

• 论 著 •

食管鳞癌患者血清中 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 表达与血管生成拟态的关系及意义^{*}

李 洁¹, 李美芳¹, 骆 莉², 张丽霞¹, 朱晓林¹

河北省邯郸市第一医院: 1. 肿瘤内科; 2. 康复医学科, 河北邯郸 056000

摘 要: **目的** 探讨食管鳞状细胞癌 (ESCC) 患者血清长链非编码肿瘤抑制候选基因-7 (lncRNA-TUSC7)、长链非编码尿路上皮癌相关基因 1 (lncRNA-UCA1) 表达与血管生成拟态 (VM) 的关系及意义。**方法** 回顾性分析 2020 年 3 月至 2021 年 12 月经该院确诊为 ESCC 的 133 例患者, 按照是否形成 VM 将其分为有 VM 组 76 例及无 VM 组 57 例, 实时荧光定量聚合酶链反应 (qPCR) 检测两组患者血清 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 表达; 分析 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 表达与 ESCC 患者不同临床参数之间的关系; Spearman 相关系数分析 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 表达与 VM 生成之间的相关性; 受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析联合 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 检测对 ESCC 患者形成 VM 的预测效能。**结果** 相比于无 VM 组, VM 组患者 lncRNA-TUSC7 表达显著降低, 而 lncRNA-UCA1 表达显著增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); lncRNA-TUSC7 与 ESCC 患者肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移情况及是否发生 VM 具有密切联系 (均 $P < 0.05$); lncRNA-UCA1 与 ESCC 患者肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移情况、浸润程度及是否发生 VM 具有密切联系 (均 $P < 0.05$); Spearman 相关系数显示, lncRNA-TUSC7 与 VM 生成之间呈负相关 ($r = -0.782, P < 0.001$), 而 lncRNA-UCA1 与 VM 生成之间呈正相关 ($r = 0.766, P < 0.001$)。ROC 曲线显示 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 联合检测的曲线下面积显著高于单一检测 ($Z = 2.428, P < 0.05$), 灵敏度为 89.40%, 特异度为 83.20%, 对 ESCC 发生 VM 具有较高的诊断效能。**结论** 通过定时监测 ESCC 患者 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 表达能够对其是否合并 VM 做出有效评估, 并对及时采取治疗措施预防奠定了可信的生物标志物基础, 同时也为日后靶向治疗 ESCC 合并 VM 患者提供了可能的治疗靶点, 具有较为深远的临床意义。

关键词: 血管生成拟态; 食管鳞癌; 长链非编码肿瘤抑制候选基因-7; 长链非编码尿路上皮癌相关基因 1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.05.017

中图法分类号: R735.1

文章编号: 1673-4130(2023)05-0599-06

文献标志码: A

Relationship between serum lncRNA-TUSC7, lncRNA-UCA1 and vasculogenic mimicry in patients with esophageal squamous cell carcinoma and its significance^{*}

LI Jie¹, LI Meifang¹, LUO Li², ZHANG Lixia¹, ZHU Xiaolin¹

1. Department of Oncology; 2. Department of Rehabilitation Medicine, the First Hospital of Handan, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the expression of long non-coding tumor suppressor candidate gene 7 (lncRNA-TUSC7) and long non-coding urothelial carcinoma associated gene 1 (lncRNA-UCA1) and vasculogenic mimicry (VM) in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** 133 patients diagnosed with ESCC in a hospital from March 2020 to December 2021 were retrospectively analyzed and divided into VM group ($n = 76$) and NON-VM group ($n = 57$) according to whether they had formed VM. The expression of lncRNA-TUSC7 and lncRNA-UCA1 in serum of 2 groups were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR). The relationship between lncRNA-TUSC7 and lncRNA-UCA1 expression and different clinical parameters of ESCC patients was analyzed. Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlation between lncRNA-TUSC7 and lncRNA-UCA1 expression and VM generation. The predictive efficacy of receiver operating characteristic curve (ROC curve) analysis combined with lncRNA-TUSC7 and lncRNA-UCA1 for VM formation in ESCC patients. **Results** Compared with the non-

^{*} 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20191797)。

作者简介: 李洁, 女, 主治医师, 主要从事食管鳞癌研究。

VM group, the expression of lncRNA-TUSC7 in VM group was significantly decreased, while the expression of lncRNA-UCA1 was significantly increased, with statistical significance ($P < 0.05$). lncRNA-TUSC7 was closely associated with tumor differentiation, clinical stage, lymph node metastasis and whether VM occurred in ESCC patients (all $P < 0.05$). The results showed that lncRNA-UCA1 was closely correlated with tumor differentiation, clinical stage, lymph node metastasis, invasion degree and VM occurrence in ESCC patients (all $P < 0.05$). Spearman correlation coefficient showed that lncRNA-TUSC7 was negatively correlated with VM generation ($r = -0.782, P < 0.001$), while lncRNA-UCA1 was positively correlated with VM generation ($r = 0.766, P < 0.001$). ROC curve showed that the area under the curve of lncRNA-TUSC7 and lncRNA-UCA1 combined detection was significantly higher than that of single detection ($Z = 2.428, P < 0.05$), with a sensitivity of 89.40% and specificity of 83.20%, showing high diagnostic efficiency for ESCC occurrence VM.

Conclusion For patients with ESCC with VM, the expression of lncRNA-TUSC7 is decreased and the expression of lncRNA-UCA1 is increased. The postoperative VM can be evaluated by monitoring the above serum indicators regularly, and corresponding measures can be taken to prevent the further development of the disease in time.

Key words: vasculogenic mimicry; esophageal squamous cell carcinoma; long non-coding RNA tumor suppressor candidate gene 7; long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1

食管鳞状细胞癌(ESCC)是发生于食道且病理类型为鳞状细胞癌的恶性肿瘤,约占临床中所有食道癌类型的90%,ESCC患者常表现为吞咽困难,且随着病情加重还有可能出现病灶转移^[1]。有研究显示在肿瘤复发与转移过程中,由于血管生成过程作为能够为肿瘤生长提供所需要的营养,因此也是造成肿瘤不断复发及病灶持续转移的重要因素^[2]。而血管生成拟态(VM)作为不同于传统的肿瘤新生血管,目前临床证实其与多种因子如血管内皮生长因子、迁移诱导蛋白7等具有密切联系^[3-4]。长链非编码RNA(lncRNA)作为人体肿瘤组织及体液中存在的一种长度大于200 bp的核苷酸分子,众多研究表明其与多数恶性肿瘤细胞的侵袭、转移具有密切联系^[5-6]。其中肿瘤抑制候选基因7(TUSC7)在ESCC患者中呈现低表达从而促进细胞凋亡,而尿路上皮癌相关基因1(UCA1)在ESCC患者中的特异性表达也同样提示其与肿瘤的发展存在密切联系^[7-8]。但两者与ESCC患者发生VM之间的关系暂未有研究阐明,因此本研究通过选取133例ESCC患者,并采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测其血清lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1,进一步分析两者与VM之间的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2020年3月至2021年12月经本院确诊为ESCC的133例患者,按照是否形成VM将其分为VM组76例及无VM组57例,其中VM组男37例,女39例,年龄32~64岁,平均(51.12±7.74)岁;无VM组中男25例,女32例,年龄33~65岁,平均(51.63±7.52)岁,两组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有纳入研究的患者对本研究所采取的检测方式及研究目的均获得知情权,并签署知情同意书,本研究所

获取的临床资料及一般信息均采取保密措施,不做其他用途。纳入标准:(1)所选取的ESCC患者符合文献[9]的ESCC诊断标准;(2)临床资料及一般信息完整;(3)签署知情同意书;(4)依从性较高,能够配合研究进行。排除标准:(1)伴有精神类疾病;(2)研究过程中私自服用药物导致研究结果产生偏差;(3)伴有肝、肾、心功能严重障碍;(4)伴有先天性免疫功能缺陷。

1.2 方法

1.2.1 qPCR检测血清lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1表达 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1表达均采用qPCR进行检测,具体操作如下,两组患者均于清晨空腹状态采取外周血5 mL,放入离心机(美国Thermo公司)中,以3 500 r/min(离心半径:13.5 cm)离心10 min,离心完毕后分离上层血清并放置于-70℃的冰箱中保存以待检测。取待测血清并采用Trizol法提取血清总RNA,在每1 mL的Trizol试剂裂解样中加入0.2 mL氯仿(成都市科龙化工试剂厂),并剧烈振荡15 s后在15~30℃的条件下孵育3 min,4℃下12 000 r/min离心15 min;离心后混合液体将分为下层的红色酚氯仿相,中间层及无色水相上层;将水相上层转移到干净无RNA酶的离心管中。加等体积异丙醇混合以沉淀其中的RNA,混匀后15~30℃孵育10 min后,于4℃下12 000 r/min离心10 min;移去上清液,每1 mL Trizol试剂裂解的样品中加入至少1 mL的75%乙醇(成都市科龙化工试剂厂)混匀后,4℃下7 000 r/min离心5 min;小心吸去大部分乙醇溶液,使RNA沉淀在室温空气中干燥5~10 min;溶解RNA时,先加入无RNA酶的水40 μL用枪反复吹打几次,使其完全溶解,获得的RNA溶液保存于一80℃待用;在4℃对其完整度及纯度进行检验,RNA溶液的 A_{260}/A_{280} 即为RNA纯度,比值

1.8~2.1;在条件为 42 ℃ 60 min,70 ℃ 10 min 下进行逆转录并在 4 ℃ 下进行保存;采用 3 g/dL 琼脂糖凝胶电泳分析扩增产物,并用花青素溴化乙锭染色,采用凝胶成像仪获取 Ct 值,其变化以 ΔCt 表示;以 18 s 作为内参,序列为上游 5'-CAGCCACCCGAGATT-GAGCA-3',下游 5'-TAG TAG CGACGGGCGGT-GTG-3';lncRNA-UCA1 序列为上游 5'-CTCTC-CATTGGGTTTACCATTTC-3',下游 5'-GCGGCAG-GTCTTAAGAGATGAG-3';lncRNA-TUSC7 序列为上游 5'-CATACAGAAGGCACCTCAA-3',下游 5'-GTCAGAGCA GTCACACTT-3',采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 的相对表达水平。

1.2.2 CD34 联合 PAS 染色判定 VM 取所有 ESCC 患者肿瘤标本并按照流程制成石蜡切片,常规脱蜡水化后采用 CD34 染色,在高压锅中放入柠檬酸盐抗原修复液中进行 5 min 修复过程,待冷却后采用 PBS 洗涤 3 次,放入 3% H_2O_2 中孵育 30 min 后 PBS 洗涤 3 次,再次重复以上操作;VE-cadherin 抗体孵育过夜后 PBS 洗涤 3 次;加入 DAB 显色后蒸馏水终止染色,并在 PASI 液下氧化 10 min,蒸馏水冲洗后 PASⅡ避光染色 10 min,苏木素复染后中性树胶封片;以管腔壁 CD34 染色阴性,内见红细胞,并在外层可观察到 PAS 阳性物质围绕则可判定为 VM 阳性。

1.3 观察指标 (1)对比两组患者血清合 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 表达差异;(2)分别分析 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 与 ESCC 患者临床病理参数之间的关系;(3)Spearman 相关系数分析 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 表达与 VM 生成之间的相关性;(4)受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析联合 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 检测对 ESCC 患者形成 VM 的预测效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料若服从正态分布和方差齐性,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异行独立样本 t 检验,组内比较行配对 t 检验;计数资料使用百分率表示,组间差异行 χ^2 检验;Spearman 相关系数 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 表达与 VM 生成之间的相关性;ROC 曲线分析 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 联合检测对 VM 生成的早期诊断价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对比两组患者血清 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 表达差异 相比于无 VM 组,VM 组患者 lncRNA-TUSC7 表达显著降低,而 lncRNA-UCA1 表达显著增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 分析 lncRNA-TUSC7 与 ESCC 患者临床病理参数之间的关系 lncRNA-TUSC7 与 ESCC 患者肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移情况及是否发生

VM 具有密切联系(均 $P<0.05$),见表 2、图 1。

表 1 两组患者血清 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	lncRNA-TUSC7	lncRNA-UCA1
VM 组	76	0.16±0.06	19.43±2.21
无 VM 组	57	0.28±0.11	15.56±2.04
<i>t</i>		8.052	10.326
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 lncRNA-TUSC7 与 ESCC 患者临床病理参数之间的关系($\bar{x}\pm s$)

临床病理参数	<i>n</i>	lncRNA-TUSC7	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			0.506	0.614
>55	78	0.22±0.12		
≤55	55	0.23±0.10		
性别			0.569	0.571
男	62	0.23±0.09		
女	71	0.22±0.11		
分化程度			1.225	<0.001
高	31	0.27±0.12		
中	78	0.22±0.11		
低	24	0.17±0.08		
临床分期			2.260	0.025
I、Ⅱ期	84	0.26±0.13		
Ⅲ、Ⅳ期	49	0.21±0.11		
淋巴结转移			3.647	<0.001
是	74	0.17±0.13		
否	59	0.25±0.12		
浸润程度				
黏膜至浅肌层	71	0.23±0.12		
深肌层至外膜	62	0.22±0.13		
是否发生 VM			8.052	<0.001
是	76	0.16±0.06		
否	57	0.28±0.11		

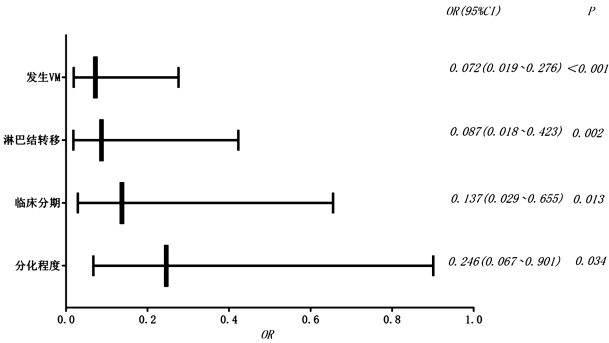


图 1 lncRNA-TUSC7 与 ESCC 患者临床病理参数回归森林图

2.3 分析 lncRNA-UCA1 与 ESCC 患者临床病理参

数之间的关系 lncRNA-UCA1 与 ESCC 患者肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移情况、浸润程度及是否发生 VM 具有密切联系(均 $P<0.05$)。见表 3、图 2。

表 3 lncRNA-UCA1 与 ESCC 患者临床病理参数之间的关系($\bar{x}\pm s$)				
临床病理参数	<i>n</i>	lncRNA-TUSC7	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
年龄			0.483	0.630
>55	78	17.56±3.31		
≤55	55	17.28±3.27		
性别			1.247	0.215
男	62	17.84±3.46		
女	71	17.07±3.63		
分化程度			1.452	0.005
高	31	16.63±3.03		
中	78	17.73±3.12		
低	24	19.04±3.15		
临床分期			3.185	0.002
I、II 期	84	16.73±3.21		
III、IV 期	49	18.57±3.22		
淋巴结转移			4.386	<0.001
是	74	18.63±3.17		
否	59	16.27±2.97		
浸润程度			4.978	<0.001
黏膜至浅肌层	71	16.15±3.05		
深肌层至外膜	62	18.83±3.15		
是否发生 VM			10.326	<0.001
是	76	19.43±2.21		
否	57	15.56±2.04		

2.4 分析 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 表达与 VM 生成之间的关系 Spearman 相关系数显示, lncRNA-TUSC7 与 VM 生成之间呈负相关($r =$

$-0.782, P<0.001$), 而 lncRNA-UCA1 与 VM 生成之间呈正相关($r=0.766, P<0.001$)。

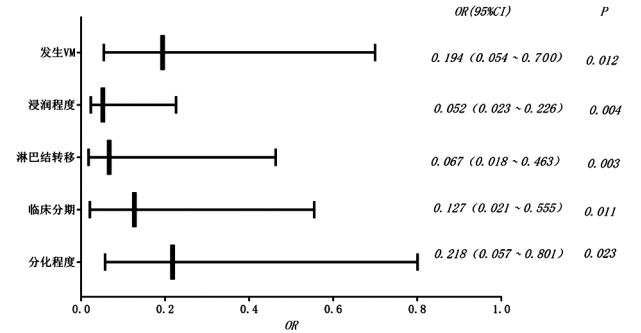


图 2 lncRNA-UCA1 与 ESCC 患者临床病理参数回归森林图

2.5 分析 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 联合检测对 VM 生成的诊断价值 ROC 曲线显示 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 联合检测的曲线下面积(AUC)显著高于单一检测($Z=2.428, P<0.05$), 且具有较高的灵敏度与特异度, 见表 4、图 3。

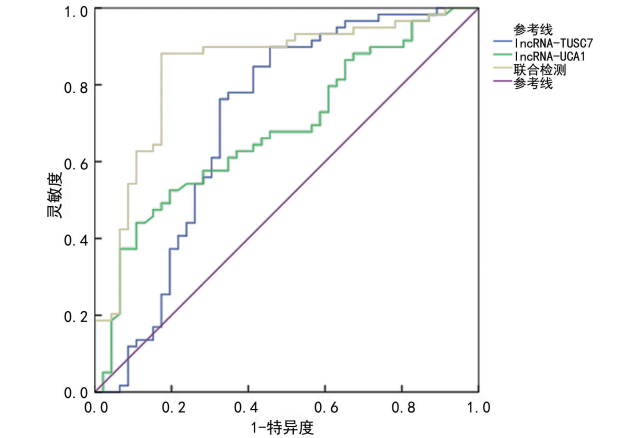


图 3 ROC 曲线分析 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 联合检测对 VM 生成的诊断价值

表 4 各指标诊断效能						
指标	95%CI	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	截断值
联合检测	0.764~0.925	0.034	89.40	83.20	0.855	—
lncRNA-TUSC7	0.603~0.821	0.032	79.40	68.40	0.707	0.21
lncRNA-UCA1	0.583~0.793	0.041	62.30	58.60	0.681	17.63

注:—表示无数据。

3 讨 论

ESCC 作为一种恶性且伴有侵袭性的肿瘤疾病, 临床上可通过化疗、放疗、手术等多种方式进行治疗, 但由于肿瘤细胞繁殖速度较快, 因此极易发生肿瘤远处转移, 导致患者的生存预后情况较差^[10]。越来越多的研究表明, 肿瘤细胞发生转移与血管生成之间具有密切联系, 而 VM 作为一种血液供应模式, 其不依赖于内皮细胞且与肿瘤细胞恶性程度之间具有重要关系, 提示 VM 可能参与 ESCC 复发转移, 因此通过对有效指标进行检测并预防 VM 对改善 ESCC 患者的

预后生存具有重要意义^[11]。由于 VM 形成过程有多种因子参与, 但目前临床上对 VM 的发病机制尚未形成统一论, 且单一因子也不能完全解释 VM 发病机制, 因此探讨相关因子参与 VM 形成过程, 能够为临床诊疗、改善 ESCC 患者预后提供新的理论依据。

本研究结果显示, lncRNA-TUSC7 在 VM 患者体内呈现低表达, 且 lncRNA-TUSC7 与 VM 生成之间呈负相关($r=-0.782, P<0.001$)。现如今越来越多的研究表明, lncRNAs 能够调控上皮细胞-间充质转化从而参与肿瘤的发展过程, 并促进肿瘤细胞的侵

袭与转移, lncRNA-TUSC7 作为近年来发现的一种新的抑癌基因, 在多种肿瘤组织中呈现低表达^[12]。对其促进 ESCC 发展及 VM 形成的机制进行猜测后笔者认为, lncRNA-TUSC7 能够通过与 miR-211、miR-10a 等发生相互作用, 从而调控上皮细胞-间充质转化进程, 使上皮细胞失去与基底膜的连接, 从而获得更高的迁移、侵袭率, 促使 VM 的形成及恶性肿瘤的发生、发展^[13]。赵珂等^[14]报道基础研究中也同样表明, 敲低 lncRNA-TUSC7 后可导致 E-cadherin 蛋白表达降低, Vimentin 蛋白表达升高, 进一步提高细胞迁移及侵袭率, 指出过表达 lncRNA-TUSC7 对 ESCC 具有逆转作用。而本研究还显示 lncRNA-UCA1 在 VM 患者血清呈高表达, 且 lncRNA-UCA1 与 VM 生成之间呈正相关($r=0.766, P<0.001$)。lncRNA-UCA1 作为由 3 个外显子和 2 个内含子组成的长度为 2 314 bp 染色体, 随着众多学者研究的不断深入, 指出其与乳腺癌、膀胱癌、胃癌等多种恶性肿瘤的发展具有密切关系^[15]。lncRNA-UCA1 作为一种致癌基因, 可通过调控 Wnt、AKT 等多种通路促进肿瘤细胞的增殖, 侵袭, 并在此过程中逐渐生成 VM, 另有学者在研究肝癌中的 lncRNA-UCA1 表达时也同样表明, lncRNA-UCA1 可产生“海绵样”作用, 从而抑制 miR-214 的表达, 升高 Snail2 蛋白活性, 促进肝癌中的内皮间质转化作用, 与 lncRNA-TUSC7 功能类似^[16]。通过分别分析 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 与 ESCC 不同病理参数特征也同样可以表明, 以上两种血清指标均与临床分期、分化程度、是否发生淋巴结转移具有密切联系, 其中临床分期越高越有可能发生远处淋巴结转移, 疾病严重程度也越高, 而分化程度越低提示细胞恶性程度越高, 因此 lncRNA-TUSC7 可通过降低表达上调 E-cadherin 蛋白表达, 并通过竞争性调控 EPHA4 进一步促进 ESCC 细胞增殖、侵袭, 而 lncRNA-UCA1 通过上调表达调控 Wnt 等通路促进肿瘤增殖, 两者共同发挥调控上皮间质转化的作用, 进一步促进疾病发展, 引起 ESCC 临床病理参数发生变化^[17-18]。

此外随着 lncRNA 作为肿瘤标志物的出现, 其在机体的表达变化早于其他受体、蛋白, 因此对多种肿瘤的早期诊断具有重要意义, 本研究 ROC 曲线显示, lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 联合检测的 AUC 显著高于单一检测($Z=2.428, P<0.05$), 且具有较高的灵敏度与特异度, 说明 ESCC 患者 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 的表达对判断 VM 生成及疾病发展具有显著优势。但因本研究为小样本, 因此缺乏一定的临床指导意义, 因此可在下一步研究中进一步扩大样本量, 为 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 指导 ESCC 诊疗提供更加严谨的理论依据。

综上所述 lncRNA-TUSC7 与 ESCC 发生 VM 呈负相关, 且 lncRNA-UCA1 与 ESCC 发生 VM 呈正相

关, 联合监测能够有效提高 ESCC 患者合并 VM 的检出率, 对早诊断、早预防奠定了有效的生物标志物基础, 同时 lncRNA-TUSC7、lncRNA-UCA1 在 ESCC 合并 VM 患者中的特异性表达也为日后研发新的治疗方式提供了潜在的靶点方向, 在预防及治疗方面均具有较为深远的影响。

参考文献

- [1] 张俊鹏, 于燕燕, 李宝生. lncRNA、circRNA 调控食管鳞状细胞癌化疗敏感性的作用机制[J]. 国际肿瘤学杂志, 2022, 49(3): 185-189.
- [2] 王文然, 郭瑞, 张华. HIF-1 α 靶向 SP1 促进食管鳞状细胞癌转移及血管生成的机制研究[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(10): 1734-1741.
- [3] WEI X, CHEN Y, JIANG X, et al. Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 7.
- [4] LUO Q, WANG J, ZHAO W, et al. Vasculogenic mimicry in carcinogenesis and clinical applications [J]. Hematol Oncol, 2020, 13(1): 19.
- [5] ZHAO J, WU J, QIN Y, et al. LncRNA PVT1 induces aggressive vasculogenic mimicry formation through activating the STAT3/Slug axis and epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. Cell Oncol (Dordr), 2020, 43(5): 863-876.
- [6] YU W, DING J, HE M, et al. Estrogen receptor β promotes the vasculogenic mimicry (VM) and cell invasion via altering the lncRNA-MALAT1/miR-145-5p/NEDD9 signals in lung cancer[J]. Oncogene, 2019, 38(8): 1225-1238.
- [7] CONG M, JING R. Long non-coding RNA TUSC7 suppresses osteosarcoma by targeting miR-211 [J]. Biosci Rep, 2019, 39(11): BSR20190291.
- [8] MAEDA T, KONISHI H, TAKAKI W, et al. Significance of plasma UCA1 for predicting colorectal cancer and BRAF mutation status[J]. Anticancer Res, 2021, 41(4): 1761-1769.
- [9] 李鹏, 王拥军, 陈光勇, 等. 中国早期食管鳞状细胞癌及癌前病变筛查与诊治共识(2015 年·北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(1): 20-33.
- [10] 范志露, 杨荔艳, 张娜, 等. NEFL 通过激活 EGFR/AKT/S6 信号通路促进食管鳞癌细胞的侵袭迁移[J]. 遗传, 2022, 44(4): 322-334.
- [11] 付凯, 王巨, 王雪峰, 等. 食管鳞癌血管生成拟态的组织学和细胞学研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(17): 3234-3238.
- [12] ZHAO A, LIU W, CUI X, et al. LncRNA TUSC7 inhibits osteosarcoma progression through the miR 181a/RASSF6 axis[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(2): 583-594.
- [13] WANG L, JIANG J, SUN G, et al. Effects of lncRNA TUSC7 on the malignant biological behavior of osteosarcoma cells via regulation of miR-375 [J]. Oncol Lett, 2020, 20(5): 133.

(下转第 610 页)

- treated with radiotherapy and chemotherapeutic agents [J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27(1): 1609778.
- [9] DIAKOS C I, CHARLES K A, MCMILLAN D C, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 493-503.
 - [10] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454 (7203): 436-444.
 - [11] GUO X, JIAO H, ZHANG T, et al. Pre-treatment and preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prognostic value of glioblastoma: a meta-analysis [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(5): 675.
 - [12] FIGUEROA J M, SEMONCHE A, MAGOON S, et al. The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting overall survival in patients undergoing laser interstitial thermal therapy for glioblastoma [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 72(1): 108-113.
 - [13] CHIM S T, SANFILIPPO P, O'BRIEN T J, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte/monocyte-to-lymphocyte ratio as prognostic biomarkers in glioma patients [J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 361(1): 577754.
 - [14] WU M, ZHOU Y, CHEN Q, et al. Prognostic role of pre-treatment C-reactive protein to albumin ratio in urological cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(1): 879803.
 - [15] JIANG Y, GU H, ZHENG X, et al. Pretreatment C-reactive protein/albumin ratio is associated with poor survival in patients with 2018 FIGO stage IB-IIA HPV-positive cervical cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27 (1): 1609946.
 - [16] ZHOU J, WEI W, HOU H, et al. Prognostic value of C-reactive protein, glasgow prognostic score, and C-reactive protein-to-albumin ratio in colorectal cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(1): 637650.
 - [17] LIANG J, PIAO Y, HOLMES L, et al. Neutrophils promote the malignant glioma phenotype through S100A4 [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(1): 187-198.
 - [18] WANG Z L, ZHANG C B, LIU Y Q, et al. Peripheral blood test provides a practical method for glioma evaluation and prognosis prediction [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(8): 876-883.
 - [19] MANTOVANI A, PONZETTA A, INFORZATO A, et al. Innate immunity, inflammation and tumour progression: double-edged swords [J]. *J Intern Med*, 2019, 285 (5): 524-532.
 - [20] YANG C, LAN T, WANG Y, et al. Cumulative scoring systems and nomograms for predicating survival in patients with glioblastomas: a study based on peripheral inflammatory markers [J]. *Front Oncol*, 2022, 12 (1): 716295.
 - [21] DOS SANTOS A G, DE CARVALHO R F, DE MORAIS A, et al. Role of neutrophil-lymphocyte ratio as a predictive factor of glioma tumor grade: a systematic review [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 163(1): 103372.
 - [22] TOPKAN E, BESEN A A, MERTSOYLU H, et al. Prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in glioblastoma multiforme patients treated with concurrent radiotherapy and temozolomide [J]. *Int J Inflam*, 2020, 2020 (1): 6947382.
 - [23] BUNEVICIUS A, RADZIUNAS A, TAMASAUSKAS S, et al. Prognostic role of high sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in glioma and meningioma patients [J]. *J Neurooncol*, 2018, 138(2): 351-358.
 - [24] KIM E S, KIM S Y, KOH M, et al. C-reactive protein binds to integrin $\alpha 2$ and Fc γ receptor I, leading to breast cell adhesion and breast cancer progression [J]. *Oncogene*, 2018, 37(1): 28-38.
 - [25] MANTZOROU M, KOUTELIDAKIS A, THEOCHARIS S, et al. Clinical value of nutritional status in cancer: what is its impact and how it affects disease progression and prognosis? [J]. *Nutr Cancer*, 2017, 69 (8): 1151-1176.
 - [26] GUPTA D, LIS C G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature [J]. *Nutr J*, 2010, 9(1): 69.

(收稿日期: 2022-07-19 修回日期: 2023-01-11)

(上接第 603 页)

- [14] 赵珂, 郭玉刚, 霍正, 等. 食管鳞癌患者血清中 lncRNA-TUSC7 的表达及与细胞侵袭转移的关系 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(5): 661-669.
- [15] GUO Z, WANG X, YANG Y, et al. Hypoxic tumor-derived exosomal long noncoding RNA UCA1 promotes angiogenesis via miR-96-5p/AMOTL2 in pancreatic cancer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 25(22): 179-195.
- [16] WANG C J, ZHU C C, XU J, et al. The lncRNA UCA1 promotes proliferation, migration, immune escape and inhibits apoptosis in gastric cancer by sponging anti-tumor miRNAs [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 115.
- [17] LUAN Y, LI X, LUAN Y, et al. Circulating lncRNA UCA1 promotes malignancy of colorectal cancer via the miR-143/MYO6 axis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19(1): 790-803.
- [18] ZHANG H, SONG Y, YANG C, et al. Overexpression of lncRNA TUSC7 reduces cell migration and invasion in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(6): 3386-3392.

(收稿日期: 2022-07-13 修回日期: 2023-01-23)