

长链非编码RNA TUG1在骨肉瘤中的发生机制—系统回顾和荟萃分析

孙红¹ 喻乔² 毛谷平³ 杨鹏⁴ 吴信¹ 宁旭¹ 杨华¹

【摘要】 目的 本研究旨在系统回顾长链非编码RNA TUG1(lncRNA TUG1)在骨肉瘤发生、发展中的机制,以及探讨TUG1在评估骨肉瘤患者预后中的价值。方法 系统检索PubMed、Embase、Web of Science、CochraneLibrary、中国知网(CNKI)和万方医学数据库,收集TUG1与骨肉瘤发生及预后的相关文献。系统回顾TUG1在骨肉瘤发生、发展中的机制,并采用Stata12软件(Stata公司,美国)对TUG1与骨肉瘤患者预后的相关性进行meta分析。结果 目前的研究表明,TUG1主要通过发挥竞争性内源RNA(competing endogenous RNA)效应调控骨肉瘤细胞增殖、凋亡和侵袭等过程,涉及通路包括AKT信号通路和Wnt/ β -catenin信号通路。本研究共纳入4篇文献进行meta分析,共244例骨肉瘤患者。TUG1表达升高的骨肉瘤患者总体生存率低于TUG1表达降低的骨肉瘤患者($OR=1.921, 95\% CI: 1.361, 2.712, P=0.000$)。不仅如此,骨肉瘤患者组织中TUG1表达升高往往提示肿瘤具有更大的体积($OR=4.084, 95\% CI: 2.313, 7.211, P=0.000$)、较高的临床分级($OR=0.247, 95\% CI: 0.133, 0.539, P=0.000$)和更早期远处转移($OR=1.943, 95\% CI: 1.130, 3.339, P=0.016$)。然而,其与患者性别($OR=1.055, 95\% CI: 0.620, 1.793, P=0.844$)和肿瘤发生部位($OR=0.806, 95\% CI: 0.424, 1.530, P=0.509$)无显著相关性。结论 长链非编码RNATUG1与骨肉瘤发生、发展密切相关。不仅如此,TUG1表达升高提示骨肉瘤患者不良临床预后,其可能是一种评估骨肉瘤患者预后的生物学标志物。

【关键词】 TUG1 长链非编码RNA,人; 骨肉瘤; 预后; meta分析

The role and prognostic value of long noncoding RNA TUG1 in human osteosarcoma: A systematic review and meta-analysis

Sun Hong¹, Yu Qiao², Mao Guping³, Yang Peng⁴, Wu Xin¹, Ning Xu¹, Yang Hua¹.
¹Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University Guiyang 550004, China;
²International General Hospital of Guiqian, Guiyang 550018, China;
³Department of Joint Surgery, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University;
⁴Department of Clinical Medical College, Guizhou Medical University Guiyang 550004, China

Corresponding author: Yang Hua, Email: yanghua0203@gmc.edu.cn

【Abstract】 **Objective** This study aimed to investigate the underlying mechanisms, and the prognostic value of long non coding RNA taurine-upregulated gene 1 (lncRNA, TUG1) in the development and progression of osteosarcoma. **Methods** PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, China National Knowledge Internet (CNKI) and Wanfang database were systematically searched for the relevant literature of TUG1 in the development and prognosis of osteosarcoma. STATA12 (Stata Corp, College Station, Texas) was used to estimate pooled effects and the heterogeneity among studies. **Results** Current studies indicated that TUG1 regulates the proliferation, apoptosis, and invasion by acting as a ceRNA. The underlying mechanisms include AKT and Wnt/ β -catenin signal pathways. Four records with a total of 244 osteosarcoma patients were enrolled in this study. The pooled results showed that the patients with high TUG1 expression had shorter overall survival (OS) compared to the patients with low TUG1 expression ($OR=1.921, 95\% CI: 1.361, 2.712, P=0.000$). Moreover, elevated TUG1 expression was associated with advanced tumor size

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2020.01.011

基金项目: 贵州省卫生计生委基金项目(gzwwkj2017-1-031)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学附属医院骨科¹; 550018 贵阳, 贵黔国际总医院骨科²; 510080 广州, 中山大学附属第一医院关节外科³; 550004 贵阳, 贵州医科大学临床医学院⁴

通信作者: 杨华, Email: yanghua0203@gmc.edu.cn

($OR=4.084$, 95% CI : 2.313, 7.211, $P=0.000$), clinical stage ($OR=0.258$, 95% CI : 0.098, 0.682, $P=0.006$), and early distant metastasis ($OR=1.943$, 95% CI : 1.130, 3.339, $P=0.016$). Nevertheless, high TUG1 expression was not related to gender ($OR=1.055$, 95% CI : 0.620, 1.793, $P=0.844$) and anatomical dislocation ($OR=0.806$, 95% CI : 0.424, 1.530, $P=0.509$). **Conclusions** LncRNA TUG1 plays an important role in the molecular mechanisms of osteosarcoma. Elevated TUG1 expression indicates poor OS and clinical parameters in patients undergoing osteosarcoma, which may be used as a moderate prognostic biomarker in human osteosarcoma.

【Key words】 TUG1 long noncoding RNA, human; Osteosarcoma; Prognosis; Meta-analysis

骨肉瘤是一类起源于成骨间叶组织、累及骨骼的原发性恶性肿瘤。相比与其他肿瘤而言,骨肉瘤发生率较低。但其恶性程度高,并且在儿童、青少年人群中好发^[1]。尽管当前诊断及治疗手段取得了很大进步,但骨肉瘤患者预后仍较差,其中诊断时已发生转移的患者5年总体生存率仅为30%^[2]。与其他类型肿瘤类似,骨肉瘤是一类多基因突变的复杂疾病,目前对于骨肉瘤发生、转移和复发的分子机制仍不清楚^[1]。鉴于此种情况,深入地研究骨肉瘤发病机制、寻找合适的生物标志物以帮助诊断、评估肿瘤预后已成为骨肉瘤研究的关键问题。

大量的研究表明,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)可作为关键调节因子在表观遗传、转录及转录后等水平调控骨肉瘤形成^[3-4]。与临近组织相比,骨肉瘤组织中存在大量异常表达的lncRNAs^[5]。而这些差异表达的lncRNAs与骨肉瘤细胞增殖、迁移、凋亡和分化等生物学特征密切相关^[6-9]。lncRNA牛磺酸上调基因1(Taurine Up-regulated Gene 1, TUG1)位于22号染色体、长度约为7542 bp,最早是在牛磺酸诱导的视网膜细胞中被发现^[10]。近年来,越来越多的研究证实TUG1在骨肉瘤形成、侵袭和转移等过程中发挥重要作用^[6-9]。不仅如此,还有研究表明TUG1与骨肉瘤患者总体生存率、临床病理特征和肿瘤细胞耐药性也存在一定的联系^[8, 11-14]。然而,目前尚无系统回顾和meta分析研究报道TUG1在骨肉瘤发生机制中的具体作用,以及TUG1表达水平差异在骨肉瘤患者预后中的价值。因此,本研究通过查询数据库搜集文献,旨在系统回顾TUG1在骨肉瘤发生机制中的具体作用,以及荟萃分析其与骨肉瘤患者临床预后的相关性。

chrane Library、中国知网(CNKI)和万方医学数据库。使用主题词和关键词这两种策略检索,检索词为:“TUG1”、“Taurine Up-regulated Gene 1”和“骨肉瘤”,检索公式为(TUG1或Taurine Up-regulated Gene 1)和骨肉瘤。研究TUG1在骨肉瘤发病机制的文献均纳入进行系统综述,而分析TUG1在评估骨肉瘤患者预后中价值文献的纳入标准如下:(1)研究人骨肉瘤TUG1表达并且根据TUG1表达情况(高或低)对患者进行分组;(2)文献中描述了TUG1与骨肉瘤临床病理特征和(或)预后的相关性;(3)文献中提供了TUG1表达升高与骨肉瘤预后风险比(hazard ratio, HR)及95%置信区间或提供了生存曲线用于计算HR值。

二、数据提取和质量评价

两名作者根据纳入和排除标准独立检索和分析文献。提取数据包括第一作者姓名、出版年份、国家/地区、病例数、临床病理学特征、总体生存率(overall survival, OS)以及TUG1作用靶基因、涉及的细胞机制和信号通路等。采用纽卡斯尔-渥太华评分标准(Newcastle-Ottawa-Scale, NOS)对纳入meta分析的文献进行质量评估。文献NOS评分 ≥ 6 分,可被认定为高质量。

三、统计学分析

所有数据采用使用STATA 12(Stata公司,美国)进行统计学分析。总体生存率采用HR及其95%置信区间表示,临床病理特征包括性别、肿瘤大小、肿瘤发生部位、临床分期以及远处转移使用比值比(odd ratio, OR)表示。 I^2 和 Q 检验值分析纳入文献的异质性, $I^2 < 50\%$ 、 $P_0 > 0.10$ 时提示纳入文献异质性小,采用固定效应模型分析;若 $I^2 > 50\%$ 、 $P_0 < 0.10$ 时提示纳入文献异质性大,则采用随机效应模型分析。检验水准 α 值取双侧0.05。

资料与方法

一、检索策略和文献筛选

系统检索PubMed、Embase、Web of Science、Co-

结 果

一、检索结果及文献特征

初检索出48篇TUG1与骨肉瘤研究相关文

献。经过删除重复、阅读标题、摘要及全文,最终纳入16篇文献进行综述和meta分析,其中纳入系统回顾文献有14篇,纳入meta分析文献共4篇(14篇进行系统回顾的文献中,有2篇因报道了TUG1表达与骨肉瘤患者OS和临床病理特征的相关性,故又用于meta分析,流程图见图1)。所有纳入综述的文献均为中国学者报道,发表于2015至2019期间,其中14篇TUG1在骨肉瘤细胞增殖、凋亡以及迁徙中的作用,2篇仅探讨了患者骨肉瘤组织中TUG1的表达水平与患者预后的相关性。此外,10篇文献探讨了TUG1的“海绵”吸附效应在骨肉瘤发生机制中的作用。纳入meta分析的文献人口统计学特征、类型及临床参数见表1。所有纳入meta文献均为中国学者报道,发表于2016至2019期间,样本量介于40至

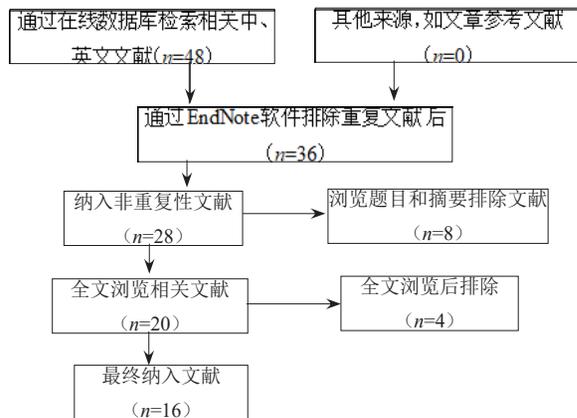


图1 文献筛选流程图

94之间。所有文献临床参数均包括总体生存率和临床病理特征,且NOS评分均 ≥ 6 分,可被认定为高质量文章。

二、TUG1在骨肉瘤中发生机制中的作用

TUG1在骨肉瘤中的发生、发展机制中的作用总结见表2、图1。现有的报道表明,TUG1可提高骨肉瘤细胞增殖活性、抑制细胞凋亡,进而促进骨肉瘤细胞侵袭,并向远处转移。深入研究发现,TUG1主要通过结合微小RNA(microRNA, miRNA),发挥竞

争性内源性RNA(competing endogenous RNA)效应,从而解除miRNA对靶分子的抑制作用。其中参与的miRNAs分子包括miR-9-5p, miR-144-3p, miR-335-5p, miR-153, miR-212-3p, miRNA-132-3p, miR-219a-5p, miR-143-5p和miR-425-5p。不仅如此,主要由AKT及Wnt/ β -catenin这两条重要的信号通路参与了TUG1介导的骨肉瘤发生、发展。

三、meta分析结果

4篇文献均报道了TUG1表达与骨肉瘤患者OS的相关性,其中表达升高组138例,表达降低组126例。纳入文献无明显异质性($I^2=0, P=0.441$),选用固定效应模型进行meta分析。结果表明,TUG1表达升高患者OS较表达降低患者缩短($HR=1.921, 95\% CI: 1.361, 2.712, P=0.000$,图2)。此外,Egger's检验($P=0.169$)和漏斗图(图3)提示纳入文献无明显发表偏倚。

所有文献均报道了TUG1表达与骨肉瘤临床病理特征的相关性(表3)。结果表明,TUG1表达升高与骨肉瘤大小(大与小: $OR=4.084, 95\% CI: 2.313, 7.211, P=0.000$)、临床分级(II/III期与I期: $OR=0.247, 95\% CI: 0.133, 0.539, P=0.000$)和远处转移(是与否: $OR=1.943, 95\% CI: 1.130, 3.339, P=0.016$)密切相关。然而,TUG1表达与骨肉瘤患者性别(女与男: $OR=1.055, 95\% CI: 0.620, 1.793, P=0.844$)和肿瘤发生部位(胫骨/股骨与其他: $OR=0.806, 95\% CI: 0.424, 1.530, P=0.509$)无显著相关性。

讨 论

LncRNA是一类长度200个核苷酸的非编码RNA,其结构不包含开放阅读框,因而基本无编码蛋白的特性^[23]。目前,越来越多的研究发现lncRNA在肿瘤发生、血管形成、侵袭以及转移等多个病理过程中发挥着重要的重用^[24]。lncRNAs的表达具有组织特异性,因而lncRNAs可作为诊断甚至评估肿瘤预后的生物学标志物^[25]。骨肉瘤是最常见的、好发

表1 meta分析文献临床特征

文献	国家	样本量(女/男)	方法	表达升高(例/百分比)	HR	肿瘤大小(cm)	NOS评分
Wang等 ^[8]	中国	44(23/21)	qRT-PCR	30/68.18%	计算	≥ 5	6
Wang等 ^[11]	中国	94(24/70)	qRT-PCR	47/50.00%	报道	≥ 8	7
Ma等 ^[12]	中国	76(27/49)	qRT-PCR	41/53.95%	计算	≥ 8	6
Yu等 ^[13]	中国	40(22/18)	qRT-PCR	20/50.00%	报道	> 8	7

注:风险比(hazard ratio, HR);纽卡斯尔-渥太华评分标准(Newcastle-Ottawa-Scale, NOS)

表2 TUG1在骨肉瘤中的发生、发展中的作用

文献	靶分子	细胞机制	细胞通路
Zhang等 ^[6]	未提及	细胞增殖(+)、凋亡(-)	未提及
Wang等 ^[7]	miR-153	细胞活性、侵袭(+)	未提及
Wang等 ^[8]	miR-335-5p/ROCK1	肿瘤迁移、侵袭(+)	未提及
Li等 ^[9]	miRNA-132-3p/SOX4	细胞增殖(+)、凋亡(-)	未提及
Yu等 ^[13]	miR-143-5p/HIF-1 α	肿瘤转移、血管形成、增殖(+)	未提及
Hu等 ^[14]	未提及	细胞增殖(+)、凋亡(-)	AKT信号通路
Han等 ^[15]	hexokinase-2	糖酵解、细胞活性(+)	未提及
Xie等 ^[16]	miR-212-3p/ FOXA1	细胞增殖(+)、凋亡(-)	未提及
Cao等 ^[17]	miR-144-3p/EZH2	细胞增殖、迁移(+)	Wnt/ β -catenin 信号通路
Yang等 ^[18]	miR-425-5p	细胞增殖、肿瘤形成(+)	Wnt/ β -catenin 信号通路
Li等 ^[19]	miR-219a-5p	细胞增殖、迁移(+)	AKT信号通路
Feng等 ^[20]	未提及	细胞活性、增殖(+)	AKT信号通路
Xie等 ^[21]	miR-9-5p/POU2F1	细胞增殖(+)、凋亡(-)	未提及
Li等 ^[22]	miR-212-3p	细胞增殖、侵袭(+)	未提及

注: POU2F1(POU class 2 homeobox 1); ROCK1(Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 1); FOXA1(forkhead box A1); SOX4(sex determining region Y-box 4); HIF-1 α (hypoxia induced factor-1 α)

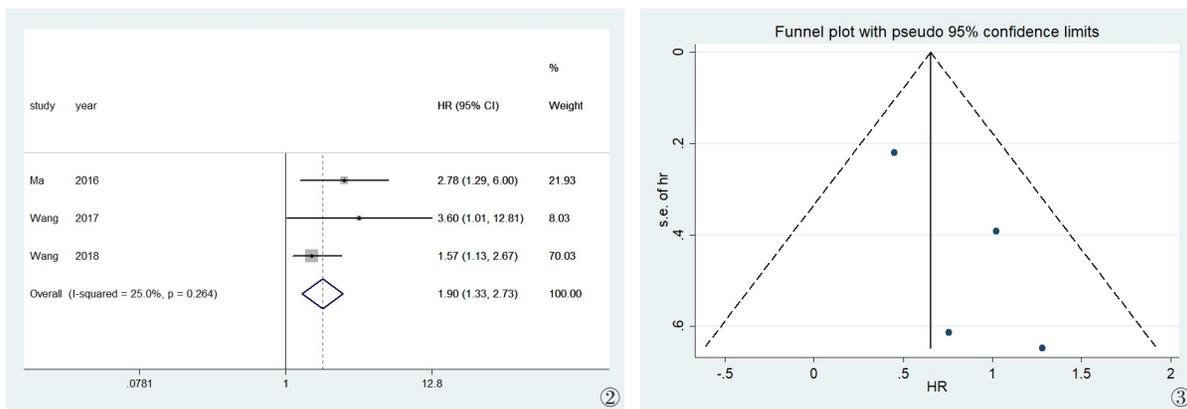


图2~3 TUG1表达与骨肉瘤患者OS相关性的森林图及漏斗图

表3 TUG1表达升高与临床病理特征相关性meta分析结果

观察指标	文献数	样本量		HR/OR, 95% CI	P值	异质性	
		升高组	降低组			I ²	P _o
总体生存率	3	118	96	1.903(1.328-2.728)	0.00	25%	0.264
性别	3	118	96	1.268(0.708-2.268)	0.424	0	0.303
肿瘤大小	3	118	96	3.823(2.071-7.055)	0.000	26.5%	0.209
肿瘤临床分级	2	77	61	0.258(0.098-0.682)	0.006	0	0.000
肿瘤发生部位	3	118	96	0.693(0.369-1.300)	0.253	0	0.507
肿瘤远处转移	3	118	96	1.775(0.727-4.333)	0.208	52.9%	0.142

于儿童和青少年的恶性肿瘤。虽然当下在骨肉瘤临床与基础研究中取得了长足的进展,但涉及骨肉瘤的分子机制仍未被完全阐明。目前针对骨肉瘤的临

床治疗手段十分有限,仍需寻找合适的预后生物学标志物以帮助诊断、治疗与评估骨肉瘤患者预后。

据报道, lncRNAs在骨肉瘤发生、发展和转移等

过程中扮演着重要角色^[26]。近年来, TUG1 已被证实 在骨肉瘤组织及细胞系中表达升高, 并能表现遗传、转录及转录后水平调控骨肉瘤细胞增殖、侵袭和转移^[13, 15-16]。TUG1 的研究目前主要集中于 ceRNA 效应机制。Cao 等^[17]研究发现, TUG1 可特异性结合 miR-144-3p, 解除 miR-144-3p 对其靶分子 EZH2 的抑制效应, 从而促进骨肉瘤发生。类似地, Yu 等^[13]研究证实 TUG1 也可发挥“海绵”效应, 竞争性解除 miR-143-5p 对 HIF-1 α 的抑制作用, 从而促进骨肉瘤细胞增殖、侵袭和转移。而下调 TUG1 表达, TUG1 对靶分子 miR-153 的抑制效应降低, 则会抑制骨肉瘤细胞增殖、侵袭^[7]。不仅如此, TUG1 还可调节骨肉瘤糖酵解反应, 其表达升高能增加葡萄糖摄取、乳酸产生, 从而影响肿瘤细胞增殖活性^[15]。深入研究发现, AKT 信号通路及 Wnt/ β -catenin 信号通路在 TUG1 调控骨肉瘤形成过程中发挥着重要的作用^[14, 18-19]。

TUG1 不仅参与骨肉瘤发生分子机制, 还与骨肉瘤临床病理特征及预后密切相关^[8, 11-13]。相比于骨肉瘤边缘邻近组织, TUG1 在骨肉瘤组织中表达明显升高^[8, 11-13]。Ma 等^[12]通过 76 例骨肉瘤病例研究发现, 骨肉瘤患者病理组织中 TUG1 表达升高伴随着较差的临床预后, 并且与肿瘤分级、肿瘤大小等临床病理特征密切相关。Wang 等^[8]研究也表明, TUG1 表达升高往往提示不良临床预后, 还与肿瘤临床分级、远处转移存在密切联系, 但该研究结果并未证实 TUG1 表达水平与肿瘤大小的相关性。而 Yu 等^[13]研究得出, TUG1 表达升高不仅与肿瘤分级、远处转移呈正相关, 而且还和肿瘤大小密切相关。目前尚无荟萃分析研究 TUG1 表达水平在骨肉瘤预后中的作用, 此外, 现有文献报道的 TUG1 与临床病理特征的相关性还存在一定的争议。鉴于上述现状, 本研究采用 meta 分析以探讨 TUG1 在骨肉瘤预后中的价值。

本研究总共纳入 244 例骨肉瘤患者, 研究显示 TUG1 表达水平与骨肉瘤患者临床预后存在密切的联系。其中, TUG1 表达升高患者总体生存率低于 TUG1 表达降低患者。此外, 相比于 TUG1 表达降低, TUG1 表达升高患者具有更大的肿瘤体积、更高的临床分期以及更早期的远处转移。本研究结果表明 TUG1 表达升高与骨肉瘤患者不良临床预后密切相关。

本研究也存在一定的不足。首先, 本研究仅纳入 4 篇相关文献, 相对较小的样本量可能会对研究论证力度产生影响。4 篇文献均来自中国, 合并结

果主要反映中国人群, 该结果是否适用于其他人群还有待进一步论证。再者, 因纳入文章未直接提供 OS 数据, 本文中有三篇文章的 OS 数据通过生存曲线估算所得^[8, 12, 18]。还有, 纳入文献对于 TUG1 高、低表达定义标准及患者随访时间长短不一致。最后, 其他因素诸如患者合并基础疾病、治疗手段、化疗方案等均可影响患者预后。因纳入文章数量有限, 尚无足够数据对上述情况行深入分析。因此, 本结果需要在今后的研究中进一步论证。

综上, 长链非编码 RNA TUG1 与骨肉瘤发生、发展密切相关。不仅如此, TUG1 表达升高提示骨肉瘤患者不良临床预后, 其可能是一种评估骨肉瘤患者预后的生物学标志物。然而, 长链非编码 RNA TUG1 在骨肉瘤中发病的具体作用机制以及与临床预后的相关性仍需更加深入的基础研究以及更多的大样本、高质量的临床试验进一步阐明、验证。

参 考 文 献

- 1 Rickel K, Fang F, Tao JN. Molecular genetics of osteosarcoma [J]. Bone, 2017, 102(SI): 69-79.
- 2 Miller BJ, Gao YB, Duchman KR. Socioeconomic measures influence survival in osteosarcoma: an analysis of the National Cancer Data Base [J]. Cancer Epidemiol, 2017, 49(8): 112-117.
- 3 Smolle MA, Pichler M. The Role of Long Non-Coding RNAs in Osteosarcoma [J]. Noncoding RNA, 2018, 4(1): 7.
- 4 孙红, 张志奇, 傅明. 长链非编码 RNA 在骨关节炎与骨肿瘤领域的研究进展 [J]. 中国骨与关节杂志, 2016, 5(5): 397-400.
- 5 Li JP, Liu LH, Li J, et al. Microarray expression profile of long non-coding RNAs in human osteosarcoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 433(2): 200-206.
- 6 Zhang Q, Geng PL, Yin P, et al. Down-regulation of long non-coding RNA TUG1 inhibits osteosarcoma cell proliferation and promotes apoptosis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(4): 2311-2315.
- 7 Wang HP, Yu YZ, Fan SX, et al. Knockdown of long noncoding RNA TUG1 inhibits the proliferation and cellular invasion of osteosarcoma cells by sponging miR-153 [J]. Oncol Res, 2018, 26(5): 665-673.
- 8 Wang Y, Yang T, Zhang Z, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes migration and invasion by acting as a ceRNA of miR-335-5p in osteosarcoma cells [J]. Cancer Sci, 2017, 108(5): 859-867.
- 9 Li G, Liu KY, Du XH. Long Non-Coding RNA TUG1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of osteosarcoma cells by sponging miR-132-3p and upregulating SOX4 expression [J]. Yonsei Med J, 2018, 59(2): 226-235.
- 10 Young TL, Matsuda T, Cepko CL. The noncoding RNA taurine up-regulated gene 1 is required for differentiation of the murine retina [J]. Curr Biol, 2005, 15(6): 501-512.
- 11 Wang QL, Chen Q. Role of taurine upregulated gene 1 as a predictor of poor outcome in osteosarcoma [J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(2): S405-S409.
- 12 Ma B, Li M, Zhang L, et al. Upregulation of long non-coding RNA

- TUG1 correlates with poor prognosis and disease status in osteosarcoma [J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(4): 4445-4455.
- 13 Yu X, Hu L, Li SY, et al. Long non-coding RNA Taurine upregulated gene 1 promotes osteosarcoma cell metastasis by mediating HIF-1 alpha via miR-143-5p [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 280.
- 14 Hu TZ, Fei ZH, Su HF, et al. Polydatin inhibits proliferation and promotes apoptosis of doxorubicin-resistant osteosarcoma through LncRNA TUG1 mediated suppression of Akt signaling [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 371(5): 55-62.
- 15 Han XF, Yang YM, Sun YJ, et al. LncRNA TUG1 affects cell viability by regulating glycolysis in osteosarcoma cells [J]. *Gene*, 2018, 674(10): 87-92.
- 16 Xie CH, Chen B, Wu B, et al. LncRNA TUG1 promotes cell proliferation and suppresses apoptosis in osteosarcoma by regulating miR-212-3p/FOXA1 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97(1): 1645-1653.
- 17 Cao JQ, Han XY, Qi X, et al. TUG1 promotes osteosarcoma tumorigenesis by upregulating EZH2 expression via miR-144-3p [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(4): 1115-1123.
- 18 Yang GH, Zhang C, Wang N, et al. miR-425-5p decreases LncRNA MALAT1 and TUG1 expressions and suppresses tumorigenesis in osteosarcoma via Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 111(6): 42-51.
- 19 Li Y, Zhang T, Zhang YH, et al. Targeting the FOXM1-regulated long noncoding RNA TUG1 in osteosarcoma [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(10): 3093-3104.
- 20 Feng YB, Xiao-Po L, Xiao-Li L, et al. LncRNA TUG1 is upregulated and promotes cell proliferation in osteosarcoma [J]. *Open Med*, 2016, 11(1): 163-167.
- 21 Xie CH, Cao YM, Huang Y, et al. Long non-coding RNA TUG1 contributes to tumorigenesis of human osteosarcoma by sponging miR-9-5p and regulating POU2F1 expression [J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(11): 15031-15041.
- 22 Li H, Tian GF, Tian FP, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes osteosarcoma cell proliferation and invasion through inhibition of microRNA-212-3p expression [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 779-787.
- 23 Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1): 47-62.
- 24 Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development [J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(1): 7-21.
- 25 Bolha L, Ravnik-Glavac M, Glavac D. Long noncoding RNAs as biomarkers in cancer [J]. *Dis Markers*, 2017,5: 7243968.
- 26 Smolle MA, Pichler M. The Role of Long Non-Coding RNAs in Osteosarcoma[J]. *Noncoding RNA*, 2018,4(1):7.

(收稿日期:2019-06-09)

(本文编辑:吕红芝)

孙红, 喻乔, 毛谷平, 等. 长链非编码RNA TUG1在骨肉瘤中的发生机制—系统回顾和荟萃分析 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2020, 6(1): 56-61.