

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.0617

• 临床研究 •

四种长链非编码RNA在乳腺癌中的表达及与患者预后的关系

苏嘉庆^{1,2}, 李智伟³, 万召娟^{1,2}, 王芳华^{1,2}, 汪梦^{1,2}, 张恒阳^{1,2}, 张慧欣^{1,2}, 周百灵¹
Expression of Four Long Non-coding RNAs in Breast Cancer and Their Relation with Patient's Prognosis

SU Jiaqing^{1,2}, LI Zhiwei³, WAN Zhaojuan^{1,2}, WANG Fanghua^{1,2}, WANG Meng^{1,2}, ZHANG Hengyang^{1,2}, ZHANG Huixin^{1,2}, ZHOU Bailing¹

1. Shandong Provincial Key Laboratory of Biophysics, Institute of Biophysics, Dezhou University, Dezhou 253023, China; 2. College of Life Science, Dezhou University, Dezhou 253023, China; 3. Department of General Surgery, Dezhou Municipal Hospital, Dezhou 253012, China

Corresponding Author: ZHOU Bailing, E-mail: blzhou@126.com

Abstract: Objective To investigate the expression of EGOT, MEG3, KCNQ10T1 and NEAT1 in breast cancer tissues and their correlation with clinicopathologic features and prognosis of breast cancer patients.

Methods Expression of four lncRNAs in 1097 breast cancer samples and 114 normal samples in the TCGA database were analyzed using UALCAN website. Survival curves were described by Kaplan-Meier Plotter website to analyze the relation between lncRNAs and the prognosis of breast cancer patients. The main functions of the proteins related to their expression were analyzed by LinkedOmics and ClueGO tools.

Results The expression of EGOT and MEG3 in breast cancer tissues were significantly lower than those in normal tissues ($P < 0.05$). Expression of KCNQ10T1 was significantly lower in HER2-positive breast cancer ($P < 0.05$). The NEAT1 expression in stage IV breast cancer, HER2-positive and triple negative breast cancer tissues were significantly lower than that in normal tissues ($P < 0.05$). The expression levels of the four lncRNAs were significantly correlated with the relapse-free survival time (RFS) of breast cancer patients ($P < 0.05$), and the RFS and prognosis of breast cancer patients were relatively poor when lncRNA expression was low. The functional enrichment analysis results showed that all the proteins related to the expression of four lncRNAs were related to important biological processes or pathways. **Conclusion** The four lncRNAs (EGOT, MEG3, KCNQ10T1 and NEAT1) are down-regulated in breast cancer or some subtypes. They may be potential tumor suppressor factors in breast cancer and biological indicators for the prognosis of breast cancer patients.

Key words: Long non-coding RNA; Breast cancer; Prognosis

摘要: 目的 探讨EGOT、MEG3、KCNQ10T1和NEAT1四种LncRNA在不同亚型乳腺癌患者中的表达及与患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 利用UALCAN网站挖掘TCGA数据库等大数据,分析四种LncRNA在1 097个乳腺癌组织样本和114个正常组织样本中的表达,用Kaplan-Meier Plotter法绘制生存曲线,分析四种LncRNA与乳腺癌患者预后的关系。通过LinkedOmics网站和ClueGO工具分析与它们表达相关的蛋白质的主要功能。**结果** EGOT、MEG3在乳腺癌组织中的表达显著低于正常组织 ($P < 0.05$); HER2阳性乳腺癌中KCNQ10T1显著低表达 ($P < 0.05$); NEAT1在IV期、HER2阳性和三阴性乳腺癌中的表达显著低于正常组织 ($P < 0.05$)。四种LncRNA的表达水平与乳腺癌患者的无复发生存时间 (RFS) 均有显著相关性 ($P < 0.05$), 且LncRNA低表达时乳腺癌患者的RFS和预后较差。通过功能富集分析发现与四种LncRNA表达相关的蛋白质均与重要生物过程或通路相关。**结论** 四种

LncRNA在乳腺癌或部分亚型中表达下调,它们可能是乳腺癌中潜在的抑癌因子,且可成为判断乳腺癌患者预后的生物学指标。

关键词: 长链非编码RNA; 乳腺癌; 预后

中图分类号: R737.9

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2019-05-13; 修回日期: 2019-11-07

基金项目: 国家自然科学基金(61801081); 德州学院校级人才项目(320111)

作者单位: 1. 253023 德州, 山东省生物物理省级重点实验室, 德州学院生物物理研究院; 2. 253023 德州, 德州学院生命科学学院; 3. 253012 德州, 德州市立医院普外科

通信作者: 周百灵(1989-), 女, 博士, 讲师, 主要从事生物信息学研究, E-mail: blzhou@126.com

作者简介: 苏嘉庆(1997-), 女, 本科在读, 主要从事生物信息学研究

0 引言

乳腺癌是危及女性健康最常见的一种恶性疾病^[1]。在接受手术、化疗等治疗方式之后仍易复发转移。而且,乳腺癌是高度异质性癌症,不同患者乳腺癌组织的免疫表型、组织形态、治疗反应和预后等均存在较大差异。乳腺癌现有的肿瘤标志物还不能满足临床需求,亟需发现新的肿瘤标志物,以实现乳腺癌的个体化精准治疗^[2]。

研究发现,长链非编码RNA(LncRNA)的表达水平与乳腺癌的发生、发展甚至是诊疗、预后密切相关^[3-4],这为我们治疗乳腺癌提供了新的线索。近年来由于高通量技术的快速发展,肿瘤领域产生了大量的高通量测序数据和表达谱数据,而且,研究人员已建立了诸多关于癌症的重要数据库,如:ONCOMINE^[5]、TCGA^[6]等。

通过数据库^[7-8]检索LncRNA相关的文献,本文选取EGOT、MEG3、KCNQ1OT1和NEAT1四种与乳腺癌关系报道极少的LncRNA,通过UALCAN^[9]网站挖掘TCGA数据库中的相关数据分析它们与不同乳腺癌患者的关系,通过Kaplan-Meier Plotter网站^[10]分析它们与乳腺癌患者预后的关系,通过LinkedOmics网站^[11]和ClueGO工具分析与它们表达相关的蛋白质的主要功能,为乳腺癌的精准治疗、靶向治疗以及预后评估提供线索。

1 资料与方法

1.1 LncRNA在乳腺癌中的表达分析

通过UALCAN(<http://ualcan.path.uab.edu/analysis.html>)网站对四种LncRNA在乳腺癌组织与正常组织中的表达进行分析。UALCAN网站可以在线对TCGA数据库中的数据进行深入挖掘,不仅可以对基因在癌症组织和正常组织中的差异表达进行分析,还可以比较不同临床病理特征的患者之间的表达差异,比如年龄、种族、癌症分期、亚型等,并给出统计学检验结果。TCGA数据库,即肿瘤基因组图谱计划,目前共收录33种癌症的高通量测序数据和患者的性别、年龄、肿瘤分期、复发及预后情况等临床信息。

1.2 LncRNA与乳腺癌预后的关系分析

通过Kaplan-Meier Plotter(<http://kmplot.com/analysis/>)网站对四种LncRNA与乳腺癌预后的关系进行分析,得到乳腺癌患者的无复发生存时间(relapse-free survival, RFS)与LncRNA表达量的Kaplan-Meier图,并且图中给出Log rank检验的P值。若 $P < 0.05$,说明LncRNA表达量与乳腺癌患者

的预后显著相关。

1.3 与LncRNA表达相关的蛋白质分析

通过LinkedOmics网站分析与LncRNA表达具有相关性的蛋白质,并获得与LncRNA表达极显著相关($P < 0.01$)的蛋白质。然后,使用Cytoscape软件中的ClueGO工具进行GO功能注释和KEGG通路富集分析,探寻LncRNA与乳腺癌发生相关的分子机制。

1.4 统计学方法

不同组间LncRNA的表达差异比较使用T检验。Kaplan-Meier方法进行生存分析,生存率的比较采用Log rank检验。Pearson相关系数分析LncRNA和蛋白质的表达相关性。使用超几何富集分析方法对与LncRNA表达相关的蛋白质进行GO功能注释和KEGG通路富集分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LncRNA在乳腺癌患者中的表达水平

UALCAN数据库共有1 097个乳腺癌组织样本及114个正常组织样本。按患者的种族分类,白种人患者样本748个,黑种人患者样本179个,黄种人患者样本61个。按患者的性别分类,男性患者仅有12例,女性患者为1 075例。按患者的年龄段分类,21~40岁97例,41~60岁505例,61~80岁431例,81~100岁54例。

结果表明,EGOT在乳腺癌组织中的表达显著低于正常组织($P = 0.0494$),见图1A。在对不同种族的乳腺癌患者进行分析时,发现除白种人外,黑种人($P = 0.0001$)和黄种人($P = 0.0003$)乳腺癌组织中EGOT的表达水平显著低于正常组织,见图1B。女性患者癌组织中EGOT的表达水平显著低于正常组织($P = 0.0045$),见图1C。EGOT在21~40岁($P = 0.0391$)、81~100岁患者癌组织中的表达水平显著低于正常组织($P = 0.0313$),而其他年龄段与正常组织没有显著差异,见图1D。

MEG3在乳腺癌组织中的表达显著低于正常组织($P < 1 \times 10^{-12}$),见图2A。白种人($P = 1.62 \times 10^{-12}$)、黑种人($P = 2.83 \times 10^{-12}$)和黄种人($P = 1.62 \times 10^{-12}$)乳腺癌组织中MEG3的表达水平均显著低于正常组织,见图2B。男性($P = 0.0001$)与女性患者($P = 1.62 \times 10^{-12}$)中MEG3的表达水平均显著低于正常组织,但男女患者之间没有显著差异,见图2C。MEG3在所有年龄段患者癌组织中的表达水平均显著低于正常组

织 ($P<0.01$), 见图2D。

虽然KCNQ1OT1在乳腺癌组织中的表达水平与正常组织无显著差异,但是在黑种人癌组织中的表达水平显著低于正常组织 ($P=4.19\times 10^{-5}$), 见图3A。女性患者KCNQ1OT1的表达水平与正常组织比较无显著差异,但男性患者KCNQ1OT1的表达水平显著低于正常组织 ($P=0.0230$), 见图3B。KCNQ1OT1在不同年龄段的乳腺癌患者中的表达水平与正常组织中的无显著差异。

虽然NEAT1在乳腺癌组织中的表达水平与正常组织中无显著差异,但在黄种人患者中的表达水平显著低于正常组织 ($P=3.63\times 10^{-6}$), 见图4A。在21~40岁患者 ($P=1.98\times 10^{-10}$) 和41~60岁患者 ($P=0.0024$) 中的表达水平显著低于正常组织, 见图4B。

2.2 LncRNA在不同临床病理特征乳腺癌患者中的表达情况

由于UALCAN数据库中部分患者的信息不完整,按临床分期: I期乳腺癌样本有183个, II期样本有615个, III期样本有247个, IV期样本有20个;按照分子分型: Luminal型、HER2阳性和三阴性乳腺癌分别有566、37和116个样本;按照组织学亚型: 浸润性导管癌有784个样本, 浸润性小叶癌203个样本, 黏液癌17个样本, 化生性乳腺癌9个样本, 髓样癌6个样本。

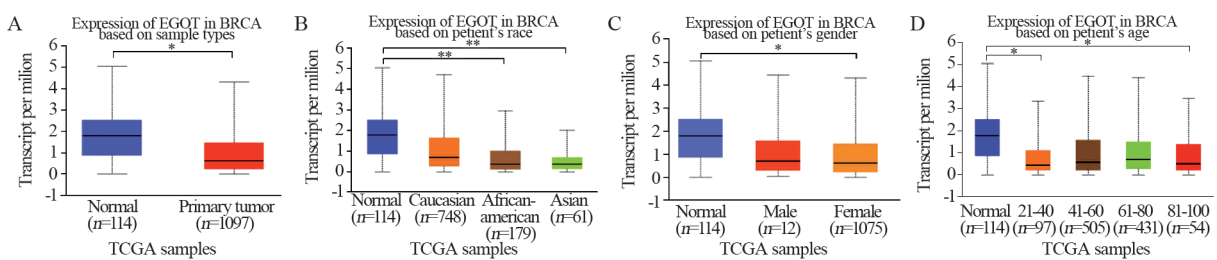
EGOT的表达水平在III期 ($P=0.0005$) 和IV期乳腺癌 ($P=0.0035$) 中的表达水平显著低于正常组

织, 见图5A。HER2阳性乳腺癌 ($P=1.62\times 10^{-12}$) 和三阴性乳腺癌组织 ($P=1.02\times 10^{-11}$) 中EGOT的表达水平显著低于正常组织, 也显著低于Luminal型乳腺癌 (ER、PR阳性) ($P=4.20\times 10^{-12}$), 见图5B。此外, 在不同组织学亚型中, EGOT在浸润性导管癌 ($P=0.0318$)、黏液癌 ($P=2.02\times 10^{-10}$)、化生性乳腺癌 ($P=1.62\times 10^{-12}$)、髓样癌 ($P=0.0002$) 中的表达水平显著低于正常组织, 见图5C。

MEG3的表达水平在不同分期、不同分子分型的乳腺癌组织中均显著低于正常组织 ($P<0.05$), 见图5D~5E。在不同组织学亚型中, MEG3在浸润性导管癌 ($P<1\times 10^{-12}$)、浸润性小叶癌 ($P=0.0002$)、黏液癌 ($P<1\times 10^{-12}$)、髓样癌 ($P=1.38\times 10^{-9}$) 几种亚型中的表达水平显著低于正常组织, 见图5F。

KCNQ1OT1在不同分期乳腺癌组织中的表达水平与正常组织无显著差异。在不同分子分型中, 仅HER2阳性乳腺癌中KCNQ1OT1的表达水平显著低于正常组织 ($P=0.0031$), 见图6A。KCNQ1OT1在黏液癌 ($P=0.0367$) 和髓样癌 ($P=0.0091$) 两种组织学亚型中的表达水平显著低于正常组织 ($P<0.05$), 见图6B。

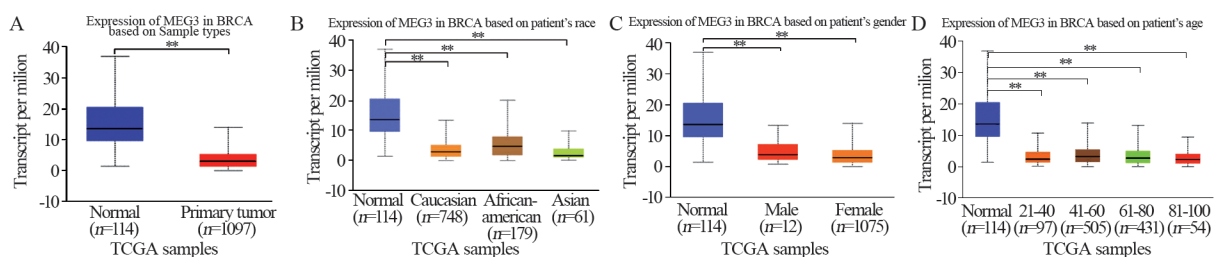
NEAT1在IV期乳腺癌患者中的表达水平显著低于正常组织 ($P=0.0036$), 见图6C。HER2阳性 ($P=1.89\times 10^{-12}$) 和三阴性乳腺癌患者 ($P<1\times 10^{-12}$) NEAT1的表达水平显著低于正常组织, 见图6D。NEAT1在浸润性导管癌 ($P=0.0007$)、浸润



*: $P<0.05$; **: $P<0.01$; BRCA: Breast invasive carcinoma; Yrs: years; TCGA: The Cancer Genome Atlas.

图1 EGOT在乳腺癌及正常组织中的表达

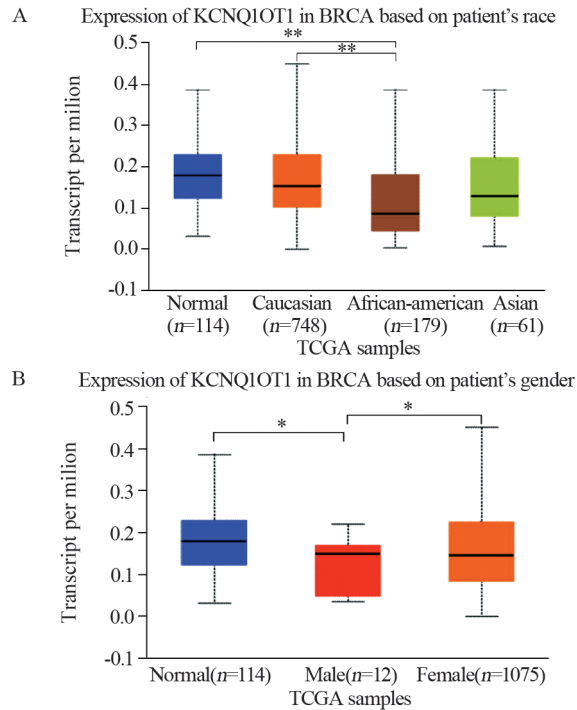
Figure 1 Expression of EGOT in breast cancer and normal samples



*: $P<0.05$; **: $P<0.01$.

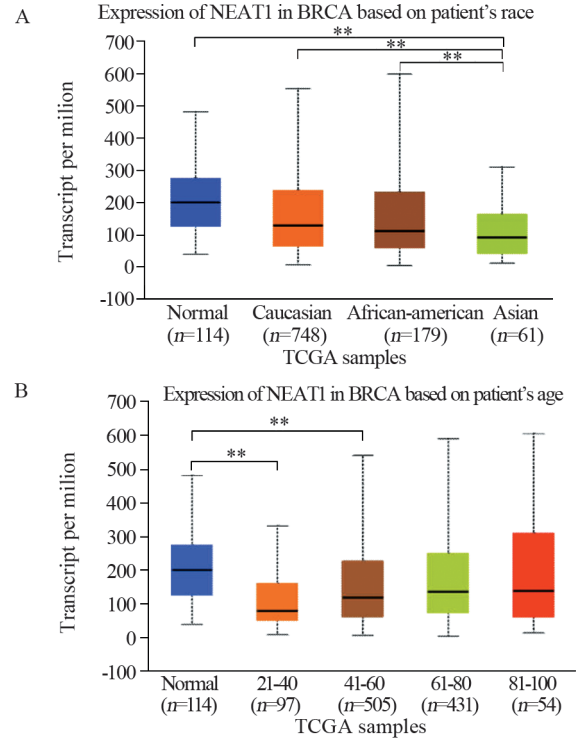
图2 MEG3在乳腺癌及正常组织中的表达

Figure 2 Expression of MEG3 in breast cancer and normal samples



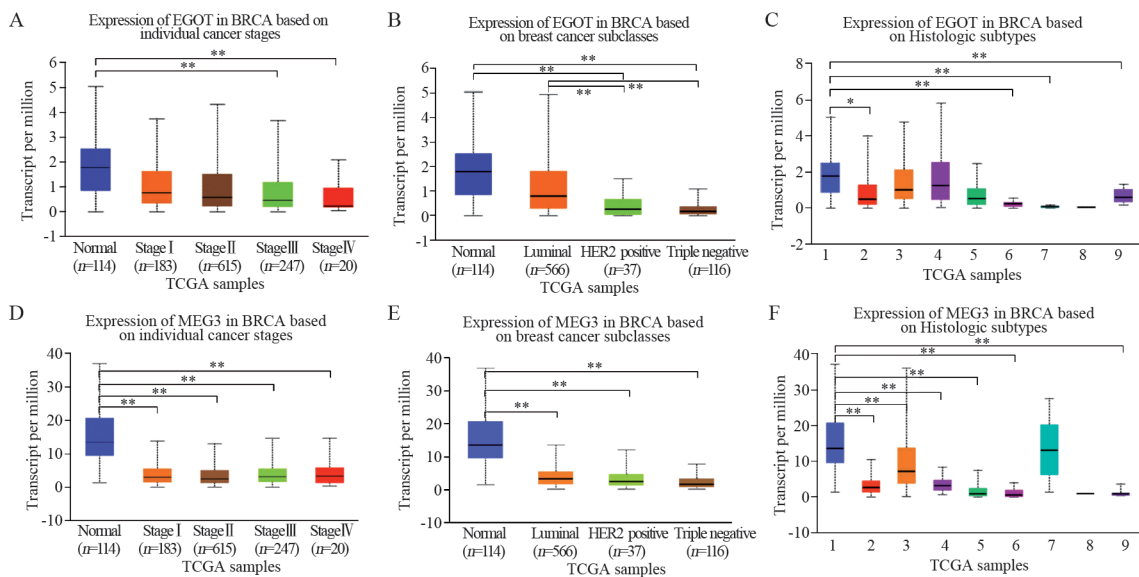
*: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$.

图3 KCNQ1OT1在乳腺癌及正常组织中的表达
Figure 3 Expression of KCNQ1OT1 in breast cancer and normal samples



** : $P < 0.01$.

图4 NEAT1在乳腺癌及正常组织中的表达
Figure 4 Expression of NEAT1 in breast cancer and normal samples



*: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$. 1: Normal($n=114$); 2: IDC($n=784$); 3: ILC($n=203$); 4: Mixed($n=29$); 5: Other($n=45$); 6: Mucinous($n=17$); 7: Metaplastic($n=9$); 8: INOS($n=1$); 9: Medullary($n=6$).

图5 EGOT和MEG3在不同临床病理特征乳腺癌患者中的表达
Figure 5 Expression of EGOT and MEG3 in breast cancer patients with different clinicopathological characteristics

性小叶癌 ($P=0.0110$) 和髓样癌 ($P=3.81 \times 10^{-8}$) 三种组织学亚型中的表达水平显著低于正常组织, 见图6E。

2.3 LncRNA表达水平与乳腺癌患者预后的关系

Kaplan-Meier曲线显示EGOT表达水平高的乳腺癌患者较EGOT表达水平低的患者有更好的RFS ($P=0.037$), 即更好的预后, 见图7A。同

样, MEG3 ($P=1.3 \times 10^{-8}$)、KCNQ1OT1 ($P=8.6 \times 10^{-8}$)、NEAT1 ($P < 1 \times 10^{-16}$) 的表达水平与乳腺癌患者的RFS均显著相关, 而且这三种LncRNA高水平表达时, 乳腺癌患者的RFS和预后相对较好, 见图7B~7D。

2.4 与LncRNA表达相关的蛋白质分析

与EGOT、MEG3、KCNQ1OT1和NEAT1表达

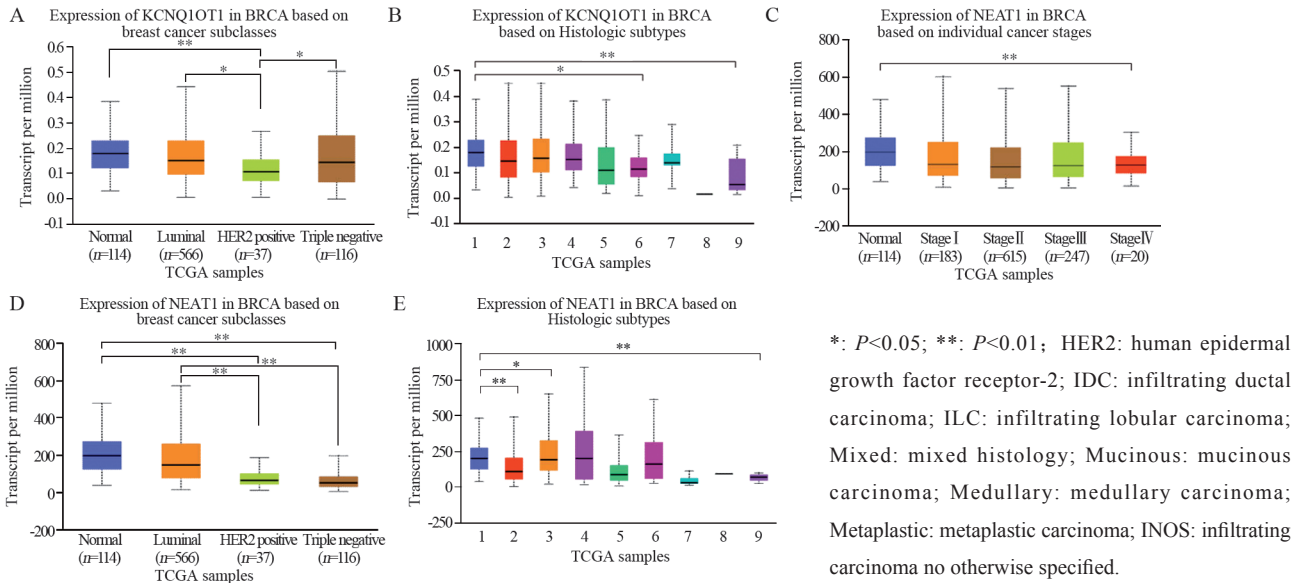


图6 KCNQ1OT1和NEAT1在不同临床病理特征乳腺癌患者中的表达

Figure 6 Expression of KCNQ1OT1 and NEAT1 in breast cancer patients with different clinicopathological characteristics

相关性最大的前五个蛋白质，见表1。GO功能注释和KEGG通路富集分析结果见图8。

与EGOT表达相关的蛋白质经过功能富集分析后，共获得71项极显著 ($P < 0.01$) 的GO term，其中50%与基因表达的转录后调控有关，20.83%与翻译有关，见图8A；获得1条极显著 ($P = 0.009$) 的KEGG通路，与RNA运输相关的通路。与MEG3表达相关的蛋白质经过功能富集分析后，共获得90项极显著 ($P < 0.01$) 的GO term，其中24.21%与细胞外基质组织有关，其次10.53%与细胞基质黏附相关，见图8B；获得5条极显著 ($P < 0.01$) 的KEGG通路，分别是与黏着斑、细胞外基质与受体相互作用、DNA复制等相关的通路。与KCNQ1OT1表达相关的蛋白质经过功能富集分析后，共获得13项极显著 ($P < 0.01$) 的GO term，其中30.77%与细胞器有关，30.77%的与膜包围的内腔相关，见图8C。与NEAT1表达相关的蛋白质经过

表1 与LncRNA表达相关的蛋白质

Table 1 Proteins related to expression of four lncRNAs

LncRNA	Protein	r	P
EGOT	GPX4	0.431	4.50E-06
	MISP	0.4071	1.61E-05
	CDC42EP4	0.403	2.05E-05
	THSD4	0.384	5.35E-05
	GMPR2	0.366	1.23E-04
KCNQ1OT1	ADCK4	-0.436	4.22E-06
	GTF2I	0.412	1.53E-05
	NFIB	0.3972	3.13E-05
	EEF1A2	-0.3772	8.12E-05
	ATXN3	0.3412	3.94E-04
MEG3	MRC2	0.440	3.42E-06
	OMD	0.419	1.06E-05
	FBN1	0.407	1.96E-05
	CILP	0.399	2.93E-05
	MOCOS	-0.404	3.23E-05
NEAT1	FAM114A2	0.426	7.17E-06
	KIAA0020	-0.426	7.17E-06
	MAPT	0.416	1.22E-05
	CDH3	-0.404	6.70E-05
	AR	0.403	2.33E-05

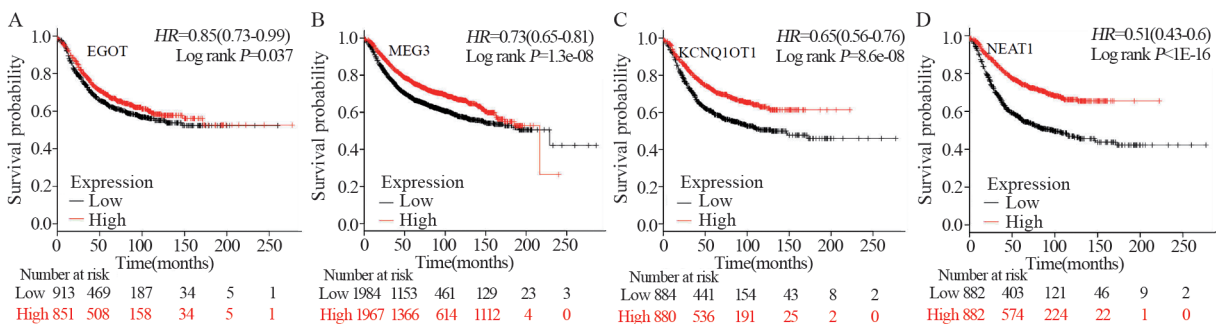


图7 LncRNA表达水平与乳腺癌患者的生存曲线

Figure 7 LncRNA expression and Kaplan-Meier curve of breast cancer patients

功能富集分析后，共获得25项极显著 ($P<0.01$) 的GO term，其中28%与肽运输有关，其次16%与DNA几何变化相关，见图8D。

3 讨论

乳腺癌是一种异质性癌症，同样的治疗方案用在不同患者身上，往往有不同的治疗效果与预后，因此需要针对每种乳腺癌亚型开发特异的肿瘤标志物，以便更精准地个性化治疗与预后评估。

本研究发现EGOT在乳腺癌组织中的表达显著低于正常组织。同时，EGOT的表达水平在Ⅲ期和Ⅳ期、HER2阳性和三阴性乳腺癌、浸润性导管癌、黏液癌、化生性乳腺癌、髓样癌等乳腺癌亚型中显著降低。Kaplan-Meier曲线显示EGOT表达水平与患者预后显著相关，表达水平高的乳腺癌患者较EGOT表达水平低的患者有更好的预后。有报道发现EGOT在乳腺癌中表达下调^[12]。与乳腺癌中低表达类似，有研究发现在肾细胞瘤中EGOT表达下调并起到肿瘤抑制因子的作用^[13]。通过功能富集分析，发现与EGOT表达相关的蛋白质主要与基因表达的转录后调控、翻译和RNA运输等相关，说明EGOT可能通过与相关蛋白质相互作用来调控某些基因的表达。EGOT表达受抑制可能在乳腺癌的后期发展中发挥重要作用，并且EGOT可作为潜在的乳腺癌抑癌因子和预后标志物。

本研究发现MEG3在不同种族、性别、年龄、分期、分子分型的乳腺癌组织中均显著低于正常组织的，表明MEG3的低表达可能与乳腺癌的发生和

发展相关。同样，在食管癌中，MEG3表达水平也显著降低，并且可以通过竞争性结合miR-9抑制肿瘤转移^[14]。一些学者通过研究发现，在乳腺癌细胞等多种癌细胞中，MEG3是肿瘤抑制因子，其表达量很低甚至几乎不表达，造成这种情况的原因可能是其启动子区高甲基化^[15]。本研究还发现当MEG3表达水平较低时，乳腺癌患者的预后也较差。通过功能富集分析，发现与MEG3表达相关的蛋白质主要与细胞基质黏附、细胞外基质与受体相互作用等相关，而这些通路主要影响细胞间的相互作用、突触形成、血脑屏障完整性等^[16]，说明MEG3的异常表达可能会对以上生物过程产生影响。以上结果表明，MEG3在乳腺癌中发挥抑癌作用，其低表达影响乳腺癌的发生和发展，并有望成为判断乳腺癌患者预后的生物学指标。

经分析，男性乳腺癌患者KCNQ1OT1的表达水平显著低于正常组织和女性患者。此外，KCNQ1OT1仅在HER2阳性乳腺癌中的表达水平显著降低。同样，KCNQ1OT1表达水平较低时，乳腺癌患者的预后也较差。有研究发现，KCNQ1OT1可以吸附miR-145，而miR-145抑制CCNE2基因的表达，所以KCNQ1OT1通过调控下游miR-145/CCNE2基因的表达发挥作用^[17]。通过功能富集分析，发现与KCNQ1OT1表达相关的蛋白质主要与细胞器和膜包被的内腔等细胞组分方面的功能相关，表明KCNQ1OT1的异常表达可能会影响细胞的细胞器。KCNQ1OT1的低表达可能作为男性乳腺癌患者和HER2阳性乳腺癌特异性指标和不良预后指标。

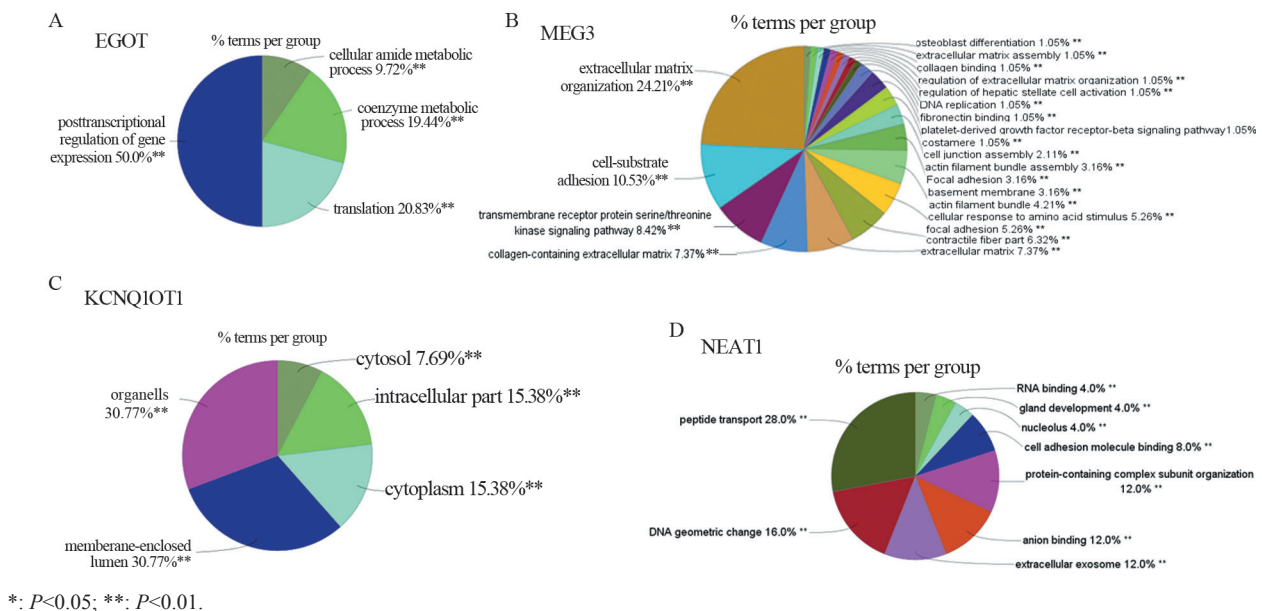


图8 与LncRNA表达相关蛋白质的GO和KEGG功能富集分析结果

Figure 8 GO and KEGG function enrichment analysis results of proteins related to expression of four lncRNAs

本研究还发现, NEAT1亚洲患者中的表达水平显著低于正常组织, 同时20~60岁患者中表达水平显著降低, 表明NEAT1是潜在的黄种人乳腺癌患者特异性诊断指标, 还可能作为年轻乳腺癌患者的生物学指标。此外, IV期、HER2阳性和三阴性等预后较差的乳腺癌患者中的NEAT1表达水平较低, 生存分析表明NEAT1表达水平降低的患者预后较差。但是, 有研究发现三阴性乳腺癌中NEAT1表达上调^[18], 可能是分析样本不同的原因, 该文献所使用的为黄种人样本, 而本文所使用的数据样本多为白种人, 分析结果也表明NEAT1在黄种人和白种人之间的表达水平具有显著差异。通过功能富集分析, 发现与NEAT1表达相关的蛋白质主要与肽运输、DNA几何变化等生物过程相关, 表明NEAT1异常表达可能会调控以上过程, 进而调控相关基因的表达。以上结果表明NEAT1在不同乳腺癌患者中具有不同的表达和功能, 可以作为潜在的黄种人乳腺癌诊断指标和预后判断标志物。

综上, 四种LncRNA在乳腺癌或部分亚型中表达下调, 可能是乳腺癌中潜在的抑癌因子, 且可能成为判断乳腺癌患者预后的生物学指标。本文还通过功能富集分析方法探讨了与四种LncRNA表达相关的蛋白质的主要功能, 但它们影响乳腺癌发生和发展的作用机制还需要进行更深入的研究。

参考文献:

- [1] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5): 363-385.
- [2] 卢振东, 孙晓晓, 谢龙祥, 等. 乳腺癌分子分型研究进展[J]. *河南大学学报(医学版)*, 2018, 37(4): 229-233. [Lu ZD, Sun XX, Xie LX, et al. The development of molecular subtyping in breast cancer[J]. *Henan Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2018, 37(4): 229-233.]
- [3] Yuan CL, Jiang XM, Yi Y, et al. Identification of differentially expressed lncRNAs and mRNAs in luminal-B breast cancer by RNA-sequencing[J]. *BMC cancer*, 2019, 19(1): 1-12.
- [4] 皮亚平, 刘黎明. BCYRN1对乳腺癌细胞MCF7和小鼠移植瘤增殖和转移的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, (4): 205-209. [Pi YP, Liu LM. Influence of BCYRN1 on proliferation and migration of breast cancer cell line MCF7 and tumor-bearing mice[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2018, (4): 205-209.]
- [5] Rhodes DR, Kalyana-Sundaram S, Mahavisno V, et al. OncoPrint 3.0: genes, pathways, and networks in a collection of 18,000 cancer gene expression profiles[J]. *Neoplasia*, 2007, 9(2): 166-180.
- [6] Tomczak K, Czerwinska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(1A): A68-A77.
- [7] Zhou B, Zhao H, Yu J, et al. EVLncRNAs: a manually curated database for long non-coding RNAs validated by low-throughput experiments[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D100-D105.
- [8] Gao Y, Wang P, Wang Y, et al. Lnc2Cancer v2.0: updated database of experimentally supported long non-coding RNAs in human cancers[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D1028-D1033.
- [9] Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, et al. UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(8): 649-658.
- [10] Lánczky A, Nagy Á, Bottai G, et al. miRpower: a web-tool to validate survival-associated miRNAs utilizing expression data from 2178 breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 160(3): 439-446.
- [11] Vasaikar SV, Straub P, Wang J, et al. LinkedOmics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D956-D963.
- [12] Xu SP, Zhang JF, Sui SY, et al. Downregulation of the long noncoding RNA EGOT correlates with malignant status and poor prognosis in breast cancer[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(12): 9807-9812.
- [13] Jin L, Quan J, Pan X, et al. Identification of lncRNA EGOT as a tumor suppressor in renal cell carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7072-7079.
- [14] 陈梦雪, 李学良. 长链非编码RNA在食管癌中的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(11): 932-935. [Chen MX, Li XL. Research Progress of Long Non-coding RNA in Esophageal Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2018, 45(11): 932-935.]
- [15] Ghafouri-Fard S, Taheri M. Maternally expressed gene 3 (MEG3): A tumor suppressor long non coding RNA[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109129.
- [16] Moradifard S, Hoseinbeyki M, Ganji SM, et al. Analysis of microRNA and gene expression profiles in Alzheimer's disease: a meta-analysis approach[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4767.
- [17] Feng W, Wang C, Liang C, et al. The dysregulated expression of KCNQ1OT1 and its interaction with downstream factors miR-145/CCNE2 in breast cancer cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49: 432-446.
- [18] Shin VY, Chen J, Cheuk IW, et al. Long non-coding RNA NEAT1 confers oncogenic role in triple-negative breast cancer through modulating chemoresistance and cancer stemness[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 270.

[编辑: 周永红; 校对: 杨卉]

作者贡献:

苏嘉庆: 实验设计、实施及论文撰写

李智伟: 实验设计、实验指导

万召娟、王芳华: 实验实施

汪梦、张恒阳、张慧欣: 实验数据分析

周百灵: 实验设计、论文审校