

• 论 著 •

胸腔积液 lncRNA BLACAT1 及 lncRNA CASC9 水平 对肺腺癌的诊断价值*

邢贞泉, 赵光强[△], 李柳霞

三亚市人民医院/四川大学华西三亚医院呼吸内科, 海南三亚 572000

摘要:目的 探讨胸腔积液长链非编码 RNA 膀胱癌相关转录本 1(lncRNA BLACAT1)及长链非编码 RNA 癌症易感性候选物 9(lncRNA CASC9)表达对肺腺癌的诊断价值。**方法** 选择 2021 年 1 月至 2022 年 12 月该院收治的 96 例肺腺癌合并胸腔积液患者作为肺腺癌组,并选择同期收治的肺部良性病变合并胸腔积液患者 82 例作为对照组,采用实时荧光定量 PCR(qPCR)检测两组患者胸腔积液 lncRNA BLACAT1 及 lncRNA CASC9 的表达,建立受试者工作特征(ROC)曲线分析其对肺腺癌的诊断价值。**结果** 肺腺癌组胸腔积液 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 相对表达水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。lncRNA BLACAT1 表达与肺腺癌患者临床分期、淋巴结转移、分化程度有关,lncRNACASC9 表达与患者临床分期、分化程度有关($P < 0.05$);胸腔积液 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 联合鉴别诊断肺腺癌模型:Logit(P) = $1.933 \times \text{lncRNA BLACAT1} + 0.448 \times \text{lncRNA CASC9} - 3.987$ 。胸腔积液中 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 诊断肺腺癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.782、0.789,联合检测的 AUC 为 0.878,高于单项指标检测($P < 0.05$)。**结论** lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 在肺腺癌患者胸腔积液中表达上调,且与临床病理有关,二者联合对肺腺癌具有较好的临床诊断价值。

关键词:肺腺癌; 膀胱癌相关转录本 1; 胸腔积液; 癌症易感性候选物 9

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.20.006 **中图法分类号:**R734.2

文章编号:1673-4130(2023)20-2462-05

文献标志码:A

Diagnostic value of lncRNA BLACAT1 and lncRNA CASC9 in pleural effusion in lung adenocarcinoma*

XING Zhenquan, ZHAO Guangqiang[△], LI Liuxia

Department of Respiratory Medicine, Sanya People's Hospital/West China (Sanya)

Hospital, Sichuan University, Sanya, Hainan 572000, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of long non-coding RNA(lncRNA) bladder cancer associated transcript 1 (lncRNA BLACAT1) and long non-coding RNA cancer susceptibility candidate 9 (lncRNA CASC9) expression in pleural effusion for lung adenocarcinoma. **Methods** Ninety-six patients with lung adenocarcinoma combined with pleural effusion treated in this hospital from January 2021 to December 2022 were enrolled as lung adenocarcinoma group, and another 82 patients with benign lung lesions combined with pleural effusion admitted to the hospital during the same period were selected as control group. Real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) was used to detect lncRNA BLACAT1 and lncRNA CASC9 expression in pleural effusion of the two groups, and receiver operating characteristic (ROC) curve was established to analyze its diagnostic value in lung adenocarcinoma. **Results** The relative expression levels of lncRNA BLACAT1 and lncRNA CASC9 in pleural effusion in lung adenocarcinoma group were significantly higher than those in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). lncRNA BLACAT1 expression was associated with clinical stage, lymph node metastasis and differentiation degree of lung adenocarcinoma patients, and lncRNA CASC9 expression was associated with clinical stage and differentiation degree of lung adenocarcinoma patients ($P < 0.05$). The model established with the combination of pleural effusion lncRNA BLACAT1 and lncRNA CASC9 for the differential diagnosis of lung adenocarcinoma was Logit(P) = $1.933 \times \text{lncRNA BLA-}$

* 基金项目:海南省自然科学基金面上项目(821MS162)。

作者简介:邢贞泉,男,主治医师,主要从事慢性阻塞性肺疾病、重症肺炎等研究。 [△] 通信作者, E-mail:115217033@qq.com。

CAT1+0.448×lncRNA CASC9-3.987. The area under the curve (AUC) of lncRNA BLACAT1 and lncRNA CASC9 in the diagnosis of lung adenocarcinoma in pleural effusion was 0.782 and 0.789, respectively, and the AUC of combined detection was 0.878, which was significantly higher than that of single index test ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of lncRNA BLACAT1 and lncRNA CASC9 in pleural effusion of lung adenocarcinoma patients is abnormally, which is related to clinicopathology, and the combination of the two has good clinical diagnostic value for lung adenocarcinoma.

Key words: lung adenocarcinoma; bladder cancer associated transcript 1; pleural effusion; cancer susceptibility candidate 9

肺癌是发病率、死亡率均较高的恶性肿瘤,大部分患者确诊时已进入中晚期,5 年总生存率低于 10%^[1],提高早期诊断率和及时干预是改善肺癌患者预后的重要内容。非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的肺癌类型,其中约 50%为肺腺癌,目前临床主要采用病理活检或影像学手段进行早期诊断,但均存在一定局限性^[2]。相关报道显示,肺癌是引发胸腔积液的主要因素,而随着无创分子诊断技术的发展,为胸腔积液中肿瘤特异性分子标志物来诊断恶性肿瘤提供了更多选择^[3]。长链非编码 RNA(lncRNA)是一类不编码蛋白质但参与肿瘤发生发展调控的 RNA,能进入胸腔积液、血液等体液中稳定表达,目前已经在肺癌诊断及预后评估中发挥作用。lncRNA 膀胱癌相关转录本 1(BLACAT1)、lncRNA 癌症易感性候选物 9(lncRNA CASC9)均已发现在多种恶性肿瘤中高表达,但关于其在肺腺癌胸腔积液中表达的相关研究较少^[4-5]。本研究通过检测肺腺癌患者胸腔积液中 lncRNA BLACAT1 及 lncRNA CASC9 表达,分析其对肺腺癌的鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月本院收治的 96 例肺腺癌合并胸腔积液患者作为肺腺癌组,其中男 50 例,女 46 例;年龄 36~78 岁,平均(58.72±10.36)岁;临床分期:I a 期 9 例,I b 期 14 例,II a 期 28 例,II b 期 21 例,III a 期 18 例,III b 期 6 例。纳入标准:(1)经病理学或细胞学诊断为原发性肺腺癌^[6],且影像学诊断存在胸腔积液;(2)标本采集前未进行放化疗、免疫治疗等。排除标准:(1)存在胸腔引流禁忌证者;(2)合并严重肝肾功能障碍、心脑血管疾病者;(3)存在其他恶性肿瘤;(4)患者病例资料不全、不配合进行检查或主动退出者。另选取该院同期收治的 82 例肺部感染合并胸腔积液患者为对照组,其中男 43 例,女 39 例;年龄 34~80 岁,平均(59.19±9.38)岁;肺结核 53 例,肺炎 29 例。两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核通过,所有患者知情并签署知情同意书。

1.2 胸腔积液采集方法 两组患者均采用胸腔引流术干预并提取胸腔积液标本 20 mL,1 060 r/min 离心 5 min 后取沉淀;在沉淀中加入红细胞裂解液吹打,并于室温放置 5 min,随后以 520 r/min 离心 5 min 后取沉淀;在沉淀中加入磷酸盐缓冲液(PBS)吹打洗涤,并以 1 060 r/min 离心 5 min,可根据血红蛋白含量重复该步骤,最后获得的沉淀采用 Trizol 试剂吹打,并在-80℃保存备用。

1.3 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测胸腔积液 lncRNA BLACAT1 及 lncRNA CASC9 表达水平 将冻存的标本室温放置解冻,取其中 500 μL 沉淀加入 100 μL 氯仿(CHCl_3)溶液混匀后放置 5 min,随后以 12 000 r/min 离心 10 min,取白色沉淀并加入 75%乙醇清洗,随后采用 7 970 r/min 离心 5 min 后弃去上清液,沉淀在室温下干燥至无色透明,随后将其溶于焦碳酸二乙酯(DEPC)中,测定提取的总 RNA 的纯度。根据相关引物序列逆转录合成 cDNA,并以此作为模板进行 PCR 反应。反应条件:预变性 95℃ 30 s,变性 95℃ 5 s,退火 60℃ 5 s,延伸 60℃ 5 s,共 40 个循环。每个标本重复测 3 次,lncRNA BLACAT1 及 lncRNA CASC9 相对表达水平以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示,内参基因为 GAPDH。引物序列:lncRNA BLACAT1 上游引物为 5'-GGAGATGTGCTGGTGGTGAATG-3',下游引物为 5'-GTTATGGAGAGGCTGGGAGAGAG-3';lncRNA CASC9 上游引物为 5'-GGCTGGAGAGTCATTGGCACTATC-3',下游引物为 5'-GCTTCCATTGCTTTGCTGCTGTC-3';GAPDH 上游引物为 5'-GGTGAAGGTCGGTGTGAACG-3',下游引物为 5'-GCTCCTGGAAGATGTGATGG-3'。

1.4 统计学处理 应用 SPSS23.0 统计软件包分析数据,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立标本 t 检验;计数资料以率或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 多因素回归模型建立 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 联合鉴别诊断肺腺癌模型;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析胸腔积液 lncRNA BLACAT1、lncRNA

CASC9 表达对肺腺癌的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺腺癌组和对照组胸腔积液 lncRNA BLACAT1 及 lncRNA CASC9 表达水平比较 肺腺癌组胸腔积液 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 相对表达水平明显高于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同临床病理肺腺癌患者胸腔积液 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 表达水平比较 以 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 在 96 例肺腺癌患者中相对表达水平的平均值(分别为 1.72、6.63)为临

界值,将患者分为高、低表达两组,其中 lncRNA BLACAT1 表达与肺腺癌患者临床分期、淋巴结转移、分化程度有关 ($P<0.05$),lncRNA CASC9 表达与患者临床分期、分化程度有关 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	lncRNA BLACAT1	lncRNA CASC9
肺腺癌组	96	1.72±0.29	6.63±0.87
对照组	82	0.43±0.11	1.25±0.13
<i>t</i>		6.154	9.626
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 不同临床病理特征肺腺癌组患者胸腔积液 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 表达比较(*n*)

项目	<i>n</i>	lncRNA BLACAT1		χ^2	<i>P</i>	lncRNA CASC9		χ^2	<i>P</i>
		高表达(<i>n</i> =48)	低表达(<i>n</i> =48)			高表达(<i>n</i> =48)	低表达(<i>n</i> =48)		
性别				0.668	0.414			0.167	0.683
男	50	27	23			26	24		
女	46	21	25			22	24		
年龄(岁)				0.048	0.827			0.429	0.513
≥65	31	16	15			14	17		
<65	65	32	33			34	31		
临床分期				8.000	0.005			10.889	0.001
I~II 期	72	30	42			29	43		
III 期	24	18	6			19	5		
淋巴结转移				6.095	0.014			0.381	0.537
有	12	10	2			7	5		
无	84	38	46			41	43		
分化程度				4.376	0.036			9.846	0.002
低分化	18	13	5			15	3		
中高分化	78	35	43			33	45		

2.3 胸腔积液 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 联合诊断肺腺癌模型 采用 Logistic 回归模型建立胸腔积液 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 联合鉴别诊断肺腺癌模型: $\text{Logit}(P) = 1.933 \times \text{lncRNA BLACAT1} + 0.448 \times \text{lncRNA CASC9} - 3.987$ 。见表 3。

2.4 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 对肺腺癌的诊断价值 建立 ROC 曲线,分析结果显示胸腔积液 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 诊断肺腺癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.782、0.789,二者联合检测的 AUC 为 0.878,高于单项指标诊断。见表 4。

表 3 胸腔积液 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 联合诊断肺腺癌模型

项目	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
lncRNA BLACAT1	1.933	0.326	35.050	<0.001	6.910	3.644~13.103
lncRNA CASC9	0.448	0.082	29.728	<0.001	1.566	1.333~1.840
常数	-3.987	0.608	42.981	<0.001	0.019	—

注:—表示此项无数据。

表 4 胸腔积液 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 对肺腺癌的诊断价值

项目	AUC	95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)	cut-off 值
lncRNA BLACAT1	0.782	0.711~0.853	<0.001	79.2	75.6	0.99
lncRNA CASC9	0.789	0.721~0.858	<0.001	77.1	72.0	3.58
联合检测	0.878	0.826~0.931	<0.001	80.2	82.9	—

注:—表示此项无数据。

3 讨 论

肺癌是目前发病率和病死率增长最快的恶性肿瘤之一,早期无特异性临床症状,病理活检是其诊断的金标准,但部分患者接受度不高^[7-8]。胸腔积液是肺腺癌常见并发症,标本获取更为简单,且对其进行细胞病理学检测也是临床诊断的重要依据^[9]。近年来,随着临床检测技术的不断进展,胸腔积液中肿瘤标志物表达情况检测为恶性肿瘤诊断提供了新的途径。

lncRNA 表达异常与肿瘤发生发展及预后不良有关,lncRNA BLACAT1 是一种定位在染色体 1q32.1 上的具有促癌作用的 lncRNA,目前已经发现其在结直肠癌、宫颈癌、膀胱癌等恶性肿瘤患者血清及癌组织中表达上调,且血清 lncRNA BLACAT1 表达对大多数肿瘤的诊断效能更高^[10-12]。目前关于 lncRNA BLACAT1 在 NSCLC 患者中表达的研究主要集中在癌组织及体外实验中。有研究发现,NSCLC 患者组织中 lncRNA BLACAT1 表达高于健康人,且 lncRNA BLACAT1 高表达患者总生存期明显短于低表达患者^[13];相关细胞实验显示,lncRNA BLACAT1 高表达能促进肺癌细胞增殖及上皮间质转化^[14]。本研究检测了肺腺癌患者及肺部良性病变患者胸腔积液 lncRNA BLACAT1 的表达,结果发现肺腺癌组胸腔积液 lncRNA BLACAT1 相对表达水平明显高于对照组,且与肺腺癌患者临床分期、淋巴结转移、分化程度有关,证实了 lncRNA BLACAT1 在肺腺癌患者中表达上调,这可能来自胸膜上转移的肿瘤细胞产生 lncRNA BLACAT1 并将其释放到胸腔积液中^[15]。有研究发现,干扰 lncRNA BLACAT1 基因表达能通过上调 miR-374b-5p 来抑制肺腺癌细胞 A549 的增殖及转移相关蛋白基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 表达^[16];还有研究显示,下调 lncRNA BLACAT1 在耐药 NSCLC 细胞中表达后能逆转细胞对阿法替尼耐药性^[17]。以上研究均证实,lncRNA BLACAT1 与肺腺癌发生及进展有关。本研究中,ROC 曲线分析结果显示,lncRNA BLACAT1 诊断肺腺癌的 AUC 为 0.782,提示其在肺腺癌诊断中具有一定的临床价值。

lncRNA CASC9 也是一种常见的促癌 lncRNA,目前已经发现其在 NSCLC 组织及细胞中高表达,且其在癌组织中表达水平与患者生存期有关^[18]。有研究显示,lncRNA CASC9 能通过调控 miR-195-5p/

CDK6 信号来参与肺鳞癌进展^[19]。有研究发现,lncRNA CASC9 能通过调控 miR-335-3p/miR-195-5 信号促进胰腺癌细胞增殖和侵袭^[20]。本研究结果显示,lncRNA CASC9 在肺腺癌患者胸腔积液中表达上调,且与患者临床分期、分化程度有关,提示 lncRNA CASC9 在胸腔积液中的表达水平可在一定程度上反映肺腺癌的发生及进展。有学者通过检测胸腔积液中 lncRNA CASC9 表达发现其诊断胸腔积液良恶性的 AUC 为 0.794。本研究通过 ROC 曲线分析发现,lncRNA CASC9 诊断肺腺癌的 AUC 为 0.789,而 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 联合诊断肺腺癌的 AUC 为 0.878,高于单项指标诊断,提示 lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 联合应用对诊断肺腺癌具有较高的临床价值。

综上所述,lncRNA BLACAT1、lncRNA CASC9 在肺腺癌患者胸腔积液表达均上调,且与肺腺癌患者临床病理有关,二者联合对肺腺癌具有较好的临床诊断价值。但本研究尚有不足之处,一是样本量较少,二是与肺腺癌关系相关调控机制尚不明确,后续将扩大样本量,并对相关作用机制进行深入研究。

参考文献

[1] 胡明明,阳苑,张同梅,等. 7 843 例原发肺恶性肿瘤流行病学特征分析[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(4):682-685.

[2] 石翔,王朝栋,李珊,等. PET/CT 诊断肺腺癌与肺鳞癌的价值观察[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2022,20(9):47-49.

[3] BABURAJ G,DAMERLA R R,UDUPA K S, et al. Liquid biopsy approaches for pleural effusion in lung cancer patients[J]. Mol Biol Rep,2020,47(10):8179-8187.

[4] 徐书婉,夏浩明,高泽玮,等. 膀胱癌相关转录因子 1 在恶性肿瘤中的作用及机制[J]. 中国医师杂志,2020,22(3):469-473.

[5] 鲍晨辉,赵滢. 长链非编码 RNA CASC9 在胃癌化疗耐药中的机制研究[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(2):195-200.

[6] 赫捷,李霓,陈万青,等. 中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)[J]. 中华肿瘤杂志,2021,43(3):243-268.

[7] XIANG Z,DENG X,HE W, et al. Treatment of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer with VEGF-directed therapy[J]. Ann Med,2022,54(1):1357-1371.

[8] GAYEN S. Malignant pleural effusion: presentation, diagnosis, and management[J]. Am J Med,2022,135(10):1188-1192.

(下转第 2472 页)

- 2001,61(21):7722-7726.
- [14] HAMMARSUND M, LERNER M, ZHU C, et al. Disruption of a novel ectodermal neural cortex 1 antisense gene, ENC-1AS and identification of ENC-1 overexpression in hairy cell leukemia[J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(23): 2925-2936.
- [15] FAN S, WANG Y, SHENG N, et al. Low expression of ENC1 predicts a favorable prognosis in patients with ovarian cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1):861-871.
- [16] OH J K, LIMA D E, CARVALHO J R, et al. Novel mutations in the 3-box motif of the BACK domain of KLHL7 associated with nonsyndromic autosomal dominant retinitis pigmentosa[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1):295.
- [17] CHERAGHI S, MOGHBELINEJAD S, NAJMABADI H, et al. A novel PTC mutation in the BTB domain of KLHL7 gene in two patients with Bohring-Opitz syndrome-like features[J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(4):103849.
- [18] HUGOSSON T, FRIEDMAN J S, PONJAVIC V, et al. Phenotype associated with mutation in the recently identified autosomal dominant retinitis pigmentosa KLHL7 gene[J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128(6):772-778.
- [19] WEN Y, LOCKE K G, KLEIN M, et al. Phenotypic characterization of 3 families with autosomal dominant retinitis pigmentosa due to mutations in KLHL7[J]. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(11):1475-1482.
- [20] KUROZUMI S, JOSEPH C, SONBUL S, et al. Clinical and biological roles of Kelch-like family member 7 in breast cancer: a marker of poor prognosis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 170(3):525-533.
- [21] TAKAKURA S, KOHNO T, MANDA R, et al. Genetic alterations and expression of the protein phosphatase 1 genes in human cancers[J]. *Int J Oncol*, 2001, 18(4):817-824.
- [22] ZOPPINO F C M, GUERRERO-GIMENEZ M E, CASTRO G N, et al. Comprehensive transcriptomic analysis of heat shock proteins in the molecular subtypes of human breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):700.
- [23] HUANG Z, LIN B, PAN H, et al. Gene expression profile analysis of ENO1 knockdown in gastric cancer cell line MGC-803[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(4):3881-3889.
- [24] SHAO J, XU L, CHEN L, et al. Arl13b Promotes gastric tumorigenesis by regulating Smo trafficking and activation of the hedgehog signaling pathway[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(15):4000-4013.
- [25] NAKAMURA K, REID B M, CHEN A, et al. Functional analysis of the 1p34. 3 risk locus implicates GNL2 in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Am J Hum Genet*, 2022, 109(1):116-135.
- [26] JING Z, ZIWANG F, YINHANG W, et al. Novel acetylation-related gene signatures for predicting the prognosis of patients with colorectal cancer[J]. *Hum Cell*, 2022, 35(4):1159-1173.

(收稿日期:2023-01-12 修回日期:2023-05-26)

(上接第 2465 页)

- [9] BABURAJ G, DAMERLA R R, UDUPA K S, et al. Liquid biopsy approaches for pleural effusion in lung cancer patients[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(10):8179-8187.
- [10] 董满库, 姜福全, 林海冠, 等. lncRNA BLACAT1 靶向 LEMD1 促进结直肠癌细胞的增殖和转移[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2020, 34(5):418-424.
- [11] 杨晓峰, 王倩倩. lncRNA BLACAT1 在膀胱癌中的表达及意义[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2022, 37(6):501-507.
- [12] 郭改艳, 舒丽莎. lncRNA BLACAT1 通过抑制 miR-519d 促进宫颈癌细胞的增殖、迁移与侵袭[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(21):4784-4788.
- [13] HUANG Z Y, SHAO M M, ZHANG J C, et al. Single-cell analysis of diverse immune phenotypes in malignant pleural effusion[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):6690.
- [14] MAZZOCCHI A, DOMINIJANNI A, SOKER S. Pleural effusion aspirate for use in 3d lung cancer modeling and chemotherapy screening[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2394:471-483.
- [15] ZHOU Z, LI H, HU D, XIE L. Clinical efficacy of bevacizumab combined with cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion and ascites caused by lung cancer: a randomized trial[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10):10575-10583.
- [16] 李明如, 林贵湖, 聂振凯, 等. lncRNA BLACAT1 通过抑制 miR-374b-5p 促进非小细胞肺癌细胞增殖和转移[J]. *生物技术通讯*, 2020, 31(3):262-268.
- [17] YANG Y, DU J, WANG Y S, et al. Prognostic impact of pleural effusion in patients with malignancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(6):1340-1354.
- [18] TAKEUCHI E, OKANO Y, MACHIDA H, et al. Eosinophilic pleural effusion due to lung cancer has a better prognosis than non-eosinophilic malignant pleural effusion[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(2):365-372.
- [19] 张星星, 杨磊, 刘芳, 等. lncRNA CASC9 通过靶向 miR-195-5p/CDK6 轴调控肺鳞癌的进展[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(12):1507-1516.
- [20] 陈志文, 胡晓伟, 樊胜杰. 长链非编码 RNA CASC9 靶向 miR-195-5p 对胰腺癌 BxPC-3 细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中华胰腺病杂志*, 2020, 20(3):194-199.

(收稿日期:2023-02-11 修回日期:2023-06-16)