

长链非编码 RNA ZEB2 - AS1 在非小细胞肺癌中的表达及临床病理特征与预后的关系

杜进臣 聂洪鑫 胡尕伟 张 斌 王占鹏 李庆新

摘 要 **目的** 探讨长链非编码核糖核酸(lncRNA)锌指 E 盒结合同源盒蛋白 2 - AS1(lncRNA ZEB2 - AS1)在非小细胞肺癌(non - small cell lung cancer, NSCLC)中的表达水平,并分析其与患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取笔者医院 2013 年 1 月~2018 年 3 月行手术治疗的 NSCLC 患者 129 例,实时荧光定量聚合酶链反应(qRT - PCR)检测肺癌组织和癌旁正常肺组织中 lncRNA ZEB2 - AS1 表达,并收集患者临床病理资料,分析其与患者临床病理特征关系。对肺癌患者预后进行随访,采用 Kaplan - Meier 法分析 lncRNA ZEB2 - AS1 表达与患者预后关系。采用 COX 比例风险模型分析影响肺癌患者预后的相关因素。**结果** 与癌旁正常肺组织比较,NSCLC 组织中 lncRNA ZEB2 - AS1 的表达水平显著升高($P < 0.001$)。lncRNA ZEB2 - AS1 的表达水平与 NSCLC 患者是否发生淋巴结转移、肿瘤分化程度、TNM 分期显著相关($P < 0.001$)。lncRNA ZEB2 - AS1 高表达组总生存期显著低于低表达组(34.5% vs 70.2%, $P = 0.013$)。COX 多因素分析显示分化程度、淋巴转移、TNM 分期、lncRNA ZEB2 - AS1 表达均是影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** lncRNA ZEB2 - AS1 在 NSCLC 组织中呈高表达,与淋巴结转移、肿瘤分化程度、TNM 分期显著相关,是影响患者预后的独立危险因素,可将其作为 NSCLC 患者早期诊断的标志物及治疗靶点。

关键词 非小细胞肺癌 长链非编码核糖核酸(lncRNA) 锌指 E 盒结合同源盒蛋白 2 - AS1 临床病理特征 预后

中图分类号 R365

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.015

Expression of lncRNA ZEB2 - AS1 in Non - small Cell Lung Cancer and its Relationships with Clinicopathological Features and Prognosis.

DU Jinchun, NIE Hongxin, HU Gawei, et al. Department of Cardiothoracic Surgery, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Gansu 730050, China

Abstract Objective To investigate the expression of long non - coding ribonucleic acid (lncRNA) zinc finger E - box binding homeobox protein 2 - AS1 (lncRNA ZEB2 - AS1) in non - small cell lung cancer, and to analyze its relationships with clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** A total of 129 patients with NSCLC who underwent surgical treatment in our hospital from January 2013 to March 2018 were selected as the research objects. The NSCLC tissues and adjacent normal lung tissues were detected for the expression levels of lncRNA ZEB2 - AS1 by the real - time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT - PCR). The clinicopathological data of the patients were collected to analyze the relationship between the clinicopathological characteristics of the patients and lncRNA ZEB2 - AS1. Prognosis of patients with NSCLC were followed - up. The relationship between the expression of lncRNA ZEB2 - AS1 with the prognosis of patients was analyzed by Kaplan - Meier method. COX proportional hazard model was used to analyze the prognostic factors of NSCLC patients. **Results** The expression level of lncRNA ZEB2 - AS1 was significantly up - regulated in NSCLC tissues compared with matched adjacent lung tissues ($P < 0.001$). The expression level of lncRNA ZEB2 - AS1 was significantly correlated with lymph node metastasis, tumor differentiation and TNM stage in patients with NSCLC cancer ($P < 0.05$). The overall survival of the patients in the high expression group of lncRNA ZEB2 - AS1 was significantly lower than that in the low expression group (34.5% vs 70.2%, $P = 0.013$). COX multivariate analysis showed that lymph node metastasis, tumor differentiation, TNM stage and lncRNA ZEB2 - AS1 expression were independent risk factors affecting the prognosis of NSCLC patients ($P < 0.05$). **Conclusion** lncRNA ZEB2 - AS1 is significantly increased in NSCLC tissues, and is correlated with lymph node metastasis, tumor differentiation and TNM stage, and is an independent risk factor affecting the prognosis of patients. It may serve as a marker for early diagnosis and therapeutic target of NSCLC.

基金项目:甘肃省科技支撑计划项目(1104FKCA106)

作者单位:730050 兰州,中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院胸心外科

通信作者:李庆新,博士,硕士生导师,主任医师,电子信箱:liqchest@163.com

Key words Non-small cell lung cancer; Long non-coding ribonucleic acid (lncRNA) zinc finger E-box binding homologous box protein 2-AS1; Clinicopathological features; Prognosis

肺癌是当前世界范围内发生率最高的恶性肿瘤,且发生率与致死率仍在继续上升^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占所有肺癌病例的近 80%。肺腺癌和肺鳞癌是 NSCLC 的两种主要组织学类型,而肺腺癌已成为近年来最常见的 NSCLC 组织学类型^[2]。尽管近年来临床不断探寻新的治疗方法,但 NSCLC 患者的总生存率仅为 15% 左右^[3]。因此,深入地了解 NSCLC 的潜在发病机制,寻找早期诊断及治疗 NSCLC 靶标基因来提高 NSCLC 患者的生存率已成为研究重点。长链非编码核糖核酸(long non-coding RNA, lncRNA)在转录、翻译或翻译后修饰等多种生物学过程中发挥重要作用,并参与细胞的增殖、凋亡和代谢等生理过程^[4,5]。目前已在多种恶性肿瘤中发现了异常的 lncRNA 表达,其不同类型的癌症中作为原癌基因或抑癌基因发挥调控作用^[6]。锌指 E 盒结合同源盒蛋白 2-反义 RNA 1(zinc-finger E-box binding homeobox 2-antisense RNA1, ZEB2-AS1)是一种新发现的 lncRNA。越来越多的研究表明,lncRNA ZEB2-AS1 参与、促进多种恶性肿瘤的发生和发展过程,包括胰腺癌、结肠癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌和肝细胞癌等^[7-17]。而关于 lncRNA ZEB2-AS1 在 NSCLC 中的表达研究少有报道。本研究通过观察 lncRNA ZEB2-AS1 在 NSCLC 患者中表达,并分析其表达与患者临床病理特征及预后关系,以期对 NSCLC 早期诊断及靶向治疗提供理论依据。

材料与方法

1. 患者与组织样本:选取 2013 年 1 月~2018 年 3 月在中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院普胸外科行外科手术治疗的非小细胞肺癌患者 129 例,其中男性 79 例,女性 50 例,患者平均年龄为 62.41 ± 6.13 岁。纳入标准:①所有 NSCLC 患者术前均未接受新辅助化疗/放疗或免疫治疗;②具有 NSCLC 手术指征,无手术相关禁忌证;③术后病理报告明确证实为 NSCLC。排除标准:①临床病理资料不完整;②合并其他恶性肿瘤;③生存时间 < 3 个月;④心脏、肾脏等器官严重损伤者。收集所有患者的肺癌组织和癌旁正常组织,且皆为手术切除新鲜标本,液氮快速冰冻后于 -80℃ 低温保存。根据世界卫生组织对恶性肿瘤的分类,由两名病理学专业医师对所

有 NSCLC 患者的诊断和病理分期进行组织病理学证实。收集患者的临床病理资料主要包括肿瘤分化程度、T 分期、淋巴结转移、TNM 分期,以及患者一般资料包括年龄、性别、吸烟史等。NSCLC 的临床病理分期,参照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)TNM 分期系统。随访数据使用医院电子病历系统和电话采访进行。本研究已通过中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院医学伦理学委员会审批(伦理审批号:2021KYLL069),所有患者均被告知并获得书面同意。

2. 方法:取 -80℃ 保存标本约 50mg 在匀浆机匀浆后,按照 TRIzol 试剂(购自美国 Invitrogen 公司)的说明书,从 NSCLC 组织及癌旁正常肺组织中提取总 RNA。参照反转录试剂盒(购自北京智杰方远)将 RNA 反转录为 cDNA,通过实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)法检测 lncRNA ZEB2-AS1 相对表达量(PCR 仪购自赛默飞世尔科技有限公司)。lncRNA ZEB2-AS1 以 GAPDH 为内参基因,引物均由上海生工生物工程股份有限公司设计并合成。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 NSCLC 患者癌组织及其癌旁组织中 lncRNA ZEB2-AS1 相对表达量。lncRNA ZEB2-AS1 上游引物:5'-ATG AA-GAAGCCGCGAAGTGT-3',下游引物:5'-CACAC-CCTAATACACATGCCCT-3'; GAPDH 上游引物:5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3',下游引物:5'-TCCACCCTGTTGCTGTA-3'。

3. 随访:术后对所有 NSCLC 患者进行随访,末次随访时间为 2020 年 5 月 1 日,统计总生存时间,并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。

4. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以频率描述,NSCLC 与正常肺组织中 lncRNA ZEB2-AS1 表达的比较采用独立样本 t 检验进行分析。lncRNA ZEB2-AS1 组织表达与 NSCLC 患者的临床病理特征比较采用 χ^2 检验。通过 Kaplan-Meier 法构建 NSCLC 患者的总生存(overall survival, OS)曲线,并采用 Log-Rank 检验比较生存率。采用 COX 比例风险模型对 NSCLC 患者预后的相关因素进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. NSCLC 组织及其癌旁组织中 lncRNA ZEB2 - AS1 表达水平检测结果:通过 qRT - PCR 检测了 129 例 NSCLC 组织和癌旁肺组织中 lncRNA ZEB2 - AS1 的表达水平(图 1)。NSCLC 组织中 lncRNA ZEB2 - AS1 表达水平显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.001$)。NSCLC 组织中 lncRNA ZEB2 - AS1 表达的中位数为 4.36,将 129 例 NSCLC 患者分为低表达组($< 4.36, n = 68$)和高表达组($\geq 4.36, n = 61$)。

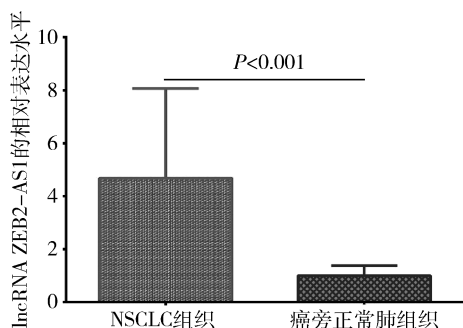


图 1 NSCLC 组织和癌旁正常肺组织中 lncRNA ZEB2 - AS1 的相对表达水平

2. 根据 lncRNA ZEB2 - AS1 表达水平的分组:分析 NSCLC 组织中 lncRNA ZEB2 - AS1 表达水平与患者临床病理特征的关系,lncRNA ZEB2 - AS1 表达水平与 NSCLC 患者肿瘤分化程度($\chi^2 = 9.157, P = 0.004$)、淋巴结转移($\chi^2 = 4.372, P = 0.003$)和 TNM 分期($\chi^2 = 23.155, P < 0.001$)显著相关,而与性别、年龄、吸烟史、T 分期之间无显著关联($P > 0.05$),详见表 1。

3. NSCLC 组织中 lncRNA ZEB2 - AS1 的表达水平与患者预后的关系:Kaplan - Meier 生存分析数据显示,lncRNA ZEB2 - AS1 高表达组的总生存率显著低于低表达组($P = 0.013$,图 2)。多因素 COX 比例风险模型分析均显示,lncRNA ZEB2 - AS1 表达水平与 NSCLC 患者的总生存率独立相关($HR = 1.925, 95\% CI: 1.472 \sim 10.663, P = 0.036$,表 2),表明 lncRNA ZEB2 - AS1 高表达提示 NSCLC 患者临床预后不佳。此外,多因素 COX 比例风险模型显示分化程度、淋巴结转移、TNM 分期也与 NSCLC 患者预后有关($P < 0.05$)。

讨 论

肺癌是目前世界范围内癌症相关死亡的主要原因^[18]。尽管近年来在 NSCLC 临床诊治方面已取得了卓越的研究成果,但 NSCLC 早期的临床症状隐匿,

表 1 NSCLC 患者 lncRNA ZEB2 - AS1 的相对表达量与其临床病理特征的关系

项目	总例数 (n)	lncRNA ZEB2 - AS1 表达		χ^2	P
		高 (n = 68)	低 (n = 61)		
性别				2.825	0.106
男性	79	37	42		
女性	50	31	19		
年龄(岁)				0.226	0.716
<60	48	24	24		
≥ 60	81	44	37		
吸烟史				0.353	0.599
有	67	37	30		
无	62	31	31		
T 分期				1.646	0.256
T ₁ ~ T ₂	88	43	45		
T ₃	41	25	16		
分化程度				9.157	0.004
高	75	48	27		
低	54	20	34		
淋巴结转移				4.372	0.003
有	69	45	24		
无	60	23	37		
TNM 分期				23.155	<0.001
I/II	58	17	41		
III	71	51	20		

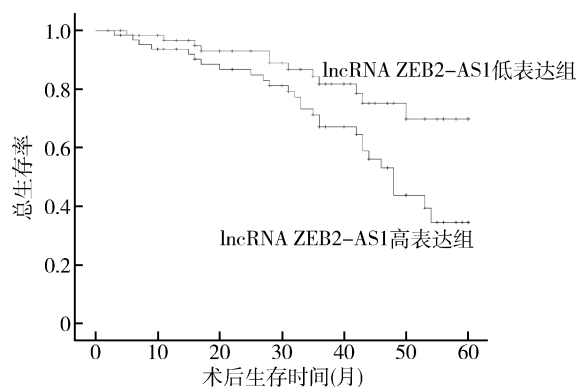


图 2 lncRNA ZEB2 - AS1 高表达组和低表达组 Kaplan - Meier 生存曲线

lncRNA ZEB2 - AS1 高表达组的总生存期
与 lncRNA ZEB2 - AS1 低表达组比较, $P = 0.013$

缺乏高效的筛查手段,诊疗效果仍不能令人满意。因此,如何早期诊断并预测预后对于 NSCLC 的临床治疗尤为重要。有研究者发现人体近 98% 的基因组都将被转录为 lncRNA,而只有约 2% 的 RNA 被编码为蛋白质^[19]。越来越多的研究证据表明,lncRNA 在调控人类癌症的发生和发展过程中发挥重要作用,并在 NSCLC 在内的不同肿瘤中充当原癌基因或抑癌基因^[20]。人体组织或血浆中 lncRNA 的表达水平可用于多种恶性肿瘤的早期诊断和预后评估。因此,探寻

表 2 NSCLC 患者预后的 COX 单因素和多因素回归分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
性别	0.931	0.518 ~ 3.919	0.538	-	-	-
年龄	1.329	0.688 ~ 5.713	0.163	-	-	-
吸烟史	1.544	0.926 ~ 5.877	0.079	-	-	-
T 分期	1.933	0.966 ~ 7.823	0.086	-	-	-
分化程度	2.819	1.923 ~ 10.955	0.009	2.191	1.772 ~ 11.003	0.013
淋巴结转移	1.926	1.294 ~ 7.882	0.017	1.888	1.372 ~ 9.024	0.011
TNM 分期	3.102	2.014 ~ 15.923	0.002	2.962	1.973 ~ 16.944	0.008
lncRNA ZEB2 - AS1 表达	2.117	1.092 ~ 11.885	0.019	1.925	1.472 ~ 10.663	0.036

更精准的 lncRNA,对某些恶性肿瘤的早期诊断与靶向治疗具有重要的临床价值。

lncRNA ZEB2 - AS1 是近年来被探寻的新型 lncRNA,最早由 Zhuang 等^[21]在膀胱癌的研究中鉴定发现的。Jiang 等^[22]研究发现,lncRNA ZEB2 - AS1 在结直肠癌组织和细胞中均呈高表达,促进结直肠癌细胞的增殖及迁移,其研究结果显示 lncRNA ZEB2 - AS1 可显著抑制癌细胞发生上皮间质转化。该实验还发现 lncRNA ZEB2 - AS1 的表达与微小 RNA - 1025 (microRNA - 1025, miR - 1205) 的表达呈负相关,CRKL (CT10 oncogene homolog - like) 可能是 miR - 1205 的直接靶点,lncRNA ZEB2 - AS1 通过调节 miR - 1205/CRKL 通路来促进结直肠癌细胞发生上皮间质转化^[21]。

Xu 等^[9]研究发现,lncRNA ZEB2 - AS1 在胃癌组织中的表达明显高于癌旁组织,且 lncRNA ZEB2 - AS1 高表达的患者预后较差,表明在胃癌细胞中 lncRNA ZEB2 - AS1 高表达可促进癌细胞增殖与侵袭,并抑制癌细胞的凋亡^[9]。Wu 等^[14]研究发现 lncRNA ZEB2 - AS1 在膀胱癌组织和细胞中也呈高表达,与膀胱癌组织中微小 RNA - 27b (miR - 27b) 表达显著负相关 ($r = 0.1688, P < 0.05$),lncRNA ZEB2 - AS1 可通过下调 miR - 27b 表达进而促进膀胱癌细胞增殖。Lan 等^[15]通过实验发现,与癌旁的正常组织比较,肝癌组织中 lncRNA ZEB2 - AS1 的表达水平更高,而 lncRNA ZEB2 - AS1 的表达还与原发肿瘤的大小、肝内转移、淋巴结转移相关。该实验中 Kaplan - Meier 生存曲线显示,与 lncRNA ZEB2 - AS1 低表达水平的患者比较,lncRNA ZEB2 - AS1 高表达肝癌患者的总体生存率和无复发生存率较低。通过调节上皮间充质转化诱导的标志物表达水平,lncRNA ZEB2 - AS1 的下调可抑制肝恶性肿瘤的生长和转移,可考虑将 lncRNA ZEB2 - AS1 作为肝癌患者早期诊断的肿

瘤标志物。

而关于 lncRNA ZEB2 - AS1 在肺癌中的研究却鲜有报道。Guo 等^[17]研究发现,lncRNA ZEB2 - AS1 在人肺癌组织中显著上调,而 lncRNA ZEB2 - AS1 能够促进人肺癌细胞的增殖并抑制其凋亡。有研究发现白细胞介素 - 6 (interleukin 6, IL - 6) 在非小细胞肺癌中上调,并通过激活 STAT1/ ZEB2 - AS1 通路促进了非小细胞肺癌的进展^[23]。然而,少有研究探讨 lncRNA ZEB2 - AS1 在 NSCLC 中的临床意义和预后价值。本研究通过 qRT - PCR 检测了 129 例非小细胞肺癌组织和匹配的癌旁肺组织中 lncRNA ZEB2 - AS1 的表达水平。笔者发现与相匹配的癌旁肺组织比较,lncRNA ZEB2 - AS1 在 NSCLC 组织中的表达水平显著升高,这表明 lncRNA ZEB2 - AS1 可能调控了 NSCLC 的发生。笔者探讨了 lncRNA ZEB2 - AS1 表达与 129 例 NSCLC 患者的临床病理特征之间相关性。本研究结果表明,lncRNA ZEB2 - AS1 表达水平与肿瘤分化程度、淋巴结转移、TNM 分期显著相关。Kaplan - Meier 生存分析数据显示,lncRNA ZEB2 - AS1 高表达组的总生存期明显低于低表达组。单因素和多因素 COX 比例风险模型分析均显示 lncRNA ZEB2 - AS1 的表达与 NSCLC 患者的整体生存独立相关,这表明 lncRNA ZEB2 - AS1 可能是 NSCLC 患者的整体生存的独立预后因素,这与 Xu 等^[24]的研究结果一致。

总之,笔者研究发现,ZEB2 - AS1 在 NSCLC 组织中表达水平较高,并且其高表达与 NSCLC 中的肿瘤进展和不良预后相关,ZEB2 - AS1 可能成为新的 NSCLC 患者预后判断的分子标志物及潜在的治疗靶点。

参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7 - 30
2 Mengoli MC, Longo FR, Fraggetta F, et al. The 2015 World Health

- Organization Classification of lung tumors; new entities since the 2004 Classification. *Pathologica*[J]. 2018, 110(1): 39–67
- 3 Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, *et al.* Lung cancer; current therapies and new targeted treatments [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 299–311
 - 4 Dhanoa JK, Sethi RS, Verma R, *et al.* Long non – coding RNA; its evolutionary relics and biological implications in mammals; a review [J]. *J Anim Sci Technol*, 2018, 60: 25
 - 5 Djebali S, Davis CA, Merkel A, *et al.* Landscape of transcription in human cells[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 101–108
 - 6 Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non – coding RNA in human carcinomas[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 38
 - 7 Guo X, Jing YM, Lou HZ, *et al.* Effect and mechanism of long non – coding RNA ZEB2 – AS1 in the occurrence and development of colon cancer[J]. *Math Biosci Eng*, 2019, 16(6): 8109–8120
 - 8 Liu A, Liu L. Long non – coding RNA ZEB2 – AS1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of colon cancer cells via miR – 143/bcl – 2 axis[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8): 5240–5248
 - 9 Xu C, Cui H, Li H, *et al.* Long non – coding RNA ZEB2 – AS1 expression is associated with disease progression and predicts outcome in gastric cancer patients[J]. *J Buon*, 2019, 24(2): 663–671
 - 10 Zhang G, Li H, Sun R, *et al.* Long non – coding RNA ZEB2 – AS1 promotes the proliferation, metastasis and epithelial mesenchymal transition in triple – negative breast cancer by epigenetically activating ZEB2[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5): 3271–3279
 - 11 Wu F, Gao H, Liu K, *et al.* The lncRNA ZEB2 – AS1 is upregulated in gastric cancer and affects cell proliferation and invasion via miR – 143 – 5p/HIF – 1 α axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 657–667
 - 12 Wang F, Zhu W, Yang R, *et al.* LncRNA ZEB2 – AS1 contributes to the tumorigenesis of gastric cancer via activating the Wnt/ β – catenin pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 456(1–2): 73–83
 - 13 Gao H, Gong N, Ma Z, *et al.* LncRNA ZEB2 – AS1 promotes pancreatic cancer cell growth and invasion through regulating the miR – 204/HMGB1 axis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 116: 545–551
 - 14 Wu X, Yan T, Wang Z, *et al.* LncRNA ZEB2 – AS1 promotes bladder cancer cell proliferation and inhibits apoptosis by regulating miR – 27b[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 299–304
 - 15 Lan T, Chang L, Wu L, *et al.* Downregulation of ZEB2 – AS1 decreased tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4606–4612
 - 16 刘玉瑰, 刘皓, 尚合江, 等. LncRNA ZEB2 – AS1 在卵巢癌组织中的表达水平及临床病理特征与预后的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(1): 111–115
 - 17 Guo Y, Hu Y, Hu M, *et al.* Long non – coding RNA ZEB2 – AS1 promotes proliferation and inhibits apoptosis in human lung cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5220–5226
 - 18 Adjei AA. Lung cancer worldwide[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(6): 956
 - 19 Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease[J]. *Cell*, 2013, 152(6): 1298–1307
 - 20 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904–914
 - 21 Zhuang JL, Lu Q, Shen B, *et al.* TGF β 1 secreted by cancer – associated fibroblasts induces epithelial – mesenchymal transition of bladder cancer cells through LncRNA – ZEB2NAT[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 11924
 - 22 Jiang Y, Liu G, Ye W, *et al.* ZEB2 – AS1 accelerates epithelial/ mesenchymal transition through miR – 1205/CRKL pathway in colorectal cancer[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(2): 153–162
 - 23 Chen T, Li J, Zhou MH, *et al.* IL – 6 stimulates lncRNA ZEB2 – AS1 to aggravate the progression of non – small cell lung cancer through activating STAT1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(7): 3734–3740
 - 24 Xu H, Yu B, Shen W, *et al.* Over – expression of long non – coding RNA ZEB2 – AS1 may predict poor prognosis and promote the migration, invasion, and epithelial – mesenchymal transition of tumor cells in non – small cell lung cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2020, 35(3): 29–35
- (收稿日期: 2021 – 07 – 28)
(修回日期: 2021 – 08 – 21)
-
- (上接第 19 页)
- 21 Mills EL, Kelly B, Logan A, *et al.* Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages[J]. *Cell*, 2016, 167(2): 457–470
 - 22 Meng L, Li L, Lu S, *et al.* The protective effect of dexmedetomidine on LPS – induced acute lung injury through the HMGB1 – mediated TLR4/NF – κ B and PI $_3$ K/Akt/mTOR pathways[J]. *Mol Immunol*, 2018, 94: 7–17
 - 23 Zhao Y, Feng X, Li B, *et al.* Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide – induced acute kidney injury by enhancing autophagy through inhibition of the PI $_3$ K/AKT/mTOR pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 128
 - 24 Yang T, Feng X, Zhao Y, *et al.* Dexmedetomidine enhances autophagy via α 2 – ar/ampk/mtor pathway to inhibit the activation of nlrp3 inflammasome and subsequently alleviates lipopolysaccharide – induced acute kidney injury[J]. *Front Pharmacol*, 2020, doi:10.3389/fphar.2020.00790
 - 25 毛幸, 闫梦莹, 陈红光, 等. 自噬在右美托咪定减轻 LPS 致小鼠巨噬细胞炎症反应中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(8): 992–995
 - 26 Zhu Y, Li S, Liu J, *et al.* Role of JNK signaling pathway in dexmedetomidine post – conditioning – induced reduction of the inflammatory response and autophagy effect of focal cerebral ischemia reperfusion injury in rats[J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2181–2191
 - 27 解翔彬, 朱平峰, 舒化青. 右美托咪定对抗炎性模型中巨噬细胞迁移能力与炎性因子释放的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(18): 2883–2886
 - 28 任海强, 闫莉, 李月, 等. 右美托咪定抑制炎症反应中巨噬细胞迁移[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(3): 226–231
 - 29 吴珊, 罗刚健, 姚伟锋, 等. 右美托咪定受体依赖性增强巨噬细胞吞噬功能[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2020, 41(2): 268–272
- (收稿日期: 2021 – 09 – 10)
(修回日期: 2021 – 09 – 25)