

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.10.006

血浆外泌体 A1BG-AS1 对原发性肝癌诊断及预后评估价值*

曾雅莉,唐 静[△]

华中科技大学同济医学院附属梨园医院检验科,湖北武汉 430077

摘要:目的 探讨原发性肝癌(PHC)患者血浆外泌体 A1BG 反义 RNA 1(A1BG-AS1)表达情况及其对 PHC 的诊断及预后评估价值。方法 选取 2016 年 12 月至 2018 年 6 月在该院治疗的 75 例 PHC 患者作为 PHC 组,26 例单纯肝硬化患者作为肝硬化组,另选取同期 50 例体检健康者作为对照组,采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平,分析 A1BG-AS1 表达水平与临床病理特征关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆外泌体 A1BG-AS1 对 PHC 的诊断价值,Kaplan-Meier 法分析 PHC 患者生存曲线,Cox 回归模型分析影响 PHC 患者预后的危险因素。结果 对照组、肝硬化组、PHC 组血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平比较,差异有统计学意义($P<0.01$),其中肝硬化组、PHC 组血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平明显低于对照组($P<0.01$);PHC 组血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平明显低于肝硬化组($P<0.01$)。A1BG-AS1、AFP 联合检测诊断 PHC 的曲线下面积(AUC)为 0.898(95%CI:0.839~0.941),约登指数为 0.657,灵敏度为 90.67%,特异度为 75.00%。PHC 患者血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平与肿瘤分期、肝功能分级和淋巴结转移有关($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析显示,A1BG-AS1 高表达 PHC 患者的 3 年生存率明显高于 A1BG-AS1 低表达 PHC 患者($\chi^2=6.857, P=0.009$)。肿瘤分期为 T3~T4、有淋巴结转移、A1BG-AS1 低表达是影响 PHC 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。结论 PHC 患者血浆外泌体 A1BG-AS1 低表达,其与临床病理特征和预后有关,血浆外泌体 A1BG-AS1、AFP 联合检测对 PHC 有较高诊断价值,可作为 PHC 诊断与预后判断的标志物。

关键词:长链非编码 RNA A1BG 反义 RNA1; 原发性肝癌; 预后; 外泌体

中图法分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)10-1318-05

Value of plasma exosomes A1BG-AS1 in the diagnosis and
prognosis evaluation of primary hepatic carcinoma*

ZENG Yali, TANG Jing[△]

Department of Clinical Laboratory, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong
University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430077, China

Abstract: Objective To investigate the expression of A1BG antisense RNA 1 (A1BG-AS1) in plasma exosomes of patients with primary hepatic carcinoma (PHC) and its value in the diagnosis and prognosis evaluation of PHC. **Methods** Seventy-five PHC patients treated in this hospital from December 2016 to June 2018 were selected as PHC group and twenty-six patients with simple liver cirrhosis were selected as cirrhosis group. In addition, 50 healthy controls in the same period were selected as control group. The relative expression of plasma exosomes A1BG-AS1 was detected by real-time fluorescence quantitative PCR(RT-qPCR), and the relationship between the expression level of plasma exosome A1BG-AS1 and clinicopathological characteristics was analyzed. The diagnostic value of plasma exosome A1BG-AS1 for PHC patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. The survival curve of PHC patients was analyzed by Kaplan-Meier method, and the prognostic risk factors of PHC patients were analyzed by Cox regression model. **Results** Comparison of plasma exosome A1BG-AS1 expression levels among control group, cirrhosis group and PHC group showed statistically significant difference ($P<0.01$). The expression level of plasma exosomes A1BG-AS1 in the cirrhosis group and PHC group was significantly lower than that in the control group ($P<0.01$), and the expression level of plasma exosomes A1BG-AS1 in the PHC group was significantly lower than that in the cirrhosis group ($P<0.01$). The area under the curve (AUC) of A1BG-AS1 combined with

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2020CFB721)。

作者简介:曾雅莉,女,副主任技师,主要从事免疫学检验研究。 [△] 通信作者, E-mail:635273482@qq.com。

AFP in the diagnosis of PHC was 0.898(95%CI:0.839—0.941), the Youden index was 0.657, the sensitivity was 90.67%, and the specificity was 75.00%. The expression level of plasma exosomes A1BG-AS1 in PHC patients was correlated with tumor stage, liver function grade and lymph node metastasis ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the 3-year survival rate of patients with high A1BG-AS1 expression was significantly higher than that of patients with low A1BG-AS1 expression ($\chi^2=6.857, P=0.009$). Tumor staging (T3—T4), lymph node metastasis, and low expression of A1BG-AS1 were independent risk factors that affected the prognosis of PHC patients ($P<0.05$). **Conclusion** Plasma exosomes A1BG-AS1 expressed lowly in PHC patients, and it is related to clinicopathological characteristics and prognosis. The combination of plasma exosomes A1BG-AS1 and AFP has a high diagnostic value for PHC and can be used as a marker for the diagnosis and prognosis of PHC.

Key words: A1BG antisense RNA 1; primary hepatic carcinoma; prognosis; exosomes

原发性肝癌(PHC)是临床常见的恶性肿瘤,主要发生在肝细胞或胆管细胞,其主要病理类型为肝细胞癌(HCC),其患病率在我国恶性肿瘤位列第四位,死亡率居第三位,严重威胁患者生命健康^[1]。长链非编码 RNA(lncRNA)可参与肝癌细胞的增殖、侵袭、转移等过程,外泌体是直径 40~100 nm 的小囊泡,内含蛋白质、miRNA、lncRNA 等,可参与调节细胞信号传导,其中外泌体 lncRNA 可参与基因调控、细胞增殖等,同时也参与肝癌的发生、发展^[2]。郭静等^[3]研究表明,高表达 lncRNA H19 的外泌体可明显促进肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。A1BG 反义 RNA 1(A1BG-AS1)为 lncRNA 的一种,已有研究显示,A1BG-AS1 在 HCC 组织明显低表达,与微血管侵犯、肿瘤分级高、肿瘤分期晚期和患者预后不良有关,过表达 A1BG-AS1 可明显抑制 HCC 细胞的增殖、迁移与侵袭^[4]。但是关于 A1BG-AS1 在肝癌患者血浆外泌体中表达及意义的报道较少。本研究通过检测 PHC 患者血浆外泌体 A1BG-AS1 水平变化,探讨 A1BG-AS1 与患者临床病理特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 12 月至 2018 年 6 月在本院进行治疗的 75 例 PHC 患者作为 PHC 组。其中男 43 例,女 32 例;年龄 37~73 岁,平均(55.60±8.70)岁。收集 PHC 患者肿瘤大小、肿瘤分期、肝功能分级、淋巴结转移、肝硬化及甲胎蛋白(AFP)水平等临床病理特征资料。纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊治规范(2011)》标准^[5];(2)病理诊断为 HCC;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤或转移性肝癌;(2)合并心、肺、肾等严重基础疾病;(3)失访及未按规定定期随访。选取单纯肝硬化患者 26 例作为肝硬化组,均符合肝硬化诊断标准^[6],其中男 15 例,女 11 例;年龄 37~75 岁,平均(56.4±8.90)岁。选取 50 例同期体检健康者作为对照组,其中男 29 例,女 21 例;年龄 38~76 岁,平均(56.1±8.50)岁。各组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得本院医学伦理委

员会批准,患者或其家属均知情同意,并自愿签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 ExoQuick exosome 提取试剂盒购自美国 System Biosciences 公司,热休克蛋白 70(HSP70)抗体和 CD63 抗体购自 Abcam 公司, RNA 提取试剂盒购自 Thermo Fisher Scientific 公司;逆转录试剂盒及 SYBR Green PCR Master Mix Kit 购自 TaKaRa 公司;JEM-2100 透射电子显微镜购自日本电子株式会社,ABI 7500 荧光定量 PCR 仪购自美国赛默飞世尔科技公司。

1.3 方法

1.3.1 血浆外泌体提取与鉴定 所有入组人员抽取静脉血 6 mL,装入含乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管后,3 000 r/min,离心 10 min,收集血浆,使用 Exo-Quick exosome 提取试剂盒提取外泌体,使用 2% 磷钨酸染色后用透射电子显微镜观察,蛋白质印迹法检测外泌体标志蛋白 HSP70 和 CD63 表达。

1.3.2 血浆外泌体 A1BG-AS1 检测 采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测血浆外泌体 A1BG-AS1 相对表达量。RNA 提取试剂盒(Thermo Fisher Scientific)提取血清外泌体总 RNA,使用逆转录试剂盒合成 cDNA 后,使用 SYBR Green PCR Master Mix Kit(TaKaRa)进行 RT-qPCR 扩增。A1BG-AS1 上游引物序列为 5'-CTTACTGGGCAGCATTG-3',下游引物序列为 5'-GAACATGTCTGCGTATCTC-3';GAPDH 上游引物序列为 5'-CTCGCTTCGGCAG-CACA-3',下游引物序列为 5'-AAGCTT-CACGAATTTGCGT-3'。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算血浆外泌体 A1BG-AS1 相对表达量。

1.3.3 随访 PHC 患者治疗后,对所有患者进行随访,统计患者生存情况,随访日期截至 2021 年 6 月 30 日,总随访时间为 36 个月,所有患者完成随访,随访率为 100%。

1.4 统计学处理 利用 SPSS22.0 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用

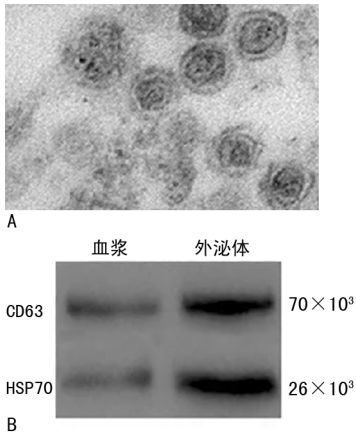
LSD-*t* 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆外泌体 A1BG-AS1 对 PHC 患者的诊断价值, Kaplan-Meier 法分析 PHC 患者生存曲线, Cox 回归模型分析 PHC 患者的预后危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血浆外泌体的鉴定 透射电镜观察提取的血浆外泌体, 可见 30~100 nm 大小圆形或椭圆形囊泡, 外泌体可特异性表达 HSP70、CD63。见图 1。

2.2 PHC 组、肝硬化组、对照组血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平比较 对照组、肝硬化组、PHC 组血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平分别为 1.13 ± 0.24 、 0.75 ± 0.18 、 0.43 ± 0.11 , 3 组间比较差异有统计学意义($F=240.812, P<0.01$); 两两比较显示, 肝硬化组、PHC 组血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平明显低于对照组($P<0.01$), PHC 组血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平明显低于肝硬化组($P<0.01$)。

2.3 血浆外泌体 A1BG-AS1、AFP 单独和联合检测对 PHC 的诊断价值 ROC 曲线分析显示, 血浆外泌体 A1BG-AS1 单独检测诊断 PHC 的曲线下面积(AUC)为 0.842(95%CI: 0.774~0.896), 约登指数为 0.722, 截断值为 0.61, 灵敏度为 89.33%, 特异度为 82.89%; AFP 单独检测诊断 PHC 的 AUC 为 0.829(95%CI: 0.759~0.885), 约登指数为 0.523, 截断值为 208.62 ng/mL, 灵敏度为 76.00%, 特异度为 76.32%; A1BG-AS1、AFP 联合检测诊断 PHC 的 AUC 为 0.898(95%CI: 0.839~0.941), 约登指数为 0.657, 灵敏度为 90.67%, 特异度为 75.00%。见图 2。



注: A 为透射电镜下血浆外泌体形态, 放大倍数为 50 000 倍; B 为 Western blotting 检测外泌体标志蛋白 HSP70 和 CD63 表达。

图 1 血浆外泌体的鉴定

2.4 PHC 患者血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平与临床病理特征关系 根据 PHC 患者血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平的均值, 将 PHC 患者分为高表达组(38 例)和低表达组(37 例), χ^2 检验显示, 不同肿瘤分期、肝功能分级和有无淋巴结转移 PHC 患者血浆外泌体 A1BG-AS1 表达情况差异有统计学意义

($P<0.05$)。见表 1。

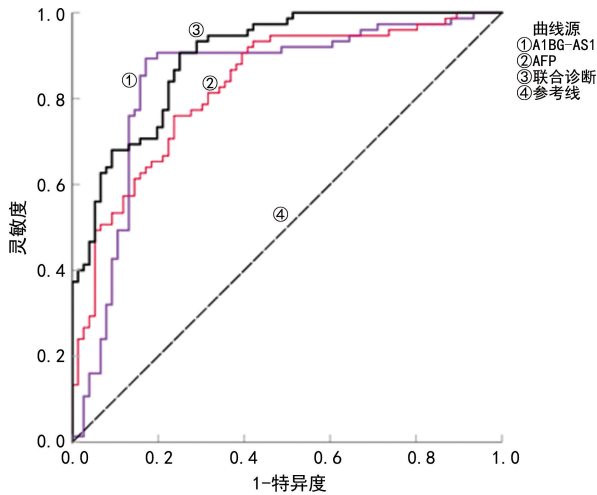


图 2 血浆外泌体 A1BG-AS1、AFP 单独和联合检测诊断 PHC 的 ROC 曲线

表 1 PHC 患者血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平与临床病理特征关系

影响因素	n	A1BG-AS1 表达		χ^2	P
		高表达组 (n=38)	低表达组 (n=37)		
年龄(岁)				1.076	0.300
<60	30	13(43.33)	17(56.67)		
≥60	45	25(55.56)	20(44.44)		
性别				0.321	0.571
男	43	23(53.49)	20(46.51)		
女	32	15(46.88)	17(53.12)		
肿瘤最大径(mm)				0.129	0.720
<40	41	20(48.78)	21(51.22)		
≥40	34	18(52.94)	16(47.06)		
肝功能分级				8.321	0.004
A 级	36	12(33.33)	24(66.67)		
B 级	39	26(66.67)	13(33.33)		
肝硬化				0.644	0.422
有	40	22(55.00)	18(45.00)		
无	35	16(45.71)	19(54.29)		
肿瘤分期				9.776	0.002
T1~T2	42	28(35.29)	14(64.71)		
T3~T4	33	10(53.70)	23(46.30)		
AFP 水平(ng/mL)				0.667	0.414
<400	25	11(44.00)	14(56.00)		
≥400	50	27(54.00)	23(46.00)		
淋巴结转移				7.164	0.007
有	31	12(32.26)	19(67.74)		
无	44	26(63.64)	18(36.36)		

2.5 PHC 患者血浆外泌体 A1BG-AS1 水平与预后

关系 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, A1BG-AS1 高表达 PHC 患者的 3 年生存率明显高于 A1BG-AS1 低表达 PHC 患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.857$, $P = 0.009$)。见图 3。

2.6 影响 PHC 患者预后的危险因素分析 Cox 回归模型单因素分析结果显示, 肿瘤分期为 T3~T4、有

淋巴结转移、A1BG-AS1 低表达是影响 PHC 患者预后的危险因素 ($P < 0.05$); 多因素分析结果显示, 肿瘤分期为 T3~T4、有淋巴结转移、A1BG-AS1 低表达是影响 PHC 患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 影响 PHC 患者预后的危险因素分析结果

自变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(<60 岁 vs. ≥60 岁)	0.793	0.365~1.725	0.231	—	—	—
性别(男 vs. 女)	1.321	0.684~2.551	0.075	—	—	—
肿瘤最大径(<40 mm vs. ≥40 mm)	0.792	0.452~1.478	0.103	—	—	—
肝功能分级(A vs. B~C)	1.583	0.623~4.022	0.373	—	—	—
肿瘤分期(T1~T2 vs. T3~T4)	2.754	1.345~5.641	0.005	2.753	1.883~4.025	0.010
AFP 水平(<400 ng/mL vs. ≥400 ng/mL)	1.597	0.854~2.986	0.110	—	—	—
肝硬化(无 vs. 有)	1.720	0.784~3.775	0.065	—	—	—
淋巴结转移(否 vs. 是)	2.973	1.467~6.025	0.008	2.523	1.305~4.881	0.002
A1BG-AS1(高表达 vs. 低表达)	3.256	1.512~7.014	0.005	2.522	1.215~5.234	0.001

注: —表示未进行多因素分析。

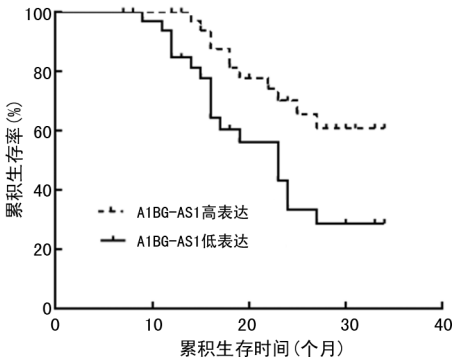


图 3 不同血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平的 PHC 患者生存曲线

3 讨 论

PHC 是临床常见恶性肿瘤之一, 因其有生长活跃、侵袭性强等特点, 早期易发生转移, 术后易复发, 进而影响患者生存。血清 AFP 是诊断肝癌的标志物, 但是灵敏度不高, 因此, 寻找其他肿瘤标志物, 以及对肝癌患者进行早期筛查和预后判断对肝癌患者的治疗有重要意义^[7]。

细胞在正常状态与病理条件下均可分泌外泌体, 外泌体中含有蛋白质、lncRNA 等, 可在细胞间进行信息传递, 并影响靶细胞中的信号通路, 进而参与机体的病理生理过程。lncRNA 是一类非编码 RNA, 通过调控相关基因表达参与细胞周期、细胞迁移等多种生理过程, 有研究报道, 多种 lncRNA 与肝癌复发、诊断、预后、疾病进展和耐药性有关^[8]。lncRNA 可通过调节肿瘤血管生成、免疫系统活性、上皮间质转化及竞争性内源 miRNA 等多种机制参与肝癌的发生、发

展及转移。吴锋等^[9]研究显示, lncRNA ZFAS1 在 HCC 患者血清外泌体中高表达, 与 HCC 患者肿瘤分期、Child-pugh 分级、AFP 水平、淋巴转移及预后有关, 检测血清外泌体 lncRNA ZFAS 表达水平对诊断 HCC 有一定参考价值, 可作为 HCC 患者诊断及预后判断的参考指标。A1BG-AS1 为 lncRNA 的一种, 有研究显示, A1BG-AS1 通过海绵 miRNA-485-5p 调控脂筏结构蛋白 1 的表达, 调控乳腺癌细胞增殖、凋亡、迁移与侵袭^[10]。关于 A1BG-AS1 在其他肿瘤外泌体中的表达的报道较少。本研究结果显示, PHC 组患者血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平明显低于肝硬化组, 肝硬化组血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平明显低于对照组, 提示 A1BG-AS1 可能与 PHC 的发生有关。目前, A1BG-AS1 在乳腺癌组织与 HCC 组织中呈异常表达, 而本研究发现其在 PHC 患者血浆外泌体也存在异常表达, 但本研究临床样本量较小, 可能存在一定局限性, 其在 PHC 中是否具有特异性有待进一步验证。进一步分析血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平与 PHC 患者临床病理特征关系显示, PHC 患者血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平与肿瘤分期、肝功能分级和淋巴结转移有关, 与 BAI 等^[4]研究结果一致, 提示血浆外泌体 A1BG-AS1 低表达促进 PHC 进展与淋巴结转移, 推测 A1BG-AS1 在肝癌的发生、发展中发挥抑癌作用。本研究结果显示, 本研究血浆外泌体 A1BG-AS1 诊断 PHC 的 AUC 为 0.842 (95%CI: 0.774~0.896), 灵敏度为 89.33%, 特异度为 82.89%, 提示检测血浆外泌体 A1BG-AS1 对 PHC 具

有一定诊断价值,A1BG-AS1、AFP 联合检测诊断 PHC 的 AUC 为 0.898(95%CI:0.839~0.941),灵敏度为 90.67%,特异度为 75.00%,表明 A1BG-AS1、AFP 联合检测诊断 PHC 的诊断效能较高,有一定临床应用价值。

本研究结果显示,A1BG-AS1 高表达 PHC 患者的 3 年生存率明显高于 A1BG-AS1 低表达 PHC 患者,提示血浆外泌体 A1BG-AS1 低表达患者生存率较低,检测血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平可预测 PHC 患者预后。进一步 Cox 回归模型单因素和多因素分析结果显示,肿瘤分期为 T3~T4、有淋巴结转移、A1BG-AS1 低表达是影响 PHC 患者预后的独立危险因素,提示血浆外泌体 A1BG-AS1 表达水平可影响患者预后,其可能作为判断 PHC 患者预后情况的分子标志物。

综上所述,PHC 患者血浆外泌体 A1BG-AS1 低表达,其与患者临床病理特征和预后有关,且血浆外泌体 A1BG-AS1、AFP 联合检测对 PHC 有较高诊断价值,可作为 PHC 诊断与判断预后的标志物,但具体机制尚不清楚,仍需做进一步研究。

参考文献

[1] KARADAG S N. Update on hepatocellular carcinoma; a brief review from pathologist standpoint[J]. J Gastrointest Canc,2020,51(4):1176-1186.

[2] YANG L,PENG X,LI Y,et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes exosome secretion by regulating

(上接第 1317 页)

FIŠAR Z,et al. Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets[J]. World J Psychiatry,2021,11(7):277-296.

[15] MÜLLER N,WEIDINGER E,LEITNER B,et al. The role of inflammation in schizophrenia[J]. Front Neurosci,2015,9:372.

[16] DERRIEN T,JOHNSON R,BUSSOTTI G,et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure,evolution,and expression [J]. Genome Res,2012,22(9):1775-1789.

[17] MERCER T R,DINGER M E,SUNKIN S M,et al. Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2008,105(2):716-721.

[18] RAO S Q,HU H L,YE N,et al. Genetic variants in long non-coding RNA MIAT contribute to risk of paranoid schizophrenia in a Chinese Han population[J]. Schizophr Res,2015,166(1/2/3):125-130.

[19] CUI X,PERTILE R,DU Z,et al. Developmental inhibition of long intergenic non-coding RNA, HOTAIRM1,

RAB35 and SNAP23 in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer,2019,18(1):78.

[3] 郭静,徐琳琳,王晓龙,等. 外泌体介导的长链非编码 RNA H19 促进肝癌细胞的增殖与转移[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2018,34(12):1325-1333.

[4] BAI J,YAO B,WANG L,et al. LncRNA A1BG-AS1 suppresses proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells by targeting miR-216a-5p[J]. J Cell Biochem,2019,120(6):10310-10322.

[5] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(10):929-946.

[6] 刘成海,危北海,姚树坤. 肝硬化中西医结合诊疗共识 [J]. 中国中西医结合消化杂志,2011,19(4):277-279.

[7] 吴俊艺,赖智德,田毅峰,等. 血清外泌体来源的 microRNA-221-3p 在肝细胞癌中的表达及意义[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(8):1768-1772.

[8] 羊丹,徐菁,陈保银,等. 长链非编码 RNA DDX11-AS1 对肝癌细胞增殖、侵袭能力的影响及其机制[J]. 山东医药,2021,61(8):11-14.

[9] 吴锋,王翠香,田华. 肝细胞癌患者血清外泌体 LncRNA ZFAS1 表达临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志,2019,26(12):849-854.

[10] CAI S,ZHOU Y,PAN Y,et al. Long non-coding RNA A1BG-AS1 promotes tumorigenesis in breast cancer by sponging microRNA-485-5p and consequently increasing expression of FLOT1 expression[J]. Hum Cell,2021,34(5):1517-1531.

(收稿日期:2021-08-31 修回日期:2022-02-27)

impairs dopamine neuron differentiation and maturation [J]. Int J Mol Sci,2021,22(14):7268.

[20] LIANG C,YANG P,HAN T,et al. Long non-coding RNA DILC promotes the progression of gallbladder carcinoma[J]. Gene,2019,694:102-110.

[21] MA Q Y,LI S Y,LI X Z,et al. Long non-coding RNA DILC suppresses bladder cancer cells progression [J]. Gene,2019,710:193-201.

[22] HUANG J,LIU L,YANG J,et al. LncRNA DILC is downregulated in osteoarthritis and regulates IL-6 expression in chondrocytes[J]. J Cell Biochem,2019,120(9):16019-16024.

[23] MARCINOWICZ P,WIEDŁOCHA M,ZBOROWSKA N,et al. A meta-analysis of the influence of antipsychotics on cytokines levels in first episode psychosis[J]. J Clin Med,2021,10(11):2488.

[24] 王旭东,武勇法,蔡梦燕,等. 血清皮质醇、5-羟色胺、炎症因子、蛋白因子水平与精神分裂症病情的相关性研究 [J]. 浙江医学,2020,42(24):2641-2644.

(收稿日期:2021-10-03 修回日期:2022-02-27)