

• 论 著 •

结直肠癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 与 EZH2 的表达及临床意义^{*}

赵钢艳,熊将军,刘灵芝,王明明,王 璨,易小明[△]

湖南中医药大学高等专科学校附属第一医院/湖南省直中医院检验科,湖南株洲 412000

摘 要:目的 探讨结直肠癌(CRC)组织中长链非编码 RNA(lncRNA)RNA FOXC2-AS1、Zeste 基因增强子同源物 2(EZH2)表达及临床意义。方法 采用实时荧光定量 PCR 检测 86 例 CRC 癌组织和癌旁组织中 lncRNA FOXC2-AS1、EZH2 的表达。采用免疫组化法检测癌组织和癌旁组织中 EZH2 的蛋白表达。采用 Pearson 相关分析 lncRNA FOXC2-AS1 与 EZH2 表达的相关性。统计学分析癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1、EZH2 的表达与临床病理特征之间的关系。Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 lncRNA FOXC2-AS1、EZH2 表达水平患者的 5 年总体生存率的差异。结果 与癌旁组织比较,癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 及 EZH2 mRNA 表达水平升高($P<0.05$),EZH2 蛋白表达阳性率较高($P<0.05$)。癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 与 EZH2 mRNA 表达水平呈正相关($r=0.623, P<0.05$)。癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 及 EZH2 表达与肿瘤分期有关($P<0.05$),与患者的性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤位置、肿瘤分化程度及是否伴淋巴结转移无关($P>0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示 lncRNA FOXC2-AS1 及 EZH2 高表达的患者 5 年总体生存率低于 lncRNA FOXC2-AS1 及 EZH2 低表达患者($P<0.05$)。结论 CRC 癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 及 EZH2 表达水平升高,lncRNA FOXC2-AS1 及 EZH2 的高表达与肿瘤分期有关,二者有望成为新的评价肿瘤预后的分子标志物。

关键词:结直肠癌; 长链非编码 RNA FOXC2-AS1; Zeste 基因增强子同源物 2

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.07.012

中图法分类号:R735.3+5

文章编号:1673-4130(2021)07-0819-05

文献标志码:A

Expression and clinical significance of lncRNA FOXC2-AS1 and EZH2 in colorectal cancer tissues^{*}

ZHAO Gangyan, XIONG Jiangjun, LIU Lingzhi, WANG Mingming, WANG Can, YI Xiaoming[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine/Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan 412000, China

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of long non-coding RNA (lncRNA) FOXC2-AS1 and Zeste gene enhancer homolog 2 (EZH2) in colorectal cancer (CRC) cancer tissue. **Methods** Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the expression of lncRNA FOXC2-AS1 and EZH2 in 86 cases of CRC cancer tissues and adjacent tissues. Immunohistochemistry was used to detect the protein expression of EZH2 in cancerous tissues and adjacent tissues. Pearson linear correlation analysis lncRNA FOXC2-AS1 and EZH2 expression correlation. The relationship between the expression of lncRNA FOXC2-AS1, EZH2 and clinicopathological characteristics in cancer tissues was analyzed by statistics. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the difference of 5-year overall survival rate of patients with different lncRNA FOXC2-AS1 and EZH2 expression. **Results** Compared with adjacent tissues, the expression levels of lncRNA FOXC2-AS1 and EZH2 mRNA in cancer tissues were increased ($P<0.05$), and the positive rate of EZH2 protein expression was higher ($P<0.05$). There was a positive correlation between lncRNA FOXC2-AS1 and EZH2 mRNA expression levels in cancer tissues ($r=0.623, P<0.05$). The expression of lncRNA FOXC2-AS1 and EZH2 in cancer tissues were related to tumor stage ($P<0.05$), but not related to the patient's gender, age, tumor size, tumor location, tumor differentiation, and lymph node metastasis ($P>0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the 5-year overall survival rate of patients with high lncRNA FOXC2-AS1 and EZH2 expression were lower than that of patients with low lncRNA FOXC2-AS1 and EZH2 expression ($P<0.05$). **Conclusion** The expressions of lncRNA FOXC2-AS1 and EZH2 are up-regulated in CRC cancer tissues. The high expressions of lncRNA FOXC2-AS1 and EZH2 are related to tumor

^{*} 基金项目:湖南省卫生健康委员会科研课题(C2019141)。

作者简介:赵钢艳,女,技师,主要从事临床检验、病理诊断相关研究。[△] 通信作者,E-mail:252649073@qq.com。

本文引用格式:赵钢艳,熊将军,刘灵芝,等.结直肠癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 与 EZH2 的表达及临床意义[J].国际检验医学杂志,

stage, and they are expected to become new molecular markers for evaluating tumor prognosis.

Key words: colorectal cancer; long non-coding RNA FOXC2-AS1; Zeste gene enhancer homolog 2

结直肠癌(CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤,全球每年新发患者约 110 万例,死亡患者达 88 万例^[1]。近年来,随着我国人民生活水平的提高,CRC 的发病率有逐渐升高的趋势,严重威胁人民的身体健康^[2]。深入研究 CRC 的病因及发生发展的机制,对临床诊断及治疗具有重要意义。长链非编码 RNA(lncRNA)是长度约为 200~300 bp 的非编码 RNA 分子,发挥基因调控、分子支架的功能,广泛参与炎症、免疫及肿瘤等多种生理病理过程^[3-4]。研究表明 lncRNA 在肿瘤中发挥重要作用^[4]。FOXC2-AS1 基因位于 16q24.1,是一种能调控基因表达的 lncRNA,参与细胞发育、分化及衰老等过程的调控^[5]。研究表明,lncRNA FOXC2-AS1 在非小细胞肺癌、骨肉瘤等肿瘤中存在表达异常的现象^[6-7],能够抑制抑癌基因 P16 的表达,促进恶性肿瘤的进展。Zeste 基因增强子同源物 2(EZH2)基因位于 7q36.1,该基因编码的蛋白属于多梳蛋白复合物家族成员,参与细胞增殖、传代等,具有维持促增殖基因的持续转录状态的功能。RINKE 等^[8]报道,EZH2 在肿瘤中发挥致癌基因的作用,如在白血病、乳腺癌等肿瘤中均能够促进肿瘤细胞增殖、浸润及转移等。此外,肿瘤中 EZH2 的表达升高还参与肿瘤化疗耐药性的形成,可能是新的肿瘤诊断及治疗靶点^[9]。目前 CRC 中 lncRNA FOXC2-AS1 与 EZH2 相关的研究报道较少。本研究通过研究 CRC 组织中 lncRNA FOXC2-AS1 与 EZH2 的表达,探讨二者的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 2 月至 2015 年 2 月于本院诊治的 86 例 CRC 患者的临床病理资料。纳入标准:(1)CRC 诊断均经病理学检查明确诊断;(2)初次诊治,患者以往无放化疗、靶向治疗病史;(3)临床病理及随访资料完整,患者无精神障碍性疾病。排除标准:(1)合并有溃疡性结肠炎、急慢性胃肠道炎症及自身免疫性疾病等。(2)有其他器官恶性肿瘤病史。(3)伴严重的心肺等脏器功能衰竭。86 例 CRC 患者中男 51 例,女 35 例;年龄 29~78 岁,平均(51.5±7.2)岁;直肠癌 31 例,结肠癌 55 例;伴有淋巴结转移者 24 例,无淋巴结转移者 62 例;肿瘤最大径≤3 cm 者 60 例,>3 cm 者 26 例;肿瘤分期:I 期 32 例,II 期 26 例,III 期 22 例,IV 期 6 例;病理分级:高中分化 61 例,低分化 25 例。本研究经患者及家属知情同意并已签署知情同意书,且经本院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量 PCR 检测 lncRNA FOXC2-AS1 及 EZH2 中 mRNA 表达 取术中黄豆粒大小的癌组织,以及距癌组织边缘 3 cm 以上的正常组织(经病理学检查明确诊断)作为癌旁组织,标本置于液氮中保存。取 50 mg 组织,应用 Trizol 法提取组织中总

RNA,分光光度法鉴定 RNA 的浓度及纯度,吸光度(A)₂₆₀/A₂₈₀ 为 1.8~2.1,无菌无酶水溶解后在-80℃条件下保存。以总 RNA 为模板,用 TaqMan 反转录试剂盒反转录合成 cDNA。FOXC2-AS1 正向引物序列为 5'-CCT TCC TGG CTG TTC ATC GG-3',反向引物序列为 5'-TGG AAA TAA GTG GCA CGC CC-3';EZH2 正向引物序列为 5'-ATC AGA GTA CAT GCG ACT GAG A-3',反向引物序列为 5'-GCT GTA TCC TTC GCT GTT TCC-3';内参基因 β-actin 正向引物序列为 5'-TTC CTT CCT GGG CAT GGA GTC-3',反向引物序列为 5'-TCT TCA TTG TGC TGG GTG CC-3'。反应体系 20 μL,Master Mix 10 μL,正向及负向引物各 1 μL,模板 cDNA 2 μL,ddH₂O 6 μL。反应条件:94℃ 15 min,94℃ 15 s,60℃ 30 s,72℃ 延伸 30 s,共 38 个循环。所有反应均在 ABI7500 实时荧光定量 PCR 仪上完成。采用相对循环阈值(Ct 值)对数据进行分析,检测 lncRNA FOXC2-AS1 及 EZH2 mRNA 的相对表达水平,ΔCt = Ct_{待测基因} - Ct_{β-actin}。

1.2.2 免疫组化法检测 EZH2 蛋白表达 将癌组织及癌旁组织用中性甲醛固定 24 h 后,石蜡包埋切片,60℃烤箱中烤片 3 h;二甲苯脱蜡 2 遍;梯度水化;微波炉法抗原热修复;3%过氧化氢去除内源性过氧化物酶 0.5 h;5%羊血清封闭 0.5 h;一抗 4℃ 孵育过夜,EZH2 一抗稀释比 1:500,抗体购自美国 Abcam 公司,货号 ab227648;二抗孵育 2 h;二氨基联苯胺显色 2 min;苏木精复染 30 s;梯度脱水,封片镜检。制备羊抗人 Notch、Dll4 多克隆抗体(工作浓度为 1:500)和即用型二抗(工作浓度为 1:2 000);二氨基联苯胺显色,苏木精复染,光镜观察。采用二级计分法,结果以染色面积评分×染色强度评分表示,染色面积评分:<5%为 0 分,5%~25%为 1 分,>25%~50%为 2 分,>50%~75%为 3 分,>75%为 4 分;染色强度评分:淡黄色为 1 分,黄或深黄色为 2 分,褐色为 3 分。结果<2 分判定为阴性,≥2 分判定为阳性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS22.0 软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 lncRNA FOXC2-AS1 与 EZH2 表达的相关性。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 lncRNA FOXC2-AS1 及 EZH2 表达水平的 CRC 患者生存率差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织与癌旁组织中 lncRNA FOXC2-AS1、EZH2 mRNA 表达水平比较 癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1、EZH2 mRNA 相对表达水平均高于癌旁组织($t = 29.837, 19.736$, 均 $P < 0.05$),见图 1。

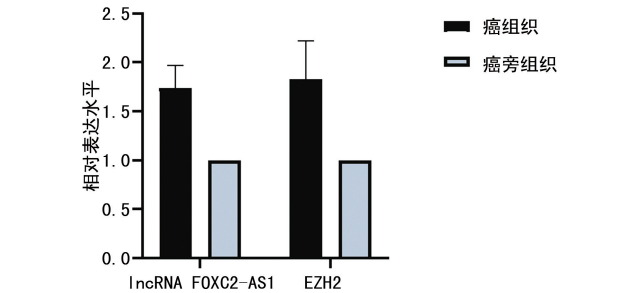
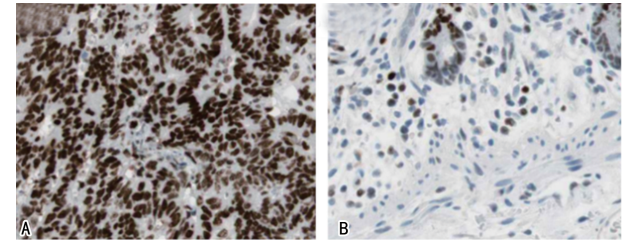


图 1 癌组织与癌旁组织中 lncRNA FOXC2-AS1、EZH2 mRNA 表达水平比较

2.2 癌组织与癌旁组织中 EZH2 蛋白表达水平比较 癌组织 EZH2 蛋白主要表达于肿瘤细胞的细胞核,癌组织中 EZH2 蛋白表达阳性率为 88.4%(76/86),癌旁组织中 EZH2 蛋白表达阳性率为 10.5%(9/86),癌组织中 EZH2 蛋白表达阳性率高于癌旁组织($\chi^2=104.410, P<0.05$)。见图 2。



注:A 为癌组织 EZH2 蛋白阳性表达;B 为癌旁组织 EZH2 蛋白阳性表达。

图 2 癌组织与癌旁组织中 EZH2 蛋白阳性表达(×200)

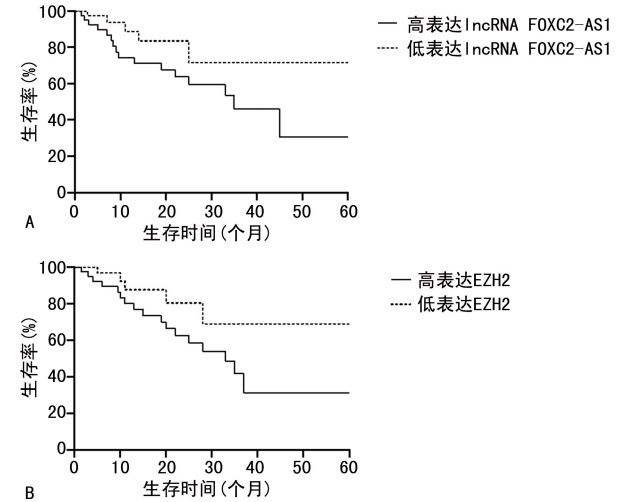
2.3 癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 与 EZH2 mRNA 表达的相关性 癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 与 EZH2 mRNA 表达水平呈正相关($r=0.611, P<0.05$)。

2.4 癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1、EZH2 蛋白表达与临床病理参数的关系 癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 蛋白表达水平及 EZH2 蛋白阳性表达与患者肿瘤 TNM 分期有关($P<0.05$),与患者的性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤位置、肿瘤分化程度及是否伴淋巴结转移无关($P>0.05$)。Ⅲ~Ⅳ期癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 蛋白表达水平、EZH2 蛋白阳性表达明显高于Ⅰ~Ⅱ期癌组织($P<0.05$)。

表 1 癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1、EZH2 蛋白阳性表达与临床病理特征关系							
参数	n	lncRNA FOXC2-AS1 ($\bar{x}\pm s$)	t	P	EZH2 蛋白阳性 (n)	χ^2	P
年龄(岁)			0.982	0.329		0.792	0.373
≤60	32	1.71±0.27			27		
>60	54	1.76±0.20			49		
性别			0.370	0.712		0.406	0.524
男	51	1.75±0.22			46		
女	35	1.73±0.28			30		
肿瘤大小(cm)			1.339	0.184		0.512	0.474
≤3	60	1.76±0.18			54		

续表 1 癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1、EZH2 蛋白阳性表达与临床病理特征关系							
参数	n	lncRNA FOXC2-AS1 ($\bar{x}\pm s$)	t	P	EZH2 蛋白阳性 (n)	χ^2	P
>3	26	1.69±0.30			22		
肿瘤位置			1.234	0.221		0.077	0.782
结肠癌	55	1.72±0.18			49		
直肠癌	31	1.78±0.27			27		
分化程度			1.330	0.187		0.655	0.418
中、高分化	61	1.72±0.15			55		
低分化	25	1.79±0.34			21		
TNM 分期			5.634	<0.001		3.914	0.047
Ⅰ~Ⅱ期	58	1.65±0.17			48		
Ⅲ~Ⅳ期	28	1.93±0.29			28		
淋巴结转移			1.276	0.205		0.863	0.364
有	24	1.79±0.29			20		
无	62	1.72±0.20			56		

2.5 癌组织中不同 lncRNA FOXC2-AS1、EZH2 表达水平患者生存率比较 86 例 CRC 患者中,死亡 41 例,存活 45 例,5 年总体生存率为 52.3%。lncRNA FOXC2-AS1 高表达组 44 例,死亡 30 例,存活 14 例;lncRNA FOXC2-AS1 低表达组 42 例,死亡 11 例,存活 31 例。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果表明 lncRNA FOXC2-AS1 高表达组患者 5 年总体生存率明显低于 lncRNA FOXC2-AS1 低表达组患者($P<0.05$)。EZH2 蛋白高表达组 42 例,死亡 29 例,存活 13 例;EZH2 蛋白低表达组 44 例,死亡 12 例,存活 32 例。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果表明 EZH2 蛋白高表达组患者 5 年总体生存率低于 EZH2 蛋白低表达组患者($P<0.05$)。见图 3。



注:A 为不同 lncRNA FOXC2-AS1 表达患者生存率比较;B 为不同 EZH2 表达患者生存率比较。

图 3 不同 lncRNA FOXC2-AS1、EZH2 表达患者生存预后比较

3 讨 论

近年来随着我国人民饮食方式的改变及人口老龄化的加剧, CRC 的发病率及病死率有逐渐升高的趋势。目前 CRC 的治疗主要包括手术治疗、放疗、靶向药物治疗及免疫治疗等, 部分早期患者获得良好的治疗效果, 5 年总体生存率达 60%^[10]。但晚期转移患者疗效不佳, 即使经积极综合治疗后, 患者的 5 年总体生存率低于 10%。因此, 有必要深入研究 CRC 发生发展的机制, 寻找有效的早期诊断及药物治疗靶点。非编码 RNA 是近年来发现的细胞内不具有蛋白编码功能, 但参与调控基因表达的小分子 RNA, 可分为 lncRNA、微小 RNA 及环状 RNA 等。研究发现, lncRNA 参与细胞发育、分化及凋亡等生物学调控过程, 与感染、免疫及肿瘤等密切相关, 有可能成为新的疾病诊断治疗的分子靶点^[11]。

lncRNA lncRNA FOXC2-AS1 是叉头盒蛋白 C2 (FOXC2) 的反义 RNA 转录物, 调控哺乳动物的发育及分化等过程^[12]。近年来研究表明, lncRNA FOXC2-AS1 在骨肉瘤^[13]及肺癌^[6]等肿瘤中表达上调, 并能够作为一种致癌基因, 抑制下游抑癌基因 P15 的表达, 进而促进肿瘤细胞的恶性增殖及转移。本研究中, CRC 癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 表达上调。但其表达上调的机制尚不清楚, 可能与 FOXC2-AS1 转录后调控异常有关。有研究报道, miR-548c-5p 能够结合于 FOXC2-AS1 mRNA 的 3' 非编码区, 导致 FOXC2-AS1 mRNA 的稳定性下降, 进而降低 lncRNA FOXC2-AS1 的表达水平, 但在 CRC 中 miR-548c-5p 表达水平降低, 结合 FOXC2-AS1 mRNA 的能力降低, 从而促进 lncRNA FOXC2-AS1 表达^[14-15]。此外, CRC 癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 的表达水平与肿瘤分期有关, lncRNA FOXC2-AS1 促进肿瘤的发生发展。PAN 等^[16]报道, lncRNA FOXC2-AS1 表达水平升高可以促进 CRC 肿瘤细胞内 Ca²⁺ 水平升高, 激活蛋白酪氨酸激酶 2 (FAK) 信号通路的传导, 增强 FOXC2 mRNA 的稳定性, 从而促进 CRC 增殖、迁移和侵袭。因此, lncRNA FOXC2-AS1 有可能成为新的 CRC 潜在有效治疗靶点。本研究进一步分析癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 的表达与患者生存预后的关系, 结果表明高表达 lncRNA FOXC2-AS1 的 CRC 患者 5 年总体生存率降低, 表明 lncRNA FOXC2-AS1 的高表达可能导致患者的不良预后, 检测癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 的表达有可能成为提示 CRC 患者预后的肿瘤标志物。

EZH2 属于多梳蛋白家族成员, 位于人类染色体 7q36.1, 参与调控早期胚胎发育、细胞分化及凋亡等生物学过程^[17]。有研究报道, 在舌鳞癌^[18]、乳腺癌^[19]等肿瘤中 EZH2 基因存在表达上调的现象, 其能催化组蛋白 H3 赖氨酸 27 位的三甲基化, 抑制下游抑癌基因 P53 等的表达, 促进肿瘤细胞的恶性增殖及浸润、

转移。本研究中, 癌组织中 EZH2 mRNA 及蛋白的表达水平升高, 可能与 CRC 中 EZH2 的转录调控异常有关。FENG 等^[20]研究表明, 调控 EZH2 表达的转录因子 E2F 转录因子 1 (E2F1) 表达水平升高, E2F1 结合 EZH2 的基因启动子区, 导致 EZH2 表达水平升高。本研究中, CRC 中癌组织中 EZH2 的表达与肿瘤分期有关, 表明 CRC 发生时 EZH2 促进肿瘤的发生发展。其机制可能是 EZH2 的表达水平升高激活 Wnt 信号通路, 促进肿瘤细胞发生上皮间质转化。李妍等^[21]发现, EZH2 的表达上调能够抑制 Wnt 信号通路中 β -连环蛋白的表达, 促进 N-钙黏素的表达, 导致肿瘤细胞的浸润及转移能力增强。此外, 本研究中高表达 EZH2 的患者生存预后较差, 表明 CRC 癌组织中 EZH2 的表达可能有助于预测 CRC 患者的生存及预后。本研究进一步分析发现, CRC 癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1 与 EZH2 mRNA 表达水平呈正相关, 目前二者之间的具体作用机制尚不清楚, 但 CHEN 等^[22]在前列腺癌体外细胞实验中发现, lncRNA FOXC2-AS1 可作为分子海绵结合并抑制 miR-1253 的表达, 进而促进 miR-1253 的下游靶基因 EZH2 的表达, 在肿瘤细胞的增殖及恶性进展中发挥重要作用。

综上所述, CRC 癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1、EZH2 表达水平升高, lncRNA FOXC2-AS1 与 EZH2 mRNA 表达水平呈正相关, 可能均参与了 CRC 的发生发展。癌组织中 lncRNA FOXC2-AS1、EZH2 的高表达与肿瘤分期及患者不良预后有关, 二者有可能成为新的诊断及治疗 CRC 的分子标志物, 但其具体的作用机制和临床意义需深入研究。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 刘晓雪, 宇传华, 周薇, 等. 中国近 30 年间结直肠癌死亡趋势分析[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(3): 177-183.
- [3] ZHAO J, PU J D, HAO B W, et al. LncRNA RP11-86H7.1 promotes airway inflammation induced by TRAPM2.5 by acting as a ceRNA of miRNA-9-5p to regulate NFKB1 in HBECS[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 11587.
- [4] GAO Q, WANG Y F. Long noncoding RNA MALAT1 regulates apoptosis in ischemic stroke by sponging miR-205-3p and modulating PTEN expression[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(6): 2738-2748.
- [5] ZHANG C, LI H X, GUO X E. FOXC2-AS1 regulates phenotypic transition, proliferation and migration of human great saphenous vein smooth muscle cells[J]. Biol Res, 2019, 52(1): 59.
- [6] SUN Z, HE C, XIAO M, et al. LncRNA FOXC2 antisense transcript accelerates non-small-cell lung cancer tumori-

- genesis via silencing P15[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(7):4552-4560.
- [7] 张义, 张擎柱, 谷锐, 等. LncRNA FOXC2-AS1 逆转骨肉瘤细胞对阿霉素耐药性的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(5):385-390.
- [8] RINKE J, CHASE A, CROSS N C, et al. EZH2 in myeloid malignancies[J]. *Cells*, 2020, 9(7):1639.
- [9] 刘燕, 方芳. miR-101-3p 负向调控 EZH2 表达逆转子宫内膜癌细胞顺铂耐药的作用及机制[J]. *河北医药*, 2019, 41(22):3365-3370.
- [10] ARAN V, VICTORINO A P, THULER L C, et al. Colorectal cancer: epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(3):195-203.
- [11] BALIOU S, KYRIAKOPOULOS A M, SPANDIDOS D, et al. Role of taurine, its haloamines and its lncRNA TUG1 in both inflammation and cancer progression. On the road to therapeutics[J]. *Int J Oncol*, 2020, 57(3):631-664.
- [12] LODDE V, MURGIA G, SIMULA E R, et al. Long non-coding RNAs and circular RNAs in autoimmune diseases [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7):1044.
- [13] 张义, 张擎柱, 谷锐, 等. lncRNA FOXC2-AS1 逆转骨肉瘤细胞对阿霉素耐药性的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(5):385-390.
- [14] CHRISTOFIDES A, PAPAGREGORIOU G, DWEED H, et al. Evidence for miR-548c-5p regulation of FOXC2 transcription through a distal genomic target site in human podocytes[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(12):2441-2459.
- [15] GE J, LI J, NA S, et al. MiR-548c-5p inhibits colorectal cancer cell proliferation by targeting PGK1 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):18872-18878.
- [16] PAN K, XIE Y. LncRNA FOXC2-AS1 enhances FOXC2 mRNA stability to promote colorectal cancer progression via activation of Ca²⁺-FAK signal pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6):434.
- [17] ASHOK C, SELVAM M, PONNE S, et al. CREB acts as a common transcription factor for major epigenetic repressors; DNMT3B, EZH2, CUL4B and E2F6 [J]. *Med Oncol*, 2020, 37(8):68.
- [18] 乔宇, 周旋, 井超, 等. 敲低 EZH2 表达抑制人舌鳞状细胞癌侵袭迁移能力的研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(9):438-444.
- [19] 庞亚梅, 王翠翠, 李岁萍, 等. miR-101、EZH2 和 MYC 调控乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖能力的机制[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(18):2832-2837.
- [20] FENG Y, HU S, LI L L, et al. LncRNA NR-104098 inhibits AML proliferation and induces differentiation through repressing EZH2 transcription by interacting with E2F1[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8(3):142.
- [21] 李妍, 孟凡东, 付立业, 等. 沉默 EZH2 对胃癌 MKN-28 细胞增殖和侵袭的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(9):1374-1377.
- [22] CHEN Y, GU M, LIU C, et al. Long noncoding RNA FOXC2-AS1 facilitates the proliferation and progression of prostate cancer via targeting miR-1253/EZH2 [J]. *Gene*, 2019, 686(1):37-42.

(收稿日期:2020-07-22 修回日期:2020-11-17)

(上接第 818 页)

- [7] KOSHIBA T, DETMER S A, KAISER J T, et al. Structural basis of mitochondrial tethering by mitofusin complexes[J]. *Science*, 2004, 305(5685):858-862.
- [8] LOISEAU D, CHEVROLIER A, VERNY C, et al. Mitochondrial coupling defect in charcot-marie-tooth type 2A disease[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(4):315-323.
- [9] DE-BRITO O M, SCORRANO L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria [J]. *Nature*, 2008, 456(7222):605-610.
- [10] NICHOLSON G A, MAGDELAINE C, ZHU D, et al. Severe early-onset axonal neuropathy with homozygous and compound heterozygous MFN2 mutations [J]. *Neurology*, 2008, 70(19):1678-1681.
- [11] BOMBELLI F, STOJKOVIC T, DUBOURG O, et al. Charcot-marie-tooth disease type 2A: from typical to rare phenotypic and genotypic features [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(8):1036-1042.
- [12] CHUNG K W, KIM S B, PARK K D, et al. Early onset severe and late-onset mild charcot-marie-tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations [J]. *Brain*, 2006, 129(8):2103-2118.
- [13] PISCOSQUITO G, SAVERI P, MAGRI S, et al. Mutational mechanisms in MFN2-related neuropathy: compound heterozygosity for recessive and semidominant mutations [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2015, 20(4):380-386.
- [14] CALVO J, FUNALOT B, OUVRIER R A, et al. Genotype-phenotype correlations in charcot-marie-tooth disease type 2 caused by mitofusin 2 mutations [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(12):1511-1516.
- [15] CARR A S, POLKE J M, WILSON J, et al. MFN2 deletion of exons 7 and 8: founder mutation in the UK population [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2015, 20(2):67-71.
- [16] ZUCHNER S, DE-JONGHE P, JORDANOVA A, et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2 [J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(2):276-81.
- [17] 张如旭, 唐北沙. 腓骨肌萎缩症治疗进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17(8):566-572.

(收稿日期:2020-07-27 修回日期:2020-12-19)