综 述

LncRNA在肾癌诊治及预后方面的研究进展

程　波[1]，邹　菊[2]，向碧兰[2]，王　倩[2]，刘　威[2]，叶　涛[2]
1.西南医科大学附属医院 泌尿外科（泸州 646000）；2.西南医科大学 临床医学院（泸州 646000）

【摘　要】肾细胞癌（renal cell carcinoma，RCC）是泌尿系统常见的肿瘤之一，且发病率逐年上升。目前诊断RCC缺乏特异性的肿瘤标志物。由于RCC对放疗、化疗和免疫治疗的耐受性差且效果不佳，外科手术仍然是RCC主要的治疗方法。长链非编码RNA（Long non-coding RNA，LncRNA）是分子量大于200个核苷酸的不具有编码蛋白质功能的非编码RNA，近年来发现LncRNA可作为肾癌标志物且具有诊断价值，此外在肿瘤的发生和进展等方面显示出良好的研究潜力，为肾癌诊断、治疗提供了一种新思路。本文重点就LncRNA在RCC的诊断、治疗和预后等方面的研究进展做一综述。

【关键词】肾细胞癌；长链非编码RNA；诊断；治疗；预后
【中图分类号】R34　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.03.018

Research progress of LncRNA in the diagnosis，treatment and prognosis of renal cell carcinoma

CHENG Bo[1]，ZOU ju[2]，XIANG Bilan[2]，WANG Qian[2]，LIU Wei[2]，YE Tao[2]
1.*Department of Urology，the Affiliated Hospital of S.M.U，Luzhou 646000，China*；2.*Clinical School of Medicine ，Southwest Medical University.M.U ，Luzhou 646000，China*

【**Abstract**】Renal cell carcinoma（RCC）is one of the common tumors of the urinary system ，the incidence of which is increasing year by year. Currently，there is no specific tumor marker for diagnosis of RCC. Surgery is still the most effective treatment for RCC due to its tolerance to radiotherapy，chemotherapy and immunotherapy. Long non-coding RNA（LncRNA）is a non-coding RNA with molecular weight more than 200 nucleotides which doesn't encode protein. Recently found that LncRNA could be used as a marker of renal cancer and showed promising value in neogenesis，progression and diagnosis of tumors，which provides a new inspiration for diagnosis and treatment of RCC. This review focused on the research progress of LncRNA in diagnosis，treatment and prognosis of RCC.

【**Key words**】Renal cell carcinoma；Long non-coding RNA；Diagnosis；Treatment；Prognosis

肾癌又称肾细胞癌（Renal cell carcinoma，RCC），在我国RCC发病率呈现逐年上升趋势，男女比例为2.6∶1[1]。肾透明细胞癌（Renal clear cell carcinoma，ccRCC）是RCC中最常见的一种，约占RCC的75%～80%[2]。目前肾脏CT和B超是国内诊断肾癌最常用的辅助检查方法。RCC早期缺乏明显的临床症状，而且没有典型的肿瘤标志物供其早期诊断，部分RCC患者初次就诊时即为RCC晚期，无法进行手术，预后较差[3]。随着分子生物学的进展，越来越多的LncRNA被证实参与了RCC细胞内多种重要的调控过程。LncRNA是一类特殊类型的RNA，是指长度大于200bp的非编码RNA，主要存在于核内，研究表明，LncRNA参与了基因调控的基本过程，包括染色质的修饰和直接的转录调控，同时也调控转录后事件，根据LncRNA功能和涉及的分子机制可将其分为信号分子、诱饵分子、引导分子和支架分子等四类[4]。LncRNA虽然不具有编码蛋白质的功能，但能在不同的肿瘤组织中过度表达或表达不足，在特定类型的癌症中，许多LncRNA已被证明是有效的潜在生物标志物[5]。本文综述了LncRNA在肾癌分子领域发挥的作用，并探讨LncRNA作为肿瘤标志物在肾癌的诊断、治疗以及预后方面的研究进展。

1　LncRNA用于RCC的诊断

目前RCC的诊断金标准主要依赖于肾组织活检，但活检本身具有创伤性，难以重复检测且不适合用于大规模人群筛查[6]，因此需要更加简便的诊断手段。由于LncRNA可以在几种体液中检测到并可以抵抗核糖核酸酶介导的降解，因此它们有希望成为用于筛查肾癌的生物标志物。无创血清学和尿液指标用于早期筛查诊断具有重要的临床价值。研究表明，5-Ln-

基金项目：国家级大学生创新创业项目（202110632010）；西南医科大学应用基础研究青年项目（2021ZKQN071）
第一作者简介：程　波，主治医师，博士后。E-mail：cb1949@163.com
引用本文：程　波，邹　菊，向碧兰，等. LncRNA在肾癌诊治及预后方面的研究进展[J].西南医科大学学报，2022，45（3）：272-276.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.03.018

cRNA-let、PVT1、PIDAR、PTENP 1和LINC 00963在ccRCC患者血清中表达下调，其对ccRCC的诊断有很强的指示意义，可以鉴别ccRCC患者和健康对照组，这种多指标联合检测一定程度上弥补了单指标的不足，提高了LncRNA诊断RCC的敏感性和特异性[7]。HE等[8]也表明，GIHCG在RCC组织中高表达，且与血清GIHCG表达水平呈正相关，还能区分RCC患者和健康个体，敏感性和特异性分别为87%和84.8%（AUC = 0.920）。此外，通过检测外周循环中LINC 00887鉴别RCC患者与健康受试者的AUC为0.8001，敏感性为71.05%，特异性为89.87%，提示了LINC 00887可作为早期RCC检测的一个潜在生物标志物[9]。而在一些较新的研究方面，如在尿液研究方面发现两种LncRNA（*LncRNA NR 040448*和*LncRNA NR 033390*）在成熟的肾癌细胞系、肾癌尿液外泌体样本中均高表达，有希望成为RCC早期诊断的潜在标记物[10]。这些LncRNA可能会成为未来的发展研究方向。

2 LncRNA用于RCC的治疗

目前传统的治疗方式尚不理想。靶向药物索拉菲尼、苏尼替尼取得了飞速发展，从根本上改变了晚期肾细胞癌（mRCC）的治疗前景，成为治疗RCC的新策略，但其疗效仍有缺陷[11]。而大量研究显示了特异性LncRNA在RCC的侵袭、增殖、转移中发挥了重要的生物调控作用，那么针对LncRNA靶点联合分子靶向药物可能为治疗RCC提供新的思路。

2.1 通过干预LncRNA改善靶向药物疗效

当下，以舒尼替尼和索拉菲尼为代表的受体酪氨酸激酶抑制剂已经被广泛应用于临床。然而，约有15%的进展期肾癌患者对靶向药物先天耐药，其余患者在接受舒尼替尼治疗6 ~ 15个月后也往往出现耐药和疾病的情况[12]，而大约22%的患者在早期即对索拉菲尼敏感性下降[13]。目前已发现几种与耐药相关的LncRNA，随着耐药机制被逐渐揭示，通过阻断耐药信号通路或提高/降低LncRNA表达量等方法可提高RCC对药物的敏感性，将为耐药患者的治疗提供新方法。因此，针对特异性LncRNA来改善靶向药物治疗效果成为一个新的研究方向。

QU等[14]研究显示LncARSR作为竞争性内源RNA（ceRNA）竞争结合miRNA家族，解除对AXL和c-MET的抑制作用，导致舒尼替尼耐药的形成。LncARSR还可通过外泌体传播导致舒尼替尼耐药，因此靶向LncARSR和AXL/c-MET能消除RCC对舒尼替尼的耐药性。徐志鹏等[15]的研究显示，RCC索拉菲尼耐药细胞中高表达LncRNA-SRLR，LncRNA-SRLR通过与NF-κB结合促进IL-6转录，进而激活STAT3使肾癌细胞系对索拉菲尼耐药。另一方面，LIANG等人[16]研究发现靶向LncRNA的另一种方法是使用反义寡核苷酸（ASO）干扰RNA表达。ASO技术是指根据碱基互补配对原理，将用人工合成的靶标mRNA互补配对的DNA和RNA导入生物体内，从而用于基因的靶向治疗[17]。这些寡核苷酸能够识别LncRNA的序列，阻断LncRNA与靶标的相互作用，还可通过核糖核酸酶H或RNA诱导的沉默复合物使LncRNA降解[16]。然而，关于这项技术在肿瘤的应用研究中仍然有许多问题待解决，如反义寡核苷酸易于降解，进入细胞前失去特异的反义活性会降低精确的体内递送，此外，动物体内实验证实，反义寡核苷酸代谢产物会造成一系列的不良反应[18]。

2.2 LncRNA影响肿瘤侵袭和转移能力

肿瘤的侵袭和转移涉及多种信号转导途径，它使癌细胞能够增殖、改造周围环境，并侵入新的组织，这为肾癌的治疗带来了极大的挑战。因此明确肾癌侵袭和转移的分子机制，对于寻找肾癌肿瘤标志物、实现早期诊断和分子靶向治疗具有重要意义。大量的研究表明LncRNA能作为肿瘤的促癌或抑癌基因，在RCC的侵袭和转移中起重要作用。

一些LncRNA具有促进肿瘤侵袭和转移的能力。如LncRNA可通过影响甲基化途径调控肾癌发生发展，*LncRNA MRCCAT1*结合EZH2后能促进H3K27甲基化来抑制NPR3启动子的转录[19]。有研究着重强调了LncRNA在转录调控中对于miRNA的重要性，胞浆中的LncRNA可作为一种“海绵”与碱基直接配对，吸附内源性的miRNA，参与ceRNA调节网络。如靶基因*XI*型胶原α1链（COL11A1）的释放就是*LncRNA SNHG12*通过调节ceRNA完成的，而*LncRNA RP11-436H11.5*则通过影响miR-335-5p上调BCL-W的表达来发挥ceRNA的作用[20-21]。LncRNA还可以抑制microRNA-206表达进而调控VEGF，VEGF是由细胞产生的一种信号蛋白，是一种强有力的促血管生成因子，能刺激血管的形成和淋巴管的生成，在肾癌的发展中起重要的作用，VEGF受microRNA的调控，microRNA又与多种LncRNA呈负相关[22-23]。LncRNA通过调控表皮生长因子样结构域7（EGFL7）蛋白影响RCC，EGFL7在生理状态下发挥调控内皮和血管生成的作用，而在病理状态下可通过自分泌/旁分泌方式参与肿瘤转移过程。*LncRNA-URRCC*则能通过调节EGFL7启动子组蛋白H3乙酰化，增加EGFL7的表达[24-25]。此外，之前有研究表明，近80%的RCC处于缺氧状态，缺氧也会影响LncRNA的水平或者功能，*VHL*基因突变或缺失导致的缺氧诱导因子（HIF）途径激活是RCC的驱动因素，而过度表达的*LncRNA-ENST00000574654.1*抑制这种途径可影响RCC的侵袭[26]。

另外，一些LncRNA能抑制肿瘤侵袭和转移。EMT具有促进肿瘤细胞侵袭的重要作用，*DLEU1*可抑制EMT过程，在实验中敲除*DLEU1*基因后，上皮细胞标记物E-cadherin表达增加，N-cadherin和vimentin表达减少，p-Akt、cyclinD 1和p70S6K的表达显著降低，KETR 3和786-O细胞的迁移和侵袭能力下降，下调磷

酸化的Akt、cyclinD 1和P70S6激酶的表达而抑制蛋白激酶B(Akt)通路，对RCC细胞BCI-21BAX和Caspase级联的调控诱导细胞的凋亡增加。*LncRNA BX357664*作为抑癌基因通过阻断EMT过程而抑制RCC细胞的侵袭和转移[27-28]。*MEG3*作为肿瘤的抑癌基因，*MEG3*定位于人类染色体14q32. 3上，与*DLK1*基因构成*DLK1-MEG3*印记基因，*MEG3*对*P53*有激活作用，*P53*上调miR-124的表达，miR-124直接以表观调控因子TET1为靶点，诱导*MEG3*的表达，在ACHN和786-O细胞中，miR-124和meg 3过表达后，磷脂酰肌醇3-激酶(Pi3k)、Pakt和perk蛋白水平下降，PTEN表达上调，RCC中过表达miR-124和*MEG3*可抑制PTPN11蛋白的表达而抑制肾癌细胞的增值和EMT过程，进而抑制RCC的侵袭和转移[29-30]。*LncRNA-SARCC*是ccRCC中重要的多效性LncRNA，在VHL沉默的ccRCC中，*LncRNA-SARCC*通过结合和去稳定雄激素受体(AR)发挥肿瘤抑制作用，相反，*LncRNA-SARCC*在VHL野生型ccRCC组织中具有致癌性，但其机制不清[31]。还有一些LncRNA可以作为内源性竞争性RNA(ceRNA)与microRNAs结合，从而消除了microRNA对靶基因转录的抑制作用[32]。

2.3 对肾癌细胞增殖能力的影响

LncRNA表达谱的研究发现其从多个方面参与了RCC的增殖，因此研究LncRNA在RCC中的具体作用机制有助于为临床治疗提供新的靶点。

2.3.1 LncRNA对增殖的促进作用 在敲除基因*LncRNA TP73-AS1*的细胞中，KAS-1转移抑制因子(KISS 1)明显上调，*TP 73-AS1*通过与ZAST同源物2(EZH2)的增强子相互作用以及与*KISS 1*基因启动子区的特异性结合而抑制*KISS 1*的表达，*LncRNA TP73-AS1*通过介导H3K27me3将EZH2引入*KISS 1*启动子区域并抑制PI3K/Akt/mTOR通路的激活可保护不同类型的细胞免于因生存因子的退出而引起的凋亡[33]。AKT通过磷酸化和灭活多个靶标来抑制凋亡从而促进了细胞的增殖。通过新基因编辑系统CRISPR/Cpf1敲除肾癌细胞中的*LncRNA458314*，*76P*细胞中pAKT表达水平下降，推测*LncRNA458314*可能激活了pAKT的表达，从而促进了肾癌的发生发展[34]。LncRNA在肾癌转录方面也发挥着重要的作用，LncRNA不仅可以与mRNA结合增加mRNA的稳定性，也能调节mRNA翻译的速率来改变转录产物的表达量。*LncRNA EGFR-AS1*通过与Hur结合来维持EGFR mRNA的稳定性使EGFR蛋白表达增加，从而促进肾癌细胞的增殖[35]。研究显示，*RP11-567G11.1*在晚期肾癌组织中高表达，敲除*LncRNA RP11-567G11.1*后可显著降低RCC细胞中Jagged 1、HES 5和HEY 1 mRNA和蛋白水平，同时也可降低细胞存活率，从而诱导DDP诱导的RCC细胞凋亡[36]。LncRNA作为miRNA的海绵，研究发现ERβ调控的HOTAIR能通过拮抗miR-138、miR-200 C、miR-204或miR-217在内的多种microRNA来影响各种癌基因，包括*ADAM 9*、*CCND 2*、*EZH2*、*VEGFA*、*VIM*、*ZEB1*和*ZEB2*[37]。

2.3.2 LncRNA对增殖的抑制作用 在ACHN细胞中，*KCNQ1DN*基因敲除可显著上调细胞周期蛋白D1的表达，但在mRNA和蛋白水平下调*p27*的表达，增强了细胞G1期的进展，甲基化分析表明，*KCNQ1DN*启动子的近端区域在RCC组织中发生高度甲基化，*C-Myc*是一种常规转录因子，通过绑定到顺式-*C-myc*基因的调控元件E-box(CACGTG)调控细胞周期、细胞增殖、凋亡和细胞代谢等生物学过程，*KCNQ1DN*通过抑制*c-Myc*基因启动子的转录活性而下调*c-Myc*，进一步上调细胞周期素D1，抑制*p27*在RCC细胞中的mRNA和蛋白水平，从而抑制RCC细胞的生长和细胞周期进程[38-40]。*LncRNA NBAT1*对miR-346的表达具有负调控作用，NBAT1作为miR-346的分子海绵，抑制miR-346靶向基因*GSK-3*β，进而抑制Wnt/β-catenin的激活，从而抑制RCC细胞的生长和增殖[41]。

3 LncRNA用于RCC的预后

目前临床上针对RCC并无特异性的预后标志物。由于LncRNA在RCC的发生及发展中发挥重要的调控功能，且检测LncRNA更为方便无创，因此LncRNA有望成为RCC预后的重要参考指标。

以往的研究中，SDPR被报道是恶性肾肿瘤早期检测和鉴别的可能生物标志物[42]。在*WEN*[43]的研究中发现*LncRNA SDPR-AS*在RCC组织中低表达，且低表达提示总生存期较差，并与肿瘤分化程度、TNM分期及淋巴结转移有关。*LncRNA NONHSAT113026*可能是RCC的抑癌基因，*NOAT113026*与*NF-κB*的表达呈负相关，*NF-κB*主要发挥促进细胞增殖、细胞周期进程、抗凋亡、血管生成和炎症激活的作用，进一步研究提示*LncRNA NONHSAT113026*的表达水平越低，RCC患者无病生存期和总生存期就越短[44-45]。此外，*LINC00475*高表达的肾癌患者肿瘤stage分期(P = 0.010)、M分期(P = 0.022)更高，肿瘤远处转移更多，其可能作为一种潜在的RCC预后不良指标。具体机制可能通过激活WNT信号通路促进肾癌的进展[46]。*WANG*等[32]的研究发现*LncRNA 00312*主要通过抑制microRNA使ASS1表达正常化而发挥抗肿瘤作用，其低表达的患者在肿瘤大小、病理分级和TNM分期等方面情况更差。*YU*等[47]通过检测肾癌与癌旁组织表达差异发现，*LncRNA PVT1*在肿瘤中高表达，Kaplan-Meier分析显示，高PVT1表达总体生存率更低(P = 0.007)。LIU等[48]的研究中，在RCC组织中低表达的TCL6和三个高表达的(PVT1，MIR155HG和HAR1B)LncRNA组成一个多LncRNA预测系统，这个基于多个LncRNA综合预后预测系统与RCC患者总生存期显著相关，高风险LncRNA评分的患者的总生存期低于低风险LncRNA评分的患者，该系统具有作为ccRCC预后的独立标志物的潜力。杨清

等[49]用meta分析方法纳入27篇针对2 967名癌症患者的研究，显示非编码RNA对于癌症预后可能是预测因子，且LncRNA与miRNA之间存在相关性，可能共同发挥作用影响癌症预后。

4 小结与展望

LncRNA对RCC诊断、治疗以及预后等方面均有着非常重要的作用。得益于高敏感度分子生物学检测技术的推广，将发现LncRNA更多的作用与功能，但由于LncRNA的表达丰度较低等因素，目前LncRNA检测尚不能完全用于RCC患者的临床早期诊断及预后判断，特别是针对特异性LncRNA靶点的研究还较少，相关的治疗研究也主要停留在细胞及动物模型层面，但LncRNA在这些方面有着良好的应用前景，未来极可能有针对LncRNA靶点的药物上市，以期提高RCC患者生存率。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] 王强. 基于医院的肾癌流行病学调查和复杂性肾癌的微创治疗分析[D]. 北京: 中国人民解放军医学院，2017.
[2] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, *et al*. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.
[3] 代晶. 基于代谢组学的肾细胞癌尿液诊断标志物初步研究[D]. 南昌: 南昌大学，2019.
[4] 洪陈亮. 长链非编码RNA[J]. 中南医学科学杂志，2016，44(5): 598.
[5] SMOLLE M, URANITSCH S, GERGER A, *et al*. Current status of long non-coding RNAs in human cancer with specific focus on colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(8): 13993-14013.
[6] HAIFLER M, KUTIKOV A. Update on renal mass biopsy[J]. Curr Urol Rep, 2017, 18(4): 28.
[7] WU Y, WANG YQ, WENG WW, *et al*. A serum-circulating long noncoding RNA signature can discriminate between patients with clear cell renal cell carcinoma and healthy controls[J]. Oncogenesis, 2016, 5(2): e192.
[8] HE ZH, QIN XH, ZHANG XL, *et al*. Long noncoding RNA GIHCG is a potential diagnostic and prognostic biomarker and therapeutic target for renal cell carcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(1): 46-54.
[9] XIE JJ, ZHONG Y, CHEN R, *et al*. Serum long non-coding RNA LINC00887 as a potential biomarker for diagnosis of renal cell carcinoma[J]. FEBS Open Bio, 2020, 10(9): 1802-1809.
[10] 刘佳毅. 尿液外泌体内Lnc-RNA作为肾癌早期诊断标记物相关研究[D]. 上海: 第二军医大学，2017.
[11] 杜围，白中原，吴洪涛，等. 局部肾切除术和根治性肿瘤切除术对T1b期肾癌患者生存质量及5年生存率的影响[J]. 中国临床研究，2016，29(4): 465-468.
[12] MOLINA AM, LIN X, KORYTOWSKY B, *et al*. Sunitinib objective response in metastatic renal cell carcinoma: analysis of 1059 patients treated on clinical trials[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(2): 351-358.
[13] HENG DY, MACKENZIE MJ, VAISHAMPAYAN UN, *et al*. Primary anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-refractory metastatic renal cell carcinoma: clinical characteristics, risk factors, and subsequent therapy[J]. Ann Oncol, 2012, 23(6): 1549-1555.
[14] QU L, DING J, CHEN C, *et al*. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA[J]. Cancer Cell, 2016, 29(5): 653-668.
[15] 徐志鹏. 长链非编码RNA SRLR在肾癌索拉非尼耐药中的机制研究[D]. 上海: 第二军医大学，2016.
[16] LIANG XH, SUN H, NICHOLS JG, *et al*. RNase H1-dependent antisense oligonucleotides are robustly active in directing RNA cleavage in both the cytoplasm and the nucleus[J]. Mol Ther, 2017, 25(9): 2075-2092.
[17] 刘宗才，黄蕾，阚云超，等. 反义寡核苷酸干涉家蚕非编码RNA的研究[J]. 安徽农业科学，2013，41(19): 8441-8442.
[18] 薄学军，路继儒，郑汝强. 反义寡核苷酸技术在肿瘤中的应用研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志，2009，29(1): 35-38.
[19] 李家宽. 长链非编码RNA MRCCAT1通过解除NPR3对MAPK通路的抑制而促进肾透明细胞癌转移的生物学机制研究[D]. 上海: 第二军医大学，2017.
[20] WANG K, JIN W, SONG Y, *et al*. LncRNA RP11-436H11.5, functioning as a competitive endogenous RNA, upregulates BCL-W expression by sponging miR-335-5p and promotes proliferation and invasion in renal cell carcinoma[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 166.
[21] XU CJ, LIANG H, ZHOU JQ, *et al*. lncRNA small nucleolar RNA host gene 12 promotes renal cell carcinoma progression by modulating the miR200c5p/collagen type XI α1 chain pathway [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(5): 3677-3686.
[22] SHI JG, ZHANG DT, ZHONG ZH, *et al*. lncRNA ROR promotes the progression of renal cell carcinoma through the miR206/VEGF axis[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(4): 3782-3792.
[23] STACKER SA, ACHEN MG. The VEGF signaling pathway in cancer: the road ahead[J]. Chin J Cancer, 2013, 32(6): 297-302.
[24] ZHAI W, ZHU RJ, MA JJ, *et al*. A positive feed-forward loop between LncRNA-URRCC and EGFL7/P-AKT/FOXO3 signaling promotes proliferation and metastasis of clear cell renal cell carcinoma[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 81.
[25] 阎海萍，赵映. 表皮生长因子样结构域7在血管生成中的作用[J]. 实用医药杂志，2020，37(2): 179-182.
[26] CHE JP, YAO XD, WANG CG, *et al*. Hypoxia promoted renal cell carcinoma cell migration through regulating lncRNA-ENST00000574654.1[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(7): 3884-3894.
[27] 刘伊扬，钱健，徐爱民，等. 长链非编码RNA BX357664对肾透明细胞癌细胞上皮间质转化过程的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2018，38(1): 25-30.
[28] YUE GQ, CHEN CX, BAI LG, *et al*. Knockdown of long noncoding RNA DLEU1 suppresses the progression of renal cell carcinoma by downregulating the Akt pathway[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(5): 4551-4557.
[29] ZHOU H, TANG K, LIU HR, *et al*. Regulatory network of two tumor-suppressive noncoding RNAs interferes with the growth and metastasis of renal cell carcinoma[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 16: 554-565.
[30] CUI XR, JING X, LONG CL, *et al*. Long noncoding RNA MEG3, a potential novel biomarker to predict the clinical outcome of cancer patients: a meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(12): 19049-19056.
[31] YANG Y, DONG MH, HU HM, *et al*. LncRNA FGD5-AS1/miR-5590-3p axis facilitates the proliferation and metastasis of renal cell carcinoma through ERK/AKT signalling[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(17): 8756-8766.
[32] ZENG JW, LI YM, WANG YD, *et al*. lncRNA 00312 attenuates cell proliferation and invasion and promotes apoptosis in renal cell carcinoma via miR-34a-5p/ASS1 axis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 5737289.
[33] LIU GH, ZHAO X, ZHOU JM, *et al*. LncRNA TP73-AS1 promotes cell proliferation and inhibits cell apoptosis in clear cell renal cell carcinoma through repressing KISS1 expression and inactivation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(1): 371-384.
[34] 周洋，陈兵海，王诚悦. 利用CRISPR/Cpf1系统构建稳定敲除LncRNA458314的肾癌细胞株及其功能探讨[J]. 江苏大学学报

(医学版),2020,30(1): 29-33.
[35] WANG AB,BAO Y,WU ZJ,*et al*. Long noncoding RNA EGFR-AS1 promotes cell growth and metastasis via affecting HuR mediated mRNA stability of EGFR in renal cancer[J]. Cell Death Dis,2019,10(3): 154.
[36] LIU S,LIU WH,DIAO ZL,*et al*. LncRNA RP11-567G11.1 accelerates the proliferation and invasion of renal cell carcinoma through activating the Notch pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(9): 4738-4744.
[37] DING J,YEH CR,SUN Y,*et al*. Estrogen receptor β promotes renal cell carcinoma progression via regulating LncRNA HOTAIR-miR-138/200c/204/217 associated CeRNA network[J]. Oncogene,2018,37(37): 5037-5053.
[38] YANG F,WU QJ,ZHANG Y,*et al*. LncRNA LOC653786 promotes growth of RCC cells via upregulating FOXM1[J]. Oncotarget,2018,9(15): 12101-12111.
[39] CONACCI-SORRELL M,MCFERRIN L,EISENMAN RN. An overview of MYC and its interactome[J]. Cold Spring Harb Perspect Med,2014,4(1): a014357.
[40] HSIEH AL,WALTON ZE,ALTMAN BJ,*et al*. MYC and metabolism on the path to cancer[J]. Semin Cell Dev Biol,2015,43: 11-21.
[41] XUE S,WANG S,LI J,*et al*. LncRNA NBAT1 suppresses cell proliferation and migration via miR-346/GSK-3β axis in renal carcinoma[J]. IUBMB Life,2019,71(11): 1720-1728.
[42] LI X,JIA ZY,SHEN YQ,*et al*. Coordinate suppression of Sdpr and Fhl1 expression in tumors of the breast,kidney,and prostate [J]. Cancer Sci,2008,99(7): 1326-1333.
[43] NI WJ,SONG EL,GONG MC,*et al*. Downregulation of lncRNA SDPR-AS is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma[J]. Onco Targets Ther,2017,10: 3039-3047.
[44] PU Y,DONG ZH,XIA Y,*et al*. LncRNA NONHSAT113026 represses renal cell carcinoma tumorigenesis through interacting with NF-κB/p50 and SLUG[J]. Biomed Pharmacother,2019,118: 109382.
[45] KARIN M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression[J]. Nature,2006,441(7092): 431-436.
[46] 陈海城,蔡宇弘,郑灶松,等. LINC00475在肾癌中的临床意义及其对肾癌细胞786-O的影响[J]. 岭南现代临床外科,2018,18(2): 162-166,171.
[47] REN Y,HUANG WP,WENG GB,*et al*. LncRNA PVT1 promotes proliferation,invasion and epithelial-mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells through downregulation of miR-16-5p[J]. Onco Targets Ther,2019,12: 2563-2575.
[48] LIU HR,YE T,YANG XQ,*et al*. A panel of four-lncRNA signature as a potential biomarker for predicting survival in clear cell renal cell carcinoma[J]. J Cancer,2020,11(14): 4274-4283.
[49] 杨清,李爱玲,王天雄,等. lncRNA与miRNA的相关性及对癌症预后影响的meta分析[J]. 西南医科大学学报,2021,44(5): 551-559.

(2021-04-18 收稿,2021-11-07 修回)

(上接第271页)

中心信效度分析和验证[J]. 现代预防医学,2018,45(21): 3841-3845.
[23] TOMSTAD ST,SÖDERHAMN U,ESPNES GA,*et al*. Testing two self-care-related instruments among older home-dwelling people in Norway[J]. Int J Older People Nurs,2013,8(3): 189-198.
[24] 郭丽娜,刘堃,郭启云,等. 中文版老年人自我护理能力量表的信效度研究[J]. 中华护理杂志,2015,50(8): 1009-1013.
[25] SCHUURMANS H,STEVERINK N,FRIESWIJK N,*et al*. How to measure self-management abilities in older people by self-report. The development of the SMAS-30[J]. Qual Life Res,2005,14(10): 2215-2228.
[26] CRAMM JM,HARTGERINK JM,STEYERBERG EW,*et al*. Understanding older patients' self-management abilities: functional loss,self-management,and well-being[J]. Qual Life Res,2013,22(1): 85-92.
[27] DULOHERY MM,SCHROEDER DR,BENZO RP. Cognitive function and living situation in COPD: is there a relationship with self-management and quality of life?[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2015,10: 1883-1889.
[28] GHOLI ZADEH S,KHANKEH HR,MOHAMMADI F. The effect of book therapy on elderly self-management capabilities[J]. Salmand: Iranian Journal of Ageing,2012,6(4): 51-57.
[29] 刘海宁,李现文,韩布新. 汉化自我管理能力量表在我国老年人群中的信效度检验[J]. 中国老年学杂志,2016,36(8): 1941-1944.
[30] LORIG KR,SOBEL DS,RITTER PL,*et al*. Effect of a self-management program on patients with chronic disease[J]. Eff Clin Pract,2001,4(6): 256-262.
[31] FREUND T,GENSICHEN J,GOETZ K,*et al*. Evaluating self-efficacy for managing chronic disease: psychometric properties of the six-item Self-Efficacy Scale in Germany[J]. J Eval Clin Pract,2013,19(1): 39-43.
[32] RITTER PL,LORIG K. The english and spanish self-efficacy to manage chronic disease scale measures were validated using multiple studies[J]. J Clin Epidemiol,2014,67(11): 1265-1273.
[33] REED RL,ROEGER L,HOWARD S,*et al*. A self-management support program for older Australians with multiple chronic conditions: a randomised controlled trial[J]. Med J Aust,2018,208(2): 69-74.
[34] 李朵朵,黄俊婷,姚晚侠. 癌因性疲乏病人社会支持与自我管理能力的相关性研究[J]. 护理研究,2020,34(2): 299-302.
[35] 杨军,李新霞,张爱华. 乳腺癌患者自我管理行为与癌性疲乏及生存质量的相关研究[J]. 护士进修杂志,2017,32(2): 99-102.
[36] 孙文佳. 基于授权理论的自我管理模式对脑卒中患者自我效能及自我管理能力的影响[J]. 临床研究,2020,28(2): 186-187.
[37] 谢博,张慧敏,韩雪,等. 多维度慢性病自我管理效能量表的研制与评价[J]. 公共卫生与预防医学,2017,28(4): 131-133.
[38] MCCABE PJ,SCHAD S,HAMPTON A,*et al*. Knowledge and self-management behaviors of patients with recently detected atrial fibrillation[J]. Heart Lung,2008,37(2): 79-90.
[39] MCCABE PJ,SENDIN MJ,STUART-MULLEN L,*et al*. Initial psychometric testing of the knowledge about atrial fibrillation and self-management survey[J]. J Cardiovasc Nurs,2020,35(1): 35-44.
[40] SON YJ,BAEK KH,WON MH,*et al*. Development and psychometric testing of the self-care scale for patients with chronic atrial fibrillation (AF-SCS-10)[J]. Eur J Cardiovasc Nurs,2020,19(7): 619-628.
[41] 卢冰清,童淑萍,惠杰,等. 房颤服用华法林患者自我管理量表的编制及信度效度检验[J]. 中国护理管理,2018,18(6): 761-765.
[42] 文秀. 房颤患者自我管理能力量表的编制与信效度检验[D]. 南京: 南京大学,2020.
[43] TRIPP C,GEHI AK,ROSMAN L,*et al*. Measurement of patient confidence in self-management of atrial fibrillation: initial validation of the Confidence in Atrial fibriLlation Management (CALM) Scale[J]. J Cardiovasc Electrophysiol,2021,32(6): 1640-1645.

(2021-04-03 收稿,2021-11-07 修回)