doi:10.11659/jjssx.08E016052

头颈部鳞癌中 TP53 基因的调控网络分析

徐明义,郑艳秋,孙 娟,胡文良,王亚平,崔晓波,李玲香 (内蒙古医科大学附属医院耳鼻咽喉科,内蒙古 呼和浩特 010050)

[摘 要] **目的** 挖掘隐藏在头颈部鳞癌中抑癌基因 TP53 表达异常的机制。**方法** 从 TCGA 数据库中选取 279 例头颈部鳞癌样本的测序数据,利用 cbioportal 获得 TP53 基因在头颈部鳞癌中的表达情况及其对患者生存的影响,并筛选样本中与 TP53 存在共表达关系的基因。利用 String 和 DAVID 数据库,建立 TP53 的共表达网络并分析网络功能,通过 lncRNA2target 和 StarBase 数据库,筛选出能够调控 TP53 的短链非编码 RNA(microRNA),长链非编码 RNA(lncRNA)和竞争性内源性 RNA(ceRNA),利用 Cytoscape 软件建立 TP53 相关基因调控网络。**结果** 279 例头颈部鳞癌样本中共有 77% 的样本出现 TP53 表达异常,且 TP53 表达异常患者的生存率显著低于 TP53 正常表达的患者。此外,筛选出 TP53 基因的共表达基因 288 个,(Spearman 分数和 Pearson 分数 >0.3)功能分析结果显示共表达基因的功能主要为转录调控、细胞凋亡、增殖过程和免疫应答等功能。TP53 基因调控网络揭示 has-miR-186-5p 和 has-miR-202-3p 等 43 个 microRNA 能够靶向调控 TP53 基因;此外,MEG1、TUG1 和 MALAT1 等 6 个 lncRNA,PHC2、FZD4 和 TUB 等 56 个 mRNA 能够通过 ceRNA 作用调控 TP53。**结论** 通过生物信息学方法和基因数据库建立的 TP53 相关基因调控网络揭示可能调控抑癌基因 TP53 的若干 microRNA、lncRNA 和 ceRNA,可以为头颈部鳞癌中 TP53 的作用机制和以 TP53 为靶点的分子治疗提供新的切入点。

[关键词] 喉鳞状细胞癌;TP53;长链非编码 RNA;竞争性内源性 RNA
[中图分类号] R739.65 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-08-16

TP53-related gene regulatory network analysis on head and neck squamous carcinoma

XU Ming-yi,ZHENG Yan-qiu,SUN Juan,HU Wen-liang,WANG Ya-ping,CUI Xiao-bo,LI Ling-xiang (Department of Otolaryngology,the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University,Hohhot Inner Mongolia 010050,China)

Abstract: Objective To find out the TP53-related mechanism underlying head and neck squamous cell carcinoma. **Methods** We used cbioportal to analyse the expression of TP53 and identify the co-expressed genes of TP53 in 279 samples from head and neck squamous cell carcinoma in TCGA database. We used String and DAVID database to establish the co-expression network of TP53 and analyze its function. We used lncRNA2target and StarBase database to screen the microRNA,lncRNA and ceRNA that regulate TP53. Finally,Cytoscape software was used to establish TP53-related ceRNA network. **Results** In the 279 samples,77% samples were abnormal expression,and the survival rate of patients with abnormal expression of TP53 was significantly lower than that of normal expression of TP53. Besides,we found 288 TP53-related co-expressed gene. (Spearman score and Pearson score >0.3) The functions of these genes were mainly transcription regulation, cell apoptosis,propagation and immune response. Gene regulatory network revealed that 43 microRNAs (i.g.,has-miR-186-5p and has-miR-202-3p),6 lncRNAs (e.g.,MEG1,TUG1 and MALAT1) and 56 ceRNAs (e.g.,PHC2,FZD4 and TUB) could regulate TP53. **Conclusion** We established TP53-related gene regulatory network and identified microRNA,lncRNA and ceRNA that regulate TP53. The data generated from this study could provide a new pointcut in research and treatment of head and neck squamous cell carcinoma.

Keywords: laryngeal squamous cell carcinoma;TP53;lncRNA;ceRNA

TP53 基因自发现以来,一直是肿瘤分子机制研究领域的最热门基因之一。大量研究表明,TP53 能够作为一个抑癌基因调控肿瘤的增殖、凋亡、血管生成、DNA 代谢与修复等重要功能进而抑制肿瘤的发生和发展[1-2]。TP53 在头颈部鳞癌中的作用十分重要并已成为其分子靶向治疗的重要靶点之一[3]。研究发现,TP53 能够纠正头颈部鳞状癌细胞的异常增殖,修复损坏的 DNA 等[4]。TP53 可以作为多种肿瘤的早期诊断靶点,如白血病、结肠癌、头颈部鳞癌等[5-7]。TP53 已被研究了较长时间,但由于基因调控的复杂性,很多具有调控 TP53 潜能的编码与非编码基因还有待进一步挖掘。尤其是随着长链非编码 RNA(lncRNA)的发现和竞争性内源性 RNA(ceRNA)理论的提出,给了我们更多解析抑癌基因 TP53 突变和表达异常背后基因调控机制的研究方向[8-9]。本研究中,我们利用生物信息学方法和基因数据库,挖掘能够与 TP53 存在共表达关系的基因并筛选能够调控 TP53 的 microRNA、lncRNA 和 ceRNA 并建立基因调控网络,以期为头颈部鳞状细胞癌的分子机制研究和分子靶向治疗提供新的切入点。

[基金项目] 内蒙古医科大学科技百万工程项目(KJbw2013014)
[通信作者] 郑艳秋,E-mail:immu-xumingyi@outlook.com

1 资料与方法

1.1 头颈部鳞癌中 TP53 的表达和生存率分析

利用癌症基因图集(The cancer genome atlas, TCGA)数据库(http://cancergenome.nih.gov/)中的 279 例头颈部鳞癌样本,通过 cbioportal 网站(www.cbioportal.org)获得 TP53 基因在每个头颈部鳞癌样本中的表达情况并对比 TP53 异常表达样本和正常样本的生存率。

1.2 TP53 共表达网络的建立和功能分析

利用 cbioportal 网站筛选 279 例头颈部鳞癌样本中与 TP53 存在共表达关系的基因。获得这些共表达基因后,利用 String 数据库(www.string.org)获得共表达基因的互作关系,并利用 Cytoscape 软件(www.cytoscape.org)建立 TP53 的共表达网络。为了理解 TP53 共表达网络的功能,我们利用 DAVID(https://david.ncifcrf.gov/)数据库获得 TP53 共表达网络的功能。

1.3 TP53 基因调控网络分析

利用 StarBase V2.0 (http://starbase.sysu.edu.cn)数据库,我们筛选出具有与 TP53 的 3'端序列互补结合位点并靶向调控 TP53 的 microRNA 和能够与 TP53 竞争 microRNA 的 mRNA 即 ceRNA。利用 lncRNA2target 数据库(http://mlg.hit.edu.cn/lncrna2target/)筛选已被实验证实能够调控 TP53 的 lncRNA。利用 Cytoscape 软件建立 TP53 的 microRNA-lncRNA-ceRNA 调控网络。

1.4 统计学分析

生存率分析采用 logrank 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。共表达基因采用 spearman 和 Pearson 检验,spearman 分数和 Pearson 分数均大于 0.3 的基因被认为有共表达关系。功能分析采用 Fisher 精确检验,$P<0.05$的功能集合被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TP53 在头颈部鳞癌中的表达和生存率分析

TCGA 数据库中 279 例头颈部鳞癌样本中,TP53 的异常表达率达到 77%。生存率分析结果显示,这些 TP53 异常表达患者的生存率明显低于 TP53 正常表达的患者(图 1)。

2.2 头颈部鳞癌中的 TP53 的共表达网络

在 279 例头颈部鳞癌样本中共筛选出与 TP53 基因存在共表达关系的基因 288 个。String 数据库显示这 288 个共表达基因中存在 207 对基因互作关系(Spearman 分数大于 0.3 且 Pearson 分数大于 0.3)。我们利用 Cytoscape 软件建立了 TP53 基因的共表达网络(图 2)。

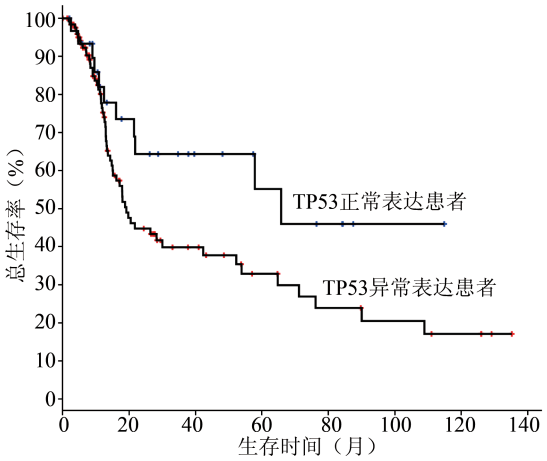


图 1 TP53 差异表达对头颈部鳞癌患者生存率的影响

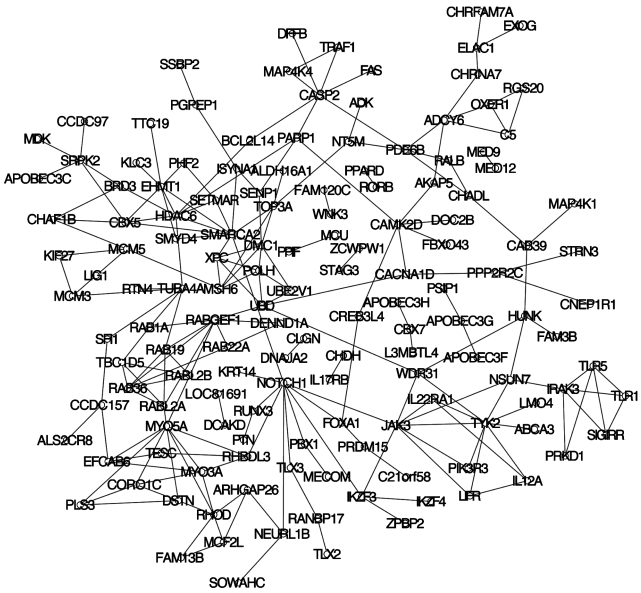


图 2 头颈部鳞癌中 TP53 基因的共表达基因网络

2.3 TP53 共表达基因网络的功能

利用 DAVID 数据库获得 TP53 共表达基因网络的功能,结果显示这些基因主要富集在转录调控,细胞凋亡、增殖过程等与肿瘤发生发展关系密切的功能(表 1)。

2.4 TP53 的基因调控网络

通过 StarBase 数据库,筛选出能够与 TP53 基因 3'端位点互补结合的 microRNA 和具有与 TP53 竞争相同 microRNA 位点的内源性 RNA,即 ceRNA。结果显示,43 个 microRNA 能够靶向调控 TP53 基因,如 has-miR-186-5p 和 has-miR-202-3p; PHC2、FZD4 和 TUB 等 56 个 mRNA 能够通过 ceRNA 作用调控 TP53。此外,我们利用 lncRNA2target 数据库筛选出已被实验证实能够调控 TP53 的 6 个 lncRNA,如 XIST、TUG1、JRK 和 LINC00473 等(图 3)。

表 1 TP53 共表达基因网络的功能

功能(GO Term)	P Value
GO:0010529 ~ negative regulation of transposition	1.86E-05
GO:0009972 ~ cytidine deamination	4.41E-05
GO:0045869 ~ negative regulation of single stranded viral RNA replication via double stranded DNA intermediate	9.86E-04
GO:0070383 ~ DNA cytosine deamination	9.86E-04
GO:0048525 ~ negative regulation of viral process	9.86E-04
GO:0045071 ~ negative regulation of viral genome replication	0.004 007
GO:0035556 ~ intracellular signal transduction	0.004 065
GO:0010613 ~ positive regulation of cardiac muscle hypertrophy	0.007 473
GO:0006468 ~ protein phosphorylation	0.011 643
GO:0046777 ~ protein autophosphorylation	0.012 345
GO:0045944 ~ positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	0.013 169
GO:0097190 ~ apoptotic signaling pathway	0.017 279
GO:0045892 ~ negative regulation of transcription, DNA-templated	0.018 407
GO:0018105 ~ peptidyl-serine phosphorylation	0.018 743
GO:0051928 ~ positive regulation of calcium ion transport	0.020 61
GO:0045893 ~ positive regulation of transcription, DNA-templated	0.021 94
GO:0006897 ~ endocytosis	0.022 452
GO:0006260 ~ DNA replication	0.023 016
GO:0098779 ~ activation of mitophagy in response to mitochondrial depolarization	0.024 759
GO:0006915 ~ apoptotic process	0.025 916
GO:0006298 ~ mismatch repair	0.028 359
GO:0045087 ~ innate immune response	0.030 002
GO:0006271 ~ DNA strand elongation involved in DNA replication	0.030 029
GO:0007264 ~ small GTPase mediated signal transduction	0.031 578
GO:0016553 ~ base conversion or substitution editing	0.032 502
GO:0043242 ~ negative regulation of protein complex disassembly	0.032 502
GO:0060528 ~ secretory columnal luminar epithelial cell differentiation involved in prostate glandular acinus development	0.032 502
GO:0045619 ~ regulation of lymphocyte differentiation	0.032 502
GO:0002755 ~ MyD88-dependent toll-like receptor signaling pathway	0.032 981
GO:0021510 ~ spinal cord development	0.037 082
GO:0032024 ~ positive regulation of insulin secretion	0.038 936
GO:0070842 ~ aggresome assembly	0.040 462
GO:0016568 ~ chromatin modification	0.045 897
GO:0060253 ~ negative regulation of glial cell proliferation	0.048 357

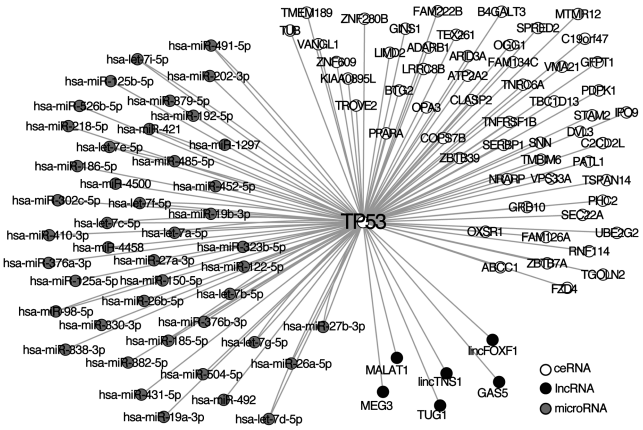


图 3 TP53 的基因调控网络

3 讨论

头颈部鳞癌一直是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一。抑癌基因 TP53 的表达异常是头颈部鳞癌发生发展的重要原因之一。本实验中,我们发现在 279 例喉癌样本中有 77% 的样本出现表达异常。这与 Poeta 等[10]报道的结果一致,TP53 基因的异常表达通常存在于 50% 以上的癌组织中。此外,我们还发现 TP53 表达异常的患者生存率明显低于 TP53 正常表达的患者。这可能与 TP53 异常表达后,其抑癌作用减弱,从而促进头颈部鳞癌恶化有关。为了进一步理解在头颈部鳞癌中抑癌基因 TP53 表达异常的机制,我们筛选出与 TP53 共表达的 288 个基因。显而易见,单一的基因异常往往伴随着其下游基因的连锁异常反应,这也是 TP53 基因异常能够促进癌症发展的重要原因之一。功能分析显示,这些共表达基因主要参与转录调控、DNA 损伤修复、细胞增殖、细胞凋亡和免疫应答等与肿瘤发生发展关系密切的功能。这些结果与现有的实验结果一致,例如 Offersen 等[11]发现 TP53 基因突变后,乳腺癌细胞的增殖明显加快;Fook-Alves 等[12]发现 TP53 能够通过调控 TRIAP1 基因来增加骨髓瘤细胞系的晚期凋亡;Katchman 等[13]发现,TP53 在胰腺癌、卵巢癌和乳腺癌的免疫调节方面发挥重要作用。这些研究证明了我们建立的 TP53 共表达网络的准确性,提示 TP53 可能通过影响这些共表达基因来发挥其抑癌作用。

近年来,随着 lncRNA 的发现,非编码 RNA 在疾病发生发展中的作用也越来越受到重视。本研究利用基因信息数据库,筛选出能够靶向调控 TP53 基因的 microRNA 和 lncRNA。经过文献挖掘,我们发现这些 microRNA 均与癌症的发生发展关系密切,有研究[14]发现 miR-192-5p 能够促进肝癌的增殖和转移;Sakr 等[15]发现 miR-150-5p 能够抑制胶质瘤细胞增殖和移

行。值得注意的是,一些 microRNA 已被证实对头颈部鳞癌有重要的调控作用。Mansour 等[16]发现,miR-421 的过表达能够导致 DNA 损伤修复的缺陷和临床治疗敏感性的降低。我们发现 miR-421 能够靶向调控 TP53,推测这很可能是由于 miR-421 抑制了 TP53,导致其 DNA 修复能力下降有关。Summerer 等[17]发现 miR-186-5p 和 miR-425-5p 在头颈部鳞癌患者血液中的循环肿瘤细胞中高表达,并且提示患者预后不良。Wu 等[18]发现注射 miR-27a-3p 能够抑制头颈部鳞癌的生长。Ratovitski 等[19]发现 miR-185-5p 等能够提高头颈部鳞癌对化疗药物的敏感性。这些结果证明了我们筛选的准确性,提示另外一些能够调控其他癌症但在头颈部鳞癌中的作用还不清楚的 microRNA 同样具有调控头颈部鳞癌的作用。除了 microRNA 之外,我们还筛选出能够调控头颈部鳞癌的 lncRNA。研究表明,这些 lncRNA 与癌症关系密切。Pickard 等[20]发现 GAS5 能够调控乳腺癌细胞系的凋亡。Li 等[21]发现 TUG1 过表达会促进胶质瘤的侵袭和转移。这些结果提示虽然 lncRNA 在头颈部鳞癌中的作用还不清楚,但是其同样具有调控头颈部鳞癌的潜力。

随着 ceRNA 理论的提出,即具有 microRNA 互补结合位点的非编码 RNA 或假基因可以竞争性结合 microRNA 以减弱其对靶基因的抑制作用,它在疾病尤其是癌症中的作用受到越来越多的关注。本研究中,我们筛选出 TP53 的 ceRNA 共 56 个。研究表明,上调 BTG2 能够抑制头颈部鳞癌的增殖[22]。Mahjabeen 等[23]发现,OGG1 在头颈部鳞癌中发挥着重要的修复损伤 DNA 的作用。我们筛选出的这些基因均与 TP53 的抑癌作用类似,提示这些基因可能是通过 ceRNA 作用来促进 TP53 表达来发挥作用。

综上,我们筛选出的能够靶向调控 TP53 的共表达基因、lncRNA 和 ceRNA 能够为头颈部鳞癌的分子机制研究和分子靶向治疗提供新的切入点。同时,本次实验采用的研究策略也可为癌症的研究提供新的参考。

[参考文献]

[1] Leroy B, Girard L, Hollestelle A, et al. Analysis of TP53 mutation status in human cancer cell lines: a reassessment[J]. Hum Mutat, 2014, 35(6): 756-765. doi: 10.1002/humu.22556.

[2] Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. Tumor-suppressor functions of the TP53 pathway[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016, 6(5): a026062. doi: 10.1101/cshperspect.a026062.

[3] Masica DL, Li S, Douville C, et al. Predicting survival in head and neck squamous cell carcinoma from TP53 mutation[J]. Hum Genet, 2015, 134(5): 497-507. doi: 10.1007/s00439-014-1470-0.

[4] Sandulache VC, Skinner HD, Ow TJ, et al. Individualizing antimetabolic treatment strategies for head and neck squamous cell carcinoma based on TP53 mutational status[J]. Cancer, 2012, 118(3): 711-721. doi: 10.1002/cncr.26321.

[5] Lazarian G, Tausch E, Eclache V, et al. TP53 mutations are early events in chronic lymphocytic leukemia disease progression and precede evolution to complex karyotypes[J]. Int J Cancer, 2016, 139(8): 1759-1763. doi: 10.1002/ijc.30222.

[6] Yurgelun MB, Masciari S, Joshi VA, et al. Germline TP53 mutations in patients with early-onset colorectal cancer in the colon cancer family registry[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(2): 214-221. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0197.

[7] Sethi S, Benninger MS, Lu M, et al. Noninvasive molecular detection of head and neck squamous cell carcinoma: an exploratory analysis[J]. Diagn Mol Pathol, 2009, 18(2): 81-87. doi: 10.1097/PDM.0b013e3181804b82.

[8] Kanduri C. Long noncoding RNAs: Lessons from genomic imprinting[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859(1): 102-111. doi: 10.1016/j.bbagrm.2015.05.006.

[9] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language?[J]. Cell, 2011, 146(3): 353-358. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.014.

[10] Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA, et al. TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. N Engl J Med, 2007, 357(25): 2552-2561.

[11] Offersen BV, Alsner J, Ege Olsen K, et al. A comparison among HER2, TP53, PAI-1, angiogenesis, and proliferation activity as prognostic variables in tumours from 408 patients diagnosed with early breast cancer[J]. Acta Oncol, 2008, 47(4): 618-632. doi: 10.1080/02841860801958295.

[12] Fook-Alves VL, de Oliveira MB, Zanatta DB, et al. TP53 Regulated Inhibitor of Apoptosis 1 (TRIAP1) stable silencing increases late apoptosis by upregulation of caspase 9 and APAF1 in RPMI8226 multiple myeloma cell line[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(6): 1105-1110. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.03.011.

[13] Katchman BA, Barderas R, Alam R, et al. Proteomic mapping of p53 immunogenicity in pancreatic, ovarian, and breast cancers[J]. Proteomics Clin Appl, 2016, 10(7): 720-731. doi: 10.1002/prca.201500096.

[14] Yan-Chun Li, Hong-Mei Y, Zhi-Hong C, et al. MicroRNA-192-5p promote the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cell by targeting SEMA3A[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2015. doi: 10.1097/PAI.0000000000000296.

[15] Sakr M, Takino T, Sabit H, et al. miR-150-5p and miR-133a suppress glioma cell proliferation and migration through targeting membrane-type-1 matrix metalloproteinase[J]. Gene, 2016, 587(2): 155-162. doi: 10.1016/j.gene.2016.04.058.

[16] Mansour WY, Bogdanova NV, Kasten-Pisula U, et al. Aberrant overexpression of miR-421 downregulates ATM and leads to a pronounced DSB repair defect and clinical hypersensitivity in SKX squamous cell carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2013, 106(1): 147-154. doi: 10.1016/j.radonc.2012.10.020.

[17] Summerer I, Unger K, Braselmann H, et al. Circulating microRNAs as prognostic therapy biomarkers in head and neckcancer patients[J]. Br J Cancer, 2015, 113(1): 76-82. doi: 10.1038/bjc.2015.111.

doi:10.11659/jjssx.05E016043

OPN、B7-H4 在上皮性卵巢癌患者血清中的表达及临床意义

李华强,郭春芳 (重庆市巴南区人民医院病理科,重庆 401320)

[摘 要] **目的** 观察骨桥蛋白(OPN)、B7-H4 在上皮性卵巢癌患者血清中的表达,并探讨其对肿瘤良恶性的鉴别价值。**方法** 选取 2013 年 2 月至 2015 年 12 月在我院接受治疗的 100 例上皮性卵巢癌患者为观察对象,同时选取 100 例卵巢良性肿瘤的患者、100 例健康成年女性为对照。观察不同组别 OPN、B7-H4 及肿瘤标志物水平的差异,比较不同临床病理特征的患者 OPN、B7-H4 水平的差异。**结果** 上皮性卵巢癌组的 OPN、B7-H4 阳性表达率高于卵巢良性肿瘤组和健康对照组;3 组血清 CEA、CA15-3 和 CA125 水平由高到低分别为上皮性卵巢癌组、卵巢良性肿瘤组和健康对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);Ⅲ+Ⅳ期、低分化、有淋巴结转移的上皮性卵巢癌患者的 OPN、B7-H4 表达率较高,差异具有统计学意义($P<0.05$),而不同年龄的患者其 OPN、B7-H4 表达率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** OPN、B7-H4 在上皮性卵巢癌中高表达,且低分化、转移的患者其 OPN、B7-H4 阳性表达率更高。

[关键词] 卵巢癌;骨桥蛋白;B7-H4;恶性;良性
[中图分类号] R737.31 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-05-18

Clinical significance and expression of OPN and B7-H4 in serum of patients with epithelial ovarian cancer

LI Hua-qiang, GUO Chun-fang (Department of Pathology, People's Hospital of Chongqing Banan District, Chongqing 401320, China)

Abstract: Objective To observe the expression of osteopontin(OPN) and B7-H4 in epithelial ovarian cancer, and to explore the differential diagnosis of benign and malignant value. **Methods** A total of 100 patients with epithelial ovarian cancer who were treated in our hospital from February 2013 to December 2015 in were selected as the study subjects, 100 patients with benign ovarian tumor and 100 healthy controls were selected as the control group. The differences of OPN, B7-H4 and tumor marker levels in different groups were observed, and the differences of OPN and B7-H4 levels in patients with different clinical pathological characteristics were compared. **Results** The positive expression rate of OPN and B7-H4 in epithelial ovarian cancer group was higher than that in ovarian benign tumor group and healthy control group. The levels of CEA, CA15-3 and CA125 in serum of the three groups from high to low were epithelial ovarian cancer group, benign ovarian tumor group and healthy control group, the differences were statistically significant($P<0.05$). Stage III and IV, low differentiation, lymph node metastasis of epithelial ovarian cancer patients of OPN and B7-H4 expression rate was higher, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression rate of OPN and B7-H4 in different age patients had no significant difference($P>0.05$). **Conclusion** B7-H4 and OPN are highly expressed in epithelial ovarian cancer, and the expression rate of OPN and B7-H4 is higher in the patients with low differentiation and metastasis.

Keywords: ovarian cancer; osteopontin; B7-H4; malignant; benign

[18] Wu X, Bhayani MK, Dodge CT, et al. Coordinated targeting of the EGFR signaling axis by microRNA-27a[J]. Oncotarget, 2013, 4(9): 1388-1398. doi:10.18632/oncotarget.1239.

[19] Ratovitski EA. Phospho-ΔNp63α regulates AQP3, ALOX12B, CASP14 and CLDN1 expression through transcription and microRNA modulation[J]. FEBS Lett, 2013, 587(21): 3581-3586. doi:10.1016/j.febslet.2013.09.023.

[20] Pickard MR, Williams GT. The hormone response element mimic sequence of GAS5 lncRNA is sufficient to induce apoptosis in breast cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(9): 10104-10116. doi:10.18632/oncotarget.7173.

[21] Li J, An G, Zhang M, et al. Long non-coding RNA TUG1 acts as a miR-26a sponge in human glioma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 477(4): 743-748. doi:10.1016/j.bbrc.2016.06.129.

[22] Lee JC, Chung LC, Chen YJ, et al. Upregulation of B-cell translocation gene 2 by epigallocatechin-3-gallate via p38 andERK signaling blocks cell proliferation in human oral squamous cell carcinoma cells[J]. Cancer Lett, 2015, 360(2): 310-318. doi:10.1016/j.canlet.2015.02.034.

[23] Mahjabeen I, Kayani MA. Loss of mitochondrial tumor suppressor genes expression is associated with unfavorable clinical outcome in head and neck squamous cell carcinoma: data from retrospective study[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146948. doi:10.1371/journal.pone.0146948.

(编辑:刘 艺)