

乳腺癌组织 lncRNA LINC00467 和 miR - 4735 - 3p 表达水平与术后复发转移的相关性

张硕稳 李 丹 贺 静 杜志兴 郑丽华 刘永建

摘 要 **目的** 检测乳腺癌组织中长链非编码 RNA LINC00467 (lncRNA LINC00467)、微小 RNA - 4735 - 3p (miR - 4735 - 3p) 的表达水平,并探讨两者表达水平与乳腺癌患者术后复发转移的相关性。**方法** 回顾性选取 2017 年 4 月 ~ 2019 年 4 月于河北医科大学第一医院接受乳腺癌改良根治术治疗的 109 例乳腺癌患者,手术过程中收集乳腺癌组织和癌旁正常乳腺组织 (经病理诊断);对患者进行 3 年的术后随访,将 31 例出现复发转移的患者作为复发转移组,75 例未出现复发转移的患者作为未复发转移组。检测各组织中 lncRNA LINC00467、miR - 4735 - 3p 的表达水平;*Pearson* 相关分析评价乳腺癌组织 lncRNA LINC00467 与 miR - 4735 - 3p 表达水平的相关性;多因素 *Logistic* 回归分析评价影响乳腺癌患者术后 3 年内复发转移的因素;受试者工作特征曲线分析乳腺癌组织 lncRNA LINC00467、miR - 4735 - 3p 表达水平对术后 3 年内复发转移的预测价值。**结果** 与癌旁正常乳腺组织比较,乳腺癌组织 lncRNA LINC00467 表达水平较高,miR - 4735 - 3p 表达水平较低 ($P < 0.05$);复发转移组和未复发转移组 TNM 分期比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与未复发转移组比较,复发转移组乳腺癌组织 lncRNA LINC00467 表达水平较高,miR - 4735 - 3p 表达水平较低 ($P < 0.05$);乳腺癌组织中 lncRNA LINC00467 与 miR - 4735 - 3p 表达水平呈负相关 ($P < 0.05$);TNM III 期及 lncRNA LINC00467 表达水平是影响乳腺癌患者术后 3 年内复发转移的独立危险因素,而 miR - 4735 - 3p 表达水平是保护因素 ($P < 0.05$);lncRNA LINC00467 和 miR - 4735 - 3p 两者联合预测术后 3 年内复发转移的曲线下面积优于各自单独预测 ($P < 0.05$)。**结论** 乳腺癌组织中 lncRNA LINC00467 呈高表达,miR - 4735 - 3p 呈低表达,两者的表达水平与乳腺癌患者术后 3 年内复发转移有关,有作为预测乳腺癌复发转移的生物学指标的潜力。

关键词 乳腺癌 长链非编码 RNA LINC00467 微小 RNA - 4735 - 3p 术后复发转移

中图分类号 R737.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.07.013

Correlation Between the Expression Levels of lncRNA LINC00467 and MiR - 4735 - 3p in Breast Cancer Tissues and Postoperative Recurrence and Metastasis. ZHANG Shuowen, LI Dan, HE Jing, et al. Health Management Center, the First Hospital of Hebei Medical University, Hebei 050000, China

Abstract **Objective** To detect the expression levels of long non - coding RNA LINC00467 (lncRNA LINC00467) and microRNA - 4735 - 3p (miR - 4735 - 3p) in breast cancer tissues, and to explore the correlation between their expression levels and postoperative recurrence and metastasis of breast cancer patients. **Methods** A total of 109 patients with breast cancer who received modified radical mastectomy in the First Hospital of Hebei Medical University from April 2017 to April 2019 were retrospective selected, during the operation, breast cancer tissues and normal breast tissues adjacent to the cancer were collected (pathologically diagnosed); the patients were followed up for 3 years after operation, 31 patients with recurrence and metastasis were regarded as the recurrence and metastasis group, and 75 patients without recurrence and metastasis were regarded as the non - recurrence and metastasis group. The expression levels of lncRNA LINC00467 and miR - 4735 - 3p were detected in all tissues; the correlation between lncRNA LINC00467 and miR - 4735 - 3p expression level in breast cancer tissues was analyzed by *Pearson* correlation analysis; multivariate *Logistic* regression analysis was used to evaluate the factors affecting recurrence and metastasis of breast cancer patients within 3 years after surgery; receiver operator characteristic curve was used to analyze the predictive value of the expression levels of lncRNA LINC00467 and miR - 4735 - 3p in breast cancer tissues for recurrence and metastasis within 3 years after surgery. **Results** Compared with the adjacent normal breast tissues, the expression level of lncRNA LINC00467 was higher in breast cancer tissues, and the expression level of miR - 4735 - 3p was lower ($P < 0.05$); the TNM stage of the recurrence and metastasis group was significantly different from that of the non - recurrence and metastasis group ($P <$

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20190484)

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第一医院健康管理中心(张硕稳、李丹、贺静、杜志兴、刘永建),普外科(郑丽华)

通信作者:刘永建,电子信箱:zswykd@qq.com

0.05); compared with the non-recurrence and metastasis group, the expression level of lncRNA LINC00467 was higher in the recurrence and metastasis group, and the expression level of miR-4735-3p was lower ($P < 0.05$); lncRNA LINC00467 was negatively correlated with miR-4735-3p expression in breast cancer tissues ($P < 0.05$); TNM III stage and the expression level of lncRNA LINC00467 were independent risk factors for recurrence and metastasis within 3 years after surgery of patients with breast cancer, while miR-4735-3p expression level was a protective factor ($P < 0.05$); lncRNA LINC00467 and miR-4735-3p combined predicted the area under the curve of recurrence and metastasis within 3 years after operation was better than that predicted separately ($P < 0.05$). **Conclusion** LncRNA LINC00467 was highly expressed and miR-4735-3p was low expressed in breast cancer tissue. The expression levels of both are related to the recurrence and metastasis of breast cancer patients within 3 years after operation, and they have the potential to be used as a biological indicator to predict the recurrence and metastasis of breast cancer.

Key words Breast cancer; Long non-coding RNA LINC00467; MicroRNA-4735-3p; Postoperative recurrence and metastasis

乳腺癌是继肺癌之后女性癌症相关死亡的第二大原因,全球发生率超过 200 万例,并且每年以 0.3% 的速度增长^[1]。因此,寻找能够有效预测乳腺癌预后的新的生物学标志物有利于更精确地诊断和开发更好的临床治疗靶点。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 可以参与调节各种生理和病理过程,如细胞增殖、凋亡、侵袭等^[2]。近年来研究显示,lncRNA 在癌症中异常表达,可作为早期筛查、治疗及预后的生物学标志物,其中 lncRNA LINC00467 作为肿瘤促进基因参与各种类型的癌症。例如,lncRNA LINC00467 在结直肠癌组织和细胞中高表达,敲除后可在体外抑制结直肠癌细胞的增殖和转移,可作为潜在的预后生物学标志物,在结直肠癌的进展中至关重要^[3]。微小 RNA (microRNA, miRNA) 在基因表达的转录后调控中发挥重要作用,其表达异常影响肿瘤细胞的生长和转移,miR-4735-3p 是研究较少的家族成员之一,之前在膀胱癌细胞中的研究发现其具有抗肿瘤作用^[4-6]。lncRNA LINC00467 和 miR-4735-3p 在癌症中具有重要作用,但在乳腺癌中的研究尚未见报道,本研究检测了 lncRNA LINC00467 和 miR-4735-3p 在乳腺癌组织中的表达情况,旨在分析其表达水平与乳腺癌患者临床预后复发转移的关系,为寻找乳腺癌临床治疗靶点和预后指标提供新的见解。

对象与方法

1. 一般资料:回顾性选取 2017 年 4 月~2019 年 4 月于河北医科大学第一医院接受乳腺癌改良根治术治疗的 109 例乳腺癌患者,均为女性,患者年龄 31~68 岁,平均年龄为 50.07 ± 9.65 岁;肿瘤最大径 0.53~5.23 cm,平均最大径为 3.14 ± 0.96 cm;肿瘤分化程度:低分化 31 例,中分化 48 例,高分化 30 例;TNM 分期^[7]:I 期 38 例,II 期 42 例,III 期 29 例。在手术过程中收集乳腺癌组织和癌旁正常乳腺组织

(经病理诊断),立即置于液氮中短暂保存,术后保存至 -80°C 超低温冰箱直至使用。本研究经河北医科大学第一医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:LS-2017 第 63 号),患者均签署知情同意书。

2. 纳入与排除标准:纳入标准:①患者均参照《乳腺癌诊疗规范(2018 年版)》中的乳腺癌诊断标准确诊^[7];②均为初诊病例,术前未进行过乳腺癌的相关治疗;③术前检查证实均不存在远处转移。排除标准:①术前接受过其他治疗的患者;②全身性感染或合并其他恶性疾病的患者;③不配合治疗的患者。

3. 总 RNA 提取和反转录:取出冻存的乳腺癌组织和癌旁正常乳腺组织解冻,使用 TRIzol 试剂盒(批号:RK90273J,上海通蔚生物科技有限公司)提取总 RNA,并通过核酸蛋白仪(型号:NanoDrop One/OneC,上海嘉鹏科技有限公司)评估 RNA 的纯度 ($A_{260}/A_{280} > 1.8$)。使用反转录试剂盒(批号:LK90172,上海嘉鹏科技有限公司)将大约 $1\mu\text{g}$ 的总 RNA 反转录为 cDNA, -20°C 条件下保存备用。

4. 实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)技术检测 lncRNA LINC00467、miR-4735-3p 表达水平:以 GAPDH 和 U6 作为内参,RT-qPCR 分析的所有引物由上海通蔚生物科技有限公司合成,引物序列详见表 1。根据 RT-qPCR 试剂盒(批号:LK35172,上海嘉

表 1 RT-qPCR 引物序列

基因名称	引物序列(5'→3')
lncRNA LINC00467	上游引物:ATTGAAGATGCTGCCAAGGG
	下游引物:GCCCAGTTTCAGTCCCTCTT
miR-4735-3p	上游引物:GAAGTGCTCAAACACAGACAT
	下游引物:CTCTACAGCTATATTGCCAGCCA
GAPDH	上游引物:AACGGATTGGTCTATTGG
	下游引物:TTGATTTGGAGGGATCTCG
U6	上游引物:GCAGACCGTTCGTCAACCTA
	下游引物:AATTCTGTTTGGCGGTGCGTC

鹏科技有限公司)的说明书,在 RT-qPCR 仪(型号:CFX130,上海巴玖实业有限公司)上进行反应,反应条件如下:95℃ 预变性 30s,随后 95℃ 变性 5s,60℃ 退火 30s,循环 45 次。检测得到的数据使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算 lncRNA LINC00467(内参 GAPDH)和 miR-4735-3p(内参 U6)的相对表达水平。

5. 随访乳腺癌预后复发转移情况:对所有患者进行 3 年的术后随访,主要是通过门诊复查的方式,随访时间从手术当天开始,随访截止日期为 2022 年 4 月 30 日,主要记录术后乳腺癌复发转移情况。

6. 统计学方法:应用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计分析,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;计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 相关分析评价乳腺癌组织 lncRNA LINC00467 与 miR-4735-3p 表达水平的相关性;多因素 Logistic 回归分析评价影响乳腺癌患者术后 3 年内复发转移的因素;受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析乳腺癌组织 lncRNA LINC00467、miR-4735-3p 表达水平对术后 3 年内复发转移的预测价值,采用 z 检验进行曲线下面积(area under the curve, AUC)比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 3 复发转移组和未复发转移组患者的临床资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	肿瘤最大径(cm)	肿瘤分化程度			TNM 分期		
				低分化	中分化	高分化	I 期	II 期	III 期
未复发转移组	75	49.31 ± 9.52	3.02 ± 0.93	20(26.67)	32(42.67)	23(30.67)	31(41.33)	29(38.67)	15(20.00)
复发转移组	31	51.87 ± 9.80	3.37 ± 1.01	11(35.48)	14(45.16)	6(19.35)	6(19.35)	11(35.48)	14(45.16)
t/χ^2		-1.249	-1.719			1.640			8.170
<i>P</i>		0.215	0.089			0.440			0.017

3. 复发转移组和未复发转移组乳腺癌组织 lncRNA LINC00467、miR-4735-3p 表达水平比较:与未复发转移组比较,复发转移组乳腺癌组织 lncRNA LINC00467 表达水平较高,miR-4735-3p 表达水平较低($P < 0.05$,表 4)。

表 4 复发转移组和未复发转移组乳腺癌组织 lncRNA LINC00467、miR-4735-3p 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	lncRNA LINC00467	miR-4735-3p
未复发转移组	75	4.05 ± 0.98	0.54 ± 0.07
复发转移组	31	6.09 ± 1.16	0.31 ± 0.05
<i>t</i>		9.230	16.606
<i>P</i>		<0.001	<0.001

结 果

1. 乳腺癌组织和癌旁正常乳腺组织 lncRNA LINC00467、miR-4735-3p 表达水平比较:与癌旁正常乳腺组织比较,乳腺癌组织 lncRNA LINC00467 表达水平较高,miR-4735-3p 表达水平较低($P < 0.05$,表 2)。

表 2 乳腺癌组织和癌旁正常乳腺组织 lncRNA LINC00467、miR-4735-3p 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	lncRNA LINC00467	miR-4735-3p
癌旁正常乳腺组织	109	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
乳腺癌组织	109	4.67 ± 1.02	0.46 ± 0.06
<i>t</i>		-37.565	99.183
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2. 复发转移组和未复发转移组患者的临床资料比较:随访结果显示 3 例患者失访,31 例出现复发转移(复发转移组),75 例未出现复发转移(未复发转移组)。复发转移组和未复发转移组患者的年龄、肿瘤最大径及肿瘤分化程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而 TNM 分期比较,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

4. 乳腺癌组织 lncRNA LINC00467 与 miR-4735-3p 表达水平的相关性:经 ENCORI 数据库预测,lncRNA LINC00467 与 miR-4735-3p 存在相应的结合位点(图 1);乳腺癌组织 lncRNA LINC00467 与 miR-4735-3p 表达水平呈负相关($r = -0.492$, $P = 0.000$,图 2)。

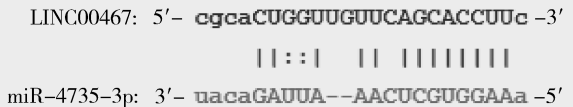


图 1 lncRNA LINC00467 与 miR-4735-3p 靶向关系预测

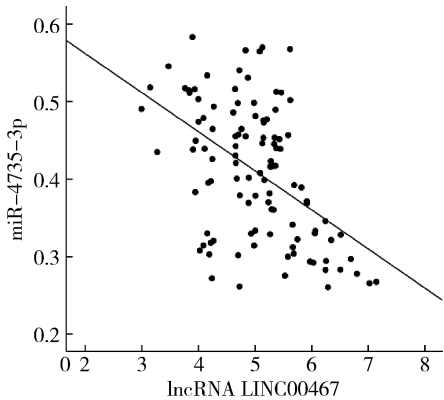


图2 乳腺癌组织 lncRNA LINC00467 与 miR - 4735 - 3p 表达水平的相关性分析

表5 影响乳腺癌患者术后3年内复发转移的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
TNM II 期	0.178	0.132	1.838	0.175	1.196 (0.923 ~ 1.549)
TNM III 期	0.948	0.435	4.751	0.029	2.581 (1.100 ~ 6.054)
lncRNA LINC00467	0.551	0.158	12.187	0.000	1.736 (1.273 ~ 2.366)
miR - 4735 - 3p	-0.351	0.121	8.414	0.004	0.704 (0.555 ~ 0.892)

ROC 曲线分析结果显示,乳腺癌组织 lncRNA LINC00467、miR - 4735 - 3p 以及两者联合预测术后3年内复发转移的 AUC 分别为 0.784、0.842、0.943;两者联合预测变量方程为 $z = 0.498 \times \text{lncRNA LINC00467} - 0.327 \times \text{miR} - 4735 - 3p - 8.154$,两者联合优于 lncRNA LINC00467、miR - 4735 - 3p 单独预测 ($z = 2.863$ 、 2.016 , $P = 0.004$ 、 0.044 ,详见图3和表6)。

讨 论

乳腺癌患者的早期筛查和临床治疗手段已取得了一定的进展,但其耐药性、转移和复发仍然是最主要的障碍,导致乳腺癌患者的预后较差^[8]。乳腺癌的治疗手段通常与患者预后有关,随着特效药的临床

5. 影响乳腺癌患者术后3年内复发转移的因素分析:以乳腺癌患者术后3年内是否发生复发转移(发生=1,未发生=0)作为因变量,以表3和表4中差异有统计学意义的指标,即以TNM分期(I期=0,II期=1,III期=2)及乳腺癌组织 lncRNA LINC00467、miR - 4735 - 3p 表达水平(连续变量)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,TNM III期及 lncRNA LINC00467 表达水平是影响乳腺癌患者术后3年内复发转移的独立危险因素,而 miR - 4735 - 3p 表达水平是保护因素($P < 0.05$,表5)。

6. 乳腺癌组织 lncRNA LINC00467、miR - 4735 - 3p 表达水平对术后3年内复发转移的预测价值:

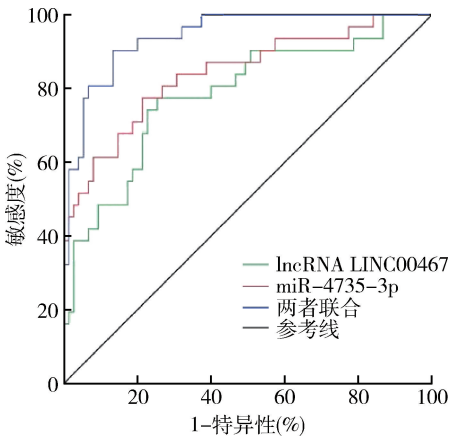


图3 乳腺癌组织 lncRNA LINC00467、miR - 4735 - 3p 表达水平预测术后3年内复发转移的 ROC 曲线

表6 乳腺癌组织 lncRNA LINC00467、miR - 4735 - 3p 表达水平对术后3年内复发转移的预测价值

变量	截断值	AUC(95% CI)	敏感度(%)	特异性(%)	约登指数
lncRNA LINC00467	5.18	0.784 (0.683 ~ 0.885)	77.40	74.70	0.521
miR - 4735 - 3p	0.40	0.842 (0.753 ~ 0.930)	75.20	78.70	0.539
两者联合	-	0.943 (0.901 ~ 0.985)	93.50	73.30	0.668

使用,患者的生存率得到提高^[9]。故亟需一种有效的预后生物学标志物,为研究新的乳腺癌的临床治疗措施提供参考。

lncRNA 和 miRNA 是基因表达的主要调节因子,并且是癌症发病机制中的重要功能介质^[10, 11]。ln-

cRNA 通过直接或间接相互作用促进癌症的发生、发展、复发和耐药性,可以作为潜在的有效生物学标志物^[12]。lncRNA LINC00467 是一种新型的 lncRNA,其表达升高能够促进肿瘤细胞存活并抑制细胞凋亡,在神经母细胞瘤、食管癌等多种肿瘤中发挥相似的功能。

能,作为致癌基因参与癌症的发生和进展,被视为一个潜在的癌症预后标志物^[13]。本研究结果显示, lncRNA LINC00467 在乳腺癌组织中表达上调,与之前报道的观点一致,可能在乳腺癌中具有肿瘤促进作用,表明 lncRNA LINC00467 的表达失调可能与乳腺癌的发病机制存在一定的关联^[13, 14]。

与 lncRNA 一样, miRNA 在大多数癌症中也表达失调,包括乳腺癌^[15]。最近有报道称 lncRNA 可以通过影响 miRNA 参与调控基因的表达,进而调节各种类型的癌症^[16, 17]。Teng 等^[6]和 Li 等^[18]研究显示, lncRNA ARAP1 - AS1 与 miR - 4735 - 3p 结合调控下游靶基因表达从而调节膀胱癌和卵巢癌的进展,并且表明 miR - 4735 - 3p 能够抑制膀胱癌肿瘤细胞的迁移和侵袭,在膀胱癌细胞中具有抗癌作用。本研究结果显示,与癌旁正常乳腺组织比较, miR - 4735 - 3p 表达水平在乳腺癌组织中下调,表明其在乳腺癌中可能具有肿瘤抑制作用。lncRNA 和 miRNA 之间的相互作用在乳腺癌的进展和复发等方面起着至关重要的作用^[12, 19]。本研究利用 ENCORI 数据库网站,预测 lncRNA LINC00467 与 miR - 4735 - 3p 有相应的结合位点。因此,本研究进一步分析两者的相关性,结果显示,乳腺癌组织中 lncRNA LINC00467 与 miR - 4735 - 3p 表达水平呈负相关,随着 lncRNA LINC00467 的表达上调, miR - 4735 - 3p 的表达降低。说明 lncRNA LINC00467 可能通过负向调节 miR - 4735 - 3p 在乳腺癌的进展中发挥关键作用,下一步笔者将通过体内和体外实验验证两者的关系。

乳腺癌的治疗效果可能受到潜在发病机制的限制,结合 lncRNA LINC00467 和 miR - 4735 - 3p 在乳腺癌组织中的表达情况,本研究分析了两者与乳腺癌患者术后 3 年内复发转移的关系,结果显示,复发转移组乳腺癌组织 lncRNA LINC00467 表达水平较未复发转移组高, miR - 4735 - 3p 的表达水平较未复发转移组低,表明 lncRNA LINC00467 异常升高可能与乳腺癌患者术后 3 年内复发转移的发生有关。关于 lncRNA LINC00467 高表达与不良预后密切相关的研究在结直肠癌和骨质瘤等癌症中均有报道^[3, 20]。本研究结果显示,乳腺癌组织 lncRNA LINC00467 表达水平是影响乳腺癌患者术后 3 年内复发转移的独立危险因素,与以往的研究类似,提示 lncRNA LINC00467 的高表达可能与乳腺癌患者术后 3 年内复发转移有关,可作为评估乳腺癌患者术后复发转移的潜在指

标。目前关于 miR - 4735 - 3p 在临床中的研究较少,本研究结果显示,乳腺癌组织 miR - 4735 - 3p 表达水平是影响乳腺癌患者术后 3 年内复发转移的保护因素,其表达水平越低,越容易发生复发转移。此外,本研究还绘制了 ROC 曲线,结果显示,乳腺癌组织 lncRNA LINC00467、miR - 4735 - 3p 表达水平用于预测乳腺癌患者术后 3 年内复发转移具有较好的价值,且两者联合具有更高的 AUC,敏感度也相应提高,更有利于评估乳腺癌患者术后 3 年内复发转移情况。

综上所述,乳腺癌组织中 lncRNA LINC00467 高表达, miR - 4735 - 3p 低表达,两者均可用于预测乳腺癌患者术后 3 年内复发转移,且两者联合预测价值更高,推测 lncRNA LINC00467 可能负向调节 miR - 4735 - 3p 参与乳腺癌的进展,但本研究使用的样本量较小,可能使结果具有局限性,后期将开展大样本量研究对其发病机制进行深入探讨。

参考文献

- Desantis CE, Ma J, Gaudet MM, *et al.* Breast cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(6): 438 - 451
- Ghafouri - Fard S, Sohrabi B, Hussien BM, *et al.* Down - regulation of MEG3, PANDA and CASC2 as p53 - related lncRNAs in breast cancer[J]. Breast Dis, 2022, 41(1): 137 - 143
- He X, Li S, Yu B, *et al.* Up - regulation of LINC00467 promotes the tumorigenesis in colorectal cancer[J]. J Cancer, 2019, 10(25): 6405 - 6413
- Tanman ü, Yangın S, Cansaran - Duman D, *et al.* Determination of dysregulated miRNA expression levels by qRT - PCR after the application of usnic acid to breast cancer[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2020, 20(5): 548 - 558
- 孙菊琴, 楼敏君, 张莉霞. 乳腺癌组织中 microRNA 表达情况对乳腺癌患者临床预后的影响[J]. 浙江医学, 2019, 41(19): 2060 - 2062
- Teng J, Ai X, Jia Z, *et al.* Long non - coding RNA ARAP1 - AS1 promotes the progression of bladder cancer by regulating miR - 4735 - 3p/NOTCH2 axis[J]. Cancer Biol Ther, 2019, 20(4): 552 - 561
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 乳腺癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 70 - 99
- Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(8): 417 - 436
- 仲雷, 商亮, 张珈瑞, 等. 中国乳腺癌患者预后改善的思考[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(9): 769 - 771
- Taniue K, Akimitsu N. The Functions and unique features of lncRNAs in cancer development and tumorigenesis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 632 - 651
- Inoue J, Inazawa J. Cancer - associated miRNAs and their therapeutic potential[J]. J Hum Genet, 2021, 66(9): 937 - 945

(下转第 70 页)

的前瞻性研究确定 PS 的程度与 CI 之间的关系,这有待于以后进一步研究。

综上所述,本研究通过探讨 PS 与 T2DM 合并脑梗死之间的关系,发现局部器官的脂肪堆积对于血管并发症的发展具有促进作用,PS 与 CI 间存在相关性,这对在临床上识别高风险人群并进行临床干预,从而降低 T2DM 并发症的发生以及改善预后具有重要意义。

参考文献

- Qian YT, Sun B, Zhang Y, *et al.* The adiposity indicators in relation to diabetes among adults in China: a cross - sectional study from China Health and Nutrition Survey[J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(6): 1911 - 1924
- Yu J, Yi Q, Chen G, *et al.* The visceral adiposity index and risk of type 2 diabetes mellitus in China: a national cohort analysis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(3): e3507
- Higgins S, Zemel BS, Khoury PR, *et al.* Visceral fat and arterial stiffness in youth with healthy weight, obesity, and type 2 diabetes[J]. *Pediatr Obes*, 2022, 17(4): e12865
- Heber SD, Hetterich H, Lorbeer R, *et al.* Pancreatic fat content by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and controls from a general population without cardiovascular disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177154
- van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease[J]. *Pancreas*, 2010, 39(8): 1185 - 1190
- Zhou J, Li ML, Zhang DD, *et al.* The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population[J]. *Pancreatol*, 2016, 16(4): 578 - 583
- Sun P, Fan C, Wang R, *et al.* Computed tomography - estimated pancreatic steatosis is associated with carotid plaque in type 2 diabetes mellitus patients: a cross - sectional study from China[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1329 - 1337
- 贺秀华, 田刚. 腹型肥胖成人患者内脏脂肪分布与冠状动脉损伤的关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(1): 50 - 53
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315 - 409
- 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 60 - 61
- Kim SY, Kim H, Cho JY, *et al.* Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications[J]. *Radiology*, 2014, 271(1): 104 - 112
- Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, *et al.* Exploring the metabolic syndrome: nonalcoholic fatty pancreas disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(34): 7660 - 7675
- Lu T, Wang Y, Dou T, *et al.* Pancreatic fat content is associated with β - cell function and insulin resistance in Chinese type 2 diabetes subjects[J]. *Endocr J*, 2019, 66(3): 265 - 270
- 虎子颖, 张会峰, 秦灵芝, 等. 有氧运动对 2 型糖尿病患者认知功能及其相关危险因素的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(1): 64 - 67
- Chen MQ, Shi WR, Wang HY, *et al.* Sex differences of combined effects between hypertension and general or central obesity on ischemic stroke in a middle - aged and elderly population[J]. *Clin Epidemiol*, 2021, 13: 197 - 206
- Singh RG, Yoon HD, Wu LM, *et al.* Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: a systematic review, Meta - analysis, and Meta - regression[J]. *Metabolism*, 2017, 69: 1 - 13
- Turin TC, Okamura T, Afzal AR, *et al.* Hypertension and lifetime risk of stroke[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(1): 116 - 122
- Alloubani A, Nimer R, Samara R. Relationship between hyperlipidemia, cardiovascular disease and stroke: a systematic review[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021, 17(6): e051121189015
- Olesen KKW, Madsen M, Gyldenkerne C, *et al.* Diabetes mellitus is associated with increased risk of ischemic stroke in patients with and without coronary artery disease[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3347 - 3354
- Kühn JP, Berthold F, Mayerle J, *et al.* Pancreatic steatosis demonstrated at mr imaging in the general population: clinical relevance[J]. *Radiology*, 2015, 276(1): 129 - 136

(收稿日期: 2022 - 04 - 08)

(修回日期: 2022 - 06 - 08)

(上接第 65 页)

- Venkatesh J, Wasson MCD, Brown JM, *et al.* LncRNA - miRNA axes in breast cancer: novel points of interaction for strategic attack[J]. *Cancer Lett*, 2021, 509(1): 81 - 88
- Bo H, Zhu F, Liu Z, *et al.* Integrated analysis of high - throughput sequencing data reveals the key role of LINC00467 in the invasion and metastasis of testicular germ cell tumors[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 206 - 217
- Li GC, Xin L, Wang YS, *et al.* Long intervening noncoding 00467 RNA contributes to tumorigenesis by acting as a competing endogenous RNA against miR - 107 in cervical cancer cells[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(11): 2293 - 2310
- Petri BJ, Klinge CM. Regulation of breast cancer metastasis signaling by miRNAs[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(3): 837 - 886
- Xu W, Hua L, Xia H. Integrative analysis of mRNA, miRNA and lncRNA profiles reveals the commonness between bladder cancer and breast cancer[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(2): 1070 - 1090
- Liu H, Zhang Q, Lou Q, *et al.* Differential analysis of lncRNA, miRNA and mRNA expression profiles and the prognostic value of lncRNA in esophageal cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 1029 - 1039
- Li C, Dong B, Xu X, *et al.* LncRNA ARAP1 - AS1 aggravates the malignant phenotypes of ovarian cancer cells through sponging miR - 4735 - 3p to enhance PLAGL2 expression[J]. *Cytotechnology*, 2021, 73(4): 363 - 372
- Fan CN, Ma L, Liu N. Systematic analysis of lncRNA - miRNA - mRNA competing endogenous RNA network identifies four - lncRNA signature as a prognostic biomarker for breast cancer[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 264 - 276
- Yan J, Fang T, Zhang M, *et al.* LINC00467 facilitates osteosarcoma progression by sponging miR - 217 to regulate KPNA4 expression[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3): 26 - 36

(收稿日期: 2022 - 07 - 15)

(修回日期: 2022 - 07 - 20)