

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.13.021

江苏宿迁地区长链非编码 RNA H19 基因多态性与胃癌易感性的关联分析*

邱巍,陈素梅,刘东声[△]

徐州医科大学附属宿迁医院检验科/江苏省宿迁市检验医学重点实验室,江苏宿迁 223800

摘要:目的 探讨江苏宿迁地区长链非编码 RNA H19(LncRNA H19)基因多态性与胃癌易感性的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月该院收治的 265 例胃癌患者(胃癌组)和 284 例健康体检者(对照组)作为研究对象。提取其外周血基因组 DNA,运用限制性片段长度多态性 PCR 技术检测两组研究对象 LncRNA H19 rs217727 C>T 和 rs2839698 C>T 位点的基因型、等位基因分布频率。结果 对照组 rs217727 C>T 位点 CC、CT、TT 基因型频率分别为 39.1%、48.6%、12.3%;胃癌组 rs217727 C>T 位点 CC、CT、TT 基因型频率分别为 30.9%、50.2%、18.9%。两组 CC、TT 基因型频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。TT 纯合子发生胃癌的风险是 CC 的 1.93 倍($OR=1.93, 95\%CI=1.15\sim3.25$),在年龄 ≥ 60 岁的男性胃癌患者中 TT 基因型有较高的风险。对照组和胃癌组 rs2839698 C>T 位点 CC、CT、TT 基因型频率分别为 57.4%、35.6%、7.0%和 49.8%、38.5%、11.7%。两组 CC、TT 基因型频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),TT 纯合子发生胃癌的风险是 CC 的 1.91 倍($OR=1.91, 95\%CI=1.04\sim3.51$),在年龄 ≥ 60 岁的男性胃癌患者中 TT 基因型有较高的风险。结论 LncRNA H19 rs217727 C>T 和 rs2839698 C>T 位点与胃癌的遗传易感性有关联,可作为胃癌遗传易感性升高的危险因素。

关键词:长链非编码 RNA H19; 胃癌; 单核苷酸多态性

中图分类号:R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)13-1914-05

Study on relationship between long chain non-coding RNA H19 genetic polymorphisms and susceptibility to gastric cancer in Suqian area of Jiangsu

QIU Wei, CHEN Sumei, LIU Dongsheng[△]

Department of Clinical Laboratory, Affiliated Suqian Hospital, Xuzhou Medical University/
Suqian Municipal Key Laboratory of Laboratory Medicine, Suqian, Jiangsu 223800, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between long chain non-coding RNA H19 (LncRNA H19) gene polymorphisms and susceptibility to gastric cancer. **Methods** A total of 265 patients with gastric cancer (gastric cancer group) treated in this hospital and 284 healthy subjects undergoing physical examination (control group) were selected as the study subjects. The peripheral blood genomic DNA was extracted. Polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism was employed to detect the genotypes and allele distribution frequencies of LncRNA H19 rs217727 C>T and rs2839698 C>T in the study subjects of the two groups. **Results** The genotype frequencies of genotypes CC/CT/TT at rs217727 C>T site in the control group were 39.1%, 48.6% and 12.3% respectively; and which in the gastric cancer group were 30.9%, 50.2% and 18.9% respectively. The frequency of CC/TT genotypes had statistical difference between the control group and gastric cancer group ($P<0.05$). The gastric cancer occurrence risk in TT homozygotes was 1.93 fold of CC ($OR=1.93, 95\%CI=1.15-3.25$). The TT genotype had more risk among the male patients with gastric cancer aged ≥ 60 years old. The genotype frequencies of CC/CT/TT at rs2839698 C>T site in the control group were 57.4%, 35.6% and 7.0% in the control group and 49.8%, 38.5% and 11.7% in the gastric cancer group, respectively. The CC and TT genotype frequency had statistical difference between the two groups ($P<0.05$). The risk of gastric cancer occurrence in the TT homozygotes was 1.91 fold of CC ($OR=1.91, 95\%CI=1.04-3.51$). The TT genotype had the higher risk among the male patients with gastric cancers aged ≥ 60 years old. **Conclusion** The LncRNA H19 at rs217727 C>T and rs2839698 C>T loci is related with genetic susceptibility to gastric cancer, which could serve as the risk factor for increased genetic

* 基金项目:江苏省宿迁市科技计划项目(S201813);江苏省宿迁市检验医学重点实验室项目(M201603)。

作者简介:邱巍,男,副主任技师,主要从事生化与分子诊断研究。 [△] 通信作者, E-mail:13739132375@163.com。

susceptibility to gastric cancer.

Key words: long chain non-coding RNA H19; gastric cancer; single nucleotide polymorphisms

胃癌在全球各种恶性肿瘤中的发病率位于第 6 位、病死率位于第 3 位^[1]。在我国各种恶性肿瘤中其发病率位居首位、病死率位居第 2 位。长链非编码 RNA(LncRNA)是由 RNA 聚合酶 II 转录而来,是一种不能编码蛋白质、长度超过 200 bp 的 RNA,在组织和细胞中表现出较强的特异性^[2]。LncRNA H19 最早被发现位于人类染色体 11p15.5 上,包含 5 个外显子和 4 个内含子,其第 5 个外显子上的 RsaI 多态酶切位点可以与胰岛素样生长因子 2(IGF-2)组成 H19/IGF-2 印记基因群^[3]。LncRNA H19 在胚胎发育时期表达水平较高,但出生后在大部分组织器官内的表达水平都显著下降^[4]。LncRNA H19 在不同的恶性肿瘤中发挥着作用,在部分肿瘤中有着促癌作用,如肝癌^[5]、肾癌^[6]、乳腺癌^[7]等。本研究采用限制性片段长度多态性 PCR 技术分析了 LncRNA H19 在 rs217727 C>T 和 rs2839698 C>T 位点的基因型频率分布与胃癌的易感性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月本院收治的胃癌患者 265 例作为胃癌组,同期健康体检者 284 例作为对照组。胃癌组纳入标准:符合中华人民共和国卫生行业标准胃癌诊断标准^[8];经组织病理学检查确诊为胃癌;术前未经放、化疗。排除标准:患有其他类型肿瘤。对照组纳入标准:经过病史询问和实验室检查排除心脑血管疾病、糖尿病、肿瘤、消化系统疾病及其他全身性疾病。两组人群均为宿迁地区汉族人群,年龄、性别比例相匹配且个体之间均无血缘关系。胃癌组平均年龄(65.40±11.38)岁,男 192 例,女 73 例;对照组平均年龄(64.71±4.74)岁,男 222 例,女 62 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。胃癌组年龄<60 岁患者 68 例,≥60 岁患者 197 例。对照组年龄<60 岁患者 59 例,≥60 岁患者 225 例。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意。

1.2 仪器与试剂 Eppendorf 5424R 离心机为德国艾本德公司生产,Bio-Rad T100 PCR 仪为美国伯乐公司生产,DYY-8C 型电泳仪为北京六一仪器厂生产,FR-980A 生物电泳图像分析系统为上海复日科技有限公司生产,752 紫外可见分光光度计为上海佑科仪器仪表有限公司生产,血液基因组 DNA 提取试剂盒为北京天根生化科技公司生产,PCR 试剂盒为大连宝生物工程有限公司生产,酶切试剂盒为美国纽英伦生物技术有限公司生产。

1.3 方法

1.3.1 基因组 DNA 提取 采集两组研究对象空腹

状态下 5 mL EDTA-K₂ 抗凝的全血。采用血液基因组 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA,使用紫外分光光度计检测 DNA 水平和纯度。将提取的基因组 DNA 溶解于 TE 缓冲液中,置于-20 ℃冰箱保存。

1.3.2 引物设计 LncRNA H19 在 rs217727 C>T 和 rs2839698 C>T 位点引物设计参照文献[9]。rs217727 C>T 上游引物序列:5'-GTCGC-TATCTCTAGGTGAAG-3';下游引物序列:5'-GTG-GAGGCTTTGAATCTCTC-3';产物片段大小为 291 bp。rs2839698 C>T 上游引物序列:5'-AAGGAG-CACCTTGGACATCT-3';下游引物序列:5'-CTGC-CACGTCCTGTAACCAA-3';产物片段大小为 226 bp。

1.3.3 PCR 反应 使用 Takara PCR 试剂盒,25.0 μL 反应体系:5 U/μL Ex Taq 0.2 μL,10×buffer (Mg²⁺ free)2.5 μL,25 mmol/L MgCl₂ 2.0 μL,2.5 mmol/L dNTPs 2.0 μL,10 μmol/L 上、下游引物各 1.0 μL,DNA 模板 2.0 μL,ddH₂O 补足体积。rs217727 C>T 位点的循环参数:94 ℃ 5 min;94 ℃ 30 s,64 ℃ 40 s,72 ℃ 45 s,共 40 个循环;72 ℃ 10 min。rs2839698 C>T 位点的循环参数:94 ℃ 5 min;94 ℃ 30 s,63 ℃ 40 s,72 ℃ 45 s,共 40 个循环;72 ℃ 10 min。

1.3.4 酶切反应 使用 NEB 酶切试剂盒,rs217727 C>T 位点的 20 μL 酶切体系:PCR 产物 5 μL,Eci I 1 μL,10×NEBuffer 5 μL,ddH₂O 9 μL,37 ℃ 酶切 1 h。rs2839698 C>T 位点的 20 μL 酶切体系为 PCR 产物 5 μL,Kas I 1 μL,10×NE Buffer 5 μL,ddH₂O 9 μL,37 ℃ 酶切 1 h。使用 3% 琼脂糖凝胶电泳分析酶切产物。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理和分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归校正年龄和性别因素,通过风险比(OR)和 95%CI 分析相对危险度。对基因型进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡吻合度检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因分型结果 在 rs217727 C>T 位点,PCR 产物经 Eci I 酶切后 TT 基因型为 291 bp 的 1 条片段;CT 基因型为 145、146、291 bp 的 3 条片段;CC 型为 145、146 bp 的 2 条片段。在 rs2839698 C>T 位点,PCR 产物经 Kas I 酶切后 TT 基因型为 226 bp 的 1 条片段;CT 基因型为 106、120、226 bp 的 3 条片段;CC 基因型为 106、120 bp 的 2 条片段。

2.2 两组基因多态性分布比较 经 Hardy-Wein-

berg 遗传平衡吻合度检验,rs217727 C>T 位点在胃癌组($\chi^2=0.09,P=0.762$)和对照组($\chi^2=0.62,P=0.430$),rs2839698 C>T 位点在胃癌组($\chi^2=2.62,P=0.106$)和对照组($\chi^2=0.63,P=0.427$)中基因型分布均符合遗传平衡定律。

经 Logistic 回归校正年龄、性别后胃癌组和对照组 rs217727 C>T 位点 CC 基因型与 TT 基因型频率比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.33,P<0.05$),与 CC 比较,TT 纯合子发生胃癌的风险是其 1.93 倍($OR=1.93,95\%CI=1.15\sim3.25$);CC 基因型与 CT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.97,P>0.05$);CT 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.46,P>0.05$);胃癌组 T 等位基因频率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=6.15,P<0.05$)。两组 rs2839698 C>T 位点 CC 基因型与 TT 基因型频率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.49,P<0.05$),与 CC 比较,TT 纯合子发生胃癌的风险是其 1.91 倍($OR=1.91,95\%CI=1.04\sim3.51$);CC 基因型与 CT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.82,P>0.05$);CT 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.82,P>0.05$);胃癌组 T 等位基因频率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.12,P<0.05$)。见表 1、2。

表 1 两组 rs217727 C>T 位点基因型与等位基因频率比较[n(%)]					
组别	n	基因型			等位基因
		CC	CT	TT	T
胃癌组	265	82(30.9)	133(50.2)	50(18.9)	233(44.0)
对照组	284	111(39.1)	138(48.6)	35(12.3)	208(36.6)

表 3 两组 rs217727 C>T 位点年龄与基因型频率的关系[n(%)]						
组别	n	<60 岁			≥60 岁	
		CC	CT	TT	CC	TT
胃癌组	265	18(6.8)	35(13.2)	15(5.7)	64(24.2)	35(13.2)
对照组	284	21(7.4)	30(10.6)	8(2.8)	90(31.7)	27(9.5)

表 4 两组 rs217727 C>T 位点性别与基因型频率的关系[n(%)]						
组别	n	男			女	
		CC	CT	TT	CC	TT
胃癌组	265	59(22.3)	96(36.2)	37(14.0)	23(8.7)	13(4.9)
对照组	284	87(30.6)	107(37.7)	28(9.9)	23(8.1)	7(2.5)

在 rs2839698 C>T 位点:年龄<60 岁研究对象中 CC 基因型与 CT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.61,P>0.05$);CC 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.05,P>0.05$);CT 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意

表 2 两组 rs2839698 C>T 位点基因型与等位基因频率比较[n(%)]					
组别	n	基因型			等位基因
		CC	CT	TT	T
胃癌组	265	132(49.8)	102(38.5)	31(11.7)	366(69.1)
对照组	284	163(57.4)	101(35.6)	20(7.0)	427(75.2)

2.3 年龄、性别与基因型频率的关系 将胃癌组和对照组分别按年龄分层后发现:两组间 rs217727 C>T 位点在年龄<60 岁研究对象中 CC 基因型与 CT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.58,P>0.05$);CC 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.11,P>0.05$);CT 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.90,P>0.05$)。在年龄≥60 岁研究对象中 CC 基因型与 CT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.29,P>0.05$);CC 基因型与 TT 基因型频率比较,差异有统计学意义($\chi^2=3.95,P<0.05$);CT 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.50,P>0.05$)。两组间男性 CC 基因型与 CT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.63,P>0.05$),CC 基因型与 TT 基因型频率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.95,P<0.05$);CT 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.83,P>0.05$)。女性 CC 基因型与 CT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.15,P>0.05$);CC 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.27,P>0.05$);CT 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.82,P>0.05$)。见表 3、4。

义($\chi^2=0.24,P>0.05$)。在年龄≥60 岁研究对象中 CC 基因型与 CT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.73,P>0.05$);CC 基因型与 TT 基因型频率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.42,P<0.05$);CT 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意

义($\chi^2=2.37, P>0.05$)。两组间男性 CC 基因型与 CT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.31, P>0.05$);CC 基因型与 TT 基因型频率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.27, P<0.05$);CT 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.80, P>$

0.05)。女性 CC 基因型与 CT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.12, P>0.05$);CC 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.19, P>0.05$);CT 基因型与 TT 基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.67, P>0.05$)。见表 5、6。

表 5 两组 rs2839698 C>T 位点年龄与基因型频率的关系[n(%)]

组别	n	<60 岁			≥60 岁		
		CC	CT	TT	CC	CT	TT
胃癌组	265	34(12.8)	25(9.4)	9(3.4)	98(37.0)	75(28.3)	24(9.1)
对照组	284	35(12.3)	19(6.7)	5(1.8)	128(45.1)	82(28.9)	15(5.3)

表 6 两组 rs2839698 C>T 位点性别与基因型频率的关系[n(%)]

组别	n	男			女		
		CC	CT	TT	CC	CT	TT
胃癌组	265	93(35.1)	76(28.7)	23(8.7)	39(14.7)	24(9.1)	10(3.8)
对照组	284	126(44.4)	81(28.5)	15(5.3)	37(13.0)	20(7.0)	5(1.8)

3 讨 论

随着研究的深入,大量研究表明,LncRNA 与肿瘤的发生、发展密切相关,其参与了基因印记、染色质修饰、转录激活、转录干扰、核内运输等多种重要的过程^[10-11],从而调控了肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭等生物学行为^[12-14]。LncRNA H19 通过不同的调节机制在不同类型的肿瘤中发挥促癌作用。单核苷酸多态性(SNP)是人类最常见的遗传变异,主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异引起的 DNA 序列的改变。有研究发现,LncRNA 上的功能性 SNP 位点可能通过转录调控影响 LncRNA 的表达,从而在肿瘤的发生、发展过程中起重要作用^[15]。

在本研究中,LncRNA H19 rs217727 C>T 位点在胃癌组的等位基因 T 频率为 0.440,显著高于对照组的 0.366($\chi^2=6.15, P<0.05$);rs2839698 C>T 位点在胃癌组的等位基因 T 频率为 0.309,显著高于对照组的 0.248($\chi^2=5.12, P<0.05$)。两个位点中胃癌组和对照组 TT 基因型与 CC 基因型频率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),与 CC 比较,rs217727 C>T 位点 TT 纯合子有 1.93 倍的胃癌风险($OR=1.93, 95\%CI=1.15\sim 3.25$),rs2839698 C>T 位点 TT 纯合子有 1.91 倍的胃癌风险($OR=1.91, 95\%CI=1.04\sim 3.51$),说明 rs217727 C>T 和 rs2839698 C>T 位点中的突变 T 等位基因可能是胃癌的危险因素。两个位点在年龄≥60 岁男性中 CC 基因型与 TT 基因型频率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这表明在 rs217727 C>T 和 rs2839698 C>T 位点中的基因型变异使发生胃癌的风险增加,在年龄≥60 岁的男性中更为显著。这可能与累积暴

露于存在致癌物的环境中及老年人的免疫系统较弱相关。YANG 等^[16]关于中国汉族人群 LncRNA H19 多态性与胃癌相关性的研究结果显示,在 rs217727 和 rs2839698 位点中的基因型变异在<59 岁的人群中更为显著。这一结论与本研究结果相反,还需要进一步的研究来验证。PEI 等^[9]在对 LncRNA H19 的遗传变异与中国台湾地区儿童白血病的易感性研究中发现,SNP rs2839698 位点与儿童白血病有关联性,而 rs217727 位点则无相关性。LI 等^[17]在 LncRNA H19 遗传变异与中国人群结直肠癌风险的关系研究中报道,rs2839698 位点与结直肠癌风险升高有关,rs3024270、rs217727 和 rs2735971 位点与结直肠癌风险无关。TAN 等^[18]在 LncRNA H19 多态性与中国人群肝母细胞瘤风险的相关性研究中报道,rs2839698、rs3024270 和 rs217727 基因多态性与中国汉族人群肝母细胞瘤易感性相关。LncRNA H19 基因多态性与肿瘤的遗传易感性研究结论不尽相同,这可能与研究对象的样本量、代表性和遗传背景有关。肿瘤的发生涉及多个基因的变异,研究单个基因的 SNP 往往存在一定的局限性。

参考文献

[1] CHHIKARA B S, PARANG K. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis[J]. Chemical Biology Letters, 2023, 10(1): 451-467.

[2] SCHMITZ S U, GROTE P, HERRMANN B G. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(13): 2491-2509.

[3] RATAJCZAK M Z. Igf2-H19, an imprinted tandem gene,

is an important regulator of embryonic development, a guardian of proliferation of adult pluripotent stem cells, a regulator of longevity, and a 'passkey' to cancerogenesis [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2012, 50(2): 171-179.

[4] KALLEN A N, ZHOU X B, XU J, et al. The imprinted H19 lnc RNA antagonizes let-7 micro RNAs [J]. *Mol Cell*, 2013, 52(1): 101-112.

[5] LV J, MA L, CHEN X L, et al. Downregulation of Lnc RNAH19 and miR-675 promotes migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells through AKT/GSK-3beta/Cdc25A signaling pathway [J]. *Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2014, 34(3): 363-369.

[6] WANG L, CAI Y, ZHAO X, et al. Down-regulated long non-coding RNA H19 inhibits carcinogenesis of renal cell carcinoma [J]. *Neoplasma*, 2015, 62(3): 412-418.

[7] WANG J, SUN J, YANG F. The role of long non-coding RNA H19 in breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 7-16.

[8] 中华人民共和国卫生部. 胃癌诊断标准: WS316-2010 [S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2010.

[9] PEI J S, CHEN C C, CHANG W S, et al. Significant associations of LncRNA H19 genotypes with susceptibility to childhood leukemia in Taiwan [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(3): 235.

[10] GUTTMAN M, AMIT I, GARBER M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals [J]. *Nature*, 2009, 458(7235): 223-227.

[11] BATISTA P J, CHANG H Y. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease [J].

Cell, 2013, 152(6): 1298-1307.

[12] PICKARD M R, MOURTADA-MAARABOUNI M, WILLIAMS G T. Long non-coding RNA GAS5 regulates apoptosis in prostate cancer cell lines [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(10): 1613-1623.

[13] SHI Y, WANG Y, LUAN W, et al. Long non-coding RNA H19 promotes glioma cell invasion by deriving miR-675 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86295.

[14] LUO M, LI Z, WANG W, et al. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression [J]. *Cancer Lett*, 2013, 333(2): 213-221.

[15] YAN J, ZHANG Y, SHE Q et al. Long noncoding RNA H19/miR-675 axis promotes gastric cancer via FADD/Caspase 8/Caspase 3 signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2364-2376.

[16] YANG C, TANG R, MA X, et al. Tag SNPs in long non-coding RNA H19 contribute to susceptibility to gastric cancer in the Chinese Han population [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17): 15311-15320.

[17] LI S, HUA Y, JIN J, et al. Association of genetic variants in LncRNA H19 with risk of colorectal cancer in a Chinese population [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 25470-25477.

[18] TAN T, LI J, WEN Y, et al. Association between LncRNA-H19 polymorphisms and hepatoblastoma risk in an ethnic Chinese population [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(2): 742-750.

(收稿日期: 2022-10-26 修回日期: 2023-02-17)

(上接第 1913 页)

[9] 黄艳芳. 痛经宁汤结合中药熏蒸辨治原发性痛经的临床研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(4): 509-510.

[10] 万怡婷, 宋艳华, 陈静, 等. 痛经宁汤联合穴位贴敷治疗湿热瘀结型子宫内膜异位症相关性慢性盆腔痛临床观察 [J]. *河北中医*, 2022, 44(6): 927-930.

[11] 王文慧, 赵洪波. 痛经宁汤治疗原发性痛经 60 例疗效观察 [J]. *河北中医*, 2012, 34(4): 529-530.

[12] 许姣姣, 周子钧, 孙丽燕, 等. 子宫内膜异位症与炎症的相关研究进展 [J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(24): 4767-4770.

[13] ANDRIEU T, CHICCA A, PELLEGATA D, et al. Association of endocannabinoids with pain in endometriosis [J]. *Pain*, 2022, 163(1): 193-203.

[14] MALUTAN A M, DRUGAN T, CIORTEA R, et al. Endometriosis-associated changes in serum levels of interferons and chemokines [J]. *Turk J Med Sci*, 2017, 47(1): 115-122.

[15] CHO S, CHOI Y S, JEON Y E, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble

receptor-1 in endometriosis [J]. *Microvasc Res*, 2012, 83(2): 237-242.

[16] NANDA A, THANGAPANDI T, BANERJEE P, et al. Cytokines, angiogenesis, and extracellular matrix degradation are augmented by oxidative stress in endometriosis [J]. *Ann Lab Med*, 2020, 40(5): 390-397.

[17] BARBE A M, BERBETS A M, DAVYDENKO I S, et al. Expression and significance of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in endometriosis [J]. *J Med Life*, 2020, 13(3): 314-320.

[18] SZYMANOWSKI K, MIKOLAJCZYK M, WIRSTLEIN P, et al. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) and transforming growth factor-beta2 (TGF-beta2) expression in eutopic endometrium of women with peritoneal endometriosis [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2016, 23(4): 649-653.

(收稿日期: 2022-09-16 修回日期: 2023-03-19)