

长链非编码 RNA CBR3-AS1 通过 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路介导白血病细胞对阿糖胞苷的耐药机制

高莉¹, 李晓明², 杨波³, 秦英¹, 程冬¹, 郑丽飞¹, 李里¹

(1. 四川省雅安市人民医院 血液内科, 四川 雅安, 625000;

2. 西南医科大学附属医院 血液内科, 四川 泸州, 646000; 3. 四川省南充市中心医院, 四川 南充, 737003)

摘要: **目的** 探讨长链非编码 RNA (lncRNA) CBR3-AS1 通过 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路介导急性髓细胞白血病 (AML) 细胞对阿糖胞苷耐药的可能机制。 **方法** 在 2 个 AML 细胞株 K562 和 HL-60 中建立耐药模型, 分别为 K562-R 和 HL-60-R。逆转录-实时定量聚合酶链反应 (RT-qPCR) 法检测 lncRNA CBR3-AS1 在 K562-R 和 HL-60-R 中的表达情况。在 K562 和 HL-60 细胞株中, 利用质粒过表达 lncRNA CBR3-AS1; 在 K562-R 和 HL-60-R 细胞株中, 利用 siRNA 敲低 lncRNA CBR3-AS1 表达, 并计算阿糖胞苷的半数抑制浓度 (IC₅₀)。蛋白印迹法检测 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路激活情况。 **结果** 相较于 K562 和 HL-60 细胞株, K562-R 和 HL-60-R 细胞株中 lncRNA CBR3-AS1 表达升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。过表达 lncRNA CBR3-AS1 可提高阿糖胞苷 IC₅₀ 超过 1 000 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$)。敲低 lncRNA CBR3-AS1 后, 阿糖胞苷在耐药细胞株 K562-R 和 HL-60-R 中的 IC₅₀ 分别降低到 21.27 $\mu\text{mol/L}$ 和 12.10 $\mu\text{mol/L}$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。过表达 lncRNA CBR3-AS1 显著提高磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K)、AKT、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、S6K 蛋白的磷酸化水平 ($P < 0.05$); 敲低 lncRNA CBR3-AS1 显著降低 PI3K、AKT、mTOR、S6K 蛋白的磷酸化水平 ($P < 0.05$)。 **结论** lncRNA CBR3-AS1 可能通过激活 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路介导 AML 细胞对阿糖胞苷的耐药。

关键词: 长链非编码 RNA CBR3-AS1; 急性髓细胞白血病; 阿糖胞苷; 耐药; PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路

中图分类号: R 733.71; R 81 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2022)08-066-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20214581

Long non-coding RNA CBR3-AS1 mediates the mechanism of cytarabine resistance in leukemia cells through the PI3K/AKT/mTOR/S6K pathway

GAO Li¹, LI Xiaoming², YANG Bo³, QIN Ying¹,
CHENG Dong¹, ZHENG Lifei¹, LI Li¹

(1. Department of Hematology, Ya'an People's Hospital in Sichuan Province, Ya'an, Sichuan, 625000;

2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000;

3. Nanchong Central Hospital in Sichuan Province, Nanchong, Sichuan, 737003)

Abstract: **Objective** To investigate the possible mechanism of long non-coding RNA (lncRNA) CBR3-AS1 mediating cytarabine resistance in acute myeloid leukemia (AML) cells through PI3K/AKT/mTOR/S6K pathway. **Methods** Drug resistance models were established in two AML cell strains K562 and HL-60, named as K562-R and HL-60-R, respectively. Reverse transcription quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to detect the expression of lncRNA CBR3-AS1 in K562-R and HL-60-R. LncRNA CBR3-AS1 was overexpressed by plasmids in the K562 and HL-60 cell strains; lncRNA CBR3-AS1 expression was knocked down by siRNA in K562-R and HL-60-R cell strains, and the 50% inhibitory concentration (IC₅₀) of cytarabine was calculated. K562-R and HL-60-R cell lines, siRNA was used to knock down the expression of lncRNA CBR3-AS1. Western blot was used to detect the activation of PI3K/AKT/mTOR/S6K pathway. **Results** Compared with K562 and HL-60 cell strains, the expressions of lncRNA CBR3-AS1 in

K562-R and HL-60-R cell strains were significantly increased ($P < 0.05$). Overexpression of lncRNA CBR3-AS1 increased the IC_{50} of cytarabine to over 1 000 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$). After knock down lncRNA CBR3-AS1, the IC_{50} of cytarabine in drug-resistant cell strains K562-R and HL-60-R were significantly reduced to 21.27 $\mu\text{mol/L}$ and 12.10 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$), respectively. Overexpression of lncRNA CBR3-AS1 significantly increased the phosphorylation levels of PI3K, AKT, mammalian target of rapamycin (mTOR) and S6K proteins ($P < 0.05$). Knockdown lncRNA CBR3-AS1 significantly reduced the phosphorylation levels of PI3K, AKT, mTOR and S6K proteins ($P < 0.05$). **Conclusion** lncRNA CBR3-AS1 may mediate the resistance of AML cells to cytarabine by activating the PI3K/AKT/mTOR/S6K pathway.

Key words: long non-coding RNA CBR3-AS1; acute myelocytic leukemia; cytarabine; drug resistance; PI3K/AKT/mTOR/S6K pathway

急性髓细胞白血病(AML)是一类常见的造血干细胞恶性克隆性疾病,以阿糖胞苷为代表的核苷类似物是常用的治疗 AML 的化疗药物^[1-2]。和许多其他化疗药物一样,阿糖胞苷等也不可避免地出现耐药情况,导致 AML 的完全缓解率不足 50%,且容易产生耐药^[3-4]。目前关于阿糖胞苷的耐药机制仍不十分清楚,致使临床上在应对阿糖胞苷耐药时的干预策略有限,限制了 AML 患者治疗疗效。

长链非编码 RNA(lncRNA)是指一类长度 200~100 000 nt 的 RNA 分子,在包括 AML 在内的多种恶性肿瘤的发生发展过程中具有重要作用^[5-6]。lncRNA CBR3-AS1 是近年来研究较热的 lncRNA 家族成员,如 lncRNA CBR3-AS1 被报道^[7]在乳腺癌中高表达,且和 TNM 分期、淋巴结转移、远处转移等相关,和更低的无瘤生存率、总生存率相关;lncCBR3-AS1 促进了骨肉瘤细胞的增殖、迁移及侵袭能力,且是影响骨肉瘤预后的独立危险因素^[8]。研究^[9-10]报道 lncRNA 参与了 AML 的阿糖胞苷耐药过程,但 lncRNA CBR3-AS1 在 AML 中的作用及其与化疗耐药的关系的报道较少。本研究发现 lncRNA CBR3-AS1 在阿糖胞苷耐药的 AML 细胞株中表达升高,且 lncRNA CBR3-AS1 通过调控 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路调节阿糖胞苷的耐药,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 细胞系的培养与耐药株的构建

AML 细胞系 K562(人髓系白血病细胞株)和 HL-60(人急性早幼粒白血病细胞)均购自上海中科院细胞库,采用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液悬浮培养,37℃、5% CO₂ 于培养箱中培

养,每 2~3 d 传代 1 次。构建耐药株时,以半数抑制浓度(IC_{50})为诱导的起始浓度,培养至细胞可稳定增殖后,以 2 倍浓度的浓度梯度递增,直至阿糖胞苷浓度超过 1 000 $\mu\text{mol/L}$ 时细胞仍可稳定增殖,视为阿糖胞苷耐药。

1.2 IC_{50} 测定

对数生长期的待测细胞种板至 96 孔板中,设置 8 个浓度梯度,分别为 5、1.5、0.45、0.135、0.040 5、0.012 15、0.003 645、0.001 093 5、0.000 328 05 mmol/L,各设置 8 个复孔,培养 24 h 后每孔加入 10 μL CCK8 试剂,37℃ 孵育 30 min,在酶标仪 450 nm 波长处测定光密度(OD)值。细胞活性 = (实验 OD_{450 nm} - 空白 OD_{450 nm}) / (对照 OD_{450 nm} - 空白 OD_{450 nm}) × 100%。利用 GraphPad 软件计算 IC_{50} 。

1.3 过表达质粒及 siRNA 的转染

构建 lncRNA CBR3-AS1 过表达及对照空载质粒(吉凯基因公司)、靶向 lncRNA CBR3-AS1 的 siRNA 及对照无靶向 siRNA。细胞种至 6 孔板后,利用 Lipo 3000 转染质粒和 siRNA,转染 48 h 后,进行后续实验。靶向 lncRNA CBR3-AS1 的 siRNA 序列为 5'-GTCTCCTGAGCTCAGGAAA-3',对照 siRNA 序列为 5'-GATATGGGCTGAATACAAA-3'。

1.4 逆转录-实时定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测 lncRNA CBR3-AS1 表达

取实验细胞,利用 Trizol 提取总 RNA,利用 Genecopia 逆转录试剂盒逆转录为 cDNA,依据定量 PCR 试剂盒说明书,进行实时荧光定量 PCR。lncRNA CBR3-AS1 的引物序列如下(5'→3'):上游引物 CTGTCGCCCAGGCTGGAGTGC;下游引物 GACGCCGTGGGTCTTCTCATC。内参 β -actin 的引物序列如下:上游引物 CATGTACGTTGCTATC-CAGGC;下游引物 CTCCTTAATGTCACGCACGAT。

1.5 蛋白印迹法

利用 RIPA 提取转染后的细胞总蛋白,加苯甲基磺酰氟(PMSF)和磷酸酶抑制剂防止蛋白降解与去磷酸化。一抗 anti-p-PI3K、anti-p-AKT、anti-p-mTOR、anti-p-S6K、anti-GAPDH 均购自 Cell Signaling Technology, 二抗 anti-mouse(1: 5 000)、anti-rabbit(1: 5 000)购自 Affinity。总蛋白 80 V 恒压电泳后 200 mA 恒流转膜 2 h, 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h, 一抗 4 ℃ 摇床孵育过夜,二抗室温摇床孵育 2 h 后,用辣根过氧化物酶法检测蛋白表达。GAPDH 作为蛋白印迹实验的内参。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件包进行数据统计,计量资料采用均数 ± 标准差表示,采用单因素方差分析或独立样本 *t* 检验进行比较,组间两两比较采用 *q* 检验,检验水平 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNA CBR3-AS1 在阿糖胞苷耐药的细胞株中表达升高

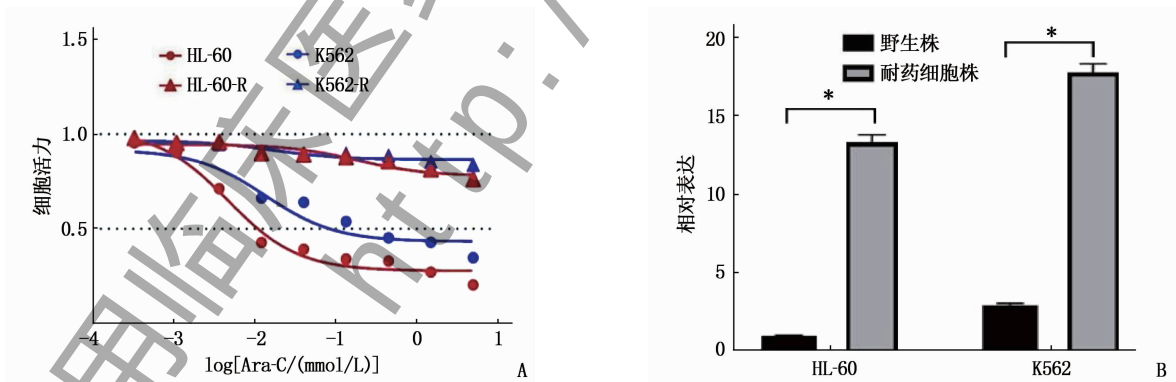
为了研究阿糖胞苷在 AML 细胞株中的耐药机制,建立了 2 个 AML 细胞株耐阿糖胞苷模型。

首先检测 K562 和 HL-60 细胞株阿糖胞苷的 IC_{50} ,结果表明 K562 和 HL-60 的阿糖胞苷 IC_{50} 分别为 13.65 $\mu\text{mol/L}$ 和 4.62 $\mu\text{mol/L}$ 。利用小剂量梯度递增法,建立了 K562 和 HL-60 耐阿糖胞苷的细胞株,分别命名为 K562-R 和 HL-60-R, 2 个耐药细胞株的 IC_{50} 均超 1 000 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$) (图 1A)。为了研究 lncRNA CBR3-AS1 在阿糖胞苷耐药中的作用,RT-qPCR 检测 lncRNA CBR3-AS1 在野生及耐药细胞株中的表达,发现在 K562-R 和 HL-60-R 中,lncRNA CBR3-AS1 的表达均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$) (图 1B),提示 lncRNA CBR3-AS1 可能参与 AML 细胞阿糖胞苷耐药。

2.2 过表达 lncRNA CBR3-AS1 导致野生株继发耐药

为验证 lncRNA CBR3-AS1 在 AML 细胞阿糖胞苷耐药中的作用,构建 lncRNA CBR3-AS1 过表达质粒并转染到 K562 和 HL-60 细胞株中(图 2A),利用 CCK-8 法检测 IC_{50} ,发现过表达 lncRNA CBR3-AS1 后,阿糖胞苷在 K562 和 HL-60 细胞的 IC_{50} 升高并超过 1 000 $\mu\text{mol/L}$,差异有统计学意义($P < 0.05$) (图 2B)。

构建靶向 lncRNA CBR3-AS1 的 siRNA,并转染到 K562-R 和 HL-60-R 细胞系中(图 3A)。利用



A: K562-R 和 HL-60-R 对阿糖胞苷的耐药性明显增强; B: RT-qPCR 结果提示 K562-R 和 HL-6-R 中, lncRNA CBR3-AS1 的表达均升高,与野生株比较, * $P < 0.05$ 。

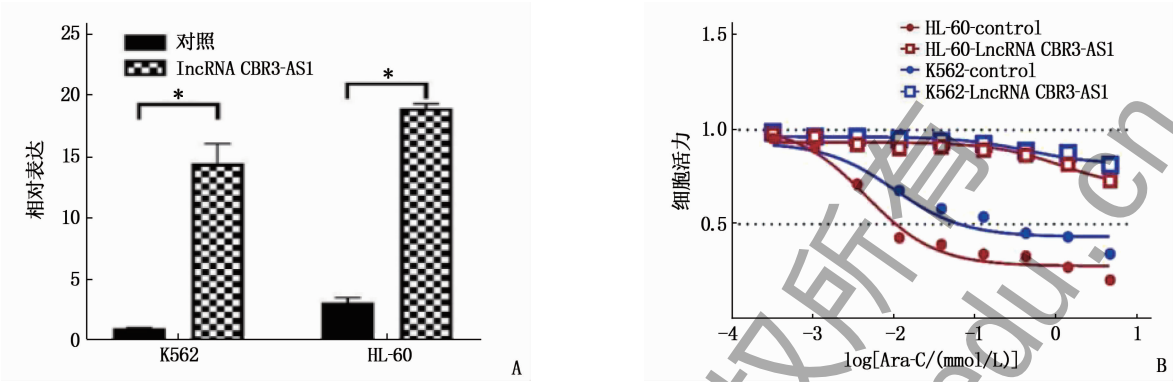
图 1 lncRNA CBR3-AS1 在阿糖胞苷耐药的细胞株中表达升高

CCK-8 法检测 IC_{50} 发现,敲低 lncRNA CBR3-AS1 后,阿糖胞苷在耐药细胞株 K562-R 和 HL-60-R 中的 IC_{50} 分别降低到 21.27 $\mu\text{mol/L}$ 和 12.10 $\mu\text{mol/L}$,差异有统计学意义($P < 0.05$) (图 3B)。这些结果表明, lncRNA CBR3-AS1 可能介导了 AML 细胞株的阿糖胞苷耐药。

2.3 lncRNA CBR3-AS1 通过调节 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路介导阿糖胞苷耐药

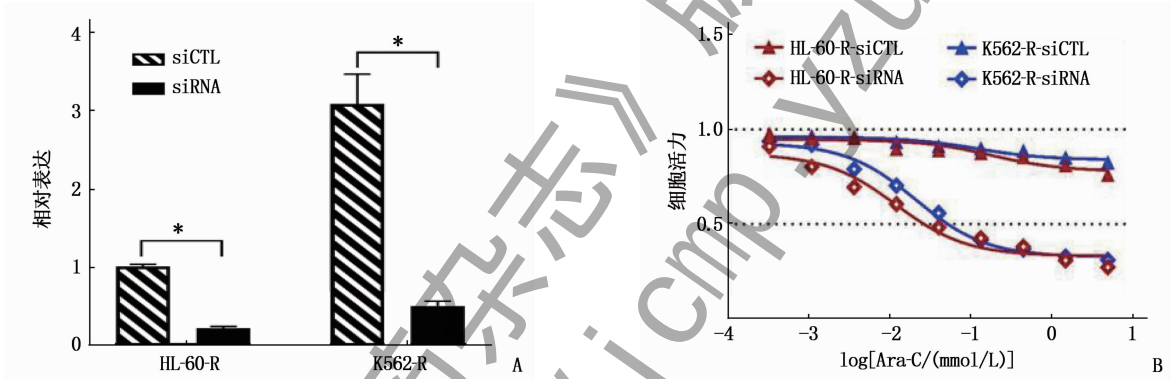
在 K562-R 细胞株过表达 lncRNA CBR3-AS1,

蛋白印迹法检测发现,相较于对照(control),过表达 lncRNA CBR3-AS1 提高了磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)、AKT、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、S6K 等蛋白的磷酸化水平,差异有统计学意义($P < 0.05$) (图 4A)。在 K562-R 细胞株中,相较于对照中(siCTL),利用 siRNA 敲低 lncRNA CBR3-AS1,降低了 PI3K、AKT、mTOR、S6K 等蛋白的磷酸化水平,差异有统计学意义($P < 0.05$) (图 4B)。上述研究结果表明, lncRNA CBR3-AS1 通过



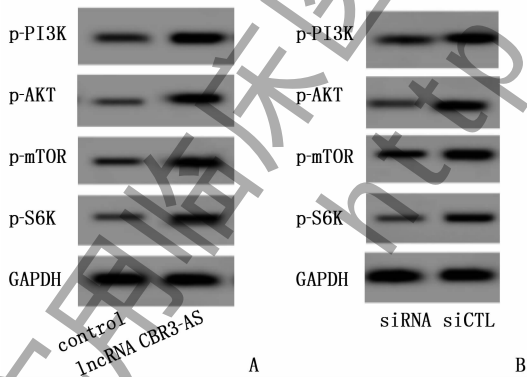
A: RT-qPCR 验证 lncRNA CBR3-AS1 过表达质粒在 K562 和 HL-60 细胞株中的构建,与对照比较, * $P < 0.05$;
B: 过表达 lncRNA CBR3-AS1 后,阿糖胞苷在 K562 和 HL-60 细胞的 IC_{50} 升高。

图 2 过表达 lncRNA CBR3-AS1 导致 AML 细胞对阿糖胞苷耐药



A: RT-qPCR 验证 siRNA lncRNA CBR3-AS1 在 K562-R 和 HL-60-R 细胞株中的构建,与对照 siCTL 比较, * $P < 0.05$;
B: 敲低 lncRNA CBR3-AS1 后,阿糖胞苷在 K562-R 和 HL-60-R 细胞株中的 IC_{50} 升高。

图 3 利用 siRNA 敲低 lncRNA CBR3-AS1 增加 AML 细胞对阿糖胞苷敏感性



A: 相较于 control, 过表达 lncRNA CBR3-AS1 显著提高了 PI3K、AKT、mTOR、S6K 等蛋白的磷酸化水平; B: 相较于 siCTL, siRNA 中 PI3K、AKT、mTOR、S6K 等蛋白的磷酸化水平显著降低。

图 4 lncRNA CBR3-AS1 激活 K562-R 细胞株的 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路

激活 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路介导了阿糖胞苷耐药。

在 HL-60 细胞株过表达 lnc CBR3-AS1, 蛋白印迹法检测发现,相较于对照(control), 过表达

lncRNA CBR3-AS1 提高了 PI3K、AKT、mTOR、S6K 等蛋白的磷酸化水平, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 5A)。在 HL-60 细胞株中, 相较于对照 (siCTL), 利用 siRNA 敲低 lncRNA CBR3-AS1, 降低了 PI3K、AKT、mTOR、S6K 等蛋白的磷酸化水平, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 5B)。上述研究结果表明, lncRNA CBR3-AS1 通过激活 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路介导了阿糖胞苷耐药。

3 讨论

目前, AML 患者化疗的完全缓解率及无进展生存率仍较低, 对于 AML 阿糖胞苷耐药的分子机制的研究将有助于进一步深入理解 AML 化疗耐药的分子生物学基础, 对于临床开发新的克服耐药策略具有重要的指导意义。

lncRNA CBR3-AS1 位于羧基还原酶 3 (CBR3) 的反义区域, 在乳腺癌、胃癌、胆管癌等均观察到 lncRNA CBR3-AS1 高表达^[11-13]。然而, lncRNA CBR3-AS1 在 AML 中的表达和功能报道

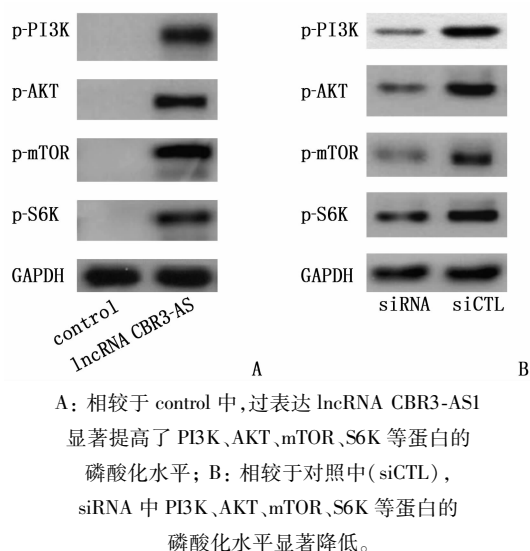


图 5 lncRNA CBR3-AS1 激活 HL-60 细胞株的 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路

较少。研究^[14]表明, PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路参与肿瘤细胞蛋白质的合成,在细胞的增殖、分化、代谢、生存等方面发挥重要作用。PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路信号的持续激活导致细胞增殖信号过度活化和凋亡信号抑制,最终导致肿瘤细胞增殖失控。研究^[15]表明,超过 50% 的 AML 中都存在 PI3K/AKT/mTOR/S6K 信号通路的异常活化。

在 K562 和 HL-60 细胞系中建立了一个耐药倍数接近或超过 100 倍的阿糖胞苷耐药模型,通过 PCR 定量的方法发现 lncRNA CBR3-AS1 在耐药细胞株中表达显著升高。在耐药株中利用 siRNA 敲低 lncRNA CBR3-AS1 可以极大降低阿糖胞苷的 IC₅₀, 逆转 K562 和 HL-60 的耐药表型。而在野生株中过表达 K562 和 HL-60, 也可以极大提高阿糖胞苷的 IC₅₀, 诱导耐药表型。这些数据表明, lncRNA CBR3-AS1 介导了阿糖胞苷在 K562 和 HL-60 中的耐药。蛋白印迹实验证实,过表达 lncRNA CBR3-AS1 显著提高了 PI3K、AKT、mTOR、S6K 等蛋白的磷酸化水平,敲低 lncRNA CBR3-AS1 显著降低了 PI3K、AKT、mTOR、S6K 等蛋白的磷酸化水平,提示 lncRNA CBR3-AS1 可能是通过激活 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路诱导阿糖胞苷的耐药。

相较于其他长链非编码 RNA, lncRNA CBR3-AS1 在肿瘤耐药中的研究较少,且主要集中于其在肿瘤发生发展过程中的作用^[16-17]。研究^[11]表明, lncRNA CBR3-AS1 在乳腺癌中通过调节 c-Jun 氨基末端激酶-1 (JNK1)/丝裂原活化蛋白激酶 (MEK4) 介

导的 MAPK 通路导致了阿霉素耐药,这提示 lncRNA CBR3-AS1 可能在包括阿霉素、阿糖胞苷在内的多种化疗药物耐药机制中具有相似的重要作用, lncRNA CBR3-AS1 可能作为多重耐药机制的共同干预靶点。

本研究也存在不足, lncRNA CBR3-AS1 可能通过激活 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路介导了在 AML 阿糖胞苷耐药的结论推导均基于离体的细胞学水平,在体研究中仍有必要进行验证。进一步的研究有必要从动物模型考察和分析 lncRNA CBR3-AS1 与 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路活性的关系。

综上所述, lncRNA CBR3-AS1 可能通过激活 PI3K/AKT/mTOR/S6K 通路介导了在 AML 阿糖胞苷耐药,这为新药研发及临床治疗 AML 阿糖胞苷耐药提供了新的靶点和思路。

参考文献

- [1] ESTEY E H. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management [J]. Am J Hematol, 2018, 93 (10): 1267 - 1291.
- [2] LANCET J E, UY G L, CORTES J E, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(26): 2684 - 2692.
- [3] STIEF S M, HANNEFORTH A L, WESER S, et al. Loss of KDM6A confers drug resistance in acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2020, 34(1): 50 - 62.
- [4] AROUA N, BOET E, GHISI M, et al. Extracellular ATP and CD39 activate cAMP-mediated mitochondrial stress response to promote cytarabine resistance in acute myeloid leukemia [J]. Cancer Discov, 2020, 10(10): 1544 - 1565.
- [5] DONG X M, XU X, GUAN Y P. lncRNA LINC00899 promotes progression of acute myeloid leukaemia by modulating miR-744-3p/YY1 signalling [J]. Cell Biochem Funct, 2020, 38(7): 955 - 964.
- [6] MÜLLER V, OLIVEIRA-FERRER L, STEINBACH B, et al. Interplay of lncRNA H19/miR-675 and lncRNA NEAT1/miR-204 in breast cancer [J]. Mol Oncol, 2019, 13(5): 1137 - 1149.
- [7] 熊雄, 焉正庆, 张爱军. 长链非编码 RNA CBR3-AS1 在乳腺癌中的表达及其功能 [J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28 (11): 1374 - 1380.
- [8] 黄杰, 胡华, 蒋林. 长链非编码 RNA CBR3-AS1 在骨肉瘤中的表达及意义 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2020, 40(1): 56 - 61, 71.
- [9] WANG C, LI L L, LI M Y, et al. Silencing long non-coding RNA XIST suppresses drug resistance in acute myeloid leukemia through down-regulation of MYC by elevating microRNA-29a expression [J]. Mol Med, 2020, 26(1): 114.

(下转第 75 面)

[2] 许哲. 中医耳穴按压联合正念冥想训练在大肠癌患者围术期护理实践研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(2): 218-220.

[3] 张晓瑶, 王列祥. 生活方式及饮食习惯与淋巴瘤发病风险的相关性研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(8): 630-633.

[4] 赵楚艺, 梁伍今. 正念疗法对肿瘤科护士共情疲劳的效果分析[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(1): 152-154, 160.

[5] 尤佳. 正念减压干预对肿瘤病人癌因性疲乏的影响[J]. 全科护理, 2020, 18(6): 734-736.

[6] KAMIDANI R, OKADA H, YASUDA R, *et al.* Diffuse mid-line glioma in the spinal cord with rapid respiratory deterioration[J]. *Acute Med Surg*, 2020, 7(1): e500.

[7] 皮远萍, 田旭, 唐玲, 等. 正念减压疗法在癌症患者心理困扰中的应用进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 480-486.

[8] 管婷睿. 正念冥想训练对抑郁症患者抑郁状态及睡眠质量的临床改善效果分析[J]. 世界睡眠医学杂志, 2020, 7(2): 281-283.

[9] 赵劲松, 韩冰. 正念冥想训练对抑郁症患者希望水平及心理状态的影响[J]. 心理月刊, 2020, 15(6): 29-29, 31.

[10] 林丹, 陈悄悄, 黄琼英, 等. 正念冥想训练配合自我效能护理对肺癌放疗患者肺功能及癌因性疲乏的影响[J]. 中外医学研究, 2020, 18(34): 110-112.

[11] 李晓林, 李南南, 马国章. 正念减压疗法对肿瘤患者心理干预[J]. 中国实用医药, 2020, 15(20): 180-182.

[12] JAN H, KAPOOR T, GHAI V. A stepwise approach to laparoscopic enucleation and excision of retroperitoneal cysts[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019, 26(2): 367-368.

[13] 李樱, 杨跃进, 李玉新, 等. 正念减压疗法对老年冠心病患者心理状态和睡眠质量的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2022, 49(1): 149-152.

[14] 冯丽娜, 贺瑾, 孟丽, 等. 老年淋巴瘤化疗患者认知功能现状及影响因素分析[J]. 天津护理, 2020, 28(6): 639-643.

[15] 谭红珠. 正念冥想对阿尔茨海默病患者的认知能力及元认知水平影响[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(12): 1515-1517.

[16] 胡晓燕, 林全, 杨阳, 等. 正念减压疗法对非小细胞肺癌患者自我感受负担及癌因性疲乏的影响[J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(12): 1150-1152.

[17] 吴桂香. 正念减压疗法对老年丧偶肺癌化疗患者癌因性疲乏和心理状况的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 430-436.

[18] 席宝宇, 张红娟, 张黎, 等. 正念减压疗法对非小细胞肺癌患者化疗期间癌因性疲乏及睡眠质量的影响[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(20): 2869-2871.

[19] 沈瑞意, 汤嘉敏. 正念减压疗法对淋巴瘤患者创伤后成长、疲乏症状及睡眠质量的影响[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(3): 84-86.

[20] 朱超林, 吴勇, 孙怀艳, 等. 耳穴压籽结合正念减压对乳腺癌焦虑患者幸福感和消极情绪的影响[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(1): 168-171.

(本文编辑: 吕振宇)

(上接第 70 面)

[10] ZHANG H, LIU L, CHEN L L, *et al.* Long noncoding RNA DANCER confers cytarabine resistance in acute myeloid leukemia by activating autophagy via the miR-874-3P/ATG16L1 axis[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(4): 1203-1216.

[11] ZHANG M, WANG Y, JIANG L Y, *et al.* LncRNA CBR3-AS1 regulates of breast cancer drug sensitivity as a competing endogenous RNA through the JNK1/MEK4-mediated MAPK signal pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 41.

[12] 刘亮, 刘洪涛, 李医明. lncRNA CBR3-AS1 靶向调控 miR-5195-3p 促进胃癌细胞增殖、迁移及侵袭[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(6): 612-616.

[13] 吕波, 朱新锋, 蔡常春, 等. 长链非编码 RNA CBR3-AS1 在胆管癌中的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(8): 960-966.

[14] 徐瑞, 李丽娜, 王文娟. Hippo 信号通路介导 PTEN 调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路影响肝癌细胞增殖能力[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(12): 1277-1283.

[15] 粟燕云, 吴梅青, 刘振芳, 等. 紫杉醇对 FLT3-ITD 突变阳性急性髓系白血病细胞株 MOLM-13 增殖与凋亡的影响[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(4): 699-703.

[16] TORKASHVAND S, BASI, AJDARKOSH H, *et al.* Long non-coding RNAs expression in breast cancer; CBR3-AS1 LncRNA as a sensitive biomarker[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(9): 2897-2902.

[17] GUAN Y, YANG J, LIU X M, *et al.* Long noncoding RNA CBR3 antisense RNA 1 promotes the aggressive phenotypes of non small cell lung cancer by sponging microRNA 509 3p and competitively upregulating HDAC9 expression [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(4): 1403-1414.

(本文编辑: 周娟)