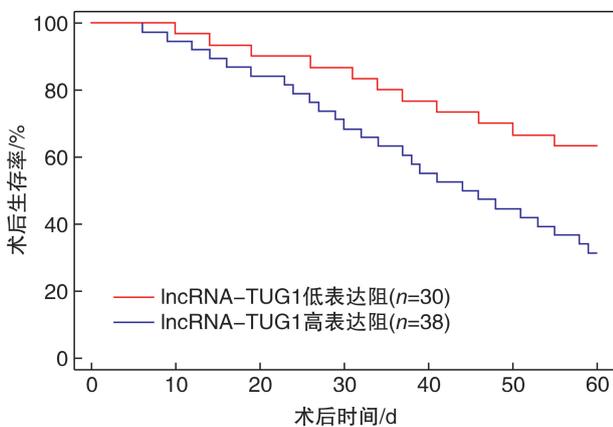


图 2 lncRNA-TUG1 高表达组和低表达组患者术后生存率的比较

单因素分析结果显示,TUG1 高表达、高组织学分级、高临床分期和发生淋巴结转移为影响膀胱尿路上皮癌患者术后 5 年生存率的危险因素。进一步行多因素 COX 回归分析模型分析结果显示,TUG1 高表达、高组织学分级、高临床分期和发生淋巴结转移可作为膀胱尿路上皮癌患者不良预后的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

3 讨论

膀胱癌作为泌尿系统最常见的恶性肿瘤,具有恶性程度高、术后易复发、患者预后差等特点。该肿瘤病因较为复杂,既有遗传因素又有环境因素。虽然在治疗方面取得了一定的进展,但患者的临床预后仍不乐观,而改善预后关键在于癌症的早期诊断和治疗^[14]。因此,探索可用于辅助膀胱尿路上皮癌早期诊断以及指导治疗,并可准确预测患者预后的生物标志物仍然是当务之急。

大量的研究证据证实异常表达的 lncRNA 可作为促癌或者抑癌基因,在肿瘤的发生和进展过程中起关键作用^[15,16]。例如,研究发现 lncRNA-H19 在恶性黑色素瘤组织中的表达量显著增高,lncRNA-H19 通过作用于 microRNA-106a-5p/E2F3 轴促进肿瘤细胞的葡萄糖代谢以及增殖,从而发挥促癌基因的作用^[17]。lncRNA-TCF7 在结直肠癌组织和细胞中呈高表达趋势,抑制癌细胞中 lncRNA-TCF7 的表达,可通过调节 Wnt/ β -catenin 通路,显著抑制细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[18]。lncRNA-SLC7A11-AS1 在胃癌组织中的表达显著降低,上调胃癌细胞中 lncRNA-SLC7A11-AS1 的表达水平,可抑制肿瘤的生长,从而发挥抑癌基因的作用^[19]。另一方面,研究报道 lncRNA 与某些恶性肿瘤的患者临床预后密切相关,可作为预测肿瘤患者预后的标记物。Li 等^[20]的研究证实,与邻近的非恶性乳腺组织相比,lncRNA-linc-ITGB1 在乳腺癌组织中的表达水平显著降低,其表达水平的高低与肿瘤的淋巴结转移、病理分化和 TNM 分期密切相关,低表达水平的 lncRNA-linc-ITGB1 是影响乳腺癌患者不良预后的独立危险因素。

表 2 膀胱尿路上皮癌患者临床病理变量和 lncRNA-TUG1 表达水平的单因素和多因素分析

指标	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄(≥60 岁 vs. <60 岁)	1.446(0.837~2.548)	0.329	—	—
性别(男 vs. 女)	1.602(0.875~2.943)	0.204	—	—
肿瘤直径(≥3 cm vs. <3 cm)	1.533(0.826~2.816)	0.285	—	—
组织学分级(高 vs. 低)	1.914(1.157~3.551)	0.026	2.556(1.448~4.721)	0.003
临床分期(T ₂ ~T ₄ vs. T _a ~T ₁)	1.995(1.235~3.602)	0.023	2.674(1.595~4.931)	<0.001
淋巴结转移(是 vs. 否)	2.203(1.403~4.116)	0.015	2.861(1.757~5.268)	<0.001
lncRNA-TUG1 表达(高 vs. 低)	1.759(1.057~3.462)	0.033	2.328(1.393~4.457)	0.010

lncRNA-TUG1 是一种与染色质修饰复合物相关的 lncRNA,在基因调控中发挥重要作用。现有的研究发现 lncRNA-TUG1 在多种类型肿瘤的发生和发展过程中起着重要的调控作用,例如,研究证实 lncRNA-TUG1 在骨肉瘤组织和细胞中表达量明显增加,通过调节下游的靶基因 SOX4 的表达促进肿瘤细胞的增殖同时抑制细胞的凋亡^[21]。Guo 等^[22]发现,lncRNA-TUG1 在膀胱癌组织和细胞中表达水平是上升的,lncRNA-TUG1 通过抑制 microRNA-29c 的水平促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力。Han 等^[23]的研究团队证实,lncRNA-TUG1 在膀胱尿路上皮癌中的表达明显增加,敲除肿瘤细胞中 lncRNA-TUG1 的表达可显著抑制细胞的增殖,同时促进其凋亡。然而,有关 lncRNA-TUG1 在预测膀胱尿路上皮癌患者临床预后方面的研究却没有报道。鉴于此,本课题组进行了相关的研究。

本研究我们首先检测了膀胱尿路上皮癌组织与癌旁正常组织标本中 TUG1 表达情况,其结果显示,膀胱尿路上皮癌组织中 TUG1 的表达水平显著高于癌旁正常组织,这表明 TUG1 的表达水平可能与肿瘤的恶性程度具有相关性。因此,我们接下来验证了 TUG1 的表达水平与患者临床病理特征的关系。其结果发现,高表达 TUG1 与高组织学分级、高临床分期以及发生淋巴结转移密切相关,而与患者的性别、年龄、肿瘤直径等均无相关性,此结果进一步印证了高表达水平的 TUG1 可能与膀胱尿路上皮癌的侵袭性以及恶性程度等有关,提示可通过抑制 TUG1 的表达水平进而发挥抑癌作用。本研究分析了 TUG1 的表达水平与膀胱尿路上皮癌患者的生存率是否具有相关性,其生存分析结果显示,TUG1 高表达组患者的术后 5 年生存率明显低于 TUG1 低表达组。本研究单因素分析结果显示,高组织学分级、高临床分期、发生淋巴结转移和 TUG1 高表达为影响膀胱尿路上皮癌患者预后的危险因素。进一步行多因素 COX 回归分析模型结果显示,膀胱尿路上皮癌组织中 TUG1 高表达可以作为膀胱尿路上皮癌患者不良预后的独立预测因素。因此,我们认为膀胱尿路上皮癌组织中 TUG1 的表达水平高低可为该肿瘤的早期临床诊疗提供参考,及时采取相应干预方案。

综上所述,本研究证实了 TUG1 在膀胱尿路上皮癌组织中的表达水平显著增高,并且高表达水平的 TUG1 可作为膀胱尿路上皮癌患者不良预后的独立预测因子,TUG1 有望成为临床上膀胱尿路上皮癌早期诊断和治疗的新靶点。

[参考文献]

1 韩苏军,张思维,陈万青,等.中国膀胱癌发病现状及流

- 行趋势分析[J].癌症进展,2013,11(1):89-95.
- 2 龚静,陈锐,周桥.膀胱尿路上皮癌的病理诊断进展[J].现代泌尿外科杂志,2016,21(9):661-666.
- 3 李旭,艾斌.膀胱尿路上皮癌免疫治疗进展[J].药品评价,2017,14(2):21-26.
- 4 黄传书,蒋国松,黄超.膀胱癌治疗基础及临床转化研究的前沿和热点[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(10):735-740.
- 5 毛健伟,李庆文.肌层浸润性膀胱癌的治疗进展[J].中华全科医学,2013,11(5):778-780.
- 6 刘正升,陈磊,邢金春.膀胱癌新型基因和生物标记物研究进展[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(2):157-160.
- 7 张佳伟,祝清国.膀胱癌分子生物学标志物的研究进展[J].医学综述,2017,23(9):1742-1746.
- 8 杨峰,易凡,曹慧青,等.长链非编码 RNA 研究进展[J].遗传,2014,36(5):456-468.
- 9 宋尚卿,王林辉.长链非编码 RNA 与肿瘤相关性研究进展[J].实用肿瘤杂志,2014,29(3):287-293.
- 10 余菁雯,周留林.长链非编码 RNA 与肿瘤相关信号通路研究进展[J].现代肿瘤医学,2017,25(23):3905-3909.
- 11 李子祺,丁明霞,王剑松.长链非编码 RNA 在膀胱肿瘤中的研究进展[J].医学综述,2015,21(4):632-634.
- 12 赵家荣,晁旭.长链非编码 RNA 在肿瘤发生、发展中的作用研究进展[J].转化医学杂志,2017,6(3):129-131,150.
- 13 肖毅,张雁钢,郭强.膀胱肿瘤预后相关的分子指标的研究进展[J].中国现代医生,2017,55(3):161-164.
- 14 徐子程,蔡宏宙,喻彬,等.膀胱肿瘤相关抗原在人群膀胱尿路上皮癌诊断中的应用[J].临床泌尿外科杂志,2016,31(10):900-902.
- 15 张超,姚欣.长链非编码 RNA 在膀胱尿路上皮癌中的研究进展[J].中国肿瘤临床,2017,44(17):890-893.
- 16 余淦,陶启业,欧正岳,等.长链非编码 RNA PTENP1 在膀胱癌中的表达调控及功能研究[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(10):746-750.
- 17 Luan W, Zhou Z, Ni X, et al. Long non-coding RNA H19 promotes glucose metabolism and cell growth in malignant melanoma via miR-106a-5p/E2F3 axis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(3):531-542.
- 18 Li T, Zhu J, Wang X, et al. Long non-coding RNA lncTCF7 activates the Wnt/beta-catenin pathway to promote metastasis and invasion in colorectal cancer [J]. Oncol Lett, 2017, 14(6):7384-7390.
- 19 Luo Y, Wang C, Yong P, et al. Decreased expression of the long non-coding RNA SLC7A11-AS1 predicts poor prognosis and promotes tumor growth in gastric cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(68):112530-112549.
- 20 Li W X, Sha R L, Bao J Q, et al. Expression of long non-coding RNA linc-ITGB1 in breast cancer and its influence on prognosis and survival[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(15):3397-3401.

发生的,因此可能出现假阴性;另外因为该方法敏感,极微量的污染就可能造成假阳性结果。而 YKL-40 不仅具有与 PCR 检测相同的诊断价值与临床优势,同时也具有更高的灵敏性,这可能与 YKL-40 是从不同类型的细胞如巨噬细胞、中性粒细胞、间皮细胞、滑液成纤维细胞和平滑肌细胞有关。但 YKL-40 作为一个炎症反应的因子,并没有确定的组织特异性和疾病特异性,在诊断中应将此因子结合 PCR 检测共同分析。

综上所述,血清和尿液 YKL-40 水平变化在肾结核患者中具有重要的临床意义,分析血清和尿液中 YKL-40 浓度,可作为诊断早期肾结核的重要指标,但仍然需要与其他多项金标准检测联合进行分析以明确诊断肾结核。本文仍存在一定的局限性,如 YKL-40 的浓度与治疗反应之间的相关性无法评价,所选样本量相对较小,统计力量有限,有待扩大样本作深入研究分析。

[参考文献]

- 1 杨丽萍,张晓炜,张国华,等.急性脑梗死患者血清 YKL-40、hs-CRP 水平与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J].中风与神经疾病杂志,2013,30(4):306-308.
- 2 郭艳歌,张菲斐,邱春光,等.冠心病合并糖尿病患者血清 YKL-40 水平变化及其与冠脉病变的关系[J].实用医学杂志,2011,27(24):4414-4416.
- 3 韩金玉,邵滢,王秋月,等.2型糖尿病患者血清 YKL-40 水平与尿白蛋白的相关性[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(3):225-227.
- 4 陈建文,周靖媛,张凯华,等.多系统萎缩患者血清 YKL-40 和 CD40 水平变化及相关性因素研究[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23(6):385-388.

- 5 周新浪,陈达开,林治瓯,等.老年不稳定型心绞痛合并 2 型糖尿病患者血清 NF- κ B、YKL-40 水平和 Gensini 评分的变化[J].中国老年学杂志,2017,37(15):3716-3718.
- 6 陈启,马礼坤,孙向东,等.冠心病患者血清脂联素、YKL-40 水平的变化及其与冠状动脉病变程度的关系[J].蚌埠医学院学报,2010,35(4):361-363,366.
- 7 朱慧静,杨明明,程霖,等.不同程度糖尿病慢性肾脏病患者血清 YKL-40 水平变化及其临床意义的观察[J].中国糖尿病杂志,2015,23(8):720-722.
- 8 刘智勇,纪月岭,代晓微.后腹腔镜肾输尿管全长切除加经尿道膀胱袖状切除术治疗无功能肾结核的疗效观察[J].临床泌尿外科杂志,2016,31(1):50-52,58.
- 9 王焕,崔凯,徐可,等.2型糖尿病肾病患者血清 YKL-40 与动脉粥样硬化的关系[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(1):57-58.
- 10 王晶,樊松,汪小霞,等.不典型肾结核 29 例临床分析[J].临床泌尿外科杂志,2015,30(3):245-248.
- 11 Hakala B E, White C, Recklies A D. Human cartilage gP-39, a major secretory Product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase Protein family[J]. J Biol Chem, 1993, 268 (34):25803-25810.
- 12 Egberts F, Kotthoff E M, Gerdes S, et al. Comparative study of YKL-40, S-100B and LDH as monitoring tools for Stage IV melanoma[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(5): 695-702.
- 13 李建民,刘志光,龙小平,等. YKL-40 在结核性胸腔积液中的临床价值[J].湖南师范大学学报(医学版), 2015,12(3):53-55,56.

(收稿日期:2018-06-24)

(上接第 952 页)

- 21 Li G, Liu K, Du X. 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.
- 22 Guo P, Zhang G, Meng J, et al. Upregulation of long non-coding RNA TUG1 promotes bladder cancer cell 5

- proliferation, migration and invasion by inhibiting miR-29c[J]. Oncol Res, 2018, 26(7):1083-1091.
- 23 Han Y, Liu Y, Gui Y, et al. Long intergenic non-coding RNA TUG1 is overexpressed in urothelial carcinoma of the bladder[J]. J Surg Oncol, 2013, 107(5):555-559.

(收稿日期:2018-09-13)