

· 论 著 ·

lncRNA FOXD3-AS1 在多发性骨髓瘤中的表达及临床意义

王涛¹, 秦涛², 李玉凤¹

1. 秦皇岛市工人医院检验科, 河北 秦皇岛 066200; 2. 秦皇岛市工人医院放射科, 河北 秦皇岛 066200

摘要: **目的** 探究多发性骨髓瘤(MM)患者血清中长链非编码 RNA(lncRNA) FOXD3-AS1 的表达,分析其与临床病理特征及预后的关系。**方法** 以 2014 年 1 月至 2018 年 4 月在秦皇岛市工人医院进行治疗的 82 例 MM 患者作为研究对象,另选取 70 例健康者作为对照组,采集外周血,采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测所有受试者外周血中 lncRNA FOXD3-AS1 表达,受试者工作特征曲线分析 lncRNA FOXD3-AS1 在 MM 中的诊断价值;分析其与 MM 患者临床参数及治疗效果的关系,采用 COX 回归分析 MM 患者预后危险因素。**结果** 与对照组相比,MM 患者 lncRNA FOXD3-AS1 表达水平升高($P < 0.05$)。lncRNA FOXD3-AS1 表达与临床分期、骨病分级有关($P < 0.05$)。ROC 分析显示,lncRNA FOXD3-AS1 对 MM 预测的 AUC 值为 0.837(95% CI:0.816~0.851),最佳截断值为 1.27。lncRNA FOXD3-AS1 高表达组临床治疗有效率显著低于 lncRNA FOXD3-AS1 低表达组($P < 0.05$)。随访 1 年,25 例死亡,死亡率为 30.48%,COX 多因素分析显示,临床分期、骨病分级、lncRNA FOXD3-AS1 表达为影响 MM 患者预后的独立因素。lncRNA FOXD3-AS1 高表达组死亡率显著高于低表达组[38.78%(19/49) vs 18.18%(6/33), $\chi^2 = 3.946, P = 0.047$]。**结论** MM 患者血清中 lncRNA FOXD3-AS1 表达上调,是影响患者生存的独立危险因素。

关键词: 多发性骨髓瘤; 长链非编码 RNA; FOXD3-AS1; 临床病理特征; 预后

中图分类号: R 738.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)06-0733-05

Expression and significance of lncRNA FOXD3-AS1 in multiple myeloma

WANG Tao*, QIN Tao, LI Yu-feng

* Department of Clinical Laboratory, Qinhuangdao Workers Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066200, China

Abstract: Objective To investigate the expression of long non-coding RNA (lncRNA) FOXD3-AS1 in serum of patients with multiple myeloma (MM) to analyze its relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods** Eighty-two patients with MM were selected as the research group, and 70 healthy persons were served as the control group at the same time. The real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression of lncRNA FOXD3-AS1 in peripheral blood of all subjects. Receiver operating characteristics (ROC) curve was used to analyze the value of lncRNA FOXD3-AS1 in the diagnosis of multiple myeloma and its relationships with clinical parameters and therapeutic effect of MM patients. COX regression was used to analyze the prognostic risk factors MM patients. **Results** Compared with control group, the expression level of lncRNA FOXD3-AS1 in MM patients statistically increased ($P < 0.05$) and was related to clinical stage and grade of osteopathy ($P < 0.05$). ROC analysis showed that the predicted AUC value of lncRNA FOXD3-AS1 for MM was 0.837 (95% CI:0.816 - 0.851) with an optimal cutoff value of 1.27. The clinical efficacy in patients with high expression of lncRNA FOXD3-AS1 was significantly lower than that of patients with low expression of lncRNA FOXD3-AS1 ($P < 0.05$). During one year of follow-up, 25 patients died with a mortality rate of 30.48%. Multivariate COX analysis showed that clinical stage, grade of osteopathy and expression of lncRNA FOXD3-AS1 were the independent factors influencing the prognosis of MM patients. The mortality rate in patients with high expression of lncRNA FOXD3-AS1 was significantly higher than that of patients with low expression (38.78% vs 18.18%, $\chi^2 = 3.946, P = 0.047$). **Conclusion** High expression of lnc RNA FOXD3-AS1 is an independent risk factor for survival in MM patients.

Key words: Multiple myeloma; Long non-coding RNA; FOXD3-AS1; Clinicopathological features; Prognosis

Fund program: Hebei Medical Science Research Key Plan Project (20161723)

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)属于浆细胞恶性增殖病症,在老年人群中发病率较高,目前临床主要采用放化疗、干细胞移植、生物治疗等方法,但治疗仍存在一定的困难,大部分患者预后不良,因此进一步深入探究 MM 的发病机制对于该病的防治具有重要的临床意义^[1]。长链非编码 RNA(lncRNA)可调控机体的生长发育、组织分化,其水平的异常与肿瘤的增殖、侵袭、转移有关^[2]。lncRNA FOXD3-AS1 属于新型 lncRNA,研究发现 lncRNA FOXD3-AS1 与结肠癌、胶质母细胞瘤的发生、发展有关^[3-4],然而目前 lncRNA FOXD3-AS1 在 MM 中的作用尚不明确。本研究通过对 MM 患者外周血中 lncRNA FOXD3-AS1 表达进行检测,旨在探究其与临床病理参数、预后的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2014 年 1 月至 2018 年 4 月在本院进行治疗的 82 例 MM 患者作为研究对象,男 51 例,女 31 例;年龄 42 ~ 77(52.73 ± 8.69)岁;按国际临床分期其中 I 期、II 期 49 例,III 期 33 例;疾病分型 IgG 型 33 例,IgA 型 22 例,IgD 型 13 例,轻链型 13 例,不分泌型 1 例。另外选择在本院进行体检的 70 例健康者作为对照组,男 39 例,女 31 例;年龄 39 ~ 74(51.85 ± 9.13)岁。两组受试者年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有受试者均签署知情同意书;本研究经秦皇岛市工人医院伦理委员会审批。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)所有 MM 患者均符合国际骨髓瘤工作组关于 MM 的诊断标准^[5];(2)均经免疫学、骨髓形态学等检查确诊为 MM;(3)临床分期符合国际分期体系分期标准^[6]。排除标准:(1)合并其他肿瘤或血液疾病;(2)进行过骨髓瘤治疗;(3)近期接受化疗治疗;(4)严重感染性、癫痫、痴呆等精神障碍者。

1.3 样本采集 所有受试者入院后采集肘部静脉血 3 ml,用抗凝管收集,3 000 g 离心 10 min 后,收集血清在 -20 °C 冰箱内保存。

1.4 研究方法

1.4.1 临床资料收集 受试者入院后采集人口学信息包括年龄、性别,详细记录患者临床分期、疾病分型、骨病分级,采集血液测定浆细胞、白蛋白、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)等水平。

1.4.2 主要试剂与仪器 Trizol 试剂(R0016)购于碧云天生物技术研究;7500 实时荧光定量 PCR 系统购于赛默飞世尔科技(中国);lncRNA FOXD3-

AS1、内参 GAPDH 引物均由 Invitrogen 公司合成;cDNA 反转录试剂盒(K1622)购于赛默飞世尔科技(中国);qPCR 反应试剂盒(RT-02111)购于成都福际生物技术。

1.4.3 qRT-PCR 法测定 MM 患者血清中 lncRNA FOXD3-AS1 表达 Trizol 法对血清总 RNA 提取,核酸测定仪检测 RNA 纯度及含量,采用反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA,lncRNA FOXD3-AS1 上游引物:5'-GGT GGA GGA GGC GAG GAT G-3',lncRNA FOXD3-AS1 下游引物:5'-AGC GGA CAG ACA GGG ATT GG-3';GAPDH 上游引物:5'-GGG AAA CIG TGG CGT GAT-3',GAPDH 下游引物:5'-GAG TGG GTG TCG CTG TTG A-3'。配制 20 μ l 反应体系:SYBR Premix EX Taq 10 μ l,上下游引物各 0.4 μ l,cDNA 模板 2 μ l,ddH₂O 7.2 μ l。采用 2 步法进行扩增反应,第一步预变性:95 °C 1min,第二步热循环:95 °C 变性 15 s,60 °C 退火 31 s,45 个循环,在 PCR 扩增仪中进行反应,反应结束后,以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 算法定量分析 lncRNA FOXD3-AS1 相对表达水平。

1.5 疗效评定标准 以《中国多发性骨髓瘤诊治指南》,MM 患者均采取泼尼松 + 美法仑方案或地塞米松 + 长春新碱 + 阿霉素方案进行化疗^[7],参照欧洲血液和骨髓移植小组(EMBT)制定 MM 的疗效标准^[8]进行评定,包括完全缓解、接近完全缓解、部分缓解、无变化、疾病进展,将完全缓解、接近完全缓解、部分完全缓解归为治疗有效,将无变化、疾病进展归为治疗无效。

1.6 随访 所有 MM 患者进行 1 年随访,采用电话或复查方式,统计患者总体生存时间:从接受治疗到末次随访或死亡。

1.7 统计学处理 采用统计学 SPSS 22.0 进行数据分析,作图软件采用 Medcalc 软件。计数资料采用率表示,用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;采用 COX 比例风险回归模型分析影响 MM 患者生存的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者外周血 lncRNA FOXD3-AS1 表达水平比较 与对照组相比,MM 患者 lncRNA FOXD3-AS1 表达水平升高,差异有统计学意义(1.63 ± 0.34 vs 1.04 ± 0.22 , $P < 0.01$)。

2.2 MM 患者 lncRNA FOXD3-AS1 表达与临床参数的关系 以 lncRNA FOXD3-AS1 表达中位值为(1.54)标准将患者分为低表达组与高表达组,MM 患者 lncRNA FOXD3-AS1 表达与年龄、性别、疾病分型、

浆细胞、白蛋白、 β_2 -MG 水平无关 ($P > 0.05$), lncRNA FOXD3-AS1 高表达者临床分期、骨病分级均高于 lncRNA FOXD3-AS1 低表达者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 lncRNA FOXD3-AS1 表达对 MM 的诊断价值

ROC 分析显示, lncRNA FOXD3-AS1 对 MM 预测的 AUC 值为 0.837 (95% CI: 0.816 ~ 0.851), 最佳截断值为 1.27, 敏感度为 78.34%, 特异度为 85.68%。见图 1。

2.4 lncRNA FOXD3-AS1 表达与 MM 患者临床疗效的关系

lncRNA FOXD3-AS1 高表达组临床治疗有效率为 75.51% (37/49) 显著低于 lncRNA FOXD3-AS1 低表达组的 93.93% (31/33), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.730, P = 0.030$)。

2.5 影响 MM 患者预后的 COX 回归分析

所有 MM 患者进行 1 年随访, 共 25 例死亡, 死亡率为 30.48%, 将 MM 患者临床病理参数纳入 COX 回归分析, 单因素分析显示年龄、临床分期、骨病分级、lncRNA FOXD3-AS1 表达可能为影响 MM 患者预后的因素, 进一步进行多因素分析显示, 临床分期、骨病分级、lncRNA FOXD3-AS1 表达为影响 MM 患者预后的独立因素。见表 2。

2.6 lncRNA FOXD3-AS1 表达与患者总体生存率的关系

截至 2019 年 4 月, 所有 MM 患者均随访 12 个月, 无失访患者, lncRNA FOXD3-AS1 高表达者 49 例, 其中 19 例 (38.78%) 患者死亡; 低表达组患者 33

表 1 lncRNA FOXD3-AS1 表达与 MM 临床参数的关系 (例)

项目	高表达组 (n=49)	低表达组 (n=33)	χ^2/t 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$)	53.15 \pm 9.24	51.13 \pm 8.95	0.983	0.329
性别(男/女)	30/19	21/12	0.049	0.825
临床分期			3.864	0.049
I、II 期	25	24		
III 期	24	9		
疾病分型			1.082	0.897
IgG	19	14		
IgA	14	8		
IgD	8	5		
轻链型	7	6		
不分型	1	0		
骨病分级			4.552	0.033
0~1 级	31	28		
2~3 级	18	5		
浆细胞			0.102	0.719
<40%	27	17		
\geq 40%	22	16		
白蛋白			0.024	0.877
<35 g/L	32	21		
\geq 35 g/L	17	12		
β_2 -MG			0.674	0.412
<3.5 μ g/ml	16	8		
\geq 3.5 μ g/ml	33	25		

表 2 影响 MM 患者预后的 COX 回归分析

变量	单因素			多因素		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
年龄	4.723	1.379 ~ 16.176	0.010	1.325	0.918 ~ 1.912	0.072
性别	0.853	0.764 ~ 0.952	0.359	0.117	0.888 ~ 1.422	0.330
临床分期	6.915	3.349 ~ 14.278	0.000	3.769	2.385 ~ 5.956	0.013
疾病分型	2.768	2.161 ~ 3.545	0.058	0.383	0.955 ~ 2.253	0.080
骨病分级	4.221	1.213 ~ 14.688	0.015	2.264	1.638 ~ 3.129	0.036
浆细胞	2.169	1.634 ~ 2.879	0.055	0.321	0.858 ~ 2.216	0.184
白蛋白	2.894	1.507 ~ 5.558	0.057	0.425	0.971 ~ 2.411	0.067
β_2 -MG	2.363	1.438 ~ 3.883	0.051	0.397	0.968 ~ 2.284	0.070
lncRNA FOXD3-AS1	4.265	3.549 ~ 5.125	0.039	3.124	2.856 ~ 3.417	0.027

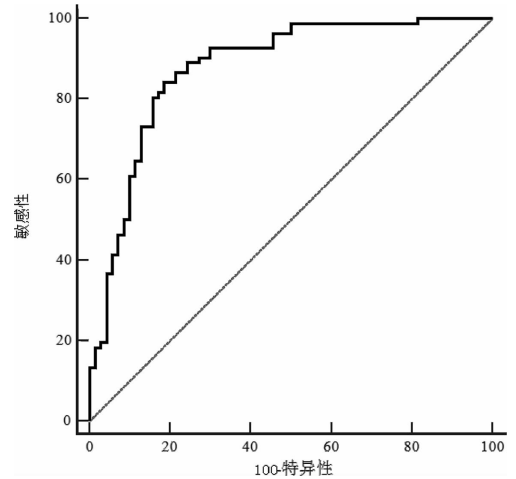


图 1 lncRNA FOXD3-AS1 预测 MM 的 ROC 曲线

例, 其中 6 例 (18.18%) 患者死亡。两组患者生存概率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.946, P = 0.047$)。

3 讨论

MM 属于浆细胞恶性病变疾病, 主要病理表现为软组织病变及弥漫性骨髓浸润, 可造成患者免疫功能降低, 骨质破碎, 最终导致贫血、感染、肾功能不全等多种临床并发症, 严重影响患者预后。化疗为目前临床治疗 MM 的主要方法之一, 然而一大部分复发性、难治性 MM 临床疗效较差。近期随着新化疗药物和造血干细胞移植等治疗方法的应用, MM 临床疗效及生存时间均得到一定的提高, 然而由于个体差异, 造成不同患者生存期差异较大^[9], 因此探究影响 MM 发生、预后的机制, 寻找影响 MM 发生发展的生物分子, 可为 MM 的临床治疗和改善预后提供新思路。

肿瘤的发生是多因素共同作用结果, 细胞基因失去对肿瘤正常调控后则会出现异常增殖、凋亡, 进而引发癌变。研究表明, lncRNA 为非编码 RNA, 虽然不直接参与蛋白质编码, 但是可通过调控信使 RNA、基因转录等参与细胞增殖、细胞凋亡过程^[10]。研究表明, lncRNA 在肿瘤中起到抑癌基因或致癌基因的作用, 可能成为肿瘤生物标志物或潜在的治疗靶

点^[11]。Pu 等^[12]研究发现 MM 患者血清中 lncRNA-XLOC-013703 表达降低,体外研究证实 lncRNA-XLOCXLOC-013703 过表达后可通过抑制 NF- κ B 信号通路进而抑制骨髓瘤细胞的增殖。Liu 等^[13]研究发现在 MM 患者中,lncRNA-TUG1 的表达水平明显升高,体外 lncRNA-TUG1 基因的敲除显著抑制了骨髓基质细胞的增殖,其机制可能与 TUG1 竞争性结合 mir-29b-3p 发挥致癌作用有关。以上研究提示,多种 lncRNA 在 MM 发生、疾病进展相关。

lncRNA FOXD3-AS1 属于新型 lncRNA 成员,定位在染色体 1q31.3 位置,为 FOXD3 的反义转录本。研究发现在神经母细胞瘤、黑色素瘤及胃癌中 FOXD3 均发挥抑癌基因的作用,表达下调,进而造成肿瘤细胞的增殖、侵袭^[14]。由于 lncRNA FOXD3-AS1 为 FOXD3-AS1 转录本,推测 lncRNA FOXD3-AS1 与肿瘤的发生、发展密切相关。Guan 等^[15]研究发现乳腺癌患者组织中 lncRNA FOXD3-AS1 表达升高,在乳腺癌细胞系(BT549, MDA-MB-231)中,抑制 FoxD3-AS1 的表达会抑制细胞增殖,抑制细胞迁移和侵袭。Wang 等^[16]研究发现在结肠癌中 15 个 lncRNA 如 ac024581.1、FoxD3-AS1 等均是结肠癌独立预后因素。Chen 等^[17]研究发现 lncRNA FOXD3-AS1 下调后可抑制恶性胶质瘤细胞的增殖、迁移,推测其在胶质瘤中发挥促癌作用。以上研究均说明 lncRNA 的异常表达可能与癌症等疾病的发生有关。本研究发现与对照组相比,MM 患者血清中 lncRNA FOXD3-AS1 表达明显升高,推测 lncRNA FOXD3-AS1 水平的异常升高可能与 MM 的发生密切相关,分析其临床参数发现,lncRNA FOXD3-AS1 表达与临床分期、骨病分级、临床疗效有关,表明随着 MM 患者临床分期及骨病分级的升高及临床疗效的降低,lncRNA FOXD3-AS1 表达逐渐升高,表明临床分期、骨病分级较高、治疗效果较差者易出现 lncRNA FOXD3-AS1 高表达,提示 lncRNA FOXD3-AS1 参与 MM 的发展过程。基于正常组与 MM 组血清中 lncRNA FOXD3-AS1 表达差异,推测 lncRNA FOXD3-AS1 表达可能在 MM 中具有一定的诊断价值,采用 ROC 分析发现 lncRNA FOXD3-AS1 对 MM 预测的 AUC 值为 0.837,最佳截断值为 1.27,敏感度为 78.34%,特异度为 85.68%,提示 lncRNA FOXD3-AS1 在 MM 发生中具有一定的诊断价值。

近期研究发现 lncRNA 与 MM 患者不良预后有关^[18]。Handa 等^[19]研究发现 lncRNA MALAT1 在 MM 中表达上调,而且 lncRNA MALAT1 高表达导致患者生存时间缩短,与较短的总生存期和无进展生存

期相关,是影响 MM 患者不良预后的独立因素。Shen 等^[20]研究发现 MM 患者血清 lncRNA PCAT-1 表达显著高于健康者,可作为患者诊断、预后的生物学标志物。本研究发现年龄、临床分期、骨病分级、lncRNA FOXD3-AS1 表达可能为影响 MM 患者预后的因素,多因素分析显示,临床分期、骨病分级、lncRNA FOXD3-AS1 表达为影响 MM 患者预后的独立危险因素。推测 lncRNA FOXD3-AS1 高表达可能与 MM 患者生存率降低有关,是 MM 患者不良预后的危险因素,提示 lncRNA FOXD3-AS1 可能为 MM 预后的潜在生物学指标。

综上所述,lncRNA FOXD3-AS1 在 MM 患者中高表达,与 MM 患者临床分期、骨病分级有关,是影响患者 1 年生存率的独立预后因素,推测 lncRNA FOXD3-AS1 可作为评估 MM 病情程度和预后的生物标志物。然而本研究也存在一定的缺陷,仅从临床角度探究其临床意义,具体分子机制研究尚不深入,后续仍然需要继续深入的研究,为 MM 的诊疗提供新的参考。

参考文献

- [1] 王路,张翼臻. 伴随外病变的多发性骨髓瘤研究进展[J]. 中国实验血液学杂志,2016,24(3):945-948.
- [2] Cai ZB, Xu KY, Li Y, et al. Long noncoding RNA in liver cancer stem cells[J]. Discov Med, 2017, 24(131):87-93.
- [3] Wu Q, Shi M, Meng WY, et al. Long noncoding RNA FOXD3-AS1 promotes colon adenocarcinoma progression and functions as a competing endogenous RNA to regulate SIRT1 by sponging miR-135a-5p [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12):21889-21902.
- [4] Zhao X, Li D, Huang DD, et al. Risk-associated long noncoding RNA FOXD3-AS1 inhibits neuroblastoma progression by repressing PARP1-mediated activation of CTCF [J]. Mol Ther, 2018, 26(3):755-773.
- [5] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12):e538-e548.
- [6] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15):3412-3420.
- [7] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12):1066-1070.
- [8] Bladé J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant [J]. Br J Haematol, 1998, 102(5):1115-1123.

海马组织 DCX 蛋白表达明显减少,白果内酯组大鼠海马组织 DCX 蛋白表达也有所减少,但是明显多于溶剂组,提示 TBI 后海马组织中新生神经元前体细胞减少,应用白果内酯治疗后,能够明显促进 TBI 后海马组织中新生神经元前体细胞的发生。

综上所述,白果内酯能够降低 TBI 大鼠体内氧化应激水平,保护神经细胞免于凋亡,而且能够促进损伤区皮质以及海马的神经元发生,从而提高 TBI 大鼠的学习记忆等认知功能。

参考文献

[1] Fatima N, Ayyad A, Shuaib A, et al. Hypertonic solutions in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Asian J Neurosurg*, 2019, 14(2): 382-391.

[2] Elder GA, Ehrlich ME, Gandy S. Relationship of traumatic brain injury to chronic mental health problems and dementia in military veterans [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 707: 134294.

[3] Wofford KL, Loane DJ, Cullen DK. Acute drivers of neuroinflammation in traumatic brain injury [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(9): 1481-1489.

[4] Ntali G, Tsagarakis S. Traumatic brain injury induced neuroendocrine changes: acute hormonal changes of anterior pituitary function [J]. *Pituitary*, 2019, 22(3): 283-295.

[5] Mohamadpour M, Whitney K, Bergold PJ. The importance of therapeutic time window in the treatment of traumatic brain injury [J].

Front Neurosci, 2019, 13: 07.

[6] Anthonymuthu TS, Kenny EM, Lamade AM, et al. Oxidized phospholipid signaling in traumatic brain injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 124: 493-503.

[7] 王正国, 张良. 创伤性脑损伤 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(5): 465-466.

[8] 乔雪松, 刘素娟, 牛燕娟. 干细胞移植治疗创伤性脑外伤的研究进展 [J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(3): 364-367.

[9] 刘宗秀, 高维娟. 神经干细胞移植治疗缺血性脑损伤的研究进展 [J]. *承德医学院学报*, 2019, 36(1): 69-72.

[10] Tu M, Zhu PL, Hu SB, et al. Notch1 signaling activation contributes to adult hippocampal neurogenesis following traumatic brain injury [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5480-5487.

[11] Shapiro LA. Altered hippocampal neurogenesis during the first 7 days after a fluid percussion traumatic brain injury [J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(7): 1314-1318.

[12] Yi X, Jin GH, Zhang XH, et al. Cortical endogenic neural regeneration of adult rat after traumatic brain injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70306.

[13] Mao WF, Yi X, Qin JB, et al. CXCL12 promotes proliferation of radial Glia like cells after traumatic brain injury in rats [J]. *Cytokine*, 2020, 125: 154771.

[14] 唐远鹏, 曾靖, 黄起壬. 白果内酯药理作用的研究 [J]. *赣南医学院学报*, 2015, 35(1): 153-155.

[15] 刘勇林, 张成标, 李保民, 等. 白果内酯对大鼠动脉血压影响的研究 [J]. *陕西中医*, 2011, 32(4): 491-492.

收稿日期: 2019-10-12 编辑: 王海琴

(上接第 736 页)

[9] 陆敏秋, 褚彬, 白砚霞, 等. 多发性骨髓瘤预后的影响因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(6): 658-665.

[10] Wang Y, Chen D, Qian HL, et al. The splicing factor RBM4 controls apoptosis, proliferation, and migration to suppress tumor progression [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(3): 374-389.

[11] Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 452-463.

[12] Pu J, Huang HM, Su JY, et al. Decreased expression of long noncoding RNA XLOC_013703 promotes cell growth via NF- κ B pathway in multiple myeloma [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(9): 1240-1251.

[13] Liu DH, Wang JF, Liu MH. Long noncoding RNA TUG1 promotes proliferation and inhibits apoptosis in multiple myeloma by inhibiting miR-29b-3p [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): BSR20182489.

[14] Kubic JD, Little EC, Kaiser RS, et al. FOXD3 promotes PAX3 expression in melanoma cells [J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(2): 533-541.

[15] Guan YY, Bhandari A, Xia EJ, et al. LncRNA FOXD3-AS1 is associated with clinical progression and regulates cell migration and invasion in breast cancer [J]. *Cell Biochem Funct*, 2019, 37(4): 239-244.

[16] Wang XN, Zhou JG, Xu ML, et al. A 15-lncRNA signature predicts survival and functions as a Cerna in patients with colorectal cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 5799-5806.

[17] Chen ZH, Hu HK, Zhang CR, et al. Down-regulation of long non-coding RNA FOXD3 antisense RNA 1 (FOXD3-AS1) inhibits cell proliferation, migration, and invasion in malignant glioma cells [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(10): 4106-4119.

[18] 徐声鸣, 沙辉, 吕龙龙, 等. 多发性骨髓瘤患者血清 lncRNA HO-TAIR 表达量与血清 β 2 微球蛋白及预后的相关性 [J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(2): 191-196.

[19] Handa H, Kuroda Y, Kimura K, et al. Long non-coding RNA MAL-AT1 is an inducible stress response gene associated with extramedullary spread and poor prognosis of multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2017, 179(3): 449-460.

[20] Shen XJ, Zhang Y, Wu X, et al. Upregulated lncRNA-PCAT1 is closely related to clinical diagnosis of multiple myeloma as a predictive biomarker in serum [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 18(3): 257-263.

收稿日期: 2019-09-11 编辑: 王海琴