

· 综述 ·

# 长链非编码 RNA SNHG16 在不同 消化道恶性肿瘤中的作用

彭江山<sup>1</sup>, 张旭升<sup>1</sup>, 孟云<sup>1</sup>, 郭辉军<sup>1</sup>, 杜雪芹<sup>2</sup>, 杨晓军<sup>3</sup>

1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 宁夏医科大学, 甘肃 银川 750004;  
3. 甘肃省人民医院普外科 甘肃省外科肿瘤分子诊断与精准治疗重点实验室, 甘肃 兰州 730000

**摘要:** 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 可作为致癌基因或肿瘤抑制因子在人类恶性肿瘤的发生发展中发挥重要作用, 被认为是诊断恶性肿瘤和判断预后的潜在标志物。位于 17 号染色体 17q25.1 上的小核仁 RNA 宿主基因 16 (small nucleolar RNA host gene 16, SNHG16) 是一种新的肿瘤相关 lncRNA, 在多种恶性肿瘤中表达异常。同时, SNHG16 的高表达与患者的临床和病理特征有关, 并通过多种潜在机制调节细胞增殖、凋亡、侵袭、转移以及影响脂质代谢和化疗耐药性。SNHG16 可能是一种有前途的恶性肿瘤生物标志物和治疗靶点。本研究总结 SNHG16 在多种消化道恶性肿瘤中的生物学功能、相关机制和潜在的临床意义。

**关键词:** 长链非编码 RNA; SNHG16; 消化道恶性肿瘤; 食管癌; 肝癌; 胆管癌; 胃癌; 胰腺癌

中图分类号: R735 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)02-0213-05

## Role of long non-coding RNA SNHG16 in different gastrointestinal malignancies

PENG Jiang-shan\*, ZHANG Xu-sheng, MENG Yun, GUO Hui-jun, DU Xue-qin, YANG Xiao-jun

\* The 1st Clinical Medicine College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China

Corresponding author: YANG Xiao-jun, E-mail: yangxjmd@aliyun.com

**Abstract:** Long non-coding RNAs (lncRNAs) can play an important role in the occurrence and development of human cancers as oncogenes or tumor suppressors, and are considered as potential markers for diagnosing cancer and judging prognosis. Small nucleolar RNA host gene 16 (SNHG16) located on chromosome 17 17q25.1 is a novel tumor-associated lncRNA, and have been found to be abnormally expressed in a variety of malignant tumors. Meanwhile, high expression of SNHG16 is associated with the clinical and pathological features of patients, and regulates cell proliferation, apoptosis, invasion, metastasis, and affects lipid metabolism and chemoresistance through a variety of potential mechanisms. These evidences suggest that SNHG16 may be a promising cancer biomarker and therapeutic target. In this review, we summarize the biological functions, related mechanisms and potential clinical significance of SNHG16 in various gastrointestinal malignancies.

**Keywords:** Long non-coding RNA; SNHG16; Gastrointestinal malignancy; Esophageal cancer; Hepatocellular carcinoma; Cholangiocarcinoma; Gastric cancer; Pancreatic cancer

**Fund program:** Gansu Innovation Base and Talent Plan Project (20JR10RA433); Gansu Health Industry Scientific Research Plan Project (GSWSKY2020-45)

在全世界范围内,恶性肿瘤是导致人类高致残率和高死亡率的主要疾病之一,虽然常规的手术、放疗、化疗、免疫靶向治疗等可以在一定程度上改善癌症患者的生活质量,但治疗效果往往有限,患者的总生存率 (overall survival, OS) 并没有得到明显提高<sup>[1]</sup>。与其他系统的恶性肿瘤相比,消化系统恶性

肿瘤的发生率及死亡率更是位于前列。癌症的早期诊断和治疗可以大大降低其死亡率,并且越来越多的证据表明,肿瘤抑制基因和癌基因的失调与人类癌症的发生有关<sup>[2]</sup>。然而,人们对肿瘤的分子和遗传机制知之甚少。因此,探索新的早期肿瘤相关生物标志物和治疗靶点并确定潜在的调控机制至关

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.02.011

基金项目: 甘肃省创新基地和人才计划项目 (20JR10RA433); 甘肃省卫生健康行业科研计划项目 (GSWSKY2020-45)

通信作者: 杨晓军, E-mail: yangxjmd@aliyun.com

出版日期: 2023-02-20

重要。

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)长度超过200个核苷酸,不具备蛋白编码能力<sup>[3]</sup>。以前学者认为lncRNA在转录过程中不起作用,但是近年来,越来越多的lncRNA被发现人类癌症中异常表达<sup>[4-5]</sup>。在不同类型的癌症中,也报道了在肿瘤组织和邻近组织以及在癌细胞系和相应的正常细胞中lncRNA表达的差异。这种差异表达可能通过影响肿瘤的细胞周期和细胞学行为来促进血管生成和诱导转移,从而促进肿瘤的发展<sup>[6-7]</sup>。此外,lncRNA的失调与癌细胞的增殖、迁移、转移和复发显著相关,这也暗示着lncRNA在调节肿瘤发生和癌症进展中的扮演着重要角色<sup>[8]</sup>。

SNHG16位于人类染色体17q25.1上(图1),最近被认为是一种癌症相关的lncRNA<sup>[9]</sup>。SNHG16首次被描述为导致神经母细胞瘤患者预后不良的潜在致癌因子<sup>[10]</sup>。近年来的研

究发现,SNHG16的表达上调通常预示着某些癌症的不良预后,例如脑胶质瘤、骨肉瘤、膀胱癌、食管鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、口腔鳞状细胞癌、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、乳腺癌和卵巢癌,并且在这些肿瘤中,SNHG16的表达水平通常与肿瘤大小、临床分期、淋巴结转移、远处转移、OS、无病生存率(disease free survival rate, DFS)和耐药等临床病理特征密切相关<sup>[11]</sup>。但一些研究报告,SNHG16过度表达在一些癌症中具有肿瘤抑制作用,包括HCC和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)<sup>[12-13]</sup>。此外,SNHG16还可能通过细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡等复杂的调控机制参与调控肿瘤细胞的生物学功能<sup>[14]</sup>。所以,了解SNHG16的作用可能为研究癌症发展的机制提供新的视角。本综述中重点总结了近年来有关SNHG16在多种消化道恶性肿瘤的生物学功能、相关机制和潜在的临床意义。

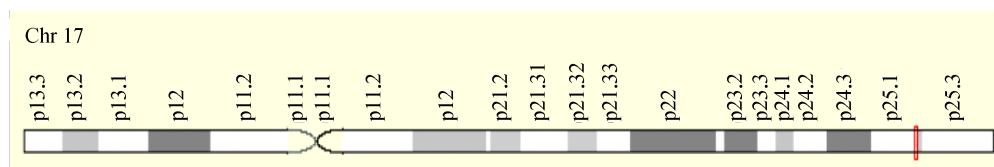


图1 SNHG16位于人类染色体17q25.1

Fig. 1 SNHG16 is located on human chromosome 17q25.1

## 1 SNHG16与消化道肿瘤

**1.1 SNHG16与食管癌(esophagus cancer, EC)** 据全球肿瘤流行病学数据显示,2020年全球EC发病率为第7位,死亡率第6位<sup>[15]</sup>。Zhang等<sup>[16]</sup>发现SNHG16在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织和细胞系中的表达水平分别比相应的正常组织和正常食道细胞系显著上调,并且证明了SNHG16作为miR-140-5p的分子海绵,调节其靶基因ZEB1,从而促进食管癌细胞增殖、迁移和上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)形成。Han等<sup>[17]</sup>研究的结果和Zhang等<sup>[16]</sup>一致,并且此研究还表明SNHG16的高表达与肿瘤分期、淋巴结转移、临床分期、患者生存时间缩短密切相关,SNHG16在ESCC中的高表达是预后不良的独立预测因素。机制实验证明,SNHG16是通过主动调节Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路介导ESCC细胞的增殖、侵袭,并诱导细胞的凋亡。也有研究表明SNHG16可作为miR-802的海绵上调PTCH1并激活Hedgehog通路,从而促进EC细胞增殖和自我更新<sup>[18]</sup>。基于上述证据,提示SNHG16可能成为EC预后不良的新生标志物。

**1.2 SNHG16与HCC** HCC是全球第六大常见恶性肿瘤和第三大恶性肿瘤死亡原因<sup>[15]</sup>。具有乙型肝炎和/或丙型肝炎病毒感染、过度饮酒、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化和一些代谢疾病是HCC的主要危险因素<sup>[19]</sup>。尽管近年来HCC的诊断和治疗取得了进展,但其总体生存率仍然很低。因此,迫切需要寻找新的生物标志物和治疗靶点进行早期诊断。

有学者发现,SNHG16的表达水平与肿瘤大小、甲胎蛋白(AFP)水平、门静脉癌栓和淋巴结转移有关,且SNHG16的高

表达与肝细胞癌患者的预后不良有关,可作为肝细胞癌患者的独立预后指标<sup>[20]</sup>。Ye等<sup>[21]</sup>报道SNHG16通过调节miR-140-5p诱导HCC细胞对索拉非尼的耐药,并且SNHG16的高表达与HCC患者的肿瘤大小、TNM分期和血管侵犯临床病理特征密切相关。而Jing等<sup>[22]</sup>通过建立对索拉非尼耐药的Hep3B细胞模型,发现在索拉非尼耐药的肝癌细胞中,SNHG16有较高的表达。并且SNHG16通过海绵化Egr1调节miR-23b-3p的表达,促进Hep3B/SO细胞的存活、自噬和抑制细胞凋亡,从而维持其对索拉非尼的耐药性。以上研究表明,SNHG16的上调可能是HCC中索拉非尼耐药的原因,并且在肝癌得发生发展中扮演着重要角色。

多项研究表明,SNHG16在HCC组织和细胞系中表达上调,促进了肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮间充质转化(EMT),并在体外抑制了细胞的凋亡。在体内,它会加速肿瘤的发展。下调SNHG16的表达则可抑制肝癌细胞系的增殖、迁移、侵袭和对索拉非尼的耐药性<sup>[23-30]</sup>。而Xu等<sup>[12]</sup>的一项研究发现,SNHG16在肝癌组织和细胞系中的表达水平分别比相应的正常组织和正常肝细胞系低,并证实SNHG16过表达通过抑制肝癌细胞的体外增殖、氟尿嘧啶耐药和体内肿瘤生长而具有显著的肿瘤抑制作用,提示SNHG16可能作为肿瘤抑制因子来抑制肝癌的发展。基于上述多项研究结果,笔者发现SNHG16在人类癌症中的表达模式可能是上调,也可能是下调,这可能由特定癌症类型的部位和微环境决定,仍需进一步的临床研究。

**1.3 SNHG16与胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)** CCA是人类常见的消化道恶性肿瘤之一,近年来其发病率迅速上升,因起病隐匿,早期症状不典型,患者就诊时多属进展期或晚

期,预后极差,而手术是治疗 CCA 最有效的方法。研究表明,术后肝内复发和淋巴转移是 CCA 患者预后不良的主要因素,晚期 CCA 的 5 年 OS 低于 10%<sup>[31]</sup>。因此,迫切需要寻找一种新的治疗方法来改善 CCA 患者的预后和延长生存期,寻找有效的生物标志物用于临床预测 CCA 已成为当务之急。

Wu 等<sup>[32]</sup>分析 TCGA 数据库发现,与正常组织相比,SNHG16 在 CCA 组织中显著上调。同时采用 qRT-PCR 方法分析 SNHG16 在四株 CCA 细胞系中(RBE, QBC939, HuCCT1 and HCCCT1)的表达,结果表明,与正常胆管上皮细胞系 HIBECs 相比,SNHG16 在 CCA 细胞系中表达上调。体外功能实验结果显示,SNHG16 过表达可以促进细胞增殖,抑制细胞凋亡。并且验证了 SNHG16、miR-146a-5p、GATA6 三者之间的相互作用关系,发现 SNHG16 是通过 miR-146a-5p/GATA6 轴来抑制细胞增殖和促进细胞凋亡。这为揭示 CCA 的分子致病机理提供了新的见解和思路,也为寻找新的肿瘤治疗靶点提供了理论基础。

**1.4 SNHG16 与胃癌(gastric cancer, GC)** 据统计,2020 年 GC 新增病例超过 100 万,估计有 769 000 人死亡(相当于全球每 13 例死亡中就有 1 例),发病率在全球排名第五,死亡率在全球排名第四,并且男性的发病率是女性的 2 倍<sup>[15]</sup>。已知遗传、幽门螺杆菌感染、饮食习惯、吸烟和饮酒等各种因素与 GC 的发生和进展有关<sup>[33]</sup>。手术配合有效的放化疗是目前治疗 GC 最有效的方法,但是对于晚期 GC 患者 5 年 OS 仍然不是很理想<sup>[34]</sup>。病死率高的原因之一是其发病机制不明,缺乏早期诊断标记物和分子治疗靶点,因此,探讨 GC 的潜在发病机制,对于实现早期诊断和改善每个患者的预后具有重要意义。

Wang 等<sup>[35]</sup>发现,SNHG16 的表达与患者肿瘤的大小和 TNM 分期呈正相关,与患者生存期呈负相关,SNHG16 表达高的患者生存率显著降低。而体外功能实验发现,SNHG16 的敲除可以降低 GC 细胞的增殖、集落形成、侵袭能力和增加凋亡,这与 Lian 等<sup>[36]</sup>研究结果一致。并且 Wang<sup>[35]</sup>也证明了 SNHG16 可以作为 miR-135a 的海绵,通过促进 JAK2/STAT3 信号通路从而在 GC 中发挥致癌作用。Zhou 等<sup>[37]</sup>发现过表达的 SNHG16 不仅促进了 GC 细胞的迁移和侵袭,而且还具有促进 EMT 的作用,其机制可能是通过下调 GC 细胞中 DKK3 的表达来实现的。而最近的一项研究发现,SNHG16 四种变体(SNHG16-V1、V2、V3、V4)主要是 SNHG16-V1,在 60 对 GC 组织及四株 GC 细胞系中表达量增高,在这项研究中,作者等人首次发现敲除 SNHG16-V1,显著降低了 c-Myc 的表达,并影响了 p27/cyclin D1/CDK6, p53/cyclin E1 以及 cyclin A2/CDK2 复合体的形成,共同导致细胞停滞在 G1 期,从而促进细胞凋亡和抑制 GC 细胞的增殖、侵袭和迁移<sup>[38]</sup>。而这些证据提示 SNHG16 可能成为 GC 治疗的新靶点。

**1.5 SNHG16 与胰腺癌(pancreatic cancer, PC)** 据全球肿瘤流行病学数据显示,2020 年全球 PC 发病率排在第 14 位,死亡率排在第 7 位<sup>[15]</sup>。与 PC 相关的危险因素多样而又复杂,其中吸烟、饮酒、缺乏体育运动、肥胖等是全世界范围内公认的 PC 危险因素<sup>[39]</sup>。PC 起病隐匿早期症状不典型,多数 PC 患

者在确诊时已失去手术机会,预后极差,并且目前缺乏早期诊断 PC 的敏感的指标和有效的治疗方法。因此,研究 PC 的早期诊断标记物和靶向治疗以逐步抑制 PC 的进展已成为 PC 治疗中关注的焦点。

Xu 等<sup>[40]</sup>最近的一项研究表明,SNHG16 在人 PC 组织和 PC 细胞中显著上调,并且 SNHG16 的表达增加与 PC 患者的总体生存和预后不良有关,提示 SNHG16 可能是预测 PC 预后的指标。体外功能实验显示,沉默 SNHG16 对 PC 细胞的增殖、迁移和侵袭有抑制作用,对细胞凋亡有促进作用。这与 Liu 等<sup>[41]</sup>研究结果一致。同时 Liu 等<sup>[41]</sup>认为 SNHG16 与肿瘤的 TNM 分期、远处转移、肿瘤分化程度密切相关,并且证明 SNHG16 通过作为 miR-218-5p 竞争的内源性 RNA (ceRNA) 调节 HMGB1,在 PC 进展中发挥致癌作用。而 Xu 等<sup>[40]</sup>则通过实验验证了 SNHG16 可能是通过靶向 miR-302B-3p/SLC2A4 轴在 PC 进展过程中发挥致癌作用。

同时有证据表明,阻断脂肪生成可以显著抑制 PC 的进展<sup>[42]</sup>。因此,揭示脂肪生成的调控机制对于了解 PC 的进展是极其重要的。而有研究证实了 SNHG16 可通过直接调节 miR-195/SREBP2 轴,促进 PC 细胞的增殖、迁移、侵袭,并控制脂肪生成<sup>[43]</sup>。这些结果也表明 SNHG16 在 PC 中起重要作用,很可能成为未来 PC 治疗的潜在靶点,并且设计新的针对脂肪生成的治疗策略可能是 PC 患者的一种有前途的治疗方法,并且为其提供了新思路。

**1.6 SNHG16 与 CRC** CRC 是全球第三大常见恶性肿瘤和第二大恶性肿瘤相关死亡原因,早期诊断和治疗有效地提高了 CRC 患者的总体生存率,但 CRC 的发病率仍然居高不下<sup>[15]</sup>。手术、放化疗以及近年来引入的靶向免疫疗法都是 CRC 的治疗选择。然而,晚期 CRC 的治疗仍然面临着巨大的挑战。因此,识别用于早期诊断和确定预后的新型生物标志物,既可以改善 CRC 的治疗,也可以深入了解该病的发病机制。

Qi 等<sup>[13]</sup>的一项研究发现,与相邻的 CRC 癌旁组织和正常的肠黏膜细胞相比,SNHG16 在 CRC 组织样本及细胞系中表达量显著降低,并且 SNHG16 表达低的患者预后明显比表达高的患者差。体外功能实验显示,沉默 SNHG16 可增强 CRC 细胞的迁移和侵袭,但是对细胞的增殖无明显影响。但是 Christensen 等<sup>[44]</sup>的研究显示,SNHG16 在 CRC 组织标本和细胞中表达上调,他们分析了 SNHG16 在 CRC 中的这种表达差异,并认为应用和评估亚型的方法难以解释这种差异,而 RNA 质量、组织中的肿瘤细胞比例和使用的细胞的变异可以解释这些不一致。同时 Christensen 等<sup>[44]</sup>也发现 SNHG16 的表达受 Wnt 通路调控,与 Wnt 通路调控的转录因子 ASCL2、ETS2、c-myc 的表达呈正相关。并且 SNHG16 可能通过 ceRNA 相关机制参与脂质代谢基因的表达。这为后续深入机制研究及其功能研究提供了新的思路与方向。而在此后至少有 4 项研究证实了 SNHG16 在 CRC 组织标本和细胞中是高表达<sup>[45-48]</sup>。并且 Li 等<sup>[45]</sup>发现 SNHG16 可作为一种竞争性内源性 RNA (ceRNA) 通过海绵化 miR-200a-3p 不仅可以促进 CRC 细胞的迁移和侵袭,而且可以促进细胞的增殖和肿瘤生长。

而 He 等<sup>[48]</sup>的研究同样显示沉默 SNHG16 可降低 CRC 细胞的增殖、迁移、侵袭能力,促进细胞凋亡,这与 Li 等人的研究结果一致,并且证明了 SNHG16 是通过海绵化 miR-132-3p 激活 USP22 表达促进 CRC 进展。

## 2 结论与展望

大量研究表明,调节异常的 lncRNA 是潜在的癌基因或肿瘤抑制基因,在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用。lncRNA 可作为肿瘤的生物标志物和治疗靶点,在肿瘤的诊断和治疗中有广泛的应用。SNHG16 异常表达与许多消化道肿瘤的临床分期、淋巴结转移和患者生存等临床病理特征密切相关,提示 SNHG16 可能是一个预后标志物。许多研究显示,SNHG16 在多种消化道肿瘤中表达上调。然而,即使在相同类型的消化道肿瘤(例如 CRC 或 HCC)中,一些评估 SNHG16 作用的研究报告却给出了相互矛盾的结果,所以还需要进一步的去研究。

从机制上讲,SNHG16 可以竞争性地与内源 miRNA 结合,导致下游靶基因异常表达或经典信号通路失调,或者与一些蛋白质相互作用,在转录水平上调节基因的表达。说明 SNHG16 对于进一步研究肿瘤的发生发展机制具有重要意义,然而,由于 lncRNA 机制的多样性和复杂性,SNHG16 在消化道恶性肿瘤中的整体调控机制尚未完全清楚,仍有待阐明,例如在 EC、PC、CCA 中,对其驱动癌变的分子机制的了解还不够深入,多数研究只专注于体外实验。

综上所述,尽管在同一类型的肿瘤中,不同的研究者给出的结论相反,但是绝大多数研究报告表明 SNHG16 在人类消化道恶性肿瘤中具有致癌作用,可能是一种新的肿瘤诊断和预后的生物标志物和治疗靶点。而目前对 SNHG16 的研究依然停留在实验室阶段,探索 SNHG16 在各种肿瘤中的具体作用机制以及开发新型靶向性药物仍是我们努力的方向。

利益冲突 无

## 参考文献

- [1] Hojman P, Gehl J, Christensen JF, et al. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment[J]. Cell Metab, 2018, 27(1): 10-21.
- [2] Moses C, Garcia-Blou B, Harvey AR, et al. Hallmarks of cancer: the CRISPR generation[J]. Eur J Cancer, 2018, 93: 10-18.
- [3] Rinn JL, Chang HY. Long noncoding RNAs: molecular modalities to organismal functions[J]. Annu Rev Biochem, 2020, 89: 283-308.
- [4] Shang YM. LncRNA THOR acts as a retinoblastoma promoter through enhancing the combination of c-myc mRNA and IGF2 BP1 protein [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1243-1249.
- [5] Liu JL, Zhang WQ, Zhao M, et al. Upregulation of long noncoding RNA XIST is associated with poor prognosis in human cancers[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 6594-6600.
- [6] Ghafouri-Fard S, Taheri M. Nuclear Enriched Abundant Transcript 1 (NEAT1): a long non-coding RNA with diverse functions in tumorigenesis[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111: 51-59.
- [7] Weidle UH, Birzele F, Kollmorgen G, et al. Long non-coding RNAs and their role in metastasis[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2017, 14(3): 143-160.
- [8] Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways [J]. Cancer Cell, 2016, 29(4): 452-463.
- [9] Xin BQ, Liu YQ, Li GH, et al. lncRNA SNHG16 in myocardial cell injury induced by acute myocardial infarction and the underlying functional regulation mechanism [J]. Panminerva Med, 2021, 63(3): 388-389.
- [10] Yu M, Ohira M, Li YY, et al. High expression of ncRAN, a novel non-coding RNA mapped to chromosome 17q25.1, is associated with poor prognosis in neuroblastoma[J]. Int J Oncol, 2009, 34(4): 931-938.
- [11] Zhang CH, Ren XL, He JY, et al. The prognostic value of long non-coding RNA SNHG16 on clinical outcomes in human cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 261.
- [12] Xu FF, Zha GQ, Wu YP, et al. Overexpressing lncRNA SNHG16 inhibited HCC proliferation and chemoresistance by functionally sponging hsa-miR-93 [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 8855-8863.
- [13] Qi P, Xu MD, Ni SJ, et al. Down-regulation of ncRAN, a long non-coding RNA, contributes to colorectal cancer cell migration and invasion and predicts poor overall survival for colorectal cancer patients [J]. Mol Carcinog, 2015, 54(9): 742-750.
- [14] Yang M, Wei WB. SNHG16: a novel long-non coding RNA in human cancers[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 11679-11690.
- [15] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [16] Zhang K, Chen J, Song HZ, et al. SNHG16/miR-140-5p axis promotes esophagus cancer cell proliferation, migration and EMT formation through regulating ZEB1 [J]. Oncotarget, 2017, 9(1): 1028-1040.
- [17] Han GH, Lu KJ, Wang P, et al. LncRNA SNHG16 predicts poor prognosis in ESCC and promotes cell proliferation and invasion by regulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(12): 3795-3803.
- [18] Zhang LQ, Liang H, Zhang JF, et al. Long non-coding RNA SNHG16 facilitates esophageal cancer cell proliferation and self-renewal through the microRNA-802/PTCH1 axis[J]. Curr Med Chem, 2022, 29(39): 6084-6099.
- [19] El-Serag HB, Lenhard Rudolph K. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. Gastroenterology, 2007, 132(7): 2557-2576.
- [20] Guo ZL, Zhang J, Fan LL, et al. Long noncoding RNA (lncRNA) small nucleolar RNA host gene 16 (SNHG16) predicts poor prognosis and sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 2079-2086.
- [21] Ye JF, Zhang RY, Du XH, et al. Long noncoding RNA SNHG16 induces sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma cells through

- sponging miR-140-5p[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 415-422.
- [22] Jing Z, Ye XP, Ma XJ, et al. SNHG16 regulates cell autophagy to promote Sorafenib Resistance through suppressing miR-23b-3p via sponging EGR1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(12): 4324-4338.
- [23] Xie XH, Xu XP, Sun CY, et al. Long intergenic noncoding RNA SNHG16 interacts with miR-195 to promote proliferation, invasion and tumorigenesis in hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383(1): 111501.
- [24] Chen H, Li ML, Huang P. LncRNA SNHG16 promotes hepatocellular carcinoma proliferation, migration and invasion by regulating miR-186 expression [J]. *J Cancer*, 2019, 10(15): 3571-3581.
- [25] Li W, Xu W, Song JS, et al. LncRNA SNHG16 promotes cell proliferation through miR-302a-3p/FGF19 axis in hepatocellular carcinoma[J]. *Neoplasma*, 2019, 66(3): 397-404.
- [26] Lin Q, Zheng HY, Xu JJ, et al. LncRNA SNHG16 aggravates tumorigenesis and development of hepatocellular carcinoma by sponging miR-4500 and targeting STAT3 [J]. *J Cell Biochem*, 2019: 11604-11615.
- [27] Hu YL, Feng Y, Chen YY, et al. SNHG16/miR-605-3p/TRAF6/NF- $\kappa$ B feedback loop regulates hepatocellular carcinoma metastasis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13): 7637-7651.
- [28] Zhong JH, Xiang X, Wang YY, et al. The lncRNA SNHG16 affects prognosis in hepatocellular carcinoma by regulating p62 expression [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 1090-1102.
- [29] Li SG, Peng FJ, Ning YC, et al. SNHG16 as the miRNA let-7b-5p sponge facilitates the G2/M and epithelial-mesenchymal transition by regulating CDC25B and HMGA2 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(3): 2543-2558.
- [30] Zhang QJ, Li DZ, Lin BY, et al. SNHG16 promotes hepatocellular carcinoma development via activating ECM receptor interaction pathway[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2022, 21(1): 41-49.
- [31] Uenishi T, Ariizumi S, Aoki T, et al. Proposal of a new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma; a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(7): 499-508.
- [32] Wu T, Lei MS, Gao XZ, et al. LncRNA SNHG16 mediates cell proliferation and apoptosis in cholangiocarcinoma by directly targeting miR-146a-5p/GATA6 axis [J]. *Biochem Genet*, 2021, 59(5): 1311-1325.
- [33] Cavatorta O, Scida S, Miraglia C, et al. Epidemiology of gastric cancer and risk factors[J]. *Acta Biomed*, 2018, 89(8-S): 82-87.
- [34] Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, et al. Medical management of gastric cancer; a 2017 update [J]. *Cancer Med*, 2017, 7: 123-133.
- [35] Wang XG, Kan J, Han J, et al. LncRNA SNHG16 functions as an oncogene by sponging miR-135a and promotes JAK2/STAT3 signal pathway in gastric cancer[J]. *J Cancer*, 2019, 10(4): 1013-1022.
- [36] Lian DB, Amin BH, Du DX, et al. Enhanced expression of the long non-coding RNA SNHG16 contributes to gastric cancer progression and metastasis[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 21(1): 151-160.
- [37] Zhou CH, Zhao JJ, Liu JJ, et al. LncRNA SNHG16 promotes epithelial-mesenchymal transition via down-regulation of DKK3 in gastric cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2019, 26(4): 393-401.
- [38] Zhao JJ, Liu JJ, Zhang YY, et al. SNHG16 lncRNAs are overexpressed and may be oncogenic in human gastric cancer by regulating cell cycle progression[J]. *Neoplasma*, 2022, 69(1): 49-58.
- [39] Huang JJ, Lok V, Ngai CH, et al. Worldwide burden of, risk factors for, and trends in pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 744-754.
- [40] Xu H, Miao X, Li X, et al. LncRNA SNHG16 contributes to tumor progression via the miR-302b-3p/SLC2A4 axis in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 51.
- [41] Liu SY, Zhang W, Liu K, et al. LncRNA SNHG16 promotes tumor growth of pancreatic cancer by targeting miR-218-5p [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108862.
- [42] Swierczynski J, Hebanowska A, Sledzinski T. Role of abnormal lipid metabolism in development, progression, diagnosis and therapy of pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(9): 2279-2303.
- [43] Yu Y, Dong JT, He B, et al. LncRNA SNHG16 induces the SREBP2 to promote lipogenesis and enhance the progression of pancreatic cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(33): 3831-3844.
- [44] Christensen LL, True K, Hamilton MP, et al. SNHG16 is regulated by the Wnt pathway in colorectal cancer and affects genes involved in lipid metabolism[J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(8): 1266-1282.
- [45] Li YL, Lu Y, Chen YL. Long non-coding RNA SNHG16 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer via sponging miR-200a-3p [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20182498.
- [46] Ke D, Wang QS, Ke SB, et al. Long-non coding RNA SNHG16 supports colon cancer cell growth by modulating miR-302a-3p/AKT axis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3): 1605-1613.
- [47] Chen ZY, Wang XY, Yang YM, et al. LncRNA SNHG16 promotes colorectal cancer cell proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition through miR-124-3p/MCP-1 [J]. *Gene Ther*, 2022, 29(3/4): 193-205.
- [48] He XW, Ma J, Zhang MM, et al. Long non-coding RNA SNHG16 activates USP22 expression to promote colorectal cancer progression by sponging miR-132-3p [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 4283-4294.

收稿日期:2022-10-09 修回日期:2022-11-09 编辑:王海琴