



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.008
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.008
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(8):960-966.

· 基础研究 ·

长链非编码 RNA CBR3-AS1 在胆管癌中的表达及其临床意义

吕波, 朱新锋, 蔡常春, 郑小林

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院 肝胆胰外科, 湖北 武汉 430014)

摘要

目的: 探讨长链非编码 RNA CBR3-AS1 (lncRNA CBR3-AS1) 在胆管癌 (CCA) 中表达状态及其临床意义。

方法: 用 qRT-PCR 检测 lncRNA CBR3-AS1 在 CCA 组织与癌旁组织以及 CCA 细胞与正常胆管上皮细胞中的表达, 分析 lncRNA CBR3-AS1 表达与 CCA 患者临床病理参数及生存率的关系。将胆管癌细胞分别转染 lncRNA CBR3-AS1 过表达质粒 (过表达组)、阴性对照质粒 (对照组) 及 lncRNA CBR3-AS1 沉默序列 (沉默组), 用 MTT 实验与 Transwell 实验检测各组细胞的增殖与侵袭能力。

结果: lncRNA CBR3-AS1 的表达在胆管癌组织中明显高于癌旁组织, 在胆管癌细胞系中明显高于正常胆管上皮细胞 (均 $P < 0.01$)。lncRNA CBR3-AS1 表达与 CCA 患者淋巴结转移、TNM 分期和术后复发明显有关 ($P < 0.05$)。lncRNA CBR3-AS1 高表达患者总生存率明显低于 lncRNA CBR3-AS1 低表达患者 ($P = 0.004$)。lncRNA CBR3-AS1 表达 ($P = 0.020$) 与 TNM 分期 ($P = 0.014$) 是影响 CCA 患者总生存率的独立危险因素。与对照组 CCA 细胞比较, 过表达组 CCA 细胞增殖与侵袭能力明显增高, 沉默组 CCA 细胞增殖与侵袭能力明显降低 (均 $P < 0.05$)。

结论: lncRNA CBR3-AS1 在胆管癌中表达升高, 升高的 lncRNA CBR3-AS1 与 CCA 的恶性临床病理特征及患者的不良预后密切相关。

关键词

胆管肿瘤; RNA, 长链非编码; 肿瘤浸润; 预后

中图分类号: R735.8

Expression of long non-coding RNA CBR3-AS1 in cholangiocarcinoma and its clinical significance

LU Bo, ZHU Xinfeng, CAI Changchun, ZHENG Xiaolin

(Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, The Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China)

Abstract

Objective: To investigate the expression of long non-coding RNA CBR3-AS1 (lncRNA CBR3-AS1) in cholangiocarcinoma (CCA) and its clinical significance.

Methods: The expressions of lncRNA CBR3-AS1 in CCA tissue and tumor adjacent tissue as well as in CCA cells and normal biliary epithelial cells were determined by qRT-PCR. The relations of lncRNA CBR3-AS1 expression with the clinicopathologic variables and survival rates of the CCA patients were analyzed. The CCA cells were transfected with lncRNA CBR3-AS1 overexpression plasmid (overexpression group), negative control

收稿日期: 2019-06-18; 修订日期: 2019-07-15。

作者简介: 吕波, 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院主治医师, 主要从事肝胆胰外科疾病基础与临床方面的研究。

通信作者: 吕波, Email: lvbbo345@yeah.net

plasmid (control group) and lncRNA CBR3-AS1 silencing sequences (silencing group) respectively, and then, the proliferative and invasion abilities in each group of cells were examined by MTT and Transwell assay.

Results: The lncRNA CBR3-AS1 expression in CCA tissue was significantly higher than that in tumor adjacent tissue, and in CCA cells was significantly higher than that in normal biliary epithelial cells (all $P < 0.05$). The lncRNA CBR3-AS1 expression was significantly associated with the lymph node metastasis, TNM stage and recurrence of the CCA patients (all $P < 0.05$). The overall survival rate in CCA patients with high lncRNA CBR3-AS1 expression was significantly lower than that in those with low lncRNA CBR3-AS1 expression ($P = 0.004$). The lncRNA CBR3-AS1 expression ($P = 0.020$) and TNM stage ($P = 0.014$) were independent risk factors for overall survival rate of the CCA patients. Compared with the CCA cells in control group, the proliferative and invasion abilities were significantly increased in CCA cells in overexpression group, which were significantly reduced in CCA cells in silencing group (all $P < 0.05$).

Conclusion: LncRNA CBR3-AS1 expression is increased in cholangiocarcinoma, which is closely associated with the malignant features of CCA and poor prognosis of the patients.

Key words

Bile Duct Neoplasms; RNA, Long Noncoding; Neoplasm Invasiveness; Prognosis

CLC number: R735.8

胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 起源于肝脏或胆道内的上皮细胞。英美发达国家发病率呈下降趋势, 但全球发病率持续增加, 大多数 CCA 患者诊断时处于晚期, 对常见化疗药物易产生耐药性而导致预后不佳^[1-2]。CCA 发病与寄生虫感染、原发性胆道硬化和胆道畸形等危险因素相关^[3]。CCA 的发生是个涉及遗传改变和环境因素相互作用的复杂过程^[4], 多种致癌或抑癌基因的突变被认为参与 CCA 发生和进展^[5]。长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类长度超过 200 nt 的 RNA 分子, 其异常表达与包括癌症在内的多种疾病密切相关^[6-8]。lncRNA CBR3-AS1 (也称 PlncRNA1) 最早发现其在前列腺癌组织中上调并调节细胞增殖和凋亡^[9]。然而, lncRNA CBR3-AS1 在 CCA 中的功能尚未完全阐明。本研究旨在探讨 CCA 患者癌组织中 lncRNA CBR3-AS1 表达状态及其与预后的关系, 并探讨其对 CCA 细胞增殖和侵袭的影响。

1 材料与方法

1.1 组织标本收集

本研究收集华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院肝胆胰外科于 2012 年 1 月—2014 年 1 月期间手术切除的 CCA 患者组织标本 58 例。纳入标准: (1) 患者经病理诊断为原发性 CCA; (2) 除 CCA 外不存在其他部位原发性恶性肿瘤; (3) 术前患者未经过任何放化疗或生物治疗; (4) 具有完整的病

例和随访资料。排除标准: 不符合上述标准者。本研究经过医院伦理委员会批准同意。

1.2 临床资料收集和随访

收集患者临床资料和随访信息。患者总生存时间为手术后出院第 1 天到死亡时间或随访截止时间。通过电话或门诊随访, 每 3 个月随访 1 次, 行肝脏彩超、腹部 CT 及肿瘤标志物检查, 随访内容包括患者复发及死亡情况, 随访截止至 2019 年 1 月, 最长随访时间 6 年, 共 2 例失访。

1.3 实验材料和试剂

CCA 细胞系 (RBE 和 QBC939) 和正常人胆管上皮细胞系 (HIBE) 购自日本生物样本保存库。lncRNA CBR3-AS1 过表达质粒、阴性对照质粒及 lncRNA CBR3-AS1 敲降质粒均由上海吉玛生物科技有限公司合成。MTT 试剂盒、DMEM 培养基、胰蛋白酶和胎牛血清均购于美国 Gibco 公司, RIPA 细胞裂解液及 BCA 试剂盒购于北京碧云天公司, TRIzol 提取试剂、一步法 cDNA 逆转录试剂盒及 SYBR Green real-time PCR MasterMix 购于美国 Invitrogen 公司, ABI-7500 平台。Lipofectamine™ 3000 购买自美国 Invitrogen 公司, qPCR 引物由上海生工公司设计并合成。

1.4 实验方法

1.4.1 细胞培养、转染及分组 所有细胞系在 5% CO₂、37 °C 条件下培养, 培养基为 DMEM 培养基, 取对数期生长良好的细胞行下一步实验。

1.4.2 组织及细胞分组 将 CCA 细胞系

RBE在六孔板上长至汇合80%以上时,按Lipofectamine™3000说明书分别转染lncRNA CBR3-AS1过表达质粒(过表达组)、阴性对照质粒(对照组)及lncRNA CBR3-AS1沉默表达质粒(沉默组)。

1.4.3 细胞活力检测 使用3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴化物(MTT)细胞增殖/活力测定试剂盒根据说明书检测细胞活力。测量并记录570 nm波长下每孔的吸光度 $A_{570\text{ nm}}$,细胞活力计算公式= $(A_{570\text{ nm}}\text{ 样本}/A_{570\text{ nm}}\text{ 对照})\times 100\%$ 。

1.4.4 细胞侵袭测定 使用具有8 mm聚碳酸酯核孔过滤器Transwell室行侵袭测定。将转染细胞种植到用40 μL Matrigel预涂覆上室中,用200 μL 无血清培养基孵育,且下室用600 μL 含FBS的培养基填充。多聚甲醛用于细胞固定,0.1%结晶紫用于染色,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育24 h后计数黏附在下表面的细胞数目。

1.4.5 实时定量PCR(qRT-PCR) 使用TRIzol从肿瘤标本或细胞系中提取总RNA,并使用SuperScriptIII逆转录酶试剂盒反转录成cDNA。用SYBR Premix Ex Taq™ II试剂盒在ABI-7500平台上进行PCR扩增,GAPDH为内

参。lncRNA CBR3-AS1表达采用以下引物测定:lncRNA CBR3-AS1引物序列,正向:5'-CAG TGG GGA ACT CTG ACT CG-3',反向:5'-GTG CCT GGT GCT CTC TTA CC-3'。GAPDH引物序列,正向:5'-GTC AAC GGA TTT GGT CTG TAT T-3',反向:5'-AGT CTT CTG GGT GGC AGT GAT-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法定量,计算lncRNA CBR3-AS1相对表达量。

1.5 统计学处理

数据以平均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,使用SPSS 20.0行统计分析。 t 检验用于比较两组间差异,使用Kaplan-Meier法和对数秩检验统计生存率差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNA CBR3-AS1在CCA组织与细胞系中的表达

lncRNA CBR3-AS1在CCA组织中表达量明显高于癌旁组织[(8.2 ± 1.4) vs. (1.3 ± 0.4)], $P<0.01$ (图1A);CCA细胞系RBE和QBC939中CBR3-AS1平均表达水明显高于正常胆管上皮细胞系HIBE(均 $P<0.01$)(图1B)。

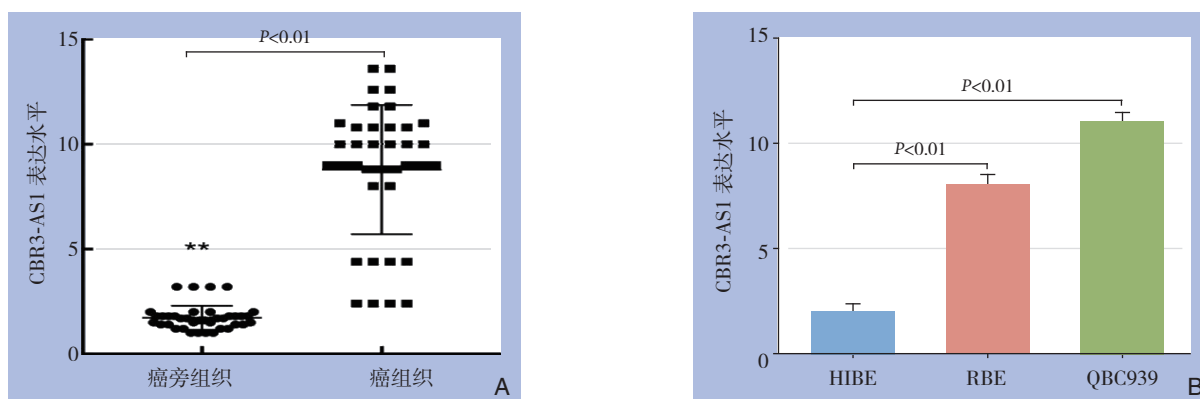


图1 qRT-PCR检测lncRNA CBR3-AS1表达 A: CCA组织与癌旁组织的表达; B: CCA细胞系与正常胆管上皮细胞系
Figure 1 Expressions of lncRNA CBR3-AS1 determined by qRT-PCR A: CCA and adjacent tissues; B: CCA cell lines and normal biliary epithelial cells

2.2 lncRNA CBR3-AS1表达与CCA患者临床病理特征的关系

根据lncRNA CBR3-AS1表达相对水平中位值,将58例CCA患者分为lncRNA CBR3-AS1高表达组30例和lncRNA CBR3-AS1低表达组28例。统计分析结果显示,lncRNA CBR3-AS1表达与

年龄、肿瘤部位、血管浸润、分化状态、HBV感染和血清肿瘤标志物CEA和CA19-9均无明显关系(均 $P>0.05$),与淋巴结转移($P=0.030$)、TNM分期($P=0.007$)和术后复发($P=0.001$)明显有关(表1)。

表 1 lncRNA CBR3-AS1 表达与 CCA 患者临床病理参数之间的关系 [n (%)]

Table 1 The relations of lncRNA CBR3-AS1 expression with the clinicopathologic characteristics of cholangiocarcinoma patients [n (%)]

参数	n	高表达 (n=30)	低表达 (n=28)	P
性别				
男	25	14 (46.7)	11 (39.3)	0.570
女	33	16 (53.3)	17 (60.7)	
年龄 (岁)				
< 60	31	18 (60.0)	13 (46.4)	0.300
≥ 60	27	12 (40.0)	15 (53.6)	
肿瘤部位				
肝内	11	4 (13.3)	7 (25.0)	0.481
肝门	24	14 (46.7)	10 (35.7)	
远端	23	12 (40.0)	11 (39.3)	
淋巴结转移				
有	25	17 (56.7)	8 (28.6)	0.030
无	33	13 (43.3)	20 (71.4)	
血管浸润				
阳性	17	11 (36.7)	6 (21.4)	0.202
阴性	41	19 (63.3)	22 (78.6)	
分化程度				
高 / 中	20	10 (33.3)	10 (35.7)	0.848
低	38	20 (66.7)	18 (64.3)	
TNM 分期				
I-II	33	12 (40.0)	21 (75.0)	0.007
III-IV	25	18 (60.0)	7 (25.0)	
HBV 感染				
阳性	26	13 (43.3)	13 (46.4)	0.812
阴性	32	17 (56.7)	15 (53.6)	
血浆 CEA (ng/mL)				
> 5	38	21 (70.0)	17 (60.7)	0.457
≤ 5	20	9 (30.0)	11 (39.3)	
血浆 CA19-9 (μL/mL)				
> 37	36	22 (73.3)	14 (50.0)	0.067
≤ 37	22	8 (26.7)	14 (50.0)	
术后复发				
有	42	27 (90.0)	15 (53.6)	0.001
无	16	3 (10.0)	13 (46.4)	

2.3 lncRNA CBR3-AS1 高表达与 CCA 患者预后的关系

Kaplan-Meier生存分析示, lncRNA CBR3-AS1高表达组CCA患者总生存率明显低于lncRNA CBR3-AS1低表达组CCA患者 (P=0.004) (图2)。

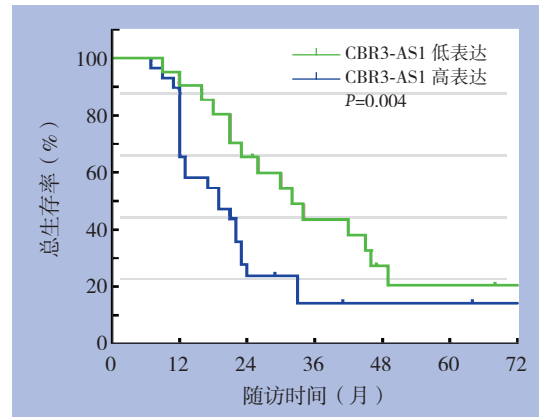


图 2 不同 lncRNA CBR3-AS1 表达水平 CCA 患者的生存曲线

Figure 2 The survival curves of CCA patients with different lncRNA CBR3-AS1 expression levels

2.4 影响 CCA 患者总生存率的危险因素分析

单因素分析显, 示淋巴结转移、血管浸润、TNM分期、术后复发和CBR3-AS1表达是影响总生存率的危险因素 (均P<0.01), 多因素分析显示, TNM分期 (P=0.014) 和lncRNA CBR3-AS1表达 (P=0.020) 是影响CCA患者总生存率的独立危险因素 (表2)。

2.5 转染效率检测及 lncRNA CBR3-AS1 对 CCA 细胞增殖的影响

转染后, 沉默组lncRNA CBR3-AS1表达量明显低于对照组 (P<0.01); 过表达组lncRNA表达量明显高于对照组 (P<0.01) (图3)。转染24、48、72 h后, 过表达组细胞增殖活力明显高于对照组; 沉默组细胞增殖活力明显低于对照组 (图4)。

表 2 影响 CCA 患者总生存率的危险因素分析

Table 2 Analysis of risk factors for overall survival of CCA patients

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
性别 (男 vs. 女)	1.031	0.598~1.776	0.826	—	—	—
年龄 (<60 岁 vs. ≥ 60 岁)	1.384	0.806~2.375	0.158	—	—	—
分化 (高 / 中 vs. 低)	0.855	0.487~1.501	0.948	—	—	—
淋巴结转移 (有 vs. 无)	1.408	0.222~1.848	0.002	1.622	0.965~4.348	0.768
血管浸润 (有 vs. 无)	2.079	1.033~4.183	0.012	1.416	0.753~2.662	0.280
TNM 分期 (III-IV 期 vs. I-II 期)	1.403	0.220~1.740	0.001	1.122	1.345~7.944	0.014
术后复发 (有 vs. 无)	2.147	1.218~3.784	0.008	1.225	0.868~2.595	0.596
lncRNA CBR3-AS1 表达 (高 vs. 低)	2.936	1.612~5.349	0.000	2.160	1.129~4.134	0.020

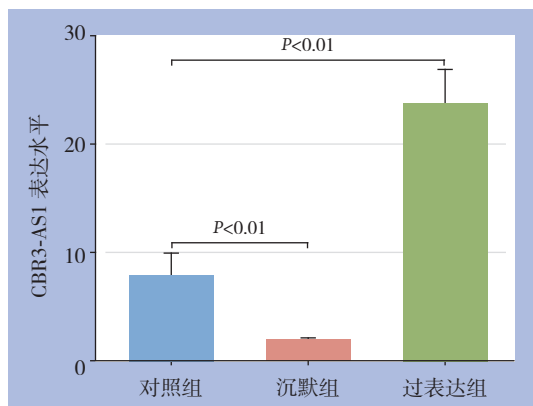


图 3 转染效率检测

Figure 3 Transfection efficiency measurement

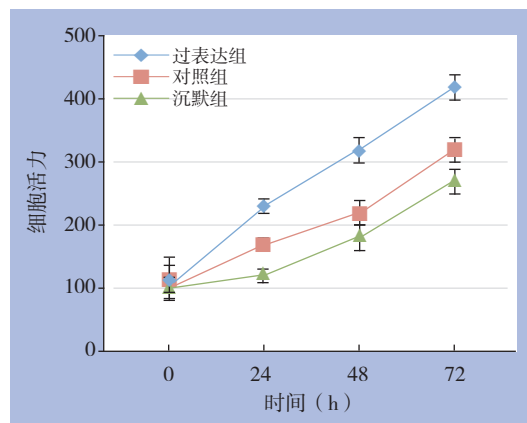


图 4 细胞增殖活性检测

Figure 4 Cell proliferation assay

2.6 CBR3-AS1 在体外调节细胞侵袭

200倍视野下，过表达组侵袭细胞数为(340 ± 23)个，沉默组侵袭细胞数为(115 ± 9)个，

对照组侵袭细胞数为(203 ± 17)个；过表达组侵袭细胞数明显多于对照组($P < 0.01$)，沉默组侵袭细胞数明显少于对照组($P < 0.01$) (图5)。

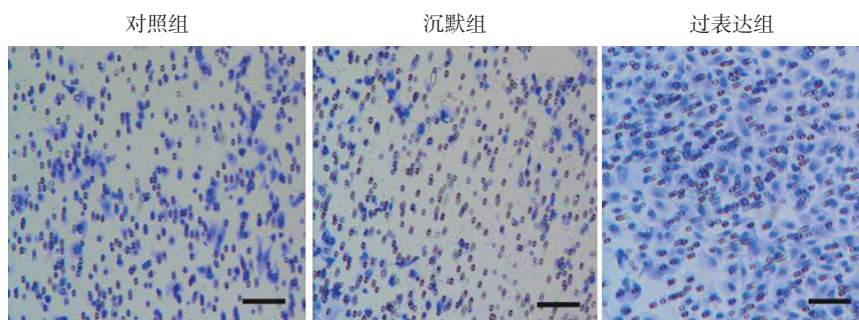
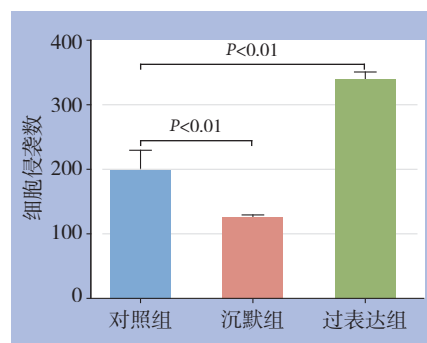


图 5 细胞侵袭能力检测 (比例尺: 100 μm)

Figure 5 Determination of the cell invasion ability (scale bar: 100 μm)



3 讨论

CCA是第二常见的原发性肝肿瘤^[9]。CCA早期诊断不易，大多数患者诊断时处于晚期而失去最佳手术时机，导致患者5年生存率低至10%，因此，鉴别CCA预后相关分子标志物对改善患者预后至关重要^[10]。

全基因组测序技术发展促进了各种非编码RNA (no coding RNA, ncRNA) 的发现，其中大量非编码RNA被证实参与癌症发生和发展过程^[11]，对多种人类癌症具有诊断和预后价值^[12]。lncRNA是一种新发现的非编码RNA分子，涉及细胞发育和分化、转录和翻译及代谢调节^[13]。越来越多的研究表明lncRNA可作为致癌基因或肿瘤抑制基因参与包括胃癌、肝细胞癌、肺癌、前列腺癌和结肠直肠癌在内的多种肿瘤进展^[14-16]。最近研

究认为lncRNA也参与CCA发生和进展：如NEAT-1过表达有助于CCA细胞增殖、侵袭和迁移，同时使CCA细胞对化疗药物吉西他滨更敏感^[17]，CCAT1被证实为CCA患者不良预后标志物^[18]，而AFAP1-AS1可作为CCA细胞生长和转移启动因子^[19]。

lncRNA CBR3-AS1是21号染色体上的蛋白质编码基因，位于羧基还原酶3 (CBR3) 的反义区域，其可在体外促进乳腺癌细胞增殖和侵袭^[20]，lncRNA CBR3-AS1在前列腺癌^[21]和食道癌^[22]的癌组织中过表达且体外调节细胞凋亡和增殖。本研究发现，与相应CCA癌旁组织和正常细胞系比较，lncRNA CBR3-AS1在CCA组织和细胞系中显著上调，lncRNA CBR3-AS1高表达与较差的总生存率相关。单因素和多因素分析显示，lncRNA CBR3-AS1是CCA患者预后不良的独立危险因素。上述结果表明lncRNA CBR3-AS1可能参与CCA肿

瘤进展,并可作为潜在预后标志物。近年来研究报道多个lncRNA分子可作为预测CCA不良预后的分子,最新研究报道lncRNA SPRY4-IT1可在CCA中发挥癌基因作用,促进肿瘤发展且与CCA不良预后相关,是新的预后生物标志物^[23];而lncRNA-NEF下调与CCA不良预后相关,并发挥抑癌基因作用^[24]。

本研究通过功能丧失和获得实验证明lncRNA CBR3-AS1在CCA肿瘤进展中的功能。lncRNA CBR3-AS1敲降后可显著抑制体外CCA细胞增殖活力;反之,lncRNA CBR3-AS1过表达可显著促进体外CCA细胞增殖。CBR3-AS1过表达可促进CCA细胞侵袭。反之,CBR3-AS1敲降后可抑制CCA细胞侵袭,这与骨肉瘤^[25]中的报道类似,在骨肉瘤细胞系中,敲降lncRNA CBR3-AS1可抑制骨肉瘤细胞增殖、迁移及侵袭,并诱导凋亡^[25]。研究结果提示lncRNA CBR3-AS1作为致癌lncRNA分子在CCA发生和进展中可能起重要作用,这可能解释了CCA lncRNA CBR3-AS1高表达的患者预后差的原因。尽管如此,lncRNA CBR3-AS1靶基因和致癌潜在机制尚值得更进一步研究。

总之,本研究发现lncRNA CBR3-AS1在CCA组织和细胞系中上调表达,与CCA患者不良预后显著相关。lncRNA CBR3-AS1可调节CCA细胞增殖和侵袭,可能是CCA一种新的预后分子标志物和治疗靶点。

参考文献

- [1] Oliveira IS, Kilcoyne A, Everett JM, et al. Cholangiocarcinoma: classification, diagnosis, staging, imaging features, and management[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42(6):1637-1649. doi: 10.1007/s00261-017-1094-7.
- [2] Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, et al. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer*, 2016, 122(9):1349-1369. doi: 10.1002/cncr.29692.
- [3] Nutthasirikul N, Hahnvajjanawong C, Techasen A, et al. Targeting the $\Delta 133p53$ isoform can restore chemosensitivity in 5-fluorouracil-resistant cholangiocarcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(6):2153-2164. doi: 10.3892/ijo.2015.3188.
- [4] Sachs N, de Ligt J, Kopper O, et al. A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity[J]. *Cell*, 2018, 172(1/2):373-386. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.010.
- [5] Sae-Lao T, Tohtong R, Bates DO, et al. Sulfated Galactans from Red Seaweed *Gracilaria fisheri* Target EGFR and Inhibit Cholangiocarcinoma Cell Proliferation[J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(3):615-633. doi: 10.1142/S0192415X17500367.
- [6] Hanly DJ, Esteller M, Berdasco M. Interplay between long non-coding RNAs and epigenetic machinery: emerging targets in cancer?[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2018, 373(1748). pii: 20170074. doi: 10.1098/rstb.2017.0074.
- [7] Fang Y, Fullwood MJ. Roles, Functions, and Mechanisms of Long Non-coding RNAs in Cancer[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2016, 14(1):42-54. doi: 10.1016/j.gpb.2015.09.006.
- [8] Wang WT, Ye H, Wei PP, et al. LncRNAs H19 and HULC, activated by oxidative stress, promote cell migration and invasion in cholangiocarcinoma through a ceRNA manner[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):117. doi: 10.1186/s13045-016-0348-0.
- [9] Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29(2):221-232. doi: 10.1016/j.bpg.2015.02.003.
- [10] Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2):95-111. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
- [11] Tachmazidou I, Süveges D, Min JL, et al. Whole-Genome Sequencing Coupled to Imputation Discovers Genetic Signals for Anthropometric Traits[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(6):865-884. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.04.014.
- [12] Rachagani S, Macha MA, Heimann N, et al. Clinical implications of miRNAs in the pathogenesis, diagnosis and therapy of pancreatic cancer[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 81:16-33. doi: 10.1016/j.addr.2014.10.020.
- [13] Lin A, Li C, Xing Z, et al. The LINK-A lncRNA activates normoxic HIF1 α signalling in triple-negative breast cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(2):213-224. doi: 10.1038/ncb3295.
- [14] Sanchez Calle A, Kawamura Y, Yamamoto Y, et al. Emerging roles of long non-coding RNA in cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(7):2093-2100. doi: 10.1111/cas.13642.
- [15] 胡走肖, 郑小林. 长链非编码RNA MIF-AS1在肝癌中表达及其与上皮-间充质转化的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(7):848-856. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.011.
Hu ZX, Zheng XL. Expression of long non-coding RNA MIF-AS1 in hepatocellular carcinoma and its association with epithelial-mesenchymal transition[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(7):848-856. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.011.
- [16] 陈伟业, 邢宏松, 江帆, 等. 长链非编码RNA HOST2对胰腺癌细胞增殖迁移和侵袭的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(3):285-291. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.006.

- Chen WY, Xing HS, Jiang F, et al. Effects of long non-coding RNA HOST2 on proliferation, migration and invasion in pancreatic cancer cells[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(3):285-291. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.006.
- [17] Parasramka M, Yan IK, Wang X, et al. BAP1 dependent expression of long non-coding RNA NEAT-1 contributes to sensitivity to gemcitabine in cholangiocarcinoma[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):22. doi: 10.1186/s12943-017-0587-x.
- [18] Jiang XM, Li ZL, Li JL, et al. LncRNA CCAT1 as the unfavorable prognostic biomarker for cholangiocarcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(6):1242-1247.
- [19] Lu X, Zhou C, Li R, et al. Long Noncoding RNA AFAP1-AS1 Promoted Tumor Growth and Invasion in Cholangiocarcinoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(1):222-230. doi: 10.1159/000477319.
- [20] Xu L, Zhu H, Gao F, et al. Upregulation of the long non-coding RNA CBR3-AS1 predicts tumor prognosis and contributes to breast cancer progression[J]. Gene: X, 2019, 2: 100014. doi: /doi.org/10.1016/j.gene.2019.100014.
- [21] Fang Z, Xu C, Li Y, et al. A feed-forward regulatory loop between androgen receptor and PlncRNA-1 promotes prostate cancer progression[J]. Cancer Lett, 2016, 374(1):62-74. doi: 10.1016/j.canlet.2016.01.033.
- [22] Wang CM, Wu QQ, Li SQ, et al. Upregulation of the long non-coding RNA PlncRNA-1 promotes esophageal squamous carcinoma cell proliferation and correlates with advanced clinical stage[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(3):591-597. doi: 10.1007/s10620-013-2956-7.
- [23] Xu Y, Yao Y, Jiang X, et al. SP1-induced upregulation of lncRNA SPRY4-IT1 exerts oncogenic properties by scaffolding EZH2/LSD1/DNMT1 and sponging miR-101-3p in cholangiocarcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1):81. doi: 10.1186/s13046-018-0747-x.
- [24] Liang Z, Zhu B, Meng D, et al. Down-regulation of lncRNA-NEF indicates poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Biosci Rep, 2019, 39(5). pii: BSR20181573. doi: 10.1042/BSR20181573.
- [25] Zhang Y, Meng W, Cui H. LncRNA CBR3-AS1 predicts unfavorable prognosis and promotes tumorigenesis in osteosarcoma[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102:169-174. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.081.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 吕波, 朱新锋, 蔡常春, 等. 长链非编码RNA CBR3-AS1在胆管癌中的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(8):960-966. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.008

Cite this article as: Lu B, Zhu XF, Cai CC, et al. Expression of long non-coding RNA CBR3-AS1 in cholangiocarcinoma and its clinical significance[J]. Chin J Gen Surg, 2019, 28(8):960-966. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.008

本刊 2020 年各期重点内容安排

本刊 2020 年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

- | | | | |
|-------|--------------|--------|-----------------|
| 第 1 期 | 肝脏肿瘤基础与临床研究 | 第 7 期 | 肝脏外科临床与实验研究 |
| 第 2 期 | 胆道肿瘤基础与临床研究 | 第 8 期 | 胆道外科临床与实验研究 |
| 第 3 期 | 胰腺肿瘤基础与临床研究 | 第 9 期 | 胰腺外科临床与实验研究 |
| 第 4 期 | 胃肠肿瘤基础与临床研究 | 第 10 期 | 胃肠外科临床与实验研究 |
| 第 5 期 | 甲状腺肿瘤基础与临床研究 | 第 11 期 | 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究 |
| 第 6 期 | 主动脉疾病基础与临床研究 | 第 12 期 | 血管外科临床与实验研究 |

中国普通外科杂志编辑部