

基于TCGA数据对60岁以上不同分层急性髓系白血病患者相关lncRNA的基因信息学分析

李悦, 徐焕铭, 樊华

(中国医科大学附属第四医院血液内科, 沈阳 110011)

摘要: 目的 通过对肿瘤基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 的相关数据进行分析, 以得到长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 及其下游靶分子, 对60岁以上急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 人群预后影响的相关信息。方法 将TCGA数据库中60岁以上AML患者样本, 根据美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南分为高危AML和低中危AML两组。通过R软件中的“edgeR”筛选得出差异表达的lncRNA/miRNA/mRNA。再利用R软件中的“survival”包对在高危AML与低中危AML中存在差异表达的lncRNA进行生存分析, 并构建相互竞争的内源性RNA (ceRNA) 网络。结果 根据TCGA数据库中的lncRNA/miRNA/mRNA表达数据, 综合分析得出10个经典lncRNA (AC009154.1, AC011124.1, AC093627.2, AC144450.1, AL035691.1, AL355974.2, AL441943.2, LINC00703, LINC01612 和 AC103702.2) 与60岁以上AML患者预后具有显著的相关性, 并得到了与这些lncRNA相关的ceRNA网络。此外, 还进行了两者之间存在差异表达的mRNAs基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路分析。结论 可以通过干预这些lncRNA的表达, 影响高龄AML患者预后, 从而延缓或控制高龄AML患者病情的发展。

关键词: 急性髓系白血病; 长链非编码RNA; 肿瘤基因组图谱; 竞争内源性RNA

中图分类号: R557; Q781 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 03-020-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.005

Genetic Informatics Analysis of lncRNA Related to Patients with Different Stratified Acute Myeloid Leukemia Over 60 Years Based on TCGA Database

LI Yue, XU Huan-ming, FAN Hua

(Department of Hematology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110011, China)

Abstract: Objective The relevant data of the cancer genome atlas (TCGA) were analyzed to obtain relevant information on the effect of long non-coding RNA (lncRNA) and its downstream target molecules on the prognosis of acute myeloid leukemia (AML) population over 60 years old. **Methods** AML patients over the age of 60 from the TCGA database were divided into two groups according to the NCCN guidelines: high risk AML and low and medium risk AML. Differentially expressed lncRNA/miRNA/mRNA was screened by “edgeR” in R software. The survival package in R software was used to analyze the survival of lncRNAs with differential expression in high-risk AML and low-medium-risk AML, and the ceRNA network was constructed. **Results** Based on lncRNA/miRNA/mRNA expression data in TCGA database, 10 classical lncRNA (AC009154.1, AC011124.1, AC093627.2, AC144450.1, AL035691.1, AL355974.2, AL441943.2, LINC00703, LINC01612 and AC103702.2) were found to have a significant correlation with the prognosis of AML patients over 60 years old after comprehensive analysis, and the ceRNA network related to these lncRNA was obtained. In addition, GO and KEGG pathway analysis of mRNAs with differentially expressed mRNAs were performed. **Conclusion** By intervening the expression of these lncRNA, the prognosis of elderly AML patients can be affected, thereby delaying or controlling the disease development of elderly AML patients.

Keywords: acute myeloid leukemia; long non-coding RNA; TCGA; competitive endogenous RNA

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是造血系统的一种侵袭性恶性肿瘤, 由造血干细胞或造血祖细胞恶性转化引起。AML 是老年人高发的一种恶性肿瘤性疾病, 中位年龄为 65~70 岁。

但由于其具有独特的临床及生物学特点, 化疗缓解率仅为 45%, 5 年生存率为 10% 左右, 早期死亡率却高达 30%^[1]。近年来, 虽然针对白血病的研究取得不断进展, 但仍面临着严峻的挑战。随着测序技术

基金项目: 辽宁省科学技术项目: 核酸切除修复基因 xpd 及其蛋白在急性白血病中的表达研究 [2015020522 (F0057)]。

作者简介: 李悦 (1991-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 恶性血液病机制, E-mail: 942773632@qq.com。

通讯作者: 樊华 (1963-), 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 恶性血液病机制, E-mail: fanhua66cn@163.com。

的发展,白血病相关基因日益受到人们的关注,其中的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)成为白血病研究的热点^[2]。lncRNA可以在多种癌症中异常表达,并在促进和维持肿瘤的发生发展中发挥重要的作用,显示了其作为生物标志物和治疗靶点的临床潜力^[3]。目前有证据表明lncRNA的失调可能会导致白血病的发生和进展^[4]。lncRNA可以和microRNA(miRNA)相互作用,作为一种相互竞争的内源性RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)来调节靶基因的表达,这在恶性血液病的起源和发展中扮演着重要的角色^[5]。由美国政府发起的肿瘤基因组图谱数据库(the cancer genome atlas, TCGA)计划,通过应用基因测序技术,绘制人类全部癌症的基因组变异。本文下载了TCGA数据库中的老年AML患者数据,利用R语言进行系统分析,并通过功能富集分析揭示其内在机制及其预后价值。

1 材料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 数据的获得:通过TCGA数据库网站(<https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>)获取AML患者的RNA测序数据(RNA-seq)及相对应的临床数据,用于mRNA和lncRNA的差异分析。同时获得AML miRNA-seq数据进行miRNA的差异分析。lncRNA, mRNA和miRNA序列数据均来自于Illumina HiSeqRNASeq和Illumina HiSeqmiRNASeq平台。

1.1.2 纳入和排除标准:首先,筛选出年龄大于60岁的患者标本,其中mRNA和lncRNA数据各61份,miRNA数据40份。然后,根据2019版美国国立综合癌症网络(NCCN)指南[高危层次的分层标准为:① t(8;21)(q22;q22.1); ② RUNX1-RUNX1T1 突变; ③ inv(16)(p13.1q22)或 t(16;16)(p13.1;q22); ④ CBF-MYH11,NPM1 突变,伴或不伴 FLT3-ITD,CEBPA 双等位基因突变]将收集到的RNA-Seq数据分为31例高危老年AML样本和30例低中危老年AML样本,同时获得15例高危老年AML miRNAs样本和25例低中危老年AML miRNAs样本。

1.2 方法

1.2.1 分析差异表达基因:根据Ensembl数据库(<http://www.ensembl.org/index.html>)中的注释对差异表达的lncRNA和mRNA进行定义和分类。利用R平台上的“gplot”和“heatmap”包生成差异表达RNA的热图及火山图。

1.2.3 构建ceRNA网络:从miRcode(<http://www.mircode.org/>)下载实验验证的miRNA-靶基因信息,miRNA-lncRNA互作数据。为了进一步研究

lncRNA的功能作用,本实验同时应用Diana tool(http://carolina.imis.athena-innovation.gr/diana_tools/)和TargetScan(<http://www.targetscan.org>)两种方法预测miRNA的假设靶基因。通过这两种预测方法得到的靶基因的交集,以剩下尽可能少量的预测靶基因进行下一步分析。

1.2.4 构建PPI网络及功能富集分析:通过DAVID(<http://www.david.abcc.ncifcrf.gov/>)进行基因本体论(GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析并探讨了靶基因的功能作用。为了阐明DEmRNAs的潜在关系,使用String(v10.5, <https://string-db.org/cgi/input.pl>)构建蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络,并用Cytoscape3.6.1将其可视化。

1.3 统计学分析

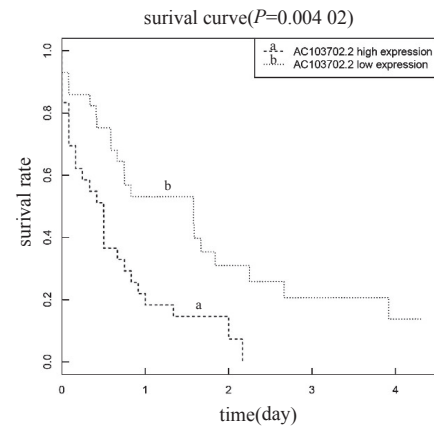
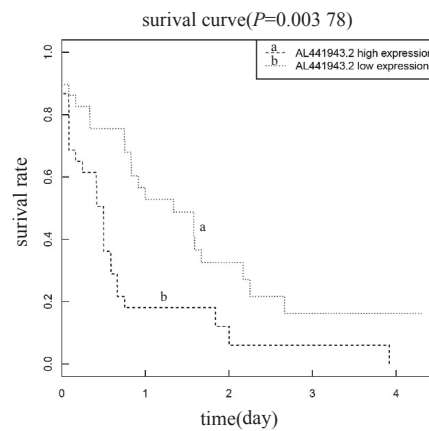
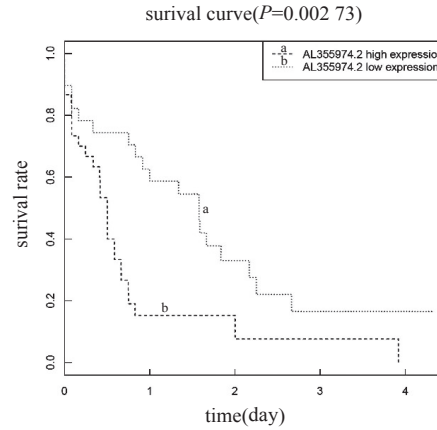
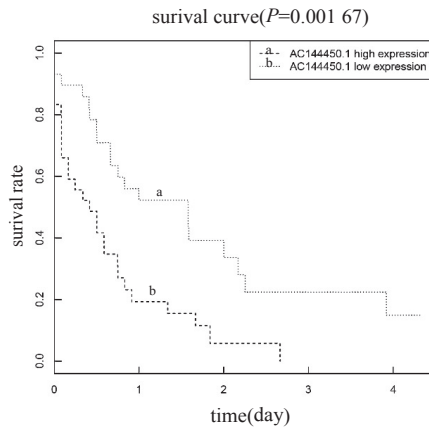
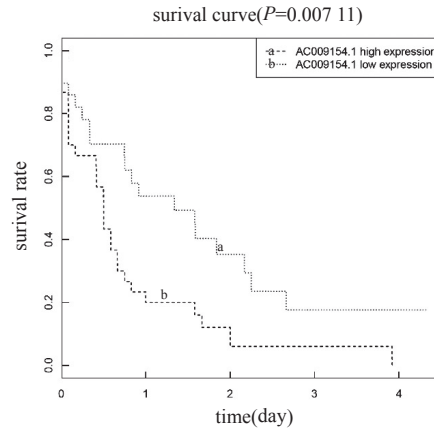
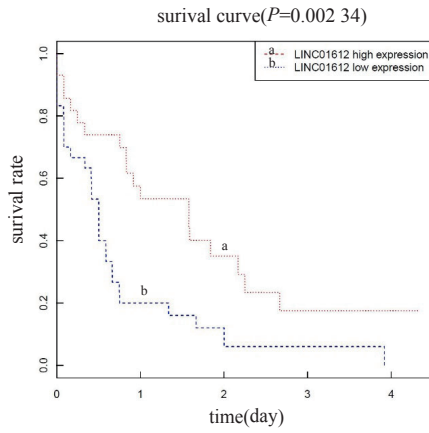
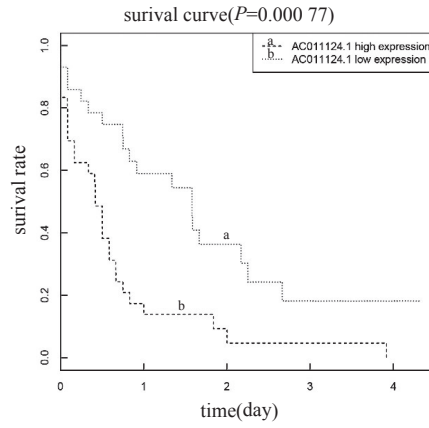
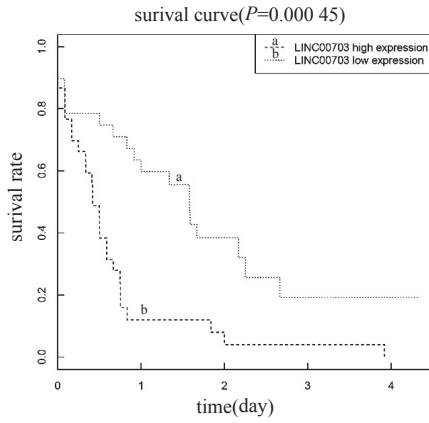
1.3.1 差异表达基因分析:利用R语言中的“edgeR”包进一步分析数据,得到差异表达的lncRNA(differently expression lncRNA, DELncRNA),差异表达的mRNA(differently expression mRNA, DEmRNA)和差异表达的miRNA(differently expression miRNA, DEmiRNA)。设置阈值为 $|\log_2 FC| > 2$ 和 $P < 0.05$ 。

1.3.2 生存分析:为了确定高危高龄AML和低中危高龄AML患者中差异表达的lncRNA的预后价值,本实验使用R语言中的“survival”包对在差异lncRNAs进行生存分析。使用“survival”进行log-rank检验,绘制Kaplan-Meier生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APL和AML中的DELncRNA, DEmiRNA和DEmRNA 利用R软件中的“edgeR”软件包,设定阈值为 $|\log_2(FC)| > 2$ 和调整 P 值 < 0.05 后,在31例高危AML组织和30例中低危AML组织中发现了明显存在差异表达的基因。共有108个DELncRNAs(77个在高龄高危AML样本中上调,31个在高龄高危AML样本中下调),468个DEmRNAs(342个在高龄高危AML组织中上调和126个在高龄高危AML组织中下调),和16个DEmiRNAs(9个在高龄高危AML组织中上调和7个在高龄高危AML组织中下调)。

2.2 108个De lncRNAs生存分析 见图1。以Kaplan-Meier曲线分析方法检测DELncRNA与高龄AML患者预后情况的相关性,设置 $P < 0.01$ 为筛选标准,最终发现与肝癌预后相关的10个lncRNA。在这10个DELncRNAs中,9个lncRNA(AC009154.1, AC011124.1, AC093627.2, AC144450.1, AL035691.1, AL355974.2, AL441943.2, LINC00703和LINC01612)与预后呈负相关性。1个lncRNAs(AC103702.2)与预后呈正相关性。



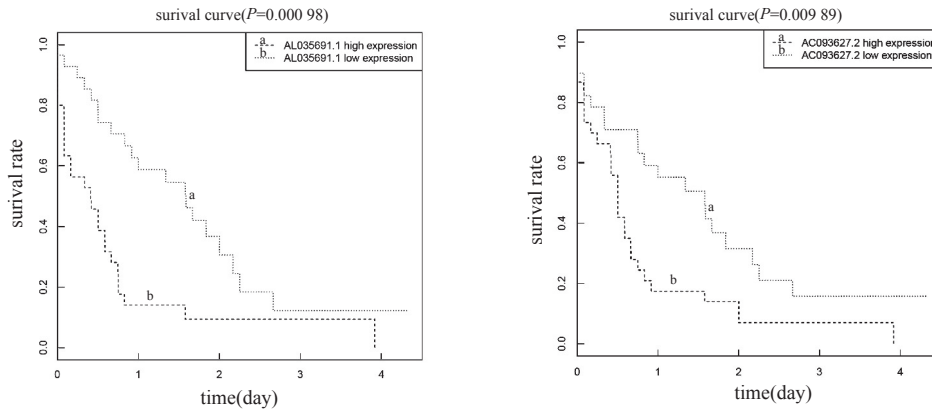


图1 10种 DelncRNAs 与总生存率存在显著相关性的 Kaplan- Meier 曲线

2.3 构建 ceRNA 网络 根据对 108 个 DElncRNAs 在 miRcode 数据库检索到的相关的 miRNA 信息, 确定 17 对相互作用的 lncRNAs 和 miRNAs。使用 DIANA 工具和 TargetScan 数据库, 从 17 个 miRNAs 寻找靶向 mRNA。去除不包括在 DEmRNAs 中的靶向 mRNAs, 并使用 Cytoscape v3.5.1 进行可视化。最终筛选得出在两个数据集中均存在的目标基因, 得出有 22 个 DEmRNAs 包含于 ceRNA 网络。该 ceRNA 网络中共识别了 12 个 lncRNA 节点 (见表 1), 11 个 miRNA 节点, 22 个 mRNA 节点作为差异表达谱。

2.4 ceRNA 网络中 DEmRNA 的功能分析 通过 GO 和 KEGG 分析进一步探讨 22 个 DEmRNAs 的生物学功能, 见表 2。这些 DEmRNAs 在 4 个 GO 通路分类中得到富集 ($P < 0.05$)。生物学过程中富集量最大的是“胚胎骨骼系统”, 分子功能中富集

量最大的是“序列特异性 DNA 结合蛋白”。

表 1 ceRNA 网络中的差异 lncRNA

| lncRNA | 基因 id | logFC | P | FDR |
|------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|
| LINC01164 | ENSG00000189275 | 3.753425092 | 0.00000221 | 0.000672678 |
| LINC01257 | ENSG00000204603 | 2.145779775 | 0.0000911 | 0.006232266 |
| AC005307.1 | ENSG00000260725 | 2.44215399 | 0.000405512 | 0.014845989 |
| LINC00839 | ENSG00000185904 | 3.454449536 | 0.00000378 | 0.000904526 |
| AC093627.7 | ENSG00000261795 | -2.71890026 | 0.0000611 | 0.004656949 |
| LINC01360 | ENSG00000233973 | 3.448202481 | 0.000346019 | 0.013976745 |
| LINC00578 | ENSG00000228221 | 2.407692443 | 0.00000777 | 0.00153138 |
| LINC00989 | ENSG00000250334 | 2.340787447 | 0.000194546 | 0.009903355 |
| LINC00648 | ENSG00000259129 | -4.08040103 | 0.000201401 | 0.010073072 |
| LINC00507 | ENSG00000256193 | -4.43396354 | 0.000858846 | 0.025696351 |
| SOX21-AS1 | ENSG00000227640 | 2.17967446 | 0.002263403 | 0.04409689 |
| AC092484.1 | ENSG00000225107 | -4.37314053 | 0.000299591 | 0.012707983 |

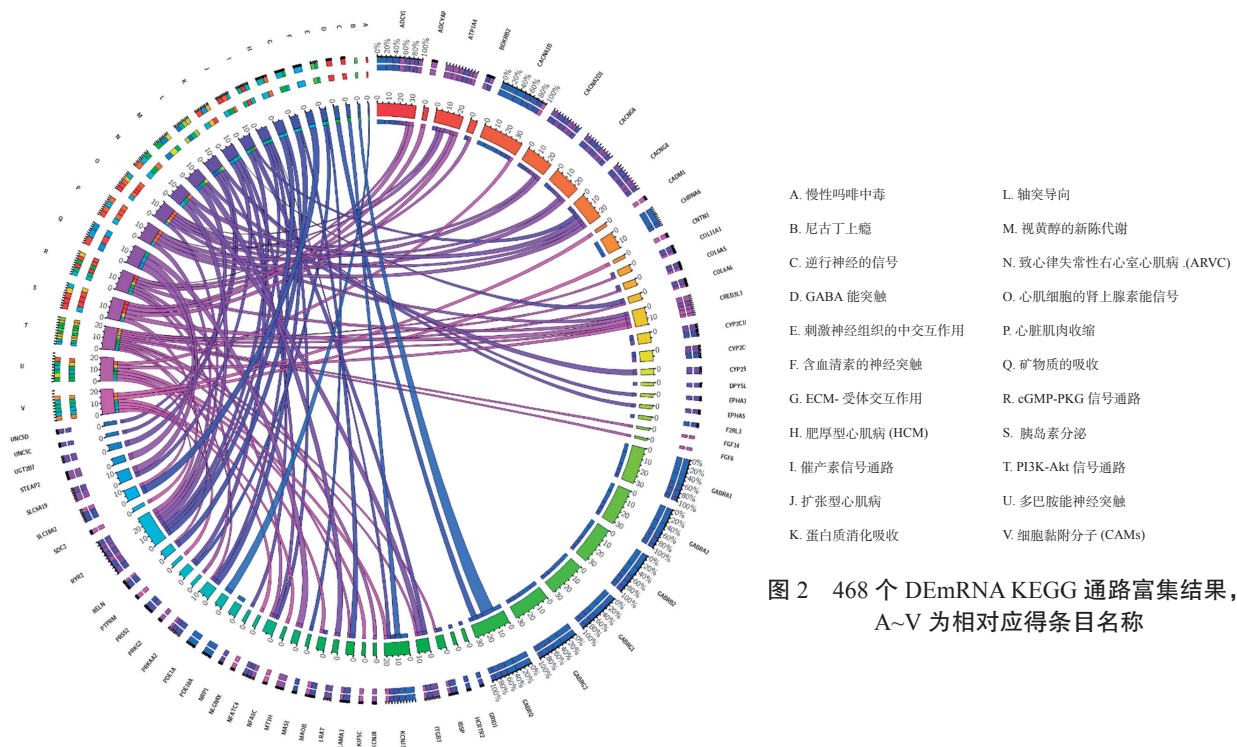


图2 468个 DEmRNA KEGG 通路富集结果, A~V 为相对应条目名称

- A. 慢性吗啡中毒
- B. 尼古丁上瘾
- C. 逆行神经的信号
- D. GABA 能突触
- E. 刺激神经组织的中交相互作用
- F. 含血清素的神经突触
- G. ECM-受体相互作用
- H. 肥厚型心肌病 (HCM)
- I. 催产素信号通路
- J. 扩张型心肌病
- K. 蛋白质消化吸收
- L. 轴突导向
- M. 视黄醇的新陈代谢
- N. 致心律失常性右室心肌病 (ARVC)
- O. 心肌细胞的肾上腺素能信号
- P. 心脏肌肉收缩
- Q. 矿物质的吸收
- R. cGMP-PKG 信号通路
- S. 胰岛素分泌
- T. PI3K-Akt 信号通路
- U. 多巴胺能神经突触
- V. 细胞黏附分子 (CAMs)

表2 22个 DEmRNAs GO 富集结果

| 分类 | ID | 分子功能 | 伪发现率 | P | 蛋白个数 | 蛋白名称 |
|-------|------------|----------------|----------|----------|------|-----------------------|
| 生物学过程 | GO:0048704 | 胚胎骨骼系统形态发生 | 8.29E-02 | 1.04E-03 | 3 | HOXB7, HOXB8, COL11A1 |
| 生物学过程 | GO:0009952 | 前/后模式规范 | 8.29E-02 | 4.46E-03 | 3 | HOXB7, HOXB8, HOXB9 |
| 分子功能 | GO:0043565 | 序列特异性 DNA 结合蛋白 | 8.29E-02 | 5.32E-02 | 3 | HOXB7, HOXB8, HOXB9 |
| 分子功能 | GO:0008201 | 肝素结合 | 5.53E-02 | 9.88E-02 | 2 | ADAMTS1, POSTN |

KEGG 通路分析获得出 IL12B, COL11A1 显著富集于“阿米巴病”通路 ($P \approx 0.0906$)。同时,也进行了全部 468 个 DEmRNAs 的 GO 和 KEGG 富集分析。结果显示,这些 DEmRNAs 可以在 121 条 GO 通路分类中得到富集 ($P < 0.05$),见表 3。生物学过程中富集量排在前 3 位的是“信号传导”、“细胞黏附”、“蛋白质水解”。分子功能中富集量排在

前 3 位的是“锌离子结合”、“序列特异性 DNA 结合蛋白”、“钙离子结合”。而在细胞成分中富集量前 3 位的为“膜的组成部分”,“胞外区”和“原生质膜的组成部分”。KEGG 通路分析获得 22 条显著富集的通路,其中“慢性吗啡中毒”、“尼古丁上瘾”和“逆行神经的信号”排在前 3 位,见图 2。

表3 468个 DEmRNA 的 GO 的富集分析结果

| 分类 | ID | 信号通路 | 伪发现率 | P | 蛋白计数 |
|-------|------------|----------------|----------|----------|------|
| 分子功能 | GO:0008270 | 锌离子结合 | 0.06163 | 9.95E-02 | 26 |
| 分子功能 | GO:0043565 | 序列特异性 DNA 结合蛋白 | 0.049778 | 3.38E-04 | 21 |
| 分子功能 | GO:0005509 | 钙离子结合 | 0.045038 | 4.63E-02 | 19 |
| 细胞成分 | GO:0016021 | 膜的组成部分 | 0.258373 | 8.75E-04 | 109 |
| 细胞成分 | GO:0005576 | 胞外区 | 0.125631 | 8.78E-07 | 53 |
| 细胞成分 | GO:0005887 | 原生质膜的组成部分 | 0.11852 | 2.56E-07 | 50 |
| 生物学过程 | GO:0007165 | 信号传导 | 0.064001 | 7.05E-02 | 27 |
| 生物学过程 | GO:0007155 | 细胞黏附 | 0.047408 | 2.33E-04 | 20 |
| 生物学过程 | GO:0006508 | 蛋白质水解 | 0.035556 | 3.79E-02 | 15 |

3 讨论

急性髓系白血病是成年人最常见的急性白血病,发病率为每年 2 ~ 4/10 万人^[6]。它主要是老年人的一种疾病,诊断时的中位年龄为 72 岁。目前的高强度治疗方法下,在年龄相对较大的 60 岁以上患者中,只有 15% 的患者可以达到长期缓解^[7]。老年 AML 患者的治疗相当具有挑战性,年龄越大,预后越差。

长链非编码 RNA 是指长度超过 200 个核苷酸,缺乏蛋白编码能力的 RNA 转录本^[8]。目前,越来越多的研究表明, lncRNA 可能在表观遗传学上,转录及转录后水平调控基因的表达,特别是在肿瘤的发生发展过程中很可能扮演着非常重要的角色^[9-10]。毋庸置疑,若能深入研究 lncRNA 在老龄高危 AML 患者中的发生发展机制,找到适当的 lncRNA 作为治疗靶点或作为新的个体化治疗的标志,对其预防、诊断及治疗都有着非常重要的意义。lncRNA 可以在多种癌症中异常表达,并在促进和维持肿瘤的发生发展中发挥重要的作用,显示了其作为生物标志物和治疗靶点的临床潜力^[11-12]。

本研究获得了 31 例高危老年 AML 患者和 30 例低中危老年 AML 患者组织中的 mRNA 和 lncRNA 差异表达情况,以及相对应的 40 例 AML 患者的 miRNA 差异基因表达情况。然后又通过可视化的软件 Cytoscape 建立了 ceRNA 网络,揭示了三者之间相互作用的关系。生存分析的使用可以了解哪些基因与高龄白血病的生存和预后有关,为下一步的实验提供依据。目前有证据表明 lncRNA 的失调可能会导致白血病的发生和进展^[13]。如 LEI 等^[14]发现高表达 lncRNA LOC285758 与 AML 患者预后不良有关。LOC285758 可以通过增强致癌关键因子 HDAC2 的表达来调控 AML 细胞株的增殖,从而对 AML 细胞株产生影响。而在本研究中参与构建 ceRNA 网络的 12 个差异 lncRNA 中,SOX21-AS1 是一种 2 986 bp 长的非编码 RNA,与人类染色体 13q32.1 上的 SOX21 具有双向启动子。此外,SOX21-as1 和 SOX21 上游有一个富含 CpG 的区域,这意味着它们的转录活性可能通过 DNA 甲基化来控制^[15]。SOX21-AS1 在肝癌、宫颈癌等疾病中均有相关机制报道^[16-17],在 AML 领域的研究还有待进一步的深入。

在 ceRNA 网络中, lncRNA 可以作为 miRNA “海绵”, 对 miRNA 的作用有抑制作用。在本研究得出的 ceRNA 网络中, 除 lncRNA 外, 与 12 个 lncRNA 有较强相互作用关系的 miRNA, 如 hsa-miR-1275, hsa-mir-139, hsa-mir-30a 等均有对 AML 预后影响的报道。其中 OZDOGAN 等^[18]的研究项目中证实 hsa-mir-30a, hsa-miR-1275 等异常 miRNA 的表达可使 MDS 和 AML 患者间充质干细胞中 DICER1 基因表达减低。部分差异表达的 miRNA 提示 DICER1 可能参与了 MDS 和 AML 的发病机制。而 miR-139 的异位表达抑制了正常 CD34⁺ 造血干细胞和祖细胞的增殖, 干扰了骨髓细胞的体外分化。在机制上, miR-139 通过抑制翻译起始因子 EIF4G2 发挥其作用, 从而降低整体蛋白合成, 同时特异性诱导细胞周期抑制剂 p27(Kip1) 的翻译。此外, miR-139-5p 表达升高与 165 例儿童 AML 患者的良好预后相关^[19]。而这些 miRNA 具体是怎样受到 lncRNA 的影响从而发挥作用, 还需深入的研究, 这也是下一步研究的方向。

总而言之, 本次研究发现 lncRNA 分子标签的预测模型具有较为良好的效能, 可以对 60 岁以上 AML 患者的预后情况进行有效预测。而针对 lncRNA 的 AML 相关研究对 AML 患者的随访、治疗及预后的判断有重要意义, 这也进一步表明通过干预 lncRNA 的表达可能成为高龄高危 AML 患者病程发展的方法。

参考文献:

[1] KANTARJIAN H, RAVANDI F, O'BRIEN S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2010, 116(22):4422-4429.

[2] AI-KERSHI S, BHAYADIA R, NG M, et al. The stem cell-specific long noncoding RNA HOXA10-AS in the pathogenesis of KMT2A-rearranged leukemia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(24):4252-4263.

[3] DAHL M, KRISTENSEN L S, GRØNBÆK K. Long non-coding RNAs guide the fine-tuning of gene regulation in B-cell development and malignancy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2475.

[4] GHAFORUI-FARD S, TAHERI M. Nuclear enriched abundant transcript 1 (NEAT1): A long non-coding RNA with diverse functions in tumorigenesis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 18(111):51-59.

[5] WANG Jundan, ZHOU Hongsheng, TU Xixiang, et al. Prediction of competing endogenous RNA coexpression network as prognostic markers in AML[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(10):3333-3347.

[6] DOHNER H, WEISDORF D J, BLOOMFIELD C D. Acute Myeloid Leukemia[J] *N Engl J Med*, 2015, 373(12):1136-1152.

[7] DOHNER H, ESTEY E H, AMADORI S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net[J].

Blood. 2010, 115(3):453-474.

[8] ZENG Chengwu, XU Yan, XU Ling, et al. Inhibition of long non-coding RNA NEAT1 impairs myeloid differentiation in acute promyelocytic leukemia cells[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:693.

[9] ZENG Chengwu, YU Xiabao, LAI Jing, et al. Overexpression of the long non-coding RNA PVT1 is correlated with leukemic cell proliferation in acute promyelocytic leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 126.

[10] JULIUSSON G, ANTUNOVIC P, DEROLF A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry[J]. *Blood*, 2009, 113(18):4179-4187.

[11] 吴良银, 李文丽, 刘俊. 肝细胞癌患者生存预后相关长链非编码 RNA(LncRNA) 的生物信息学分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(4): 18-21.

WU Liangyin, LI Wenli, LIU Jun. Bioinformatics analysis of long-chain non-coding RNA related to survival and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(4):18-21.

[12] 盘国雄, 谭才燕, 何嘉颖, 等. 多发性骨髓瘤患者血清中 lncRNA PCAT1 的表达水平与临床预后研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(1):72-76.

PAN Guoxiong, TAN Caiyan, HE Jiaying, et al. Serum lncRNA PCAT-1 expression level of patients with multiple myeloma and clinical value[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(1):72-76.

[13] 贾振薇, 李焱, 崔桂荣, 等. LncRNA KCNQ1OT1 在急性髓系白血病患者中的表达及其临床意义 [J]. *中国实验血液学杂志*. 2018, 26(3):653-657.

JIA Zhen-Wei, LI Yan, CUI Gui-Rong, et al. Expression and clinical significance of lncRNA KCNQ1OT1 in patients with acute myeloid Leukemia[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2018, 26(3):653-657.

[14] LEI Lijun, XIA Siyu, LIU Dan, et al. Genome-wide characterization of lncRNAs in acute myeloid leukemia[J]. *Brief Bioinform*, 2018, 19(4):627-635.

[15] WANG Ruijie, LI Ya, DU Peipei, et al. Hypomethylation of the lncRNA SOX21-AS1 has clinical prognostic value in cervical cancer[J]. *Life Sci*, 2019, 233:116708.

[16] WEI Congxin, WANG Hong, XU Fei, et al. LncRNA SOX21-AS1 is associated with progression of hepatocellular carcinoma and predicts prognosis through epigenetically silencing p21[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104:137-144.

[17] ZHANG Xiaoyun, ZHAO Xianlan, LI Yan, et al. Long noncoding RNA SOX21-AS1 promotes cervical cancer progression by competitively sponging miR-7/VDAC1[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):17494-17504.

[18] OZDOGAN H, GUR DEDEOGLU B, OZTEMUR ISLAKOGLU Y, et al. DICER1 gene and miRNA dysregulation in mesenchymal stem cells of patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloblastic leukemia[J]. *Leuk Res*, 2017, 63:62-71.

[19] EMMRICH S, ENGELAND F, EL-KHATIB M, et al. miR-139-5p controls translation in myeloid leukemia through EIF4G2[J]. *Oncogene*, 2016, 35(14):1822-1831.