

·论著·

lncRNA

彭莉蓉¹,黎村艳¹,史杨²

(1.湖南师范大学附属第一医院检验科,湖南长沙410005;

2.人类干细胞国家工程研究中心,湖南长沙410000)

摘要:目的 通过生物信息学分析肝癌微环境免疫细胞亚群的组成情况,绘制差异表达 lncRNA 图谱,并构建风险模型预测肝癌预后。方法 下载并分析 GEO 数据库中肝细胞癌(HCC)单细胞转录组数据 GSE140228,比较肝癌和癌旁免疫细胞亚群的组成及 lncRNA 表达差异,并绘制差异表达的 lncRNA 图谱,分析差异 lncRNA 在免疫细胞中的富集情况;分析 TCGA 数据库中差异 lncRNA 与肝癌患者生存预后的关系,单变量 Cox 回归分析 lncRNA 的风险比(HR),多变量 Cox 分析构建风险评分模型,并使用受试者工作特征曲线(ROC)检测风险评分模型预测患者预后的能力。结果 与癌旁组织比较,肝癌组织中 C1QA⁺Mφ 细胞更为富集,而 CD160⁺NK 细胞较少;肝癌组织及癌旁组织的不同免疫细胞中差异表达的 lncRNA 有 51 个,绘制不同免疫细胞中差异表达的 lncRNA 图谱,进一步分析得到肿瘤微环境免疫细胞中特异性表达的 lncRNA 有 42 个,其中共同变化的 34 个 lncRNA 中有 5 个与预后相关 ($P<0.05$),按照设置的条件筛选后构建了由 4 个 lncRNA (LINC00861、LINC01138、THUMP3-AS1 和 DANCR)组成的 HCC 预后模型;生存分析表明,高风险组预后较差;多因素分析及 ROC 分析表明,风险评分能够作为独立的预后因素($P<0.05$)。结论 HCC 患者肿瘤组织的免疫细胞 lncRNA 表达谱具有特异性,根据特异性表达谱筛选的 lncRNA 构建的预后模型在评估 HCC 患者预后方面具有潜在价值。

关键词:肝细胞癌;lncRNA;肿瘤免疫;单细胞测序

中图分类号:R735.7

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.20.005

文章编号:1006-1959(2022)20-0018-07

The Predictive Value of Differential lncRNA in Tumor Microenvironment Immune Cells for the Prognosis of Hepatocellular Carcinoma

PENG Li-rong¹,LI Cun-yan¹,SHI Yang²

(1.Department of Laboratory Medicine,the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University,Changsha 410005,Hunan,China;

2.National Engineering and Research Center of Human Stem Cells,Changsha 410000,Hunan,China)

Abstract: Objective To analyze the composition of immune cell subsets in the microenvironment of liver cancer by bioinformatics, to map the differentially expressed lncRNAs, and to construct a risk model to predict the prognosis of liver cancer. **Methods** The single-cell transcriptome data GSE140228 of hepatocellular carcinoma (HCC) in GEO database were downloaded and analyzed. The composition of immune cell subsets and the expression of lncRNA in HCC and adjacent tissues were compared, and the differentially expressed lncRNA profiles were drawn to analyze the enrichment of differentially expressed lncRNA in immune cells. The relationship between differential lncRNA and survival prognosis of HCC patients in TCGA database was analyzed. Univariate Cox regression was used to analyze the hazard ratio (HR) of lncRNA. Multivariate Cox analysis was used to construct a risk scoring model, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to detect the ability of the risk scoring model to predict the prognosis of patients. **Results** Compared with adjacent tissues, C1QA⁺Mφ cells were more abundant in HCC tissues, while CD160⁺NK cells were less. There were 51 differentially expressed lncRNAs in different immune cells of liver cancer tissues and adjacent tissues. The differentially expressed lncRNA profiles in different immune cells were drawn, and further analysis showed that there were 42 lncRNAs specifically expressed in immune cells of tumor microenvironment. Among them, 5 of the 34 lncRNAs with common changes were related to prognosis ($P<0.05$). After screening according to the set conditions, a HCC prognosis model consisting of 4 lncRNAs (LINC00861, LINC01138, THUMP3-AS1 and DANCR) was constructed. Survival analysis showed that the high risk group had poor prognosis. Multivariate analysis and ROC analysis showed that the risk score could be used as an independent prognostic factor ($P<0.05$). **Conclusion** The lncRNA expression profiles of immune cells from tumor tissues of HCC patients are specific. The prognostic model constituted by lncRNAs screened in terms of specific expression profiles is potentially meaningful in evaluating the prognosis of HCC patients.

Key words: Hepatocellular carcinoma;lncRNA;Tumor immunity;Single-cell sequencing

目前,免疫检查点阻断治疗对多种类型肿瘤具有显著的疗效,但由于肝癌免疫微环境的复杂性以及耐受状态导致肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的应答率要比其他肿瘤较低^[1]。因此,深入

地了解肝癌的免疫微环境和免疫调控关系有助于发掘新的治疗靶点和提高临床治疗效果。随着 lncRNA 研究的拓展,越来越多的报道开始阐述 lncRNA 在肝癌免疫调控过程中的作用。如 lncRNA Lnc-Tim3 通过与 Tim-3 结合并诱导 Bat3 核转位,从而加剧 HCC 中 CD8⁺T 细胞衰竭^[2]。lncRNA FENRR 可以通过海绵作用吸附 miR-423-5p 上调 GADD45B,从而抑制 Treg 介导的肝癌免疫逃逸^[3]。肝癌患者移植瘤模型发现 lnc-EGFR 在 Treg 细胞中上调,且与肿瘤大小、EGFR/Foxp3 表达成正比,机制上 lnc-EGFR

基金项目:1. 湖南省自然科学基金青年基金项目(编号:2022JJ40223);2. 长沙市科技局课题(编号:kq2004121);3. 湖南省人民医院博士基金项目(编号:BSJJ202110)

作者简介:彭莉蓉(1990.12-),女,湖南保靖县人,博士,检验士,主要从事肿瘤免疫学研究

以 EGFR 依赖的方式促进 Treg 细胞分化、抑制 CTL 的活性从而促进肝癌生长^[4]。以上研究都从不同程度上揭示了 lncRNA 对肝癌免疫微环境的影响,但由于 lncRNA 的表达具有明显的组织和发育阶段特异性,从单个细胞水平上系统分析 lncRNA 的表达有助于在高度复杂的肝癌微环境中更详细地了解这些 lncRNA 分子在免疫细胞中的表达特性。为此,本研究联合单细胞转录组测序数据和 TCGA 数据描绘了肝癌免疫细胞中 lncRNA 的分布情况,筛选重要的 lncRNA 分子并建立预后模型,为临床免疫治疗提供更为充分的理论依据和更为精准的预后判断指标。

1 资料与方法

1.1 单细胞数据分析 单细胞数据来源于 GEO 数据库中的 GSE140228^[5],从该数据中挑选有肿瘤及癌旁数据的 3 个患者(DSM27、DSF22 和 DSN09)的肿瘤及对应癌旁单个 CD45⁺ 细胞数据进行分析。使用 Seurat 包分析测序数据,筛选出检测到超过 50 个基因的细胞,联合 SingleR 包计算结果以及细胞注释文件推断细胞类型,基于 PC 的邻接距离进行 TSNE 聚类分析构建图形。按照过滤条件 cutoff 值设定为 $|\log_2FC(\text{fold-change})| > 0.5, P < 0.05$ 得到差异基因。利用网站 HCC (<http://cancer-pku.cn:3838/HCC/>) 分析 6 位肝癌患者(DSF22、DSF27、DSM22、DSM27、DSA12 以及 DSN09)中肿瘤和癌旁中免疫细胞的分布情况,并分析患者中 lncRNA 在不同细胞类型中的丰度以及在不同组织类型中的分布。

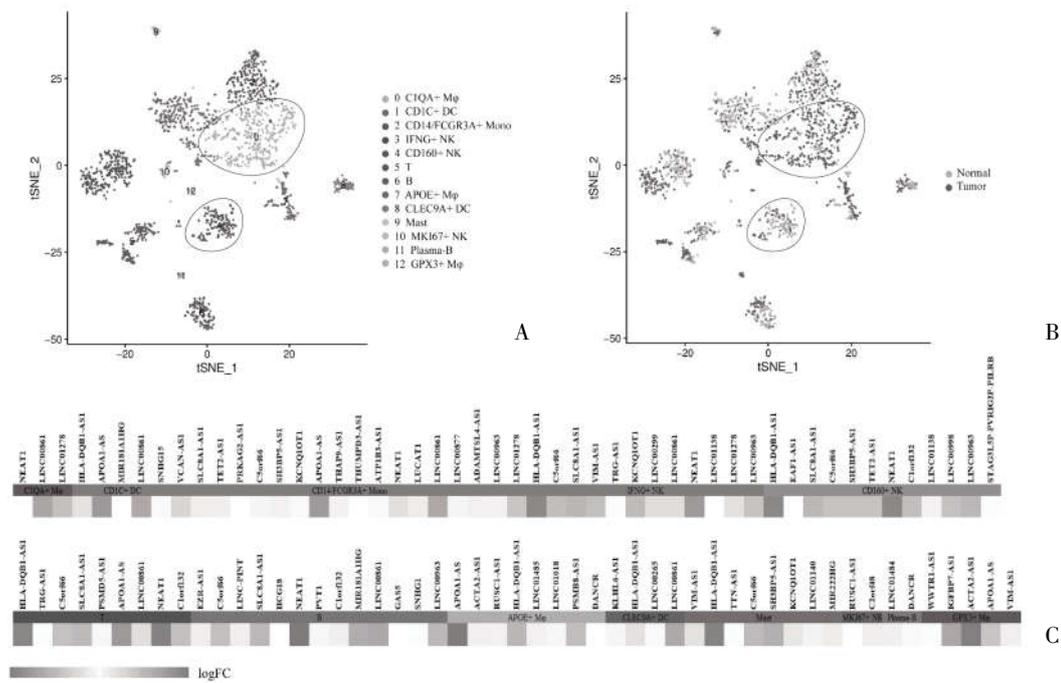
1.2 TCGA 数据分析与统计 利用 GEPIA2 ([\[gepia2.cancer-pku.cn/#index\]\(http://gepia2.cancer-pku.cn/#index\)\) 数据库^{\[6\]} 的生存分析模块分析 lncRNA 的表达水平和患者总生存期\(overall survival, OS\)、无病生存期\(disease-free survival, DFS\)的关系。从 TCGA 数据库下载 HCC lncRNA 的表达谱数据以及临床信息。采用单变量 Cox 回归分析的风险比\(HR\)确定保护性 lncRNA 和风险性 lncRNA。随后,基于单个预后相关 lncRNA 表达谱数据及其系数构建 lncRNA 风险评分模型来预测预后价值。对 lncRNA 进行系数加权,得到相应的多变量 Cox 分析,AIC\(akaike information criterion\)作为最优模型选择标准^{\[7\]},由相应的多变量 Cox 分析得出公式如下:](http://</p>
</div>
<div data-bbox=)

$$\text{Risk score} = \text{Exp}_{\text{lncRNA1}} \times \beta_{\text{lncRNA1}} + \text{Exp}_{\text{lncRNA2}} \times \beta_{\text{lncRNA2}} + \dots + \text{Exp}_{\text{lncRNA}_n} \times \beta_{\text{lncRNA}_n}$$

根据风险评分将患者相应地分为低、高风险组。Kaplan-Meier (K-M) 生存曲线进行分析。采用该 lncRNA 模型对单个临床因素进行单变量和多变量 Cox 比例风险回归,计算 HR 和 95% 置信区间(CI)。使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)检测风险评分模型的预测能力^[8]。

2 结果

2.1 肝癌组织免疫细胞浸润情况及 lncRNA 的富集分析 通过分析 GSE140228 数据中肝癌患者的肿瘤和癌旁组织免疫细胞浸润状态发现,与癌旁组织相比,肿瘤组织中 C1QA⁺ Mφ 细胞更为富集,而 CD160⁺ NK 细胞较为贫乏(图 1A、1B)。对 lncRNA 表达的分析表明,肿瘤和癌旁免疫细胞中有 51 个差异表达的 lncRNA ($P < 0.05, |\log_2FC| \geq 2$, 图 1C)。



注:A:肿瘤和癌旁中细胞类型 tSEN 图;B:肿瘤和癌旁样本类型 tSEN 图;C:免疫细胞中差异 lncRNA 表达图谱

图 1 肝癌与癌旁免疫细胞及 lncRNA 分布情况

2.2 lncRNA 在肝癌微环境免疫细胞中的差异分布
单细胞测序数据分析结果显示,共有 42 个 lncRNA 在肝癌微环境的不同免疫细胞中的富集存在差异,其中大部分差异 lncRNA 如 C5orf58、LINC00963、ADAMTSL4-AS1、NEAT1、C5orf66、SLC8A1-AS1 等在单核细胞(0 簇)中富集程度高;LINC00998 在 C1QA⁺ Mφ 细胞(1 簇)中丰度高;APOA1-AS、DANCR、LINC01485、RUSC1-AS1、IGFBP7-AS1、ACTA2-AS1 在 GPX3⁺ Mφ 细胞(5 簇)中富集(图 2A、2B、2C);结合图 1 的结果,共有 34 个 lncRNA 既在肝癌微环境免疫细胞簇表达有差异,又在肿瘤和癌旁组织免疫细胞中差异表达(图 2D)。

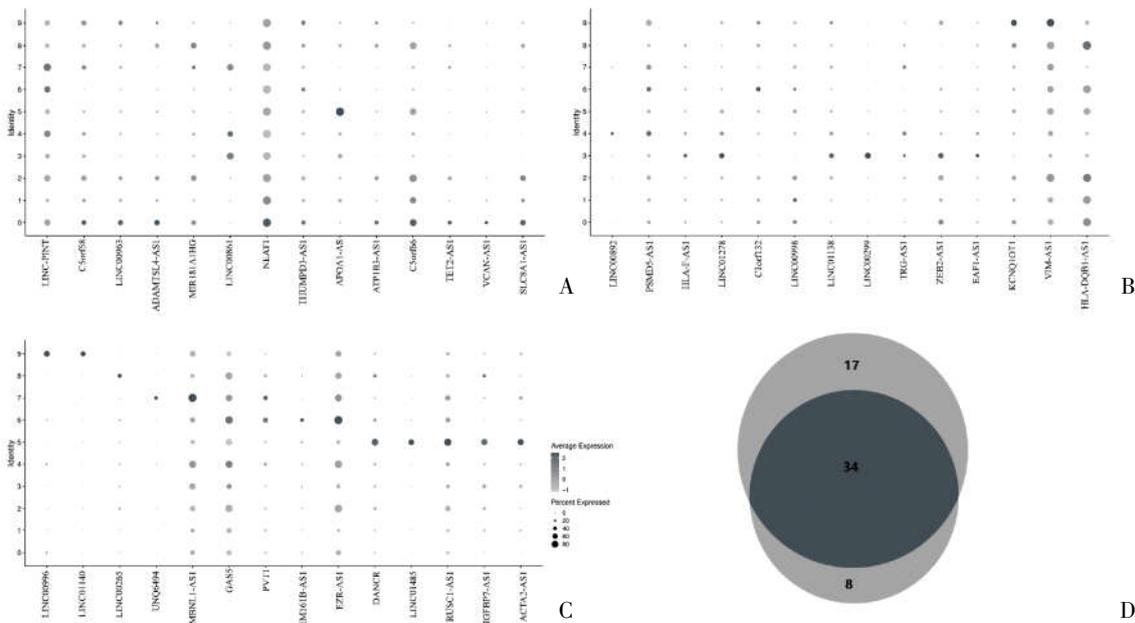
2.3 关键 lncRNA 筛选 利用 GEPIA 网站分析存在差异表达及分布的 34 个 lncRNA 与肝癌患者预后的关系,发现 LINC00861、LINC01278、THUMP3-AS1、LINC01138 和 DANCR 与 HCC 的 OS 有关(图 3A);分析这 5 个 lncRNA 在 GSE140228 数据中免疫细胞中的表达丰度,发现 LINC00861 主要富集在 CD4、CD8 T 细胞以及 NK 细胞中,LINC01278 主要富集在 NK 细胞中,THUPPD3-AS1 多富集在 DC、ILC、IL7R⁺ Mast 和 MKI67⁺ NK 细胞中,LINC01138 多富集在 IL7R⁺ CD8 T 细胞和 NK 细胞,DANCR 在 B-Plasma 和 DC、ILC 和 GPX3⁺ Mφ 细胞中丰度较高(图 3B)。高表达 LINC00861 患者具有较好的 OS 和 DFS;LINC01278 的高表达与较差的 OS 有关,与 DFS 无关;高表达 THUMP3-AS1、LINC01138 和 DANCR 的 HCC 患者具有较低的 OS 和 DFS(图 3C、3D)。结合 TCGA 数据库中肝癌患者的临床特征,采用单变量 Cox 回归模型分析其与预后的关系,

结果显示 LINC00861 高表达的患者风险较低 ($P < 0.05, HR = 0.843$),而 DANCR、THUMP3-AS1 以及 LINC01138 高表达患者的风险较高 ($P < 0.05, HR > 1$),LINC01278 与预后无相关性 ($P = 0.408$),与生存分析结果一致(图 3E)。

2.4 构建预后模型 按照 AIC 最优模型选择标准,构建由多个 lncRNA 组成的预后模型,其中 LINC01278 在上述标准筛选过程中被淘汰,得到由 4 个 lncRNA (LINC00861、DANCR、THUMP3-AS1 以及 LINC01138) 组成的风险评分模型来预测预后价值,公式如下:

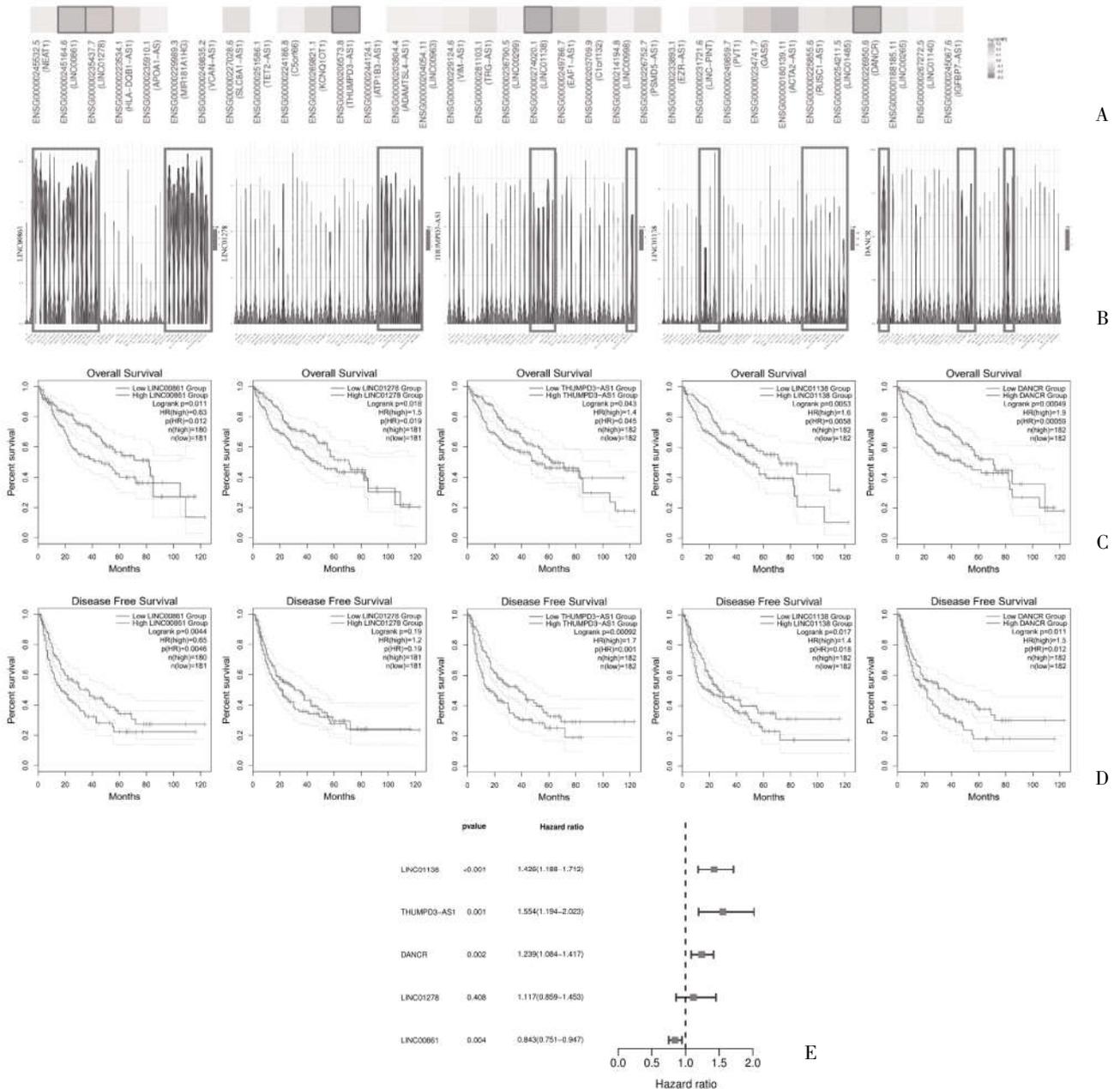
$$\text{Risk score} = \text{Exp}_{\text{LINC01138}} \times 0.326 + \text{Exp}_{\text{THUMP3-AS1}} \times 0.217 + \text{Exp}_{\text{DANCR}} \times 0.156 + \text{Exp}_{\text{LINC00861}} \times (-0.147)$$

根据风险值中位值将肝癌患者分为高风险组 ($n = 185$) 和低风险组 ($n = 185$) 并绘制生存曲线,结果显示,高风险组相较低风险组具有较低的生存率 ($P < 0.05$),其 5 年生存率分别为 0.350 和 0.605(图 4A);利用 ROC 曲线评估构建的模型作为预后指标的能力,与患者的 T 分期和 stage 分期相比,该模型能较好的判断患者的预后 ($AUC = 0.754$)(图 4B)。风险评分和基因表达数据的分布显示,肝癌患者 LINC00861 表达水平降低,LINC01138、THUMP3-AS1 和 DANCR 表达水平升高、风险得分和死亡人数增加(图 4C)。单因素及多因素 Cox 分析评估临床性状或预测模型风险值与生存预后的关系,结果表明在单因素和多因素 Cox 分析中该模型的风险得分均有统计学意义(图 4D、4E),该模型可以作为独立预后因子用于 HCC 患者预后判断。



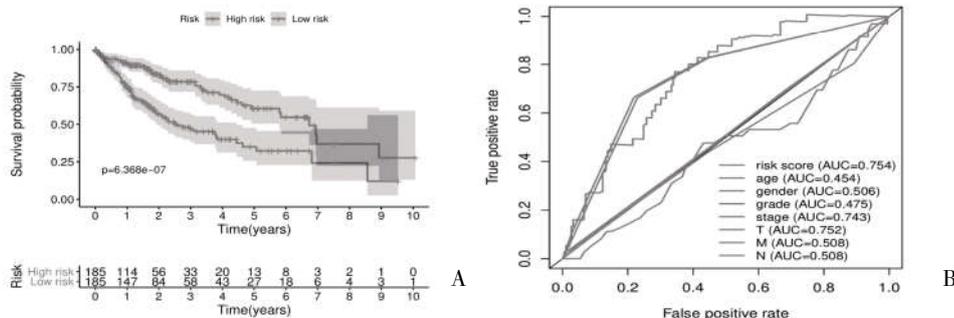
注:A~C:lncRNA 的在 9 种免疫细胞中的分布,其中 0 为 Mono,1 为 C1QA⁺ Mφ,2 为 CD11c⁺ DC,3 为 IFNG⁺ NK,4 为 T 细胞,5 为 GPX3⁺ Mφ,6 为 B 细胞,7 为 FOXP3⁺ CD4,8 为 CLEC9A⁺ DC,9 为 IL7R⁺ Mast;D:肝癌和癌旁以及肝癌微环境免疫细胞中都存在差异的 lncRNA

图 2 肿瘤组织中 lncRNA 在免疫细胞中的分布



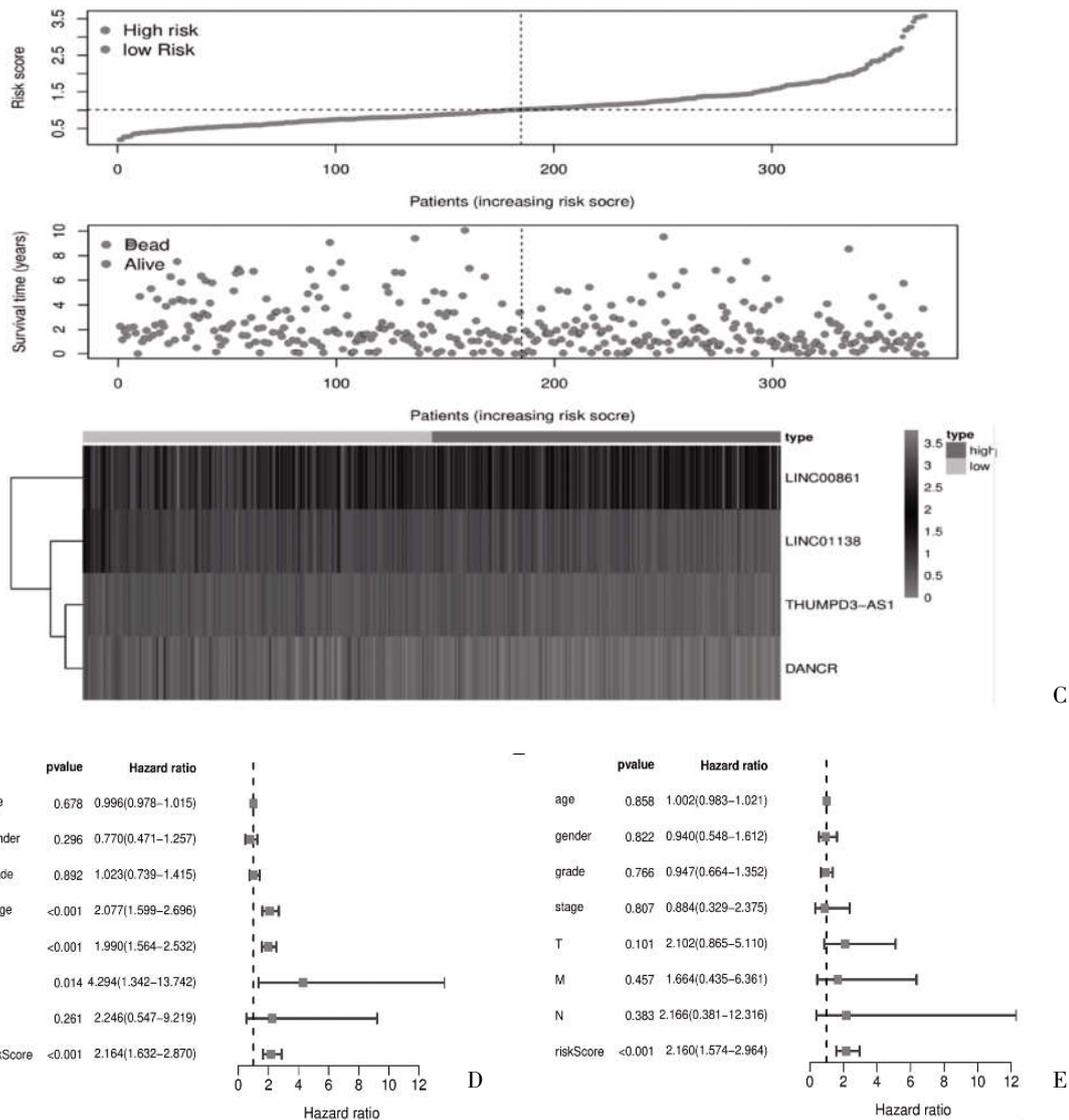
注:A:34个重叠 lncRNA 的总体生存率中 5 个与 OS 有关的 lncRNA;B:5 个 lncRNA 在 HCC 患者免疫细胞中的分布;C、D:5 个 lncRNA 与肝癌患者 OS 和 DFS 的关系;E:单因素 Cox 分析 lncRNA 的风险比

图 3 关键 lncRNA 筛选



注:A:利用 Kaplan-Meier 曲线根据 4 个 lncRNA 特征的风险评分绘制 OS 图;B:lncRNA 预后模型 5 年生存率风险评分的 ROC 曲线;C:lncRNA 风险评分分析;D:单因素 Cox 分析临床性状或预测模型风险值与生存预后的关系;E:多因素 Cox 分析评估临床性状或预测模型风险值与生存预后的关系

图 4 lncRNA 预后模型建立与评估



注:A: 利用Kaplan-Meier曲线根据4个lncRNA特征的风险评分绘制OS图;B:lncRNA预后模型5年生存率风险评分的ROC曲线;C:lncRNA风险评分分析;D:单因素Cox分析临床性状或预测模型风险值与生存预后的关系;E:多因素Cox分析评估临床性状或预测模型风险值与生存预后的关系

图4 lncRNA预后模型建立与评估(续)

3 讨论

近年来,随着测序技术的发展,尤其是单细胞转录组测序技术的开发,使得研究者能够精细地对肿瘤组织的细胞类型进行分类以及测量单个细胞中基因表达水平,极大的推动了肿瘤免疫学发展^[9]。目前,单细胞转录组测序技术已经应用到了肝癌免疫状态的研究,并取得了一些重要成果。研究人员发现特定细胞亚群如耗竭性CD8T细胞和Treg细胞优先富集在HCC中,其中在活化的CD8T细胞和Treg细胞中基因layilin上调并且抑制CD8T细胞的功能^[10]。本研究分析了GSE140228数据中肿瘤和癌旁组织免疫细胞的组成差异,发现C1QA⁺Mφ细胞

和Foxp3⁺CD4T(对应Treg细胞)主要富集在肿瘤组织,而CD160⁺NK细胞在正常组织中的丰度高于肿瘤组织。已有研究表明^[5,11],NK细胞、巨噬细胞以及Treg细胞均与肝癌患者预后有关,是否C1QA⁺Mφ细胞以及CD160⁺NK细胞构成的改变也在肝癌发展中发挥重要作用值得进一步研究。

lncRNA的表达具有明显的时间和空间特异性,通过单细胞全转录组测序,研究人员揭示了lncRNA在体细胞重编辑过程中的重要作用以及lncRNA表达水平与时间序列的相关性^[12]。如有研究通过利用单细胞转录组测序技术研究了不同发育阶段的脑皮层细胞,发现不同发育阶段以及同一发育阶段的不

同细胞中 lncRNA 的表达分布有所差异。进一步分析显示,在由不同亚细胞群组成的组织中,相比 mRNA,lncRNA 的表达水平更加离散分布^[13],这提示在细胞水平研究 lncRNA 是必要的。联合单细胞测序分析和生物信息学功能分析,有研究构建了造血干细胞发展的 lncRNA 表达图谱,并发现 H19 对胚胎造血干细胞的发育至关重要^[14]。

本研究通过对单细胞测序数据分析发现,HCC 患者肿瘤和癌旁免疫细胞的 lncRNA 表达谱存在差异,其中单核细胞差异表达的 lncRNA 较多,C1QA⁺ M ϕ 细胞和 GPX3⁺M ϕ 细胞差异表达的 lncRNA 较少。一些 lncRNA 被认为是预测 HCC 患者预后的生物标志物,如 LASP1-AS,NEAT1^[15-17],然而它们在预测肝癌高复发风险患者和低复发风险患者方面仍然不够敏感^[18]。因此,目前仍需寻找高度敏感性和特异性的分子预后生物标志物^[19]。本研究进一步联合单细胞测序和转录组数据分析筛选出在肿瘤微环境免疫细胞中分布差异并与预后相关的 lncRNA,共筛选出 5 个与预后有关的 lncRNA,其中 4 个 lncRNA 与 HCC 患病风险有关。通过 Cox 回归分析和风险评分方法,建立了由 4 个 lncRNA 构成的预测模型。ROC 分析和 Kaplan-Meier 分析提示该模型能够较好对 HCC 患者的生存状态进行预测;用于构建模型的 LINC00861^[20]、DANCR^[21]、LINC01138^[22]和 THUMP3-AS1^[23]均有报道称发现其与 HCC 预后有关,与本研究相一致。

本研究的局限性:本次分析的数据 GEO 样本量有限;本研究仅分析了肿瘤以及癌旁中 lncRNA 在免疫细胞中的分布情况,而血液、淋巴结以及胸腹水与肝癌组织免疫细胞的关系也十分密切,了解这些组织中 lncRNA 的分布也很有必要。

综上所述,本研究筛选出在肿瘤组织微环境的特定免疫细胞中富集的 lncRNA,并利用这些 lncRNA 建立了由 4 个 lncRNA 组成的预测模型,可以有效预测 HCC 患者的预后。

参考文献:

[1]El-Khoueiry AB,Sangro B,Yau T,et al.Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J].Lancet(London, England),2017,389(10088):2492-2502.
[2]Ji J,Yin Y,Ju H,et al.Long non-coding RNA Lnc-Tim3 exacerbates CD8 T cell exhaustion via binding to Tim-3 and in-

ducing nuclear translocation of Bat3 in HCC [J].Cell Death & Disease,2018,9(5):478.

[3]Yu Z,Zhao H,Feng X,et al.Long Non-coding RNA FENDRR Acts as a miR-423-5p Sponge to Suppress the Treg-Mediated Immune Escape of Hepatocellular Carcinoma Cells[J].Molecular Therapy Nucleic Acids,2019,17:516-529.

[4]Jiang R,Tang J,Chen Y,et al.The long noncoding RNA lnc-EGFR stimulates T-regulatory cells differentiation thus promoting hepatocellular carcinoma immune evasion [J].Nature Communications,2017,8:15129.

[5]Zhang Q,He Y,Luo N,et al.Landscape and Dynamics of Single Immune Cells in Hepatocellular Carcinoma[J].Cell,2019,179(4):829-845.

[6]Tang Z,Li C,Kang B,et al.GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J].Nucleic Acids Research,2017,45(W1):W98-W102.

[7]Baitar A,Kenis C,Decoster L,et al.The prognostic value of 3 commonly measured blood parameters and geriatric assessment to predict overall survival in addition to clinical information in older patients with cancer[J].Cancer,2018,124(18):3764-3775.

[8]Heagerty PJ,Lumley T,Pepe MS.Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker[J].Biometrics,2000,56(2):337-344.

[9]Stubbington MJT,Rozenblatt-Rosen O,Regev A,et al.Single-cell transcriptomics to explore the immune system in health and disease[J].Science(New York, NY),2017,358(6359):58-63.

[10]Zheng C,Zheng L,Yoo JK,et al.Landscape of Infiltrating T Cells in Liver Cancer Revealed by Single-Cell Sequencing[J].Cell,2017,169(7):1342-1356.

[11]Kurebayashi Y,Ojima H,Tsujikawa H,et al.Landscape of immune microenvironment in hepatocellular carcinoma and its additional impact on histological and molecular classification [J].Hepatology (Baltimore, Md),2018,68(3):1025-1041.

[12]Kim DH,Marinov GK,Pepke S,et al.Single-cell transcriptome analysis reveals dynamic changes in lncRNA expression during reprogramming[J].Cell Stem Cell,2015,16(1):88-101.

[13]Liu SJ,Nowakowski TJ,Pollen AA,et al.Single-cell analysis of long non-coding RNAs in the developing human neocortex [J].Genome Biology,2016,17:67.

[14]Zhou J,Xu J,Zhang L,et al.Combined Single-Cell Profiling of lncRNAs and Functional Screening Reveals that H19 Is Pivotal for Embryonic Hematopoietic Stem Cell Development [J].Cell Stem Cell,2019,24(2):285-298.

[15]Tang Y,Zeng Z,Wang J,et al.Combined signature of nine immune-related genes: a novel risk score for predicting prognosis in hepatocellular carcinoma [J].American journal of Translational Research,2020,12(4):1184-1202.

(上接第 23 页)

- [16]Yang Z,Yang Y,Zhou G,et al.The Prediction of Survival in Hepatocellular Carcinoma Based on A Four Long Non-coding RNAs Expression Signature [J].Journal of Cancer,2020,11 (14): 4132-4144.
- [17]Zhang Y,Zhang L,Xu Y,et al.Immune-related long non-coding RNA signature for predicting survival and immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma [J].Journal of Cellular Physiology,2020,235(12):9304-9316.
- [18]Yu L,Dai Z,Wang Z,et al.Prognostic indicators for tumor recurrence after liver transplantation in hepatocellular carcinoma and related molecular targeted therapy[J].Oncology,2011,1:116-122.
- [19]King LY,Canasto-Chibuque C,Johnson KB,et al.A genomic and clinical prognostic index for hepatitis C-related early-stage cirrhosis that predicts clinical deterioration [J].Gut,2015,64 (8): 1296-1302.
- [20]Lv Y,Wei W,Huang Z,et al.Long non-coding RNA expression profile can predict early recurrence in hepatocellular carcinoma after curative resection [J].Hepatology Research, 2018,48(13):1140-1148.
- [21]Ma X,Wang X,Yang C,et al.DANCR Acts as a Diagnostic Biomarker and Promotes Tumor Growth and Metastasis in Hepatocellular Carcinoma [J].Anticancer Research,2016,36 (12): 6389-6398.
- [22]Jiang H,Shi X,Ye G,et al.Up-regulated long non-coding RNA DUXAP8 promotes cell growth through repressing Kruppel-like factor 2 expression in human hepatocellular carcinoma [J].OncoTargets and Therapy,2019,12:7429-7436.
- [23]Zhao X,Bai Z,Li C,et al.Identification of a Novel Eight-lncRNA Prognostic Signature for HBV-HCC and Analysis of Their Functions Based on Coexpression and ceRNA Networks [J].BioMed Research International,2020,2020:8765461.

收稿日期:2022-09-26;修回日期:2022-10-05

编辑/成森