

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.21.007

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240829.1658.040\(2024-08-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240829.1658.040(2024-08-30))

LINC00342 在宫颈癌中的作用研究*

龚 咪,宋禹辰,秦珊珊,王 婷,杨一君[△]

(徐州医科大学淮安临床学院妇科,江苏淮安 223300)

[摘要] **目的** 探讨 LINC00342 在宫颈癌中的作用。**方法** 通过 GEO 数据库中宫颈癌数据集 (GSE6791 和 GSE63514) 进行生物信息学分析,筛选出潜在致癌基因 LINC00342。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测 50 例患者宫颈癌组织及其癌旁正常宫颈组织中的 LINC00342 表达水平,分析其与患者预后的关系,并分析 LINC00342 与宫颈癌患者的其他病理特征之间的相关性。在宫颈癌细胞系 Hela、SiHa 细胞中,转染 si-LINC00342、si-NC 后,采用 qRT-PCR 检测细胞中 LINC00342 表达;并通过 CCK-8/EDU 增殖实验、Transwell 侵袭迁移实验检测细胞的侵袭迁移情况。**结果** GSE6791、GSE63514 数据集和临床组织标本中均表明 LINC00342 在宫颈癌组织中高表达 ($P < 0.05$)。临床组织标本相关实验显示,LINC00342 表达水平与患者的预后相关 ($HR = 4.911, P = 0.0361$);LINC00342 水平与患者年龄、肿瘤组织学类型等因素无关 ($P > 0.05$),但与肿瘤大小、肿瘤分期密切相关 ($P < 0.05$)。细胞实验表明,敲低 LINC00342 的表达可明显抑制宫颈癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力 ($P < 0.05$)。**结论** LINC00342 在宫颈癌组织中高表达,是宫颈癌发生、发展及不良预后的潜在生物学标志物。

[关键词] 宫颈癌;LINC00342;增殖;侵袭;迁移

[中图法分类号] R737.33

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)21-3233-07

Study on effect of LINC00342 in cervical cancer*

GONG Mi, SONG Yuchen, QIN Shanshan, WANG Ting, YANG Yijun[△]

(Department of Gynecology, Huai'an Clinical College of Xuzhou Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of long non-coding RNA-LINC00342 in cervical cancer. **Methods** The bioinformatic analysis was performed by the cervical cancer data sets (GSE6791 and GSE63514) in GEO database. The potential oncogene LINC00342 was screened out. qRT-PCR was adopted to detect the expression level of LINC00342 in cervical cancer tissue and paracancerous normal cervical tissues of 50 cases of cervical cancer, and its relationship with the prognosis of the patients was analyzed. The correlation between LINC00342 with the other pathological features in the patients with cervical cancer was analyzed. In the cervical cancer cell lines Hela and SiHa cells, after transfecting si-LINC00342 and si-NCS, the LINC00342 expression level in the cells was detected by qRT-PCR. The cellular invasive and migration were detected by CCK-8/EdU proliferation test, Transwell invasion and migration test. **Results** The data sets of GSE6791 and GSE63514 and clinical tissue samples all showed that LINC00342 was highly expressed in cervical cancer tissues ($P < 0.05$). The clinical tissue samples related tests showed that the expression level of LINC00342 was correlated with the prognosis of the patients ($HR = 4.911, P = 0.0361$); the LINC00342 level had no relation with the factors such as age of the patients and tumor histological type ($P > 0.05$), but was closely related to the tumor size and tumor stage ($P < 0.05$). The cellular experiments showed that knocking down LINC00342 expression could significantly inhibit the proliferation, invasion and migration abilities of cervical cancer cells ($P < 0.05$). **Conclusion** LINC00342 is highly expressed in cervical cancer tissues, which is a potential biomarker of the occurrence, development and poor prognosis of cervical cancer.

* 基金项目:江苏省妇幼保健协会课题(FYX202117);江苏省淮安市自然科学研究计划项目(HAB202105);江苏省淮安市基础研究计划项目(HABL2023064);徐州医科大学附属医院发展基金项目(XYFY202313);南京医科大学附属淮安第一医院教育研究课题(hyyjy2023013)。[△] 通信作者, E-mail: nowdreamadream@126.com。

[Key words] cervical cancer; LINC00342; proliferation; invasion; migration

宫颈癌是危害全球女性身体健康的主要恶性肿瘤之一,是导致女性癌症相关死亡的第四大原因^[1-2]。近年来,宫颈癌发病年龄呈现出年轻化的趋势。多年临床研究表明,高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的长期持续性感染与宫颈癌的发生、发展密切相关^[3-4]。宫颈癌筛查的广泛应用可有效提高宫颈癌的早期发现率,同时,HPV 疫苗的应用也可以很大程度上减少宫颈癌新发病例^[5-6]。然而,肿瘤的转移和复发仍然是目前宫颈癌死亡的主要原因^[7]。因此,寻找治疗和预防宫颈癌的新靶点具有重要意义。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在多种疾病的发生进展中发挥着重要作用^[8-9]。相关研究表明,LINC00342 在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中表达上调,在 NSCLC 发生、发展过程中发挥着促癌作用^[10],且 LINC00342 的高表达预示着 NSCLC 患者的预后较差^[11]。还有研究表明,敲减 LINC00342 的表达可抑制头颈鳞癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[12]。然而,目前关于 LINC00342 对宫颈癌细胞的生物学影响尚不明确。因此,本研究重点探索 LINC00342 在宫颈癌发生、发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过生物信息学分析从 GEO 数据库([https://](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)

www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)中下载的宫颈癌数据集(GSE6791 和 GSE63514)中分析差异表达的基因,并从中筛选出潜在致癌基因 LINC00342。所有临床组织标本及临床资料来源于 2018 年 1 月至 2021 年 1 月在本院接受手术的 50 例宫颈癌患者。纳入标准:(1)术后病理确诊为宫颈癌;(2)具有完整的临床资料及术后随访条件好;(3)生命体征平稳,能耐受手术;(4)在本院进行初治,未行其他治疗。排除标准:(1)既往有其他恶性肿瘤病史;(2)有新辅助化疗史、免疫治疗史等;(3)其他手术禁忌证。临床组织切除后立即冷冻并储存在液氮中,供后续研究。肿瘤分期和分级标准按照国际妇产医师联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)提出的标准。所有患者签署知情同意书,本研究获得本院伦理委员会批准(审批号:YX-Z-2023-038-01)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养、转染

人宫颈癌细胞系 SiHa、HeLa、CaSki 均使用 DMEM 培养基(Gibco 公司)+10% 胎牛血清(FBS)进行培养。将 si-NC、si-LINC00342-1、si-LINC00342-2 分别转染至 SiHa、HeLa 细胞中,分为 NC 组、si-LINC00342-1 组、si-LINC00342-2 组用于后续实验,引物序列见表 1。

表 1 siRNA 序列

名称	方向	序列(5'-3')
LINC00342-1	正向	CCA GCA CUC UCU GGU GAC AUC UUC A
	反向	UGA AGA UGU CAC CAG AGA GUG CUG G
LINC00342-2	正向	CCU CAA AGA ACU GUG GAA CUA UGU A
	反向	UAC AUA GUU CCA CAG UUC UUU GAG G
si-NC	正向	UUC UCC GAA CGU GUC ACG UTT
	反向	ACG UGA CAC GUU CGG AGA ATT

1.2.2 RNA 提取及 qRT-PCR

使用 Trizol 试剂(Invitrogen 公司)从相关组织和处理过的细胞中提取出总 RNA。然后根据 TaKaRa PrimeScript RT Master Mix 说明书将总 RNA 逆转录合成 cDNA。按照 SYBR Green (TaKaRa 公司)说明书进行实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time-polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测 LINC00342 的表达水平,并用罗氏 LC480 II 机器进行检测。其中 LINC00342 以 GAPDH 为内参,基因的表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 公式计算,引物序列见表 2。

1.2.3 CCK-8 实验

将处于对数生长期的细胞接种于 96 孔细胞培养板中,细胞贴壁后进行细胞转染,于转染后的 0、24、48 h 分别加入 10 μ L CCK-8 试剂,置入培养箱内孵育 2 h 后,使用酶标仪测定 450 nm 处的吸光度[A₍₄₅₀₎ 值]。

1.2.4 EdU 增殖实验

将转染好的细胞接种到 96 孔板中,细胞贴壁后,每孔换 100 μ L 含 0.1% EdU 溶液(RiboBio 公司)的培养基孵育 2 h,用 4% 甲醛固定,然后在 0.5% Triton X-100 中渗透。磷酸盐缓冲液反复洗涤后,用 Apollo 染色液和 Hoechst 反应液避光染色 30 min。用荧光显微镜(放大 20 倍)检测 EdU 的阳性率。

1.2.5 Transwell 迁移和侵袭实验

在迁移实验中,将 2×10^4 细胞重悬于 150 μL 无血清培养基中,接种于上室。同时,在下室加入 600 μL 完全培养基。37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 条件下孵育 24 h。侵袭实验采用上室预涂 100 μL 基质胶。其余实验步骤同上。用 4%多聚甲醛固定细胞后用 0.5%结晶紫溶液(Beyotime 公司)染色。每个标本用 200 倍倒置显微镜随机选取 5 个视野进行拍照。

表 2 引物序列		
名称	引物	序列(5'-3')
GAPDH	上游引物	GCA CCG TCA AGG CTG AGA AC
	下游引物	GGA TCT CGC TCC TGG AAG ATG
LINC00342	上游引物	ACT ACA GTG GCA GAC AGA CC
	下游引物	AAC AGA GCT CTT GAC CTA TAA AGT

1.3 统计学处理

所有数据分析采用 SPSS26.0 统计软件分析,GraphPad Prism 8.0 软件进行作图。计数资料以例数表示,比较采用 χ^2 检验,Kaplan-Meier 法比较组间差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

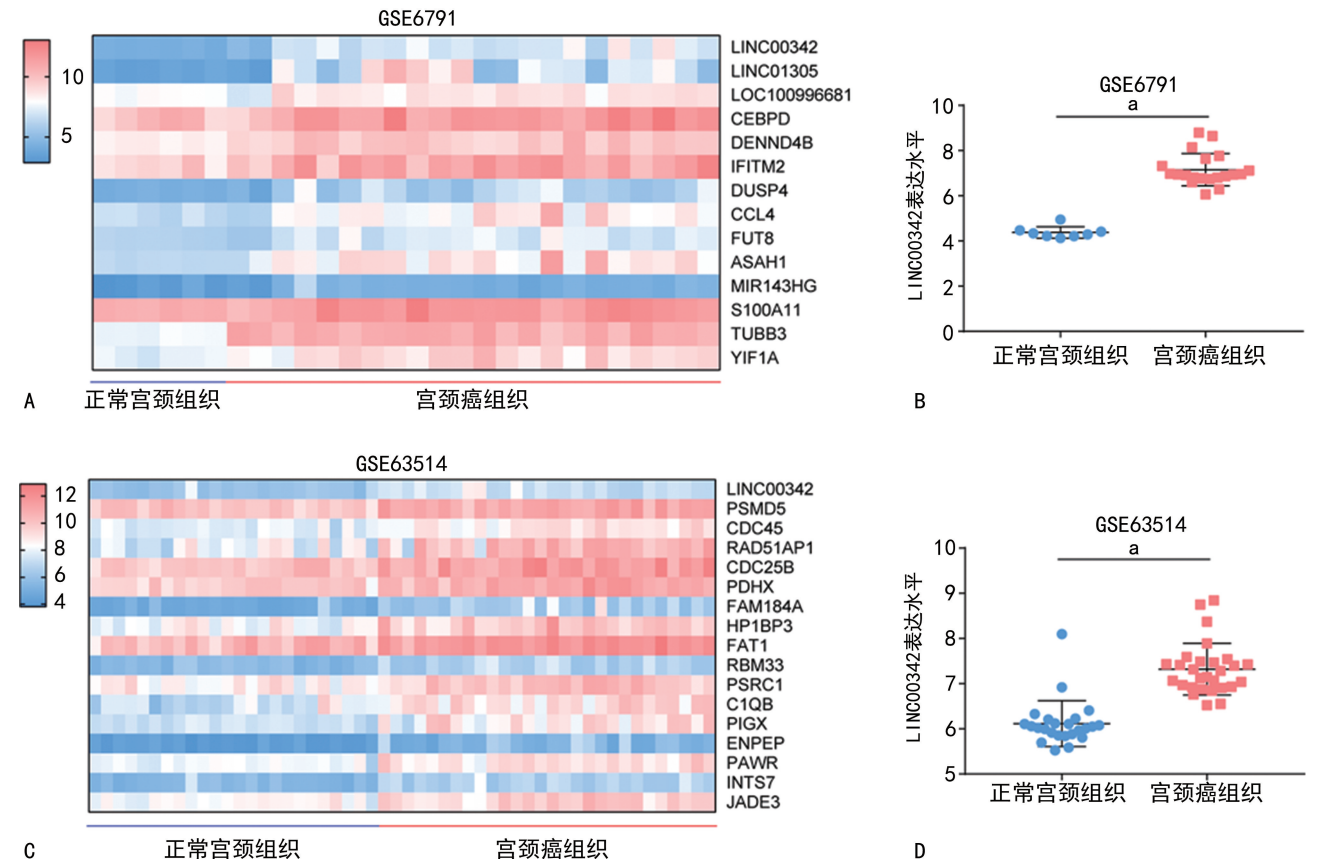
2 结 果

2.1 生物信息学分析

通过搜索关键词“宫颈癌”和“GPL570”,从 GEO 数据集中筛选出 GSE6791^[13]、GSE63514^[14]。通过对两个数据的原始微阵列数据进行生物信息学分析,发现存在多个差异表达基因,见图 1A、1C,其中 LINC00342 在两个数据集中均存在差异化表达。与正常宫颈组织相比,宫颈癌组织中 LINC00342 的表达明显上调,见图 1B、1D。

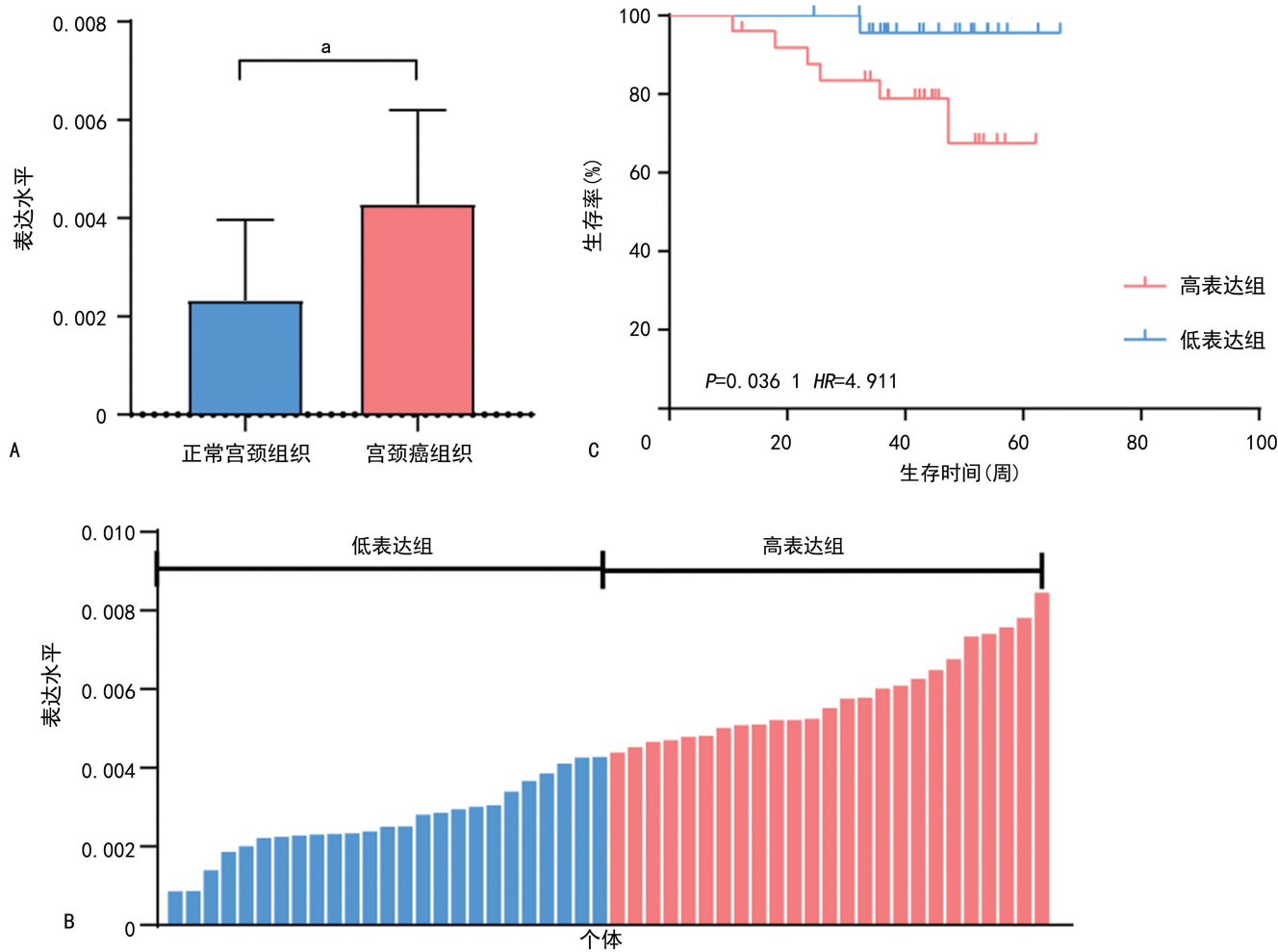
2.2 临床验证

在 50 例宫颈癌组织及其癌旁正常组织标本中检测 LINC00342 的表达水平,采用配对 t 检验法比较两组间差异。同样地,与正常宫颈组织相比,宫颈癌组织中 LINC00342 表达明显上调,见图 2A。根据 LINC00342 在宫颈癌组织中表达水平中位值为界,将 50 例宫颈癌患者分为低表达组($n=25$)和高表达组($n=25$),见图 2B。LINC00342 表达与宫颈癌患者的病理特征的相关性分析显示,LINC00342 的表达水平与肿瘤大小($P=0.0469$)和 FIGO 分期($P=0.0184$)有关,而与年龄、组织学亚型、HPV 感染、SCC 数值等临床特征无关,见表 3。Kaplan-Meier 分析显示,高表达的 LINC00342 与宫颈癌患者不良预后相关($P=0.0361$),见图 2C。



A. GSE6791 中的差异表达基因(红色代表高表达;蓝色代表低表达);B. GSE6791 中 LINC00342 表达水平;C. GSE63514 中的差异表达基因(红色代表高表达;蓝色代表低表达);D. GSE63514 中 LINC00342 表达水平;*: $P<0.001$ 。

图 1 GEO 数据库中 LINC00342 在宫颈癌组织中表达情况



A. 宫颈癌组织及正常宫颈组织中 LINC00342 的表达情况;B. 宫颈癌组织中 LINC00342 的表达水平分组;C. LINC00342 表达与宫颈癌患者预后呈负相关(log-rank 检验);^a: $P<0.05$ 。

图 2 临床组织中 LINC00342 在宫颈癌组织中的表达情况

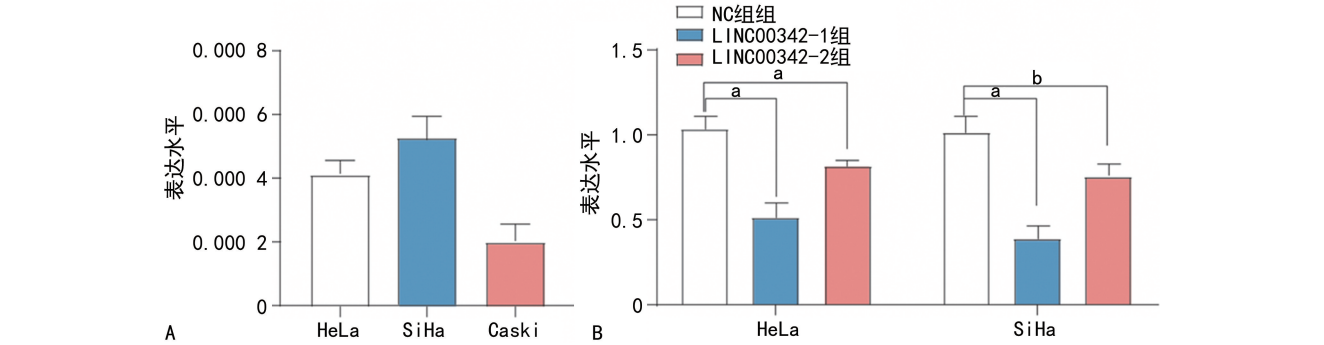
表 3 宫颈癌患者临床病理特征与 LINC00342 表达的关系(n)				
项目	n	低表达组 (n=25)	高表达组 (n=25)	P
年龄				0.776 7
<50 岁	27	13	14	
≥50 岁	23	12	11	
组织学亚型				0.221 4
鳞癌	43	23	20	
其他类型	7	2	5	
肿瘤大小				0.046 9
≤4 cm	38	22	16	
>4 cm	12	3	9	
FIGO 分期				0.018 4
I~II 期	45	25	20	
III~IV 期	5	0	5	
HPV 感染				0.312 4
有	49	25	24	
无	1	0	1	
SCC 数值				0.555 7
正常	18	8	10	
升高	32	17	15	

2.3 LINC00342 在宫颈癌细胞中的表达情况

LINC00342 在宫颈癌细胞系 HeLa 和 SiHa 细胞中的表达水平相对较高,见图 3A,因此筛选这两株细胞用于后续实验。为了研究 LINC00342 在宫颈癌细胞中的潜在功能作用,首先通过转染 siRNAs (si-LINC00342-1, si-LINC00342-2) 来敲低 LINC00342 在宫颈癌中的表达,然后采用 qRT-PCR 来检测转染效率。与转染 si-NC 的细胞相比,转染 si-LINC00342 的 HeLa 和 SiHa 细胞的 LINC00342 表达明显降低,其中 si-LINC00342-1 的转染效率最高,见图 3B,因此选用 si-LINC00342-1 用于后续转染实验中。

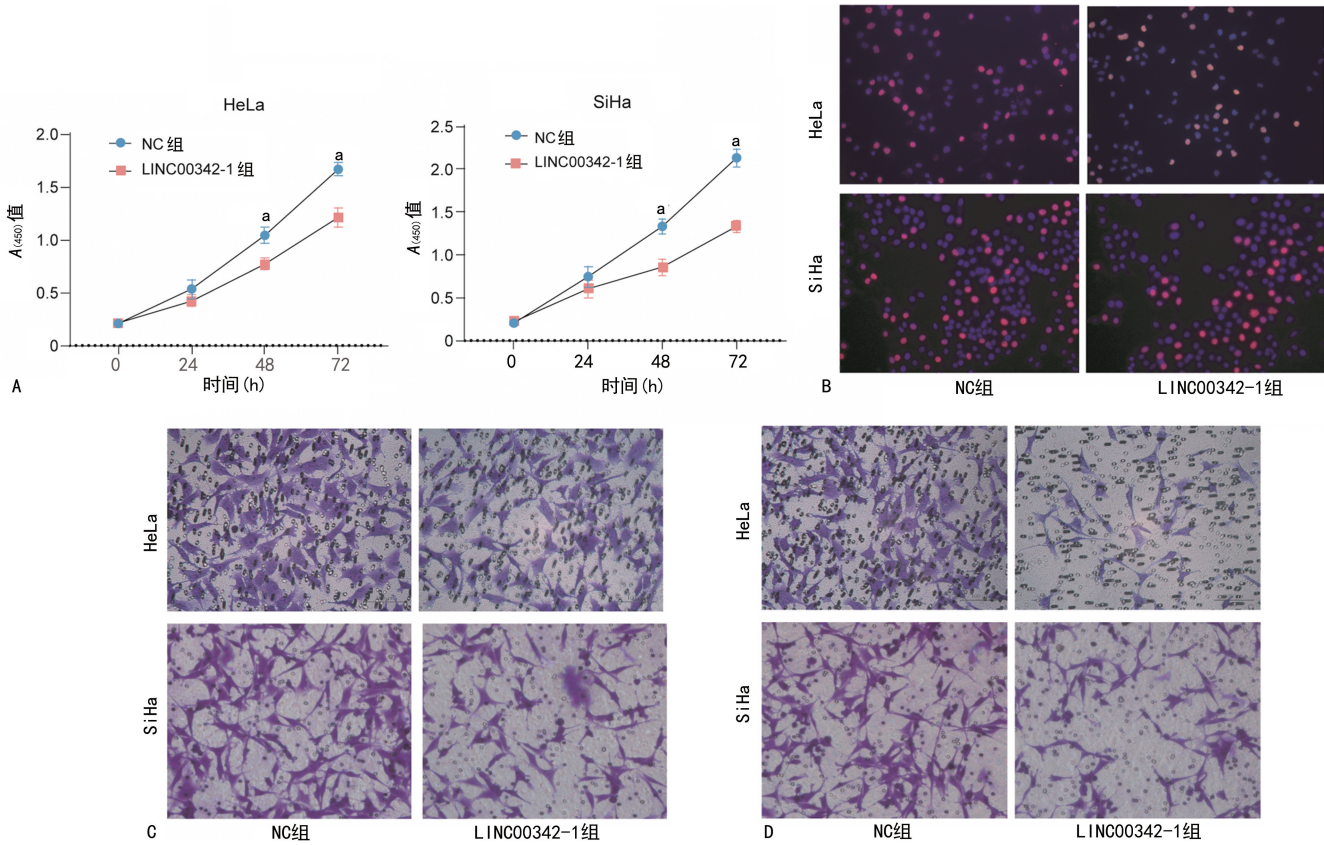
2.4 CCK-8、EdU、Transwell 实验结果

CCK-8 实验表明,敲低 LINC00342 的水平可明显抑制 HeLa 和 SiHa 细胞的体外增殖能力,见图 4A。同样地,EdU 实验结果表明,LINC00342 在宫颈癌细胞中表达下降可明显抑制 HeLa 和 SiHa 细胞的体外增殖能力,见图 4B。Transwell 实验表明,下调 LINC00342 的表达可明显降低了宫颈癌细胞的迁移和侵袭,见图 4C、4D。



A. 宫颈癌细胞中 LINC00342 的表达情况;B. siRNAs 在宫颈癌细胞中对 LINC00342 表达的干扰作用;^a: $P<0.01$; ^b: $P<0.05$,与 LINC00342-1 组比较。

图3 LINC00342 在宫颈癌细胞中的表达情况



A. CCK-8 实验验证 LINC00342 对宫颈癌细胞增殖能力的影响;B. EdU 实验验证 LINC00342 对宫颈癌细胞增殖能力的影响,荧光染色(20×);C. Transwell 侵袭实验验证 LINC00342 对宫颈癌细胞侵袭能力的影响,结晶紫染色(200×);D. Transwell 迁移实验验证 LINC00342 对宫颈癌细胞迁移能力的影响,结晶紫染色(200×);^a: $P<0.05$,与 LINC00342-1 组比较。

图4 LINC00342 在宫颈癌细胞中的促癌作用

3 讨 论

迄今为止宫颈癌仍是全球范围内致使女性癌症相关死亡的主要原因之一^[15]。在过去的几年里,对局部晚期和转移性宫颈癌的诊断和治疗都有了明显提高。如果宫颈癌被发现时期较早,那现有的治疗方法十分有效,而宫颈癌的早期发现通常依赖于定期的宫颈癌筛查。但由于巴氏刮片和宫颈活检等诊断方法都是有创的,使得部分女性抗拒接受常规宫颈筛查,进而影响了疾病的早期发现。此外,癌细胞在一段时间内有产生耐药性的趋势,使现有的治疗方法效果下降甚至无效。因此寻找新型有效的治疗靶点及早期

诊断方式成为目前研究的重点。

随着高通量测序技术及生物信息学的广泛应用,大量研究发现 lncRNA 在人类疾病中发挥着不可或缺的生物学功能^[16-17]。lncRNA 是长度大于 200 bp 的非编码 RNA,是基因表达调控中的关键参与者,从转录水平到翻译后修饰等多个水平参与影响蛋白功能,发挥调控影响的机制多种多样^[18]。lncRNA 根据其作用机制可大致分为 3 类^[18]:(1)在染色质水平上发挥作用,lncRNA 可通过诱导染色质结构的表观遗传变化发挥影响,最终影响基因表达;(2)在转录水平上,lncRNA 通过改变转录机制的组织并影响相关因

子和酶的活性来调节基因表达,这种控制水平明显影响了细胞的转录输出;(3)在转录后水平上,lncRNA 与 mRNA 和 miRNAs 发生复杂的相互作用,从而调节关键 RNA 分子的表达水平。而 lncRNA 在调节宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭方面具有关键的调节作用。例如,lncRNA-UICC 在宫颈癌中高表达,在体内和体外实验中验证其均可加速宫颈癌细胞的生长和转移^[19];此外,有研究表明,高表达的 lncRNA HOXD-AS1 通过激活 Ras/ERK 信号通路来调节宫颈癌细胞的增殖^[20]。据报道,敲低 LINC00511 会削弱 HeLa 和 C33A 细胞的增殖、迁移和侵袭^[21]。在另一项研究中,LINC00511 在宫颈癌组织中的表达增加,LINC00511 过表达明显促进 HeLa 细胞的增殖并抑制细胞凋亡^[22]。

LINC00342 属基因间 lncRNA,位于 2q11.1,前期研究表明其在胃癌^[23-24]、结直肠癌^[25]、肺鳞癌^[26]、乳腺癌^[27]、慢性肾病^[28]、肾癌^[29]等多种疾病中表达增加,且在肿瘤发生、发展中发挥重要作用。然而,LINC00342 在宫颈癌中的生物学功能和临床意义尚不明确。本研究提取 GEO 数据库中下载的两个宫颈癌数据集(GSE6791 和 GSE63514)进行生物信息学分析,率先发现 LINC00342 在宫颈癌组织中明显高于正常宫颈组织。进一步在人群中进行验证,50 例宫颈癌组织中 LINC00342 的表达水平高于癌旁的正常宫颈组织,且 LINC00342 的高表达与患者的不良预后相关,进一步分析发现 LINC00342 水平与患者年龄、肿瘤组织学类型等因素无关,但与肿瘤大小、FIGO 分期密切相关($P<0.05$)。进一步体外实验表明,敲减 LINC00342 在宫颈癌细胞系中的表达能抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

综上所述,LINC00342 在宫颈癌组织中表达水平上调,且其高表达与患者的不良预后有关,敲减 LINC00342 的表达可抑制宫颈癌细胞的恶性生物学行为,其在宫颈癌中作为生物标志物和治疗靶点显示出了巨大的潜力。但本研究尚存在不足之处,后续研究会进一步加强体内动物实验的研究,深入探讨 LINC00342 在宫颈癌中发挥促癌作用的致病机制。

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] JANJUA D,THAKUR K,AGGARWAL N, et al. Prognostic and therapeutic potential of STAT3:opportunities and challenges in targeting HPV-mediated cervical carcinogenesis[J].

Crit Rev Oncol Hematol,2024,197:104346.

[3] TSIKOURAS P,ZERVOUDIS S,MANAV B, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging[J]. J BUON,2016,21(2):320-325.

[4] Cervical cancer analysis reveals new mutations [J]. Cancer Discov,2017,7(4):344.

[5] SAKURAGI N. Refining insight into cervical cancer progression[J]. Lancet Oncol,2014,15(4):371-372.

[6] DENNY L. Cytological screening for cervical cancer prevention [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2012,26(2):189-196.

[7] OAKNIN A,MOORE K,MEYER T, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1-2, open-label, multicohort trial [J]. Lancet Oncol, 2024, 25 (5):588-602.

[8] LI Z,NIU H,QIN Q, et al. lncRNA UCA1 mediates resistance to cisplatin by regulating the miR-143/FOSL2-signaling pathway in ovarian cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 17: 92-101.

[9] XU J,ZHANG J. LncRNA TP73-AS1 is a novel regulator in cervical cancer via miR-329-3p/ARF1 axis[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(1): 344-352.

[10] WANG L,CHEN Z,AN L, et al. Analysis of long non-coding RNA expression profiles in non-small cell lung cancer[J]. Cell Physiol Biochem,2016,38(6):2389-2400.

[11] TANG H,ZHAO L,LI M, et al. Investigation of LINC00342 as a poor prognostic biomarker for human patients with non-small cell lung cancer[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4): 5055-5061.

[12] 董阳洋,郑希望,买尔哈巴·米吉提,等. 长链非编码 RNA LINC00342 在头颈鳞癌中的生物学功能及临床意义[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,58(3):240-249.

[13] PYEON D,NEWTON M A,LAMBERT P F, et al. Fundamental differences in cell cycle deregulation in human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative head/neck and cervical cancers[J]. Cancer Res, 2007, 67 (10):4605-4619.

[14] DEN BOON J A,PYEON D,WANG S S, et al. Molecular transitions from papillomavirus infection to cervical precancer and cancer:role of

stromal estrogen receptor signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(25): E3255-3264.

[15] WANG X, GU Y, ZHANG L, et al. Long non-coding RNAs regulate intrauterine adhesion and cervical cancer development and progression[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2024, 154(Pt C): 221-226.

[16] DJEBALI S, DAVIS C A, MERKEL A, et al. Landscape of transcription in human cells[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 101-108.

[17] XU W B, GUO Q H, LIU P, et al. A long non-coding RNA functions as a competitive endogenous RNA to modulate TaNAC018 by acting as a decoy for tae-miR6206[J]. *Plant Mol Biol*, 2024, 114(3): 36.

[18] USMAN M, LI A, WU D, et al. The functional role of lncRNAs as ceRNAs in both ovarian processes and associated diseases[J]. *Noncoding RNA Res*, 2023, 9(1): 165-177.

[19] SU K, ZHAO Q, BIAN A, et al. A novel positive feedback regulation between long noncoding RNA UICC and IL-6/STAT3 signaling promotes cervical cancer progression[J]. *Am J Cancer Res*, 2018; 8(7): 1176-1189.

[20] HU Y C, WANG A M, LU J K, et al. Long noncoding RNA HOXD-AS1 regulates proliferation of cervical cancer cells by activating Ras/ERK signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(22): 5049-5055.

[21] ZHAO X, LIU Y, LI Z, et al. Linc00511 acts as a competing endogenous RNA to regulate VEGFA expression through sponging hsa-miR-29b-3p in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 655-667.

[22] YU C L, XU X L, YUAN F. LINC00511 is associated with the malignant status and promotes cell proliferation and motility in cervical cancer[J]. *Bio-sci Rep*, 2019, 39(9): BSR20190903.

[23] LIU R, YANG X. LncRNA LINC00342 promotes gastric cancer progression by targeting the miR-545-5p/CNPY2 axis[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1163.

[24] 辛宝山. LncRNA LINC00342 通过 miR-596 调控胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭[D]. 芜湖: 皖南医学院, 2023.

[25] SHEN P, QU L, WANG J, et al. LncRNA LINC00342 contributes to the growth and metastasis of colorectal cancer via targeting miR-19a-3p/NPEPL1 axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 105.

[26] 徐月亮, 王孝彬, 杨尧庆. LINC00342 调控 miR-384 对肺鳞癌细胞增殖侵袭迁移的影响研究[J]. *河北医学*, 2023, 29(2): 177-182.

[27] 郭莹叶. LINC00342/miR-505-3p/PGK1 基因在乳腺癌患者肿瘤转移中的表达以及对细胞生物学特性的影响[J]. *中国细胞生物学学报*, 2023, 45(2): 193-202.

[28] LIU C, XU Y, WU X, et al. Clinical significance of Linc00342 expression in the peripheral blood lymphocytes of patients with chronic kidney disease[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2019, 12: 251-256.

[29] 刘华, 冯玉, 杨静, 等. LINC00342 靶向 miR-384 对肾癌细胞生物学行为的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(10): 2463-2468.

(收稿日期: 2024-02-26 修回日期: 2024-07-13)

(编辑: 成 卓)

(上接第 3232 页)

[23] MURALIDHAR REDDY Y, OSMAN S, MURTHY J M K, et al. Temporal association between SARS-CoV-2 and new-onset myasthenia gravis: is it causal or coincidental? [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(7): e244146.

[24] ANTONIONI A, RAHO E M, CARLUCCI D, et al. The incidence of myasthenia gravis in the Province of Ferrara, Italy, in the Period of 2008—2022: an update on a 40-year observation and the influence of the COVID-19 pandemic[J]. *J Clin Med*, 2023, 13(1): 236.

[25] KONDO T. Clinical features and pathogenesis of double seronegative myasthenia gravis[J]. *Brain Nerve*, 2024, 76(1): 55-60.

[26] ZHU Y, WANG B, HAO Y, et al. Clinical features of myasthenia gravis with neurological and systemic autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1223322.

[27] BINFALAH M F, ALHAFNAWI H H, JARADAT A A, et al. Clinical delineation of myasthenia gravis in the Kingdom of Bahrain[J]. *Neurosciences*, 2022, 27(1): 16-23.

(收稿日期: 2024-03-15 修回日期: 2024-07-28)

(编辑: 袁皓伟)