

• 论 著 •

lncRNA-MALAT1 表达与 TSCC 临床病理特征及预后的关系研究*

夏章晖¹, 付小红², 荣 刚^{2△}

1. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院口腔科, 湖北武汉 430077;
2. 武汉市第一医院口腔科, 湖北武汉 430077

摘 要:目的 探讨长链非编码核糖核酸-转移相关肺腺癌转录本 1(lncRNA-MALAT1)在舌鳞状细胞癌(TSCC)组织中的表达特征,分析其与临床病理参数以及预后的关系。**方法** 将 2018 年 1 月至 2020 年 1 月该院收治的 80 例 TSCC 患者纳入研究,检测癌组织以及癌旁组织中 lncRNA-MALAT1 的表达情况,收集患者临床和随访资料。分析 lncRNA-MALAT1 表达情况与 TSCC 临床病理特征以及预后的关系。**结果** TSCC 组织中的 lncRNA-MALAT1 表达水平高于癌旁组织($P<0.05$)。低中度分化、TNM Ⅲ期、淋巴结转移、浸润深度 $\geq 2/3$ 的 TSCC 患者癌组织中 lncRNA-MALAT1 表达水平分别高于高度分化、TNM I~Ⅱ期、无淋巴结转移、浸润深度 $<2/3$ 的 TSCC 患者($P<0.05$)。随访 41(30~54)月,随访期间死亡 48 例。lncRNA-MALAT1 高表达 TSCC 患者总生存率和无进展生存率均低于 lncRNA-MALAT1 低表达 TSCC 患者($P<0.05$)。多因素 COX 风险比例回归结果显示 TNM Ⅲ期、淋巴结转移、lncRNA-MALAT1 高表达是 TSCC 患者死亡的危险因素($P<0.05$)。**结论** TSCC 组织 lncRNA-MALAT1 表达显著上调,且与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度和低生存率有关。

关键词:舌鳞状细胞癌; 长链非编码核糖核酸; 转移相关肺腺癌转录本 1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.012 **中图法分类号:**R446.8

文章编号:1673-4130(2023)13-1594-05 **文献标志码:**A

Expression of lncRNA-MALAT1 in tongue squamous cell carcinoma
and its relationship with prognosis*

XIA Zhanghui¹, FU Xiaohong², RONG Gang^{2△}

1. Department of Stomatology, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College,
Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430077, China;
2. Department of Stomatology, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan, Hubei 430077, China

Abstract: Objective To investigate the expression of long non-coding ribonucleic acid-Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (lncRNA-MALAT1) in tongue squamous cell carcinoma (TSCC), and to analyze its relationship with clinicopathological parameters and prognosis. **Methods** Eighty patients with TSCC admitted to the hospital from January 2018 to January 2020 were enrolled in the study. The expression of lncRNA-MALAT1 in cancer tissues and adjacent tissues was detected, and the clinical and follow-up data of patients were collected. The relationship between lncRNA-MALAT1 expression and clinicopathological features and prognosis of TSCC were analyzed. **Results** The expression level of lncRNA-MALAT1 in TSCC tissues was higher than that in adjacent tissue ($P<0.05$). The expression level of lncRNA-MALAT1 in TSCC tissue of patients with low and moderate differentiation, TNM stage Ⅲ, lymph node metastasis, and invasion depth $\geq 2/3$ was higher than that in TSCC tissue of patients with high differentiation, TNM stage I—Ⅱ, no lymph node metastasis, and invasion depth $<2/3$ ($P<0.05$). The follow-up period was 41 (30—54) months, and 48 patients died during the follow-up period. The overall survival rate and progression-free survival rate of TSCC patients with high lncRNA-MALAT1 expression was significantly lower than those of TSCC patients with low lncRNA-MALAT1 expression ($P<0.05$). The results of multivariate COX risk proportional regression showed that TNM stage Ⅲ, lymph node metastasis and high expression of lncRNA-MALAT1 were risk factors for death in TSCC patients ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of lncRNA-MALAT1 is significantly up-regulated in TSCC tissue, which is related to the degree of differentiation, TNM stage, lymph node

* 基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会科研项目(WJ2018H0856)。

作者简介:夏章晖,女,副主任医师,主要从事口腔医学的相关研究。△ 通信作者, E-mail: 928139183@qq.com。

metastasis, depth of invasion and low survival rate.

Key words: tongue squamous cell carcinoma; long non-coding ribonucleic acid; metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; prognosis

舌鳞状细胞癌(TSCC)属于头颈部鳞状细胞癌的特殊亚型,与饮酒、吸烟、嚼槟榔和人乳头瘤病毒感染高度相关,手术切除是早期 TSCC 的首选治疗方案,但 TSCC 侵袭性较强且极容易发生颈淋巴结转移,复发率高,预后较差,多数患者 5 年生存率不足 50%^[1]。不具有蛋白质编码功能的长链非编码核糖核酸(lncRNA)在细胞代谢、增殖凋亡、侵袭等多种细胞生物学过程中发挥着重要作用,越来越多的证据表明 lncRNA 不仅可调节癌细胞的增殖、侵袭和转移,还可调节癌细胞代谢重编程和代谢相关基因的转录及翻译,在癌症发生和发展中充当癌基因或肿瘤抑制因子,发挥着复杂而精确的调节作用^[2]。转移相关肺腺癌转录本 1(MALAT1)是一种新型的 lncRNA,定位于细胞核,其 3' 末端可被加工产生类似转运 RNA (tRNA)的细胞质 RNA,参与促使肿瘤微环境、癌细胞增殖分化、癌症代谢重编程和线粒体功能调节过程,与肺腺癌、子宫内膜间质肉瘤、肝细胞癌等多种实体肿瘤的发生、进展和对治疗的反应密切相关^[3-4]。lncRNA-MALAT1 与 TSCC 的关系尚不明确,相关报道较少。本研究拟检测 TSCC 组织中 lncRNA-MALAT1 的表达,分析其与 TSCC 临床特征以及预后的关系,以期临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 1 月至 2020 年 1 月华中科技大学同济医学院附属梨园医院收治的 80 例 TSCC 患者纳入研究。其中,男 45 例,女 35 例;年龄 49~72 岁,平均(65.35±6.79)岁;肿瘤直径 1~3 cm,平均(2.01±0.53)cm;分化程度:低中度分化 46 例,高度分化 34 例;TNM 分期:I~II 期 51 例,III 期 29 例;浸润深度:<2/3 42 例,≥2/3 38 例;淋巴结转移 19 例,手术切缘阳性 18 例。纳入标准:(1)经术后病理或诊断性全内窥镜检查确诊为 TSCC;(2)术前未接受任何抗肿瘤治疗;(3)年龄 18 周岁以上,术后定期接受电话随访和门诊复查,随访和临床资料完整。排除标准:(1)有恶性肿瘤病史;(2)术前发生远处转移;(3)舌良性肿瘤。TNM 分期参考第 7 版美国癌症分期联合委员会(AJCC)肿瘤分期标准,本研究已经获得本院医学伦理委员会批准。患者或家属对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 lncRNA-MALAT1 表达水平检测 取手术切除的癌组织和癌旁组织(距癌 5 cm 以上)标本各 0.2 g,研磨,采用 Wizard[®]SV Genomic DNA Purification 组织 DNA 提取试剂盒(美国 Promega 生物公

司)按照说明书流程提取组织 RNA, Multiskan Sky-High 全波长酶标仪(美国赛默飞世尔科技公司)检测总 RNA 的纯度、浓度和完整性,选择吸光度值 A_{260}/A_{280} 在 1.8~2.0 之间的 RNA,采用 Revert Aid First Strand cDNA Synthesis 试剂盒(美国赛默飞世尔科技公司)将其转录为 cDNA。CFX96 实时荧光 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)和 PrimeScript RT Master Mix 试剂盒(日本 Takara 公司)检测 lncRNA-MALAT1 相对表达水平。PCR 反应体系:cDNA 1 μ L,上游和下游引物各 0.4 μ L, 2×SYBR-Green Super Mix 10 μ L, M5 HiPure ROX Reference Dye (50×) 0.4 μ L, 添加 ddH₂O 至 20 μ L。PCR 反应条件:95 °C 预变性 30 s, 95 °C 变性 10 s, 60 °C 退火延伸 20 s, 共 40 个循环。引物序列:lncRNA-MALAT1, 上游, 5'-AAAGCAAGGTCTCCCCACAAG-3', 下游, 5'-GGTCTGTGCTAGATCAAAAGGCA-3', GAPDH 上游, 5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3', 下游, 5'-GAAGATGGGTGATGGGAT TTC-3'。以 GAPDH 为内参, $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 lncRNA-MALAT1 相对表达水平。每个样品设 3 个重复孔。

1.2.2 随访 患者出院后均由主治医师进行定期电话随访(每 3 个月一次)和门诊复查,门诊复查内容包括血常规、肿瘤标志物以及口腔 CT、X 线片、全身骨的放射性核素显像等,随访截止至 2022 年 7 月。计算随访期间总生存率和无进展生存率。无进展生存时间定义为自病理确诊到肿瘤复发、转移或全因死亡或随访结束时间,总生存时间为自病理确诊到全因死亡或随访结束时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.00 软件进行数据分析,正态分布的连续性变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。绘制 TSCC 患者 Kaplan-Meier 生存曲线,生存预后的比较采用 Log-Rank 检验。单因素和多因素 COX 风险比例回归模型分析影响 TSCC 预后的因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 TSCC 组织和癌旁组织中 lncRNA-MALAT1 表达水平比较 TSCC 组织中 lncRNA-MALAT1 表达水平为(3.69±1.24),癌旁组织中 lncRNA-MALAT1 表达水平位(1.49±0.43),TSCC 组织的 lncRNA-MALAT1 表达水平高于癌旁组织($t=14.993, P<0.05$)。

2.2 不同病理特征 TSCC 组织 lncRNA-MALAT1 表达水平比较 低中度分化、TNM 分期 III 期、淋巴结转移、浸润深度 ≥2/3 的 TSCC 患者癌组织中 lncRNA-MALAT1 表达水平高于低分化、TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移、浸润深度 <2/3 的 TSCC 患者癌组织。

cRNA-MALAT1 水平分别高于高度分化、TNM I ~ II 期、无淋巴结转移、浸润深度 $<2/3$ 的 TSCC 患者 ($P<0.05$)。不同年龄、性别、肿瘤直径、手术切缘 TSCC 患者癌组织中 lncRNA-MALAT1 表达水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 不同临床病理特征的患者 TSCC 癌组织 lncRNA-MALAT1 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)				
临床病理特征	<i>n</i>	lncRNA-MALAT1 相对表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄				
<60 岁	53	3.68±1.20	0.070	0.944
≥60 岁	27	3.70±1.21		
性别				
男	45	3.72±1.25	0.235	0.815
女	35	3.65±1.36		
肿瘤直径				
>2 cm	39	3.73±1.21	0.291	0.772
≤2 cm	41	3.65±1.25		
分化程度				
低中度分化	46	4.12±0.70	7.471	<0.001
高度分化	34	3.11±0.42		
临床分期				
I ~ II 期	51	3.39±0.50	6.456	<0.001
III 期	29	4.21±0.62		
淋巴结转移				
是	19	4.33±0.45	9.025	<0.001
否	61	3.49±0.32		
浸润深度				
<2/3	42	3.24±0.51	7.111	<0.001
≥2/3	38	4.19±0.68		
手术切缘				
阳性	18	3.75±1.13	0.242	0.809
阴性	62	3.67±1.26		

2.3 TSCC 患者生存曲线 中位随访 41(30~54)个月,随访期间死亡 48 例,复发 7 例,远处转移 6 例。lncRNA-MALAT1 高表达 (lncRNA-MALAT1 ≥ 3.65,42 例)TSCC 患者总生存率为 19.05%(8/42), 低于 lncRNA-MALAT1 低表达 (lncRNA-MALAT1<3.65,38 例)TSCC 患者的 63.16%(24/38), 差异有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=16.270, P<$

0.05), 见图 1。lncRNA-MALAT1 高表达 TSCC 患者无进展生存率为 4.76%(2/42), 低于 lncRNA-MALAT1 低表达 TSCC 患者的 44.74%(17/38), 差异有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=19.700, P<0.05$), 见图 2。

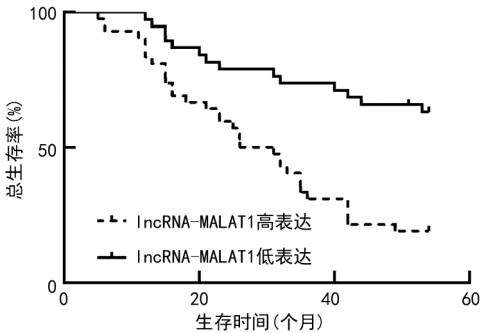


图 1 不同 lncRNA-MALAT1 表达水平 TSCC 患者总生存曲线

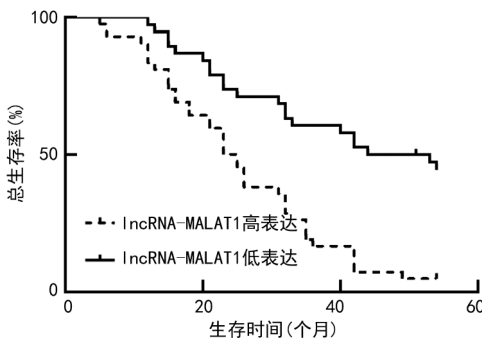


图 2 不同 lncRNA-MALAT1 表达水平 TSCC 患者无进展生存曲线

2.4 影响 TSCC 患者预后的 COX 风险比例回归分析 以 TSCC 患者生存情况为因变量 (0=存活, 1=死亡), 纳入年龄 (0 为 <60 岁, 1 为 ≥60 岁)、肿瘤直径 (0 为 ≤2 cm, 1 为 >2 cm)、分化程度 (0=高度分化, 1=低中度分化)、TNM 分期 (0=I ~ II 期, 1=III 期)、淋巴结转移 (0=否, 1=是)、浸润深度 (0 为 <2/3, 1 为 ≥2/3)、手术切缘 (0=阴性, 1=阳性)、lncRNA-MALAT1 (0=低表达, 1=高表达) 为自变量。单因素 COX 风险比例回归分析结果显示, 低中度分化、TNM III 期、淋巴结转移、浸润深度 ≥2/3、lncRNA-MALAT1 高表达与 TSCC 患者死亡有关 ($P<0.05$), 见表 2。构建多因素 COX 风险比例回归模型, 纳入单因素中差异有统计学意义的变量, 向后逐步法筛选变量, 最终得到 TNM III 期、淋巴结转移、lncRNA-MALAT1 高表达是 TSCC 患者死亡的危险因素 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 影响 TSCC 患者生存的单因素 COX 风险比例回归模型

因素	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	<i>P</i>
年龄	0.352	0.269	1.712	1.422	0.839~2.409	0.516
肿瘤直径	0.105	0.092	1.303	1.111	0.927~1.330	0.849

续表 2 影响 TSCC 患者生存的单因素 COX 风险比例回归模型

因素	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
分化程度	0.401	0.132	9.229	1.493	1.153~1.934	<0.001
TNM 分期	0.452	0.175	6.671	1.571	1.115~2.214	0.004
淋巴结转移	0.241	0.085	8.039	1.273	1.077~1.503	<0.001
浸润深度	0.336	0.132	6.479	1.399	1.080~1.813	0.007
手术切缘	0.086	0.077	1.247	1.089	0.937~1.267	0.908
lncRNA-MALAT1	0.335	0.116	8.340	1.398	1.114~1.755	<0.001

表 3 影响 TSCC 患者生存的多因素 COX 风险比例回归模型

因素	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
常数项	4.135	1.209	11.698	—	—	<0.001
TNM 分期	0.506	0.158	10.256	1.659	1.217~2.261	<0.001
淋巴结转移	0.095	0.026	13.351	1.100	1.045~1.157	<0.001
lncRNA-MALAT1	0.320	0.103	9.652	1.377	1.125~1.685	<0.001

注：—表示该项无数据。

3 讨 论

TSCC 是最常见的口腔癌,具有高增殖和转移特性,通常可导致言语、吞咽和咀嚼功能障碍,尽管近年来手术、化疗和放疗等综合治疗取得了较大的进展,但 TSCC 的预后仍较差。探讨 TSCC 相关的分子标志物可为 TSCC 治疗和预后预测提供重要参考和指导因素^[5-6]。已知 lncRNA 参与细胞生物学过程,如细胞增殖和凋亡、细胞分化、染色质修饰、转录和转录后的调节等,据统计约 60% 的口腔癌前病变患者中可检测 lncRNA 异常表达,lncRNA 改变可导致与疾病和生物学功能相关基因的多种异常表达,与肿瘤发生和进展有关^[7]。MALAT1 也被称为核富集转录本 2,是一种高度保守的 lncRNA,位于 11q13,在正常组织中广泛表达,lncRNA-MALAT1 通过与双链 DNA 相互作用并抑制基因转录,作为内含子 siRNA 与 mRNA 结合并抑制 mRNA 翻译,或者产生可变剪接 lncRNA 调节基因表达等机制参与对靶基因的直接调控,具有广泛的生物学效应,报道显示 lncRNA-MALAT1 可通过靶向 miR-34c,促使富含 AT 序列特异性结合蛋白 2 表达上调,增强成骨细胞活性,减轻骨质疏松症^[8],lncRNA-MALAT1 通过直接与细胞核中的反式反应 DNA 结合蛋白结合并阻止其活化,促进抗病毒干扰素的产生,减轻病毒负荷^[9],lncRNA-MALAT1 还可通过调节 Zeste 增强子同源物 2(EZH2)介导的表观遗传抑制核因子-E2 相关因子 2 表达,导致活性氧产生和炎症小体激活,促进神经炎症^[10]。在恶性肿瘤发展和进展中,lncRNA-MALAT1 参与丝裂原激活的蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B、WNT/ β -catenin 和核转录因子- κ B 等多种分子信号通路的调节,导致癌细胞增殖、细胞周期改变、迁移、侵袭和血管生成等过程,与肿瘤

位置、肿瘤大小、分化程度和癌症分期等临床病理学特征有关,越来越多的证据表明,lncRNA-MALAT1 在肿瘤组织和/或体液中的异常表达,可作为肿瘤诊断和预后的生物标志物^[11]。报道显示 lncRNA-MALAT1 在乳腺癌组织中表达上调,lncRNA-MALAT1 通过靶向其下游靶标 miR-570-3p 促使癌细胞增殖、迁移和侵袭^[12],lncRNA-MALAT1 通过诱导磷酸化-P38/磷酸化-核转录因子- κ B/环氧合酶-2/前列腺素 E2 信号传导诱发肿瘤微环境中炎症反应,促使上皮性卵巢癌细胞增殖和侵袭^[13]。MALAT1 还是一种线粒体相关 lncRNA,可通过 RNA 转运蛋白途径进入线粒体来调节线粒体基因表达和线粒体功能,还可能通过充当诱饵、支架、竞争性内源性 RNA 等导致癌症代谢重编程,促进能量代谢和癌症发生和进展^[14]。本研究结果发现 lncRNA-MALAT1 在 TSCC 组织中表达上调,lncRNA-MALAT1 过表达与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度的临床病理特征有关,COX 风险比例回归分析提示 lncRNA-MALAT1 高表达是 TSCC 预后不良的危险因素,表明 lncRNA-MALAT1 在 TSCC 中发挥癌基因作用,这与其他恶性肿瘤中 lncRNA-MALAT1 的相关研究报道结果相同^[13]。lncRNA-MALAT1 可能通过以下机制参与 TSCC 发病:首先,lncRNA-MALAT1 通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路、上调基质金属蛋白酶-9 表达促使 TSCC 细胞的增殖、迁移和侵袭^[15]。其次,miR-140-5p 可抑制 TSCC 细胞迁移和侵袭,是一种肿瘤相关的抑癌基因,lncRNA-MALAT1 含有 miR-140-5p 的结合序列,通过靶向抑制 miR-140-5p 表达下调其下游靶标 P21 活化激酶的表达,促使 TSCC 细胞增殖、迁移和侵袭^[16],第三,富含脯氨酸的小蛋白构

成角化细胞包膜前体,与上皮细胞恶变、增殖和侵袭有关,富含脯氨酸的小蛋白在 TSCC 细胞中过表达可增加局部肿瘤的侵袭性,促进癌细胞转移,lncRNA-MALAT1 可通过上调富含脯氨酸的小蛋白表达,进而导致 TSCC 生长和转移^[17]。多因素回归分析显示,TNM 分期、淋巴结转移与 TSCC 预后不良也存在密切关系,分析原因为 TNM 晚分期提示肿瘤直径增加、浸润加深以及邻近组织侵袭,TNM 分期越晚患者预后越差。相关报道也指出淋巴结转移与 TSCC 恶性病理行为有关,是 TSCC 患者 5 年存活率底下的危险因素^[18]。

综上所述,TSCC 组织中 lncRNA-MALAT1 表达显著上调,lncRNA-MALAT1 高表达与 TSCC 患者高 TNM 分期、低中度分化、淋巴结转移、深度浸润以及随访期间死亡有关。lncRNA-MALAT1 可作为 TSCC 的潜在标志物,为临床治疗提供新的靶点和思路。本研究也存在不足之处,纳入研究的例数偏少,lncRNA-MALAT1 参与 TSCC 的潜在机制尚待进一步研究证实。

参考文献

[1] AKISADA N,NISHIMOTO K,TAKAO S,et al. PD-L1 expression in tongue squamous cell carcinoma[J]. Med Mol Morphol,2021,54(1):52-59.

[2] TAN Y T,LIN J F,LI T,et al. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer[J]. Cancer Commun (Lond),2021,41(2):109-120.

[3] ZHOU R S,ZHANG E X,SUN Q F,et al. Integrated analysis of lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network in squamous cell carcinoma of tongue [J]. BMC Cancer, 2019,19(1):779.

[4] MAO T L,FAN M H,DLAMINI N,et al. LncRNA MALAT1 facilitates ovarian cancer progression through promoting chemoresistance and invasiveness in the tumor microenvironment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (19): 10201.

[5] DELABIE P,EVRARD D,ZOUHRY I,et al. Squamous cell carcinoma of the tongue with cardiac metastasis on 18F-FDG PET/CT: A case report and literature review [J],Medicine (Baltimore),2021,100(15):e25529.

[6] NÄSMAN A,HOLZHAUSER S,KOSTOPOULOU O N,et al. Prognostic markers and driver genes and options for targeted therapy in human-papillomavirus-positive tonsillar and base-of-tongue squamous cell carcinoma[J]. Viruses,2021,13(5):910.

[7] BRIDGES M C,DAULAGALA AC,KOURTIDIS A. LNCcation: lncRNA localization and function[J]. J Cell Biol,2021,220(2):e202009045.

[8] YANG X, YANG J, LEI P, et al. LncRNA MALAT1 shuttled by bone marrow-derived mesenchymal stem cells-secreted exosomes alleviates osteoporosis through mediating microRNA-34c/SATB2 axis[J]. Aging (Albany NY),2019,11(20):8777-8791.

[9] LIU W,WANG Z,LIU L,et al. LncRNA Malat1 inhibition of TDP43 cleavage suppresses IRF3-initiated antiviral innate immunity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2020,117(38):23695-23706.

[10] CAI L J,TU L,HUANG X M,et al. LncRNA MALAT1 facilitates inflammasome activation via epigenetic suppression of Nrf2 in Parkinson's disease[J]. Mol Brain, 2020,13(1):130.

[11] YANG X, YANG J, LEI P, et al. LncRNA MALAT1 shuttled by bone marrow-derived mesenchymal stem cells-secreted exosomes alleviates osteoporosis through mediating microRNA-34c/SATB2 axis[J],Aging (Albany NY),2019,11(20):8777-8791.

[12] YUE X,WU W Y,DONG M,et al. LncRNA MALAT1 promotes breast cancer progression and doxorubicin resistance via regulating miR-570-3p[J]. Biomed J,2021,44(6 Suppl 2):S296-S304.

[13] MAO T L, FAN M H, DLAMINI N, et al. LncRNA MALAT1 facilitates ovarian cancer progression through promoting chemoresistance and invasiveness in the tumor microenvironment [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (19): 10201,

[14] LIN W,ZHOU Q,WANG C Q,et al. LncRNAs regulate metabolism in cancer [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16 (7): 1194-1206.

[15] YUAN J,XU X J,LIN Y,et al. LncRNA MALAT1 expression inhibition suppresses tongue squamous cell carcinoma proliferation,migration and invasion by inactivating PI3K/Akt pathway and downregulating MMP-9 expression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (1): 198-206.

[16] ZHU M,ZHANG C,CHEN D,et al. lncRNA MALAT1 potentiates the progression of tongue squamous cell carcinoma through regulating miR-140-5p-PAK1 pathway[J]. Onco Targets Ther,2019,12:1365-1377.

[17] FANG Z,ZHANG S,WANG Y,et al. Long non-coding RNA MALAT-1 modulates metastatic potential of tongue squamous cell carcinomas partially through the regulation of small proline rich proteins[J],BMC Cancer, 2016,16(1):706.

[18] FANG Q,LI P,QI J,et al. Value of lingual lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue[J]. Laryngoscope,2019,129(11):2527-2530.