

·综述·

# LncRNA FOXD3-AS1 在恶性肿瘤中的表达、功能及作用机制

陶碧君<sup>1</sup>, 刘建德<sup>2</sup>, 王玉洲<sup>3</sup>

(1.广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524000;  
2.暨南大学附属广州红十字会医院内分泌科, 广东 广州 510000;  
3.广东医科大学附属肿瘤医院肿瘤科, 广东 湛江 524000)

**摘要:**人类细胞中仅有少数经转录而生成的 RNAs 可作为蛋白质合成的模板,其余的 RNA 被称为非编码 RNAs(ncRNAs),位于编码蛋白的基因之间,其中长度超过 200 bp 的 ncRNAs 称为长链非编码 RNA(lncRNAs)。LncRNA 叉头盒 D3 反义 RNA1 (FOXD3-AS1)由 4 个外显子组成,位于 FOXD3 启动子上游染色体 1p31.3 处。LncRNA FOXD3-AS1 在很多疾病中存在异常表达,特别是在恶性肿瘤中,且其异常表达与疾病的发生发展有着密切的关系。本文就 LncRNA FOXD3-AS1 在恶性肿瘤中的表达、功能及其作用机制作一简要综述。

**关键词:**LncRNA FOXD3-AS1;恶性肿瘤;生物标志物

**中图分类号:**R730.2

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2022.10.012

**文章编号:**1006-1959(2022)10-0051-04

## Expression, Function and Mechanism of LncRNA FOXD3-AS1 in Malignant Tumors

TAO Bi-jun<sup>1</sup>, LIU Jian-de<sup>2</sup>, WANG Yu-zhou<sup>3</sup>

(1.First Clinical Medical College,Guangdong Medical University,Zhanjiang 524000,Guangdong,China;  
2.Department of Endocrine,Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated to Jinan University,Guangzhou 510000,Guangdong,China;  
3.Department of Oncology,Affiliated Hospital of Guangdong Medical University,Zhanjiang 524000,Guangdong,China)

**Abstract:**Only a few RNAs produced by transcription in human cells can serve as templates for protein synthesis, the remaining RNAs called non-coding RNAs (ncRNAs), are located between the genes that encode the proteins, ncRNAs which longer than 200 bp are called long non-coding RNAs (LncRNAs). LncRNA forkhead box D3 antisense RNA1 ( FOXD3-AS1 ) consists of four exons, located in the upstream chromosome 1p31.3 of FOXD3 promoter. LncRNA FOXD3-AS1 is abnormally expressed in many diseases, especially in malignant tumors, and its abnormal expression is closely related to the occurrence and development of diseases. This paper reviews the expression, function and mechanism of LncRNA FOXD3-AS1 in malignant tumors.

**Key words:**LncRNA FOXD3-AS1;Malignant tumor;Biomarker

恶性肿瘤(malignant tumor)是全球第2大死亡原因,其发病率和死亡率呈现着逐年上升的趋势,加强恶性肿瘤的预防和控制的任务迫在眉睫<sup>[1]</sup>。靶向治疗是治疗恶性肿瘤的方法之一,是指在细胞分子水平上,针对已经明确的致病位点的一种治疗方式<sup>[2,3]</sup>。该位点可以是肿瘤细胞内部的一个蛋白分子,也可以是一个基因片段。寻找生物标志物<sup>[4]</sup>可以为疾病的治疗带来新的方向。近年来,关于 LncRNA FOXD3-AS1 的研究证实了其在多种疾病中的表达存在异常<sup>[5]</sup>,包括恶性肿瘤、脑及心肌缺血/再灌注损伤、高氧/活性氧(ROS)诱导的肺损伤、变应性鼻炎<sup>[6]</sup>等,并且通过不同的作用机制促进或抑制疾病的发生、发展。因此,LncRNA FOXD3-AS1 可以为疾病的治疗提供新的特异性靶点,同时可作为生物标志物

来预测疾病的预后。在此,本文就 LncRNA FOXD3-AS1 在恶性肿瘤中的表达、功能及其作用机制作一简要综述,进而为指导疾病的治疗提供依据。

### 1 LncRNA FOXD3-AS1 的简介

LncRNA FOXD3-AS1 由 4 个外显子组成,位于 FOXD3 启动子上游染色体 1p31.3 处,为蛋白质编码基因 FOXD3 的反义转录物。此外,chip-seq 数据显示 FOXD3-AS1 位于 FOXD3 上游启动子区域,可能与 FOXD3 mRNA 发生作用,称为启动子上游的转录物<sup>[7]</sup>。FOXD3-AS1 广泛存在于哺乳动物中,在不同的疾病中其表达或高或低。研究证实,在恶性黑色素瘤、乳腺癌、结直肠癌、肝细胞癌、宫颈癌、恶性神经胶质瘤、甲状腺癌等恶性肿瘤中,FOXD3-AS1 的表达明显上调,并起着促进疾病发生发展的作用,是预后不良的生物标志物。与此不同的是,在神经母细胞瘤中,FOXD3-AS1 的表达较低,却起着与前述疾病相似的促进疾病发生发展的作用,是预后良好的生物标志物。在非小细胞肺癌(NSCLC)中的研究仍存在争议。Ji T 等<sup>[8]</sup>的研究显示 FOXD3-AS1 为低表达;而在 Zeng ZL 等<sup>[9]</sup>的研究显示 FOXD3-AS1 在

基金项目:广东省省级科技计划项目(编号:2014A020212299)

作者简介:陶碧君(1996.7-),女,广东肇庆人,硕士研究生,主要从事恶性肿瘤的发生发展机制研究

通讯作者:王玉洲(1971.12-),男,湖北襄阳人,博士,主任医师,主要从事恶性肿瘤的发生发展机制研究

NSCLC组织和细胞中的表达明显上调,但两者均起着促进NSCLC发展的作用,其机制有待进一步的研究。除了恶性肿瘤,FOXD3-AS1在其他疾病中也发挥着作用。例如Zheng J等<sup>[10]</sup>在探讨FOXD3-AS1对缺氧诱导的AC16心肌损伤的影响及其相关分子机制时得出,低氧暴露导致AC16细胞中FOXD3-AS1的上调和miR-150-5p的下调,敲低FOXD3-AS1减弱了AC16细胞中缺氧诱导的细胞存活率降低的结果。上述研究可知,FOXD3-AS1是很多疾病的一种潜在生物标志物,能为治疗提供新的靶点。

## 2 LncRNA FOXD3-AS1的作用机制

研究证明,FOXD3-AS1在疾病的发生发展中发挥着至关重要的作用,但其具体的作用机制尚不明确。FOXD3-AS1可能通过多种不同的机制调控疾病:作为内源竞争RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA)参与基因表达的调控、调控PARP1和CTCF、调节FOXD3 mRNA及蛋白质水平<sup>[11]</sup>、调节信号通路等。

2.1 作为ceRNA参与基因表达的调控 已知miRNA可以通过结合mRNA导致基因沉默,而ceRNA可以通过竞争性地结合miRNA来调节基因表达。多项研究证明FOXD3-AS1可作为ceRNA参与基因表达的调控,进而影响疾病的发展<sup>[12,13]</sup>。Chen X等<sup>[14]</sup>研究发现LncRNA FOXD3-AS1可充当miR-325的海绵体,通过调节miR-325/MAP3K2轴促进皮肤恶性黑色素瘤的增殖、侵袭和迁移。而Wan N等<sup>[15]</sup>在探索黑色素瘤的机理中证明,miR-127-3p可以与FOXD3-AS1结合,并且在黑色素瘤中它的表达受到FOXD3-AS1的负调控。此外,miR-127-3p的过表达抑制了黑色素瘤的进展。Wu Q等<sup>[16]</sup>通过实验证明了FOXD3-AS1通过竞争miR-135a-5p作为竞争性内源RNA来上调SIRT1从而促进结肠腺癌细胞的增殖和迁移。Chen Y等<sup>[17]</sup>研究表明,miR-296-5p是LncRNA FOXD3-AS1的靶标,而FOXD3-AS1的过表达通过下调miR-296-5p来发挥促进甲状腺癌的作用。Ma WG等<sup>[18]</sup>在宫颈癌的研究中发现FOXD3-AS1通过直接结合miR-296-5p充当内源性海绵,从而抑制了miR-296-5p而发挥促癌作用。可见,FOXD3-AS1可通过充当多种miRNA的海绵体来发挥其调控基因表达的作用,进而影响恶性肿瘤的发展。

2.2 调控PARP1和CTCF 作为PARP家族的主要成员,PARP1能够催化PAR部分共价结合在来自供体烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)分子的靶核蛋白上,并在调节DNA修复,基因组完整性和基因转录中起关键作用<sup>[19]</sup>。PARP1被激活并促进了DNA碱基损伤和单链断裂修复<sup>[20]</sup>。PARP1的高水平和活性与癌症进展相关。在Zhao X等<sup>[21]</sup>对神经母细胞瘤的

研究中显示FOXD3-AS1的表达降低,并通过敲低FOXD3-AS1促进了神经母细胞瘤细胞中PARP1和CTCF之间的直接物理相互作用,导致其下游的抑癌基因表达下降而促进神经母细胞瘤的发展。

2.3 调节FOXD3 mRNA及蛋白质水平 FOXD3-AS1位于FOXD3上游启动子区域,FOXD3-AS1可与在基因序列中与其位置相近的FOXD3发生作用。陈振华在对FOXD3-AS1在脑胶质瘤中的表达及功能研究中发现<sup>[22]</sup>,FOXD3-AS1与FOXD3在胶质瘤组织中的表达呈正相关,在胶质瘤细胞中抑制FOXD3-AS1可以降低FOXD3的表达水平从而抑制胶质瘤的进展。

2.4 调节信号通路 研究发现<sup>[17]</sup>,甲状腺癌中FOXD3-AS1通过激活TGF- $\beta_1$ /Smads信号通路进而减少TNF- $\alpha$ 的表达来促进甲状腺癌的恶性肿瘤生物学行为。此外,在肝细胞癌中<sup>[23]</sup>,FOXD3-AS1可充当miR-335的海绵,而RICTOR是miR-335的直接靶基因。FOXD3-AS1可通过使miR-335海绵化而提高RICTOR的水平,从而通过激活AKT信号通路促进肝癌细胞的生长、增值与迁移。

## 3 LncRNA FOXD3-AS1的表达及其与癌症的关系

3.1 乳腺癌 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,2018年全球新发210万例,其发病率和死亡率均位于女性癌症之首。但在我国,乳腺癌为女性癌症发病第1位,死亡第5位<sup>[24]</sup>,已经成为妇女健康的最大威胁。因此寻求有效的生物标志物对于乳腺癌的防治是十分必要的。Guan Y等<sup>[25]</sup>证明了与正常组织相比,LncRNA FOXD3-AS1在乳腺癌细胞系(BT549, MDA-MB-231)中具有显著高表达,沉默FOXD3-AS1后会抑制乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭能力。这说明FOXD3-AS1可能是乳腺癌的潜在生物标志物及治疗乳腺癌的新靶点<sup>[26]</sup>。

3.2 NSCLC 肺癌是全球年龄标化发病率(ASIR)和年龄标化死亡率(ASMR)最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。肺癌早期可无明显症状,即使是有症状的患者,也容易因其临床表现的非特异性而与原来就存在的一些临床表现相混淆,从而导致诊断的不及时。因此,需要对高危人群进行筛查及寻求特异性的生物标志物来协助肺癌的诊断与治疗。Ji T等<sup>[8]</sup>通过qRT-PCR检测FOXD3-AS1、miR-150和SRC激酶信号抑制剂1(SRCIN1)的mRNA在NSCLC组织中的表达,并分析了NSCLC患者的病理特征与FOXD3-AS1表达水平的关系。并以人NSCLC细胞系H1299和A549为细胞模型,采用CCK-8和BrdU测定法检测癌细胞的增殖能力,并采用Transwell测定法检测细胞侵袭能力。得出了在NSCLC组织中FOXD3-AS1的低表达与阳性淋巴结转移和相对较高的肿瘤分级密切相关的结论。相反地,Zeng ZL等<sup>[9]</sup>通过实时定量

PCR测定FOXD3-AS1的基因表达水平,通过体外功能实验测定NSCLC细胞的增殖和侵袭能力,结果显示FOXD3-AS1在肺癌组织中的表达明显上调,FOXD3-AS1的过表达促进了NSCLC细胞的增殖和侵袭,而FOXD3-AS1的敲低对NSCLC细胞的恶性生物学行为产生了抑制作用。因此,FOXD3-AS1可能是NSCLC预后评估的潜在标志物。Zeng ZL等<sup>[27]</sup>研究发现,LncRNA FOXD3-AS1通过直接作用于miR-127-3p/MDM2轴而增加了NSCLC细胞对顺铂的耐药性,这为NSCLC的治疗提供了新的观点。

**3.3 消化系统肿瘤** 根据2015年中国恶性肿瘤报告,我国最常见的癌症依次为肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、乳腺癌和食管癌,消化道癌症较多见,这可能与文化、饮食模式、摄入食物营养素低及食品污染有关。张心武等<sup>[28]</sup>研究发现,FOXOD3-AS1在进展期远端胃癌组织中高表达( $P=0.018$ ),其高表达与进展期远端胃癌患者原位癌( $P=0.001$ )、临床分期( $P=0.004$ )、有无淋巴结转移( $P=0.006$ )和有无远处转移( $P=0.016$ )相关,并且能够缩短进展期远端胃癌患者的生存期( $P=0.032$ )。同样地,Liu C等<sup>[23]</sup>通过实时定量聚合酶链反应评估肝癌组织和细胞株中FOXD3-AS1的表达,通过CCK-8、BrdU细胞增殖测定,Transwell侵袭实验和划痕实验来检测FOXD3-AS1对HCC细胞(Huh6)的作用,结果显示FOXD3-AS1在肝癌组织中的表达明显高于癌旁组织,且FOXD3-AS1水平高的HCC患者预后较差。Wu Q等<sup>[16]</sup>通过同样的方法发现了结肠腺癌组织和细胞中FOXD3-AS1的高表达,且用Kaplan-Meier分析证明了FOXD3-AS1对结肠腺癌患者的预后价值。综上所述,FOXD3-AS1可能在消化系统肿瘤中发挥着癌基因效应。

**3.4 甲状腺癌** 甲状腺癌是甲状腺最常见的恶性肿瘤,约占全身恶性肿瘤的1%。除未分化型甲状腺癌,手术是其余各型的基本治疗方法。对甲状腺癌相关靶标的研究是甲状腺癌诊断和新药开发的基础。Chen Y等<sup>[17]</sup>通过qRT-PCR检测LncRNA FOXD3-AS1,发现其在甲状腺癌细胞中表达上调,LncRNA FOXD3-AS1敲低能有效抑制体外细胞增殖和侵袭。LncRNA FOXD3-AS1有望成为甲状腺癌诊断和新药开发的有效指标。

**3.5 宫颈癌** 宫颈癌是全球妇女中第3大常见的恶性肿瘤。2018年宫颈癌新发病例57万,死亡病例31.1万,居女性发病和死亡癌症原因第4位。Ma WG等<sup>[18]</sup>的研究小组首先报道了子宫颈癌组织和细胞系中FOXD3-AS1的水平明显升高。FOXD3-AS1的明显上调与淋巴管浸润,远处转移以及国际妇产科联盟(FIGO)的分期有关,也预示了患者的临床效果较

差。FOXD3-AS1可能会成为子宫颈癌的新型标志物及治疗靶点。

**3.6 神经系统肿瘤** Chen ZH等<sup>[29]</sup>通过对患者标本和临床数据的系统分析,得出了与低级神经胶质瘤(WHO I~II级)和正常脑组织相比,高级胶质瘤组织(WHO III~IV级)中的FOXD3-AS1明显上调(均 $P<0.01$ ),且FOXD3-AS1表达低的患者生存率更高。多因素回归分析表明,FOXD3-AS1表达增加是胶质瘤患者预后不良的重要独立指标( $P=0.034$ )。Zhao X等<sup>[21]</sup>通过研究证实了FOXD3-AS1在神经母细胞瘤组织和细胞系中下调,并且FOXD3-AS1的异位表达诱导神经元分化并降低细胞在体内和体外的侵袭性。FOXD3-AS1为神经母细胞瘤患者预后良好的独立预后指标。

**3.7 恶性黑色素瘤** 黑色素瘤是一种由异常黑色素细胞过度增生引发的恶性肿瘤,预后多数较差。我国黑色素瘤发病率相对较低,但增长较快。Wan N等<sup>[15]</sup>通过RT-qPCR检测到黑色素瘤细胞中FOXD3-AS1的表达上调,通过功能丧失试验验证了FOXD3-AS1缺乏抑制细胞增殖和迁移,通过敲低FOXD3-AS1发现其可促进了肿瘤细胞的凋亡。

**3.8 鼻咽癌** 鼻咽癌的特点是地理分布独特,在东亚和东南亚尤为普遍。过去10年的流行病学趋势表明,其发病率逐渐下降,死亡率大大降低。靶向治疗为鼻咽癌的治疗提供了新的机遇。Zhang E等<sup>[30]</sup>的研究证实了在鼻咽癌细胞系中FOXD3-AS1明显上调,而miR-135a-5p明显下调,并通过双荧光素酶报告基因分析证实了miR-135a-5为FOXD3-AS1的靶基因。通过上调miR-135a-5p的表达,抑制了鼻咽癌细胞的生长,增强细胞凋亡,促进Caspase3活性,增加裂解的Caspase3并降低pro-Caspase3水平。该研究显示FOXD3-AS1敲低通过改变miR-135a-5p表达来调节鼻咽癌细胞的生长和凋亡,这表明FOXD3-AS1可能是鼻咽癌诊断和治疗的治疗靶点。

## 4 总结

LncRNA FOXD3-AS1在恶性肿瘤中呈现出异常表达,并对其发生发展发挥着至关重要的作用,与恶性肿瘤的增殖、迁移、侵袭等恶性生物学行为密切相关,及与肿瘤的早期诊断、治疗、预后密切相关,这为寻找新型的生物标志物奠定基础及为恶性肿瘤的靶向治疗提供依据。目前的研究证实,在大多数的恶性肿瘤中,高表达的LncRNA FOXD3-AS1预示着高度恶性和不良预后,运用靶向干扰RNA技术,可以靶向抑制LncRNA FOXD3-AS1的表达,有望抑制恶性肿瘤的进展。LncRNA FOXD3-AS1可通过作为ceRNA调控基因表达、调控PARP1和CTCF、调节FOXD3 mRNA及蛋白质水平、调节多种信号

通路等机制发挥其作用,但具体作用机制尚不太明确,仍有待进一步研究。因此,LncRNA FOXD3-AS1可能为恶性肿瘤的诊断、治疗及预后提供新方向、新思路。

### 参考文献:

- [1] 邹小农,贾漫漫,王鑫,等.《2020 全球癌症报告》要点解读[J].中国胸心血管外科临床杂志,2021,28(1):11-18.
- [2] Bashraheel SS,Domling A,Goda SK.Update on targeted cancer therapies,single or in combination,and their fine tuning for precision medicine[J].Biomed Pharmacother,2020,125:110009.
- [3] Colli LM,Machiela MJ,Zhang H,et al.Landscape of Combination Immunotherapy and Targeted Therapy to Improve Cancer Management[J].Cancer Res,2017,77(13):3666-3671.
- [4] Wu L,Qu X.Cancer biomarker detection:recent achievements and challenges[J].Chem Soc Rev,2015,44(10):2963-2997.
- [5] Sanchez Calle A,Kawamura Y,Yamamoto Y,et al.Emerging roles of long non-coding RNA in cancer [J].Cancer Sci,2018,109(7):2093-2100.
- [6] Zhang H,Zhu X,Liu X,et al.Long non-coding RNA FOXD3-AS1 regulates the expression and secretion of IL-25 in nasal epithelial cells to inhibit Th2 type immunoreaction in allergic rhinitis[J].Mol Cell Biochem,2020,473(1-2):239-246.
- [7] Abel EV,Aplin AE.FOXD3 is a mutant B-RAF-regulated inhibitor of G (1)-S progression in melanoma cells [J].Cancer Res,2010,70(7):2891-2900.
- [8] Ji T,Zhang Y,Wang Z,et al.FOXD3-AS1 suppresses the progression of non-small cell lung cancer by regulating miR-150/SRCIN1axis[J].Cancer Biomark,2020,29(3):417-427.
- [9] Zeng ZL,Zhu HK,He LF,et al.Highly expressed lncRNA FOXD3-AS1 promotes non-small cell lung cancer progression via regulating miR-127-3p/mediator complex subunit 28 axis [J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(5):2525-2538.
- [10] Zheng J,Peng B,Zhang Y,et al.FOXD3-AS1 Knockdown Suppresses Hypoxia-Induced Cardiomyocyte Injury by Increasing Cell Survival and Inhibiting Apoptosis via Upregulating Cardioprotective Molecule miR-150-5p In Vitro [J].Front Pharmacol,2020,11:1284.
- [11] Huang H,Li L,Wen K.Interactions between long non-coding RNAs and RNA-binding proteins in cancer (Review)[J].Oncol Rep,2021,46(6):256.
- [12] Zhou RS,Zhang EX,Sun QF,et al.Integrated analysis of lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network in squamous cell carcinoma of tongue[J].BMC Cancer,2019,19(1):779.
- [13] Li Z,An X,Zhu T,et al.Discovering and Constructing ceRNA-miRNA-Target Gene Regulatory Networks during Anther Development in Maize[J].Int J Mol Sci,2019,20(14):3480.
- [14] Chen X,Gao J,Yu Y,et al.LncRNA FOXD3-AS1 promotes proliferation,invasion and migration of cutaneous malignant melanoma via regulating miR-325/MAP3K2 [J].Biomed Pharmacother,2019,120:109438.
- [15] Wan N,Yang W,Cheng H,et al.FOXD3-AS1 Contributes to the Progression of Melanoma Via miR-127-3p/FJX1 Axis [J].Cancer Biother Radiopharm,2020,35(8):596-604.
- [16] Wu Q,Shi M,Meng W,et al.Long noncoding RNA FOXD3-AS1 promotes colon adenocarcinoma progression and functions as a competing endogenous RNA to regulate SIRT1 by sponging miR-135a-5p [J].J Cell Physiol,2019,234 (12): 21889-21902.
- [17] Chen Y,Gao H,Li Y.Inhibition of LncRNA FOXD3-AS1 suppresses the aggressive biological behaviors of thyroid cancer via elevating miR-296-5p and inactivating TGF- $\beta_1$ /Smads signaling pathway[J].Mol Cell Endocrinol,2020,500:110634.
- [18] Ma WG,Shi SM,Chen L,et al.SP1-induced lncRNA FOXD3-AS1 contributes to tumorigenesis of cervical cancer by modulating the miR-296-5p/HMGA1 pathway [J].J Cell Biochem,2021,122(2):235-248.
- [19] Wang Y,Luo W,Wang Y.PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response[J].DNA Repair (Amst),2019,81:102651.
- [20] Ray Chaudhuri A,Nussenzweig A.The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling [J].Nat Rev Mol Cell Biol,2017,18(10):610-621.
- [21] Zhao X,Li D,Huang D,et al.Risk-Associated Long Non-coding RNA FOXD3-AS1 Inhibits Neuroblastoma Progression by Repressing PARP1-Mediated Activation of CTCF [J].Mol Ther,2018,26(3):755-773.
- [22] 陈振华.长链非编码 RNA FOXD3-AS1 在脑胶质瘤中的表达及功能研究[D].上海:第二军医大学,2016.
- [23] Liu C,Zhang M,Zhao J,et al.LncRNA FOXD3-AS1 Mediates AKT Pathway to Promote Growth and Invasion in Hepatocellular Carcinoma Through Regulating RICTOR [J].Cancer Biother Radiopharm,2020,35(4):292-300.
- [24] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [25] Guan Y,Bhandari A,Xia E,et al.lncRNA FOXD3-AS1 is associated with clinical progression and regulates cell migration and invasion in breast cancer[J].Cell Biochem Funct,2019,37(4): 239-244.
- [26] Masuda S.Pathological examination of breast cancer biomarkers: current status in Japan [J].Breast Cancer,2016,23(4): 546-551.
- [27] Zeng ZL,Zhu HK,He LF,et al.Highly expressed lncRNA FOXD3-AS1 promotes non-small cell lung cancer progression via regulating miR-127-3p/mediator complex subunit 28 axis [J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(5):2525-2538.
- [28] 张心武,张寅斌,张迪,等.FOXD3-AS1 在进展期远端胃癌中的表达及临床意义[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(5): 356-359.
- [29] Chen ZH,Hu HK,Zhang CR,et al.Down-regulation of long non-coding RNA FOXD3 antisense RNA 1 (FOXD3-AS1) inhibits cell proliferation,migration,and invasion in malignant glioma cells[J].Am J Transl Res,2016,8(10):4106-4119.
- [30] Zhang E,Li C,Xiang Y.LncRNA FOXD3-AS1/miR-135a-5p function in nasopharyngeal carcinoma cells [J].Open Medicine,2020,15(1):1193-1201.

收稿日期:2021-11-08;修回日期:2021-12-07

编辑/肖婷婷