doi:10.11659/jjssx.03E024070

·临床研究·

非小细胞肺癌血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达与根治术后复发的关系

苏 凯[1],俞庆华[1],曹家旺[1],李首卓[1],曾 超[2] (1.中国人民解放军南部战区总医院心胸外科,广东 广州 510030;2.中国人民解放军陆军第七十四集团军医院神经内科,广东 广州 510220)

[摘 要] **目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清长链非编码RNA X无活性特异性转录物(lncRNA XIST)、微小RNA-126-3p(miR-126-3p)表达及其与根治术后复发的关系。**方法** 选取2019年2月至2020年10月中国人民解放军南部战区总医院收治的108例行根治术的NSCLC患者作为NSCLC组,选取同期在该院体检的健康志愿者52例作为对照组。采用qRT-PCR法检测血清lncRNA XIST、miR-126-3p相对表达水平;*Pearson*法分析血清lncRNA XIST与miR-126-3p表达的相关性;*Logistic*回归分析NSCLC患者术后复发的影响因素;受试者工作特征(*ROC*)曲线评估血清lncRNA XIST、miR-126-3p对患者术后复发的预测价值。**结果** NSCLC组患者血清lncRNA XIST表达水平高于对照组($P<0.05$),miR-126-3p表达水平则低于对照组($P<0.05$)。血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达水平与TNM分期、淋巴结转移有关($P<0.05$)。生物信息学网站预测显示,lncRNA XIST与miR-126-3p存在靶向结合位点,且血清lncRNA XIST与miR-126-3p表达呈负相关($r=-0.579$,$P<0.05$)。与未复发组相比,复发组患者血清lncRNA XIST表达水平升高($P<0.05$),miR-126-3p表达水平降低($P<0.05$)。*Logistic*回归分析结果显示,lncRNA XIST、miR-126-3p、淋巴结转移、TNM分期是NSCLC患者术后复发的影响因素($P<0.05$);血清lncRNA XIST、miR-126-3p及二者联合预测NSCLC患者术后复发的曲线下面积(*AUC*)分别为0.750、0.886、0.933,二者联合预测优于单独预测($Z_{二者联合 vs.\ lncRNA\ XIST}=4.076$、$Z_{二者联合 vs.\ miR\text{-}126\text{-}3p}=2.065$,$P<0.05$)。**结论** NSCLC患者血清lncRNA XIST表达升高,miR-126-3p表达降低,两者对于患者根治术后复发具有一定的预测价值。

[关键词] 非小细胞肺癌;lncRNA XIST;miRNA-126-3p;根治术;复发
[中图分类号] R734.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-03-12

Relationship between the expression of serum lncRNA XIST and miR-126-3p in non-small cell lung cancer and recurrence after radical surgery

SU Kai[1], YU Qing-hua[1], CAO Jia-wang[1], LI Shou-zhuo[1], ZENG Chao[2] (1. Department of Cardiothoracic Surgery, General Hospital of Southern Theater Command of the People's Liberation Army of China, Guangzhou Guangdong 510030, China; 2. Department of Neurology, the 74th Group Army Hospital of the People's Liberation Army of China, Guangzhou Guangdong 510220, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of serum long non-coding RNA X-inactive specific transcript (lncRNA XIST) and microRNA-126-3p (miR-126-3p) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), and their relationship with recurrence after radical surgery. **Methods** A total of 108 NSCLC patients who underwent radical surgery and were admitted to General Hospital of Southern Theater Command of the People's Liberation Army of China from February 2019 to October 2020 were selected as the NSCLC group, and 52 healthy volunteers who underwent physical examination in this hospital were selected as the control group. qRT-PCR method was used to detect the relative expression levels of serum lncRNA XIST and miR-126-3p. *Pearson* method was used to analyze the correlation between serum lncRNA XIST and miR-126-3p expression. *Logistic* regression analysis was used to analyze the influencing factors of postoperative recurrence in NSCLC patients. *Receiver operating characteristic* (*ROC*) curve was used to evaluate the predictive value of serum lncRNA XIST and miR-126-3p on postoperative recurrence in patients. **Results** The expression level of serum lncRNA XIST in the NSCLC group was higher than that in the control group ($P<0.05$), while the expression level of miR-126-3p was lower than that in the control group ($P<0.05$). The expression levels of serum lncRNA XIST and miR-126-3p were related to TNM staging and lymph node metastasis ($P<0.05$). Bioinformatics website predicted that there was a targeted binding site between lncRNA XIST and miR-126-3p, and serum lncRNA XIST was negatively correlated with miR-126-3p expression ($r=-0.579$, $P<0.05$). Compared with the non-recurrent group, the expression level of serum lncRNA XIST in the recurrent group increased ($P<0.05$), while the expression level of miR-126-3p in the recurrent group decreased ($P<0.05$). *Logistic* regression analysis results showed that lncRNA XIST, miR-126-3p, lymph node metastasis, and TNM staging were the influencing factors for postoperative recurrence in NSCLC patients ($P<0.05$). The *area under the curve* (*AUC*) of serum lncRNA XIST, miR-126-3p, and the combination of the two in prediction of postoperative recurrence in NSCLC patients were 0.750,

[基金项目] 2020年广东省医学科学技术研究基金项目(A2020452)
[通信作者] 苏 凯,E-mail:j38xkn@163.com

0.886, and 0.933, respectively, the combined prediction of the two was superior to individual prediction ($Z_{combination\ vs.\ lncRNA\ XIST}$=4.076, $Z_{combination\ vs.\ miR\text{-}126\text{-}3p}$=2.065, P<0.05). **Conclusion** The expression of serum lncRNA XIST is increased and miR-126-3p is decreased in NSCLC patients, both of which have certain predictive value for recurrence after radical surgery in patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; lncRNA XIST; miRNA-126-3p; radical surgery; recurrence

肺癌是全世界癌症相关死亡的主要原因，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）占肺癌的84%，中国肺癌的发病率和病死率呈上升趋势[1-3]。随着肺癌筛查范围的扩大以及现代诊断技术和治疗方法的发展，NSCLC患者的病死率逐渐降低，但患者的预后依然较差，尤其是晚期NSCLC患者[4-5]。因此，研究NSCLC的潜在治疗靶点对于提高患者生存率和改善预后具有重要意义。长链非编码RNA（long non-coding RNA，lncRNA）是一类长度大于200 nt的不具备蛋白质编码能力的RNA分子[6]，其通过表观基因组学、转录或转录后调节靶基因的表达水平，在增殖、分化、凋亡、迁移和侵袭等关键细胞功能中发挥调节作用[7]。微小RNA（microRNA，miRNA）是一类长度为20~25 nt的短链非编码小RNA分子，可以调节癌症相关基因的表达水平，在癌症的发生发展中作为抑癌或促癌基因存在。lncRNA与miRNA均可在疾病中发挥基因表达调节作用，lncRNA可以作为miRNA海绵调控靶基因表达，控制疾病进展，在包括肿瘤发生在内的多种生理条件下，lncRNAs作为竞争性内源性RNA，竞争性结合和隔离其靶miRNA，从而抵消miRNA介导的mRNAs的抑制，间接调节miRNA靶基因的表达[8]。据报道，NSCLC患者血清miR-126-3p水平下调与患者临床病理特征和生存有关，miR-126-3p在NSCLC患者的临床诊断和预后中具有重要的临床价值[9]。X无活性特异性转录物（X-inactive specific transcript，XIST）在NSCLC中被证实是一种促癌基因[10]。lncRNA XIST位于染色体Xq13.2的X染色体失活中心，在人类疾病特别是癌症方面发挥重要调节作用，可作为一种新的诊断和预后生物标志物[11]。生物信息学网站预测lncRNA XIST与miR-126-3p存在靶向结合位点，而关于二者在NSCLC患者中的作用尚不明确。基于此，本研究通过探讨NSCLC患者血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达及其与根治术后复发的关系，以期为临床治疗和提高患者预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年2月至2020年10月中国人民解放军南部战区总医院收治的108例行根治术的NSCLC患者作为NSCLC组，其中男56例，女52例，平均年龄（53.46±6.64）岁。纳入标准：①符合NSCLC诊断标准[12]，且经病理诊断确诊为NSCLC；②初次确诊，且术前未进行放化疗；③临床资料完整。排除标准：①存在精神障碍，无法沟通；②肝、肾等脏器有重大疾病；③存在免疫缺陷疾病；④有其他肺部疾病或身体其他部位存在肿瘤。另选取同期在该院体检的健康志愿者52例作为对照组，其中男27例，女25例，平均年龄（52.36±6.52）岁。2组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义（P>0.05），具有可比性。本研究经中国人民解放军南部战区总医院伦理委员会批准通过（伦理批号：20180128），所有研究对象及家属均对本研究知情同意并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达检测

收集NSCLC患者及对照组健康体检者空腹静脉血5 mL，3 000 r/min离心15 min，收集上清后，转移至-80 ℃冰箱待测。使用总RNA提取试剂盒（北京天根生化科技有限公司）提取血清总RNA，用反转录试剂盒（日本TaKaRa公司）反转录为cDNA，用qPCR试剂盒（日本TaKaRa公司）进行PCR扩增。反应参数：94 ℃ 2 min；94 ℃ 30 s，60 ℃ 1 min，共40个循环。使用$2^{-\triangle\triangle Ct}$方法计算lncRNA XIST、miR-126-3p的相对表达水平。引物由北京擎科生物科技有限公司合成，引物序列见表1。

表1 qRT-PCR引物序列

基因		引物序列
lncRNA XIST	正向	5′-AGGGTGTGTGTGCATATGGA-3′
	反向	5′-CCGCCATCTTTTCCTGTACG-3′
miR-126-3p	正向	5′-CATACCTTGCGGTCAAACCAG-3′
	反向	5′-TAGTCTCCTTGACACTCTCTC-3′
U6	正向	5′-GCTGGACTCTAGGGTGCAAG-3′
	反向	5′-GAGCATACCAGGTGGTAGTAG-3′
GAPDH	正向	5′-AACGGATTTGGTCGTAATTGG-3′
	反向	5′-TTGATTTTGGAGGGATCTCG-3′

1.2.2 基线资料

收集2组患者年龄、性别、病理组织类型、TNM分期、肿瘤直径、有无淋巴结转移等临床资料。

1.2.3 生物信息学分析

通过ENCORI数据库预测血清lncRNA XIST与miR-126-3p的靶向关系。

1.3 随访

NSCLC组患者术后随访3年，以电话或门诊复查的形式对患者的术后状况进行统计，并进一步根据患

者是否复发,将其分为复发组和未复发组。

1.4 观察指标

比较NSCLC组与对照组、复发组与未复发组患者血清lncRNA XIST、miR-126-3p的表达水平;分析血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达水平与NSCLC患者临床病理特征的关系;*Pearson*法分析血清lncRNA XIST与miR-126-3p表达的相关性;*Logistic*回归分析NSCLC患者术后复发的影响因素;采用受试者工作特征(*receiver operating characteristic*,*ROC*)曲线分析评估血清lncRNA XIST、miR-126-3p水平对NSCLC患者术后复发的预测价值。

1.5 统计学方法

使用SPSS 25.0软件处理数据,计数资料以率(%)表示,组间比较采用χ^2检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC组与对照组患者血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达水平比较

NSCLC组患者血清lncRNA XIST表达水平高于对照组,miR-126-3p表达水平则低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 NSCLC组与对照组患者血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	lncRNA XIST	miR-126-3p
NSCLC组	108	5.72±1.45	0.54±0.21
对照组	52	1.02±0.01	0.99±0.03
t		23.335	15.353
P		0.000	0.000

2.2 NSCLC患者血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达水平与临床病理特征的关系

以NSCLC患者血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达水平均值为临界值,将其分为lncRNA XIST低表达(52例)、高表达(56例)及miR-126-3p低表达(58例)、高表达(50例),结果显示,血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达水平与TNM分期、淋巴结转移有关($P<0.05$),与性别、年龄、病理组织类型、肿瘤直径无关($P>0.05$),见表3。

2.3 NSCLC患者血清lncRNA XIST与miR-126-3p表达相关性分析

生物信息学网站预测显示,lncRNA XIST与miR-126-3p存在靶向结合位点,见图1;*Pearson*相关性分析结果显示,NSCLC组患者血清lncRNA XIST与miR-126-3p表达呈负相关($r=-0.579$,$P<0.05$)。

表3 NSCLC患者血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达水平与临床病理特征的关系[例(%)]

临床病理特征		n	lncRNA XIST		χ^2	P	miR-126-3p		χ^2	P
			高表达	低表达			高表达	低表达		
性别	男	56	28(50.00)	28(50.00)	0.160	0.689	25(44.64)	31(55.36)	0.128	0.721
	女	52	28(53.85)	24(46.15)			25(48.08)	27(51.92)		
年龄	<60岁	35	18(51.43)	17(48.57)	0.004	0.951	19(54.29)	16(45.71)	1.329	0.249
	≥60岁	73	38(52.05)	35(47.95)			31(42.27)	42(57.53)		
TNM分期	Ⅰ期	37	13(35.14)	24(64.86)	8.360	0.015	23(62.16)	14(37.84)	7.178	0.028
	Ⅱ期	38	20(52.63)	18(47.37)			17(44.74)	21(55.26)		
	Ⅲ期	33	23(69.70)	10(30.30)			10(30.30)	23(69.70)		
病理组织类型	鳞癌	44	20(45.45)	24(54.55)	1.217	0.270	23(52.27)	21(47.73)	1.067	0.302
	腺癌	64	36(56.25)	28(43.75)			27(42.19)	37(57.81)		
肿瘤直径	<3 cm	67	35(52.24)	32(47.76)	0.011	0.918	30(44.78)	37(55.22)	0.164	0.685
	≥3 cm	41	21(51.22)	20(48.78)			20(48.78)	21(51.22)		
淋巴结转移	无	61	25(40.98)	36(59.02)	6.632	0.010	34(55.74)	27(44.26)	5.025	0.025
	有	47	31(65.96)	16(34.04)			16(34.04)	31(65.96)		



图1 NSCLC组患者血清lncRNA XIST与miR-126-3p靶向关系预测

2.4 复发组与未复发组患者血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达水平比较

复发组患者血清lncRNA XIST表达水平高于未复发组,miR-126-3p表达水平则低于未复发组($P<0.05$),见表4。

表4 复发组与未复发组患者血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	lncRNA XIST	miR-126-3p
复发组	42	6.77±1.49	0.41±0.12
未复发组	66	5.05±1.34	0.62±0.13
t		6.225	8.429
P		0.000	0.000

2.5 *Logistic* 回归分析NSCLC患者术后复发的影响因素

以NSCLC患者术后是否复发(是=1,否=0)为因变量,以年龄(<60岁=0,≥60岁=1)、性别(女=0,男=1)、肿瘤直径(<3 cm=0,≥3 cm=1)、病理组织类型(鳞癌=0,腺癌=1)、淋巴结转移(是=1,否=0)、TNM分期(Ⅰ、Ⅱ期=0,Ⅲ期=1)、lncRNA XIST(实测值)、miR-126-3p(实测值)为自变量,进行单因素及多因素*Logistic*回归分析,结果显示,lncRNA XIST、miR-126-3p、淋巴结转移、TNM分期是NSCLC患者术后复发的影响因素(P<0.05),见表5。

2.6 血清lncRNA XIST、miR-126-3p对NSCLC患者术后复发的预测价值

血清lncRNA XIST、miR-126-3p及二者联合预测NSCLC患者术后复发的曲线下面积(*area under the curve*,*AUC*)分别为0.750、0.886、0.933,二者联合预测优于单独预测($Z_{\text{二者联合 vs. lncRNA XIST}}$=4.076、$Z_{\text{二者联合 vs. miR-126-3p}}$=2.065,$P$<0.05),见表6、图2。

表5 *Logistic* 回归分析NSCLC患者术后复发的影响因素

影响因素	单因素分析				多因素*Logistic*回归分析			
	SE	*P*	*OR*	*95%CI*	*SE*	*P*	*OR*	*95%CI*
年龄	0.513	0.137	2.146	0.785~5.865				
性别	0.659	0.151	2.579	0.709~9.384				
肿瘤直径	0.586	0.491	1.497	0.475~4.721				
病理组织类型	0.856	0.521	1.732	0.324~9.272				
TNM分期	0.252	0.021	1.791	1.093~2.935	0.186	0.035	1.479	1.027~2.130
淋巴结转移	0.381	0.003	3.146	1.491~6.638	0.654	0.038	3.879	1.077~13.977
miR-126-3p	0.542	0.013	0.262	0.091~0.758	0.619	0.044	0.287	0.085~0.967
lncRNA XIST	0.439	0.003	3.684	1.558~8.710	0.586	0.006	4.879	1.547~15.387

表6 血清lncRNA XIST、miR-126-3p对NSCLC患者术后复发的预测价值

变量	*AUC*	截断值	*95%CI*	敏感度(%)	特异度(%)	*Youden*指数
lncRNA XIST	0.750	6.29	0.657~0.828	64.29	84.85	0.491
miR-126-3p	0.886	0.55	0.811~0.939	97.62	71.72	0.688
二者联合	0.933		0.869~0.972	83.33	90.91	0.742

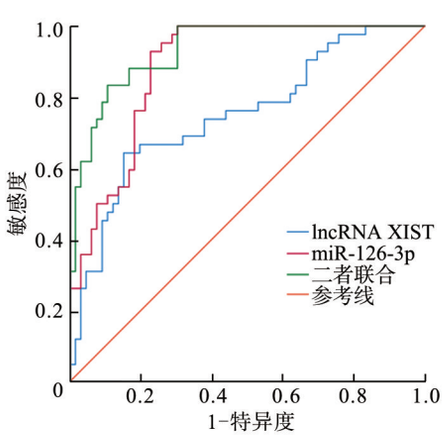


图2 血清lncRNA XIST、miR-126-3p预测NSCLC患者术后复发的*ROC*曲线

3 讨论

NSCLC是最常见的恶性肿瘤之一,早期以手术切除进行治疗,但患者术后存在较大转移复发的风险,其中转移是NSCLC相关死亡的重要原因之一[13-14]。NSCLC早期诊断受患者意识、检查手段等诸多因素的影响,致使大部分患者确诊时已处于癌症晚期,生存率较低[15-16]。因此,早期诊断对于提高NSCLC患者生存率至关重要。本研究通过探究NSCLC患者血清lncRNA XIST、miR-126-3p表达及其与根治术后复发的关系,为NSCLC患者术后复发提供参考。

lncRNA XIST参与多种癌症的发展,在NSCLC中调控细胞增殖、迁移、侵袭、耐药等过程[17]。例如,lncRNA XIST通过减少SMAD2核转移,阻断p53和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3转录,分别促进NSCLC细胞增殖和介导顺铂的化学耐药,从而抑制细胞凋亡和焦亡[18]。此外,lncRNA XIST也可靶向调控多种miRNA发挥促肿瘤作用,如lncRNA XIST通过调控miR-367/141-ZEB2等多种途径促进上皮-间充质转化,并在NSCLC转移和侵袭中发挥重要作用[19]。lncRNA XIST负向调节miR-137促进NSCLC细胞增殖和TGF-β1诱导的上皮-间充质转化[20]。本研究中lncRNA XIST在NSCLC患者中表达上调,且其表达水平与TNM分期、淋巴结转移有关,提示lncRNA XIST参与了NSCLC的发展过程,与上述报道结果相似。随后对患者行根治术的预后情况进行分析发现,复发组患者血清lncRNA XIST水平高于未复发组,提示血清lncRNA XIST可能与NSCLC患者的预后存在一定的联系,推测lncRNA XIST可能通过调控下游基因表达参与癌细胞增殖、转移及上皮-间充质转化,从而参与

NSCLC的发展[18-19]。

miR-126-3p起源于染色体9q34.3的共同前体结构位置,其在NSCLC中发挥抑癌作用。miR-126-3p通过靶向趋化因子受体1抑制NSCLC细胞的增殖和转移[21]。骨髓间充质干细胞来源的外泌体携带丰富的miR-126-3p,可以通过负向调控蛋白酪氨酸磷酸酶非受体9型抑制NSCLC细胞的生长[22]。本研究中miR-126-3p表达下调,且表达水平与TNM分期、淋巴结转移有关,提示miR-126-3p参与了NSCLC的发展,与上述报道结果相似[21]。随后对患者行根治术后的预后情况进行分析发现,复发组患者血清miR-126-3p表达水平低于未复发组。提示血清miR-126-3p可能与NSCLC患者预后存在一定的联系,推测miR-126-3p可能通过调控下游相关蛋白表达抑制癌细胞生长,从而影响NSCLC进展和患者预后[21-22]。

生物信息学网站预测lncRNA XIST与miR-126-3p存在靶向结合位点,且*Pearson*相关性分析发现lncRNA XIST与miR-126-3p呈负相关。提示在NSCLC的发展过程中,lncRNA XIST可能负向调控miR-126-3p。据以上结果推测在NSCLC的发生发展中,lncRNA XIST通过负向调控miR-126-3p促进NSCLC细胞增殖和上皮-间充质转化[22]。Fang等[23]认为术后lncRNA XIST上调预示着患者预后不良。Ulivi等[24]认为miR-126-3p在早期NSCLC患者中显示出独立的预后预测作用,miR-126-3p可作为早期NSCLC的预后标志物。基于此,本研究进一步采用*Logistic*回归分析发现lncRNA XIST、miR-126-3p、淋巴结转移、TNM分期是NSCLC患者术后复发的影响因素,且*ROC*曲线显示血清lncRNA XIST、miR-126-3p联合预测NSCLC患者术后复发的价值优于单独预测。以上结果提示lncRNA XIST、miR-126-3p可能影响患者术后复发,可以作为预测NSCLC术后复发的生物学标志物,推测lncRNA XIST可能通过靶向miR-126-3p调控下游相关蛋白因子,参与癌细胞增殖和上皮-间充质转化等过程,从而影响NSCLC复发[22]。

综上所述,NSCLC患者中血清lncRNA XIST表达升高、miR-126-3p表达降低,两者对于患者术后复发具有一定的预测价值。但血清lncRNA XIST、miR-126-3p参与NSCLC的具体作用机制仍需进一步研究。

[参考文献]

[1] Chen P, Liu Y, Wen Y, et al. Non-small cell lung cancer in China[J]. Cancer Commun (Lond), 2022, 42(10): 937-970. doi: 10.1002/cac2.12359.

[2] Li M, Hu M, Jiang L, et al. Trends in cancer incidence and potential associated factors in China[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(10): e2440381. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.40381.

[3] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590. doi: 10.1097/CM9.0000000000002108.

[4] Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, et al. Update of incidence, prevalence, survival, and initial treatment in patients with non-small cell lung cancer in the US[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(12): 1824-1832. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4932.

[5] Liao Y, Cheng S, Xiang J, et al. lncRNA CCHE1 increased proliferation, metastasis and invasion of non-small lung cancer cells and predicted poor survival in non-small lung cancer patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(6): 1686-1692. doi: 10.26355/eurrev_201803_14581.

[6] Xing C, Sun SG, Yue ZQ, et al. Role of lncRNA LUCAT1 in cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134: 111158. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111158.

[7] Cao H, Wahlestedt C, Kapranov P. Strategies to annotate and characterize long noncoding RNAs: advantages and pitfalls[J]. Trends Genet, 2018, 34(9): 704-721. doi: 10.1016/j.tig.2018.06.002

[8] Hu J, Huang H, Xi Z, et al. LncRNA SEMA3B-AS1 inhibits breast cancer progression by targeting miR-3940/KLLN axis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(9): 800. doi: 10.1038/s41419-022-05189-7.

[9] Soliman SE, Abdelaleem AH, Alhanafy AM, et al. Circulating miR-21-5p and miR-126-3p: diagnostic, prognostic value, and multivariate analysis in non-small-cell lung cancer[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(3): 2543-2552. doi: 10.1007/s11033-021-06302-3.

[10] Gupta S, Silveira DA, Hashimoto RF, et al. A boolean model of the proliferative role of the lncRNA XIST in non-small cell lung cancer cells[J]. Biology (Basel), 2022, 11(4): 480. doi: 10.3390/biology11040480.

[11] Zhou Q, Hu W, Zhu W, et al. Long non coding RNA XIST as a prognostic cancer marker: a meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2018, 482: 1-7. doi: 10.1016/j.cca.2018.03.016

[12] 王 丽. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 37(7): 433-436. doi: 10.13683/j.wph.2016.07.001.

[13] 钱 行. 血清SCC-Ag、CEA水平与非小细胞肺癌患者靶向治疗预后的相关性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(20): 3297-3298.

[14] 许永红, 李 峰, 陈俊辉, 等. 非小细胞肺癌常见中医证型与血清SCC、CYFRA21-1、NSE水平相关性研究[J]. 四川中医, 2023, 41(8): 87-91.

[15] 曾 媛, 卢孝清, 张 妮, 等. MET、TXA2在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(9): 1399-1404.

[16] 舒春露, 朱大兴, 周清华. 非小细胞肺癌新辅助免疫治疗生物标志物研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(2): 130-136. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2022.102.04.

[17] Wang W, Min L, Qiu X, et al. Biological function of long non-coding RNA (LncRNA) Xist[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 645647. doi: 10.3389/fcell.2021.645647

[18] Xu X, Zhou X, Chen Z, et al. Silencing of lncRNA XIST inhibits non-small cell lung cancer growth and promotes chemosensitivity to cisplatin[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(6): 4711-4726. doi: 10.18632/aging.102673.

[19] Li C, Wan L, Liu Z, et al. Long non-coding RNA XIST promotes TGF-β-induced epithelial-mesenchymal transition by regulating miR-367/141-ZEB2 axis in non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Lett, 2018, 418: 185-195. doi: 10.1016/j.canlet.2018.01.036.