

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.09.005
文章编号: 1005-8982 (2022) 09-0025-07

实验研究·论著

基于二代测序技术 ghrelin 作用后人卵巢癌细胞差异表达 lncRNA 的生物信息学分析

宋婉莹¹, 萨日盖¹, 高海宁², 赵鹏伟³

(1. 兴安盟人民医院, 内蒙古 乌兰浩特 137400; 2. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059; 3. 内蒙古医科大学基础医学院 微生物与免疫学研究室, 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要: 目的 分析二代测序技术 ghrelin 作用后人卵巢癌细胞株 SK-OV-3 中长链非编码 RNA (lncRNA) 的差异表达。**方法** 从对照组 (不添加 ghrelin) 和实验组 (添加 600 ng/mL ghrelin 24 h) 的人卵巢癌细胞株 SK-OV-3 中分别提取 RNA 进行测序, 筛选出实验组发生差异表达的 lncRNA, 对其进行靶基因预测并将预测结果与差异 mRNA 取交集, 对取交集后的基因进行 GO 分析和 KEGG 通路分析。**结果** 筛选获得差异表达的 lncRNA 有 236 个 (上调 130 个, 下调 106 个); 差异表达 mRNA 有 71 个 (上调 66 个, 下调 5 个)。差异表达 lncRNA 靶基因与差异表达 mRNA 取交集筛选获得 57 个基因。GO 和 KEGG 通路富集分析结果显示: 这些差异表达 lncRNA 主要与精、赖氨酸跨膜转运, 氧化应激反应及发育过程相关, 并且主要富集在细胞因子受体信号通路、胰高血糖素和胰岛素信号通路及癌症相关信号通路上。**结论** ghrelin 作用后人卵巢癌细胞中 lncRNA 的表达有差异, 其可能参与卵巢癌的发生、发展, 提示 ghrelin 可能在卵巢癌治疗中具有重要作用。

关键词: 卵巢癌; 二代测序技术; ghrelin; 长链非编码 RNA

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

Bioinformatics analysis of differentially expressed lncRNA in human ovarian cancer cells treated with ghrelin based on next-generation sequencing

Wan-ying Song¹, Ri-gai Sa¹, Hai-ning Gao², Peng-wei Zhao³

(1. Department of Clinical Laboratory, Xinganmeng Peoples' Hospital, Ulanhot, Inner Mongolia 137400, China; 2. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China; 3. Department of Pathogenic and Immunology, School of Basic Medical Science, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China)

Abstract: Objective To analyze the differential expression of long non coding RNA (long non-coding RNA, lncRNA) in human ovarian cancer cell line SK-OV-3 after treated with ghrelin. **Methods** Human ovarian cancer cell line SK-OV-3 RNA was extracted from the control group (without ghrelin) and the experimental group (with 600 ng / mL ghrelin for 24 h) for sequencing. Comparing the two groups, lncRNAs differentially expressed in the experimental group were screened to predict their target genes and intersect with differential mRNAs. Gene Ontology (GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis were carried out for the genes after the intersection. **Results** There were 236 differentially expressed lncRNAs, of which 130 were up-regulated and 106 were down-regulated. There were 71 differentially expressed mRNAs, of which 66 were up-regulated and 5 were down-regulated. 57 genes were screened by intersection of differentially expressed lncRNA

收稿日期: 2021-12-19

[通信作者] 赵鹏伟, E-mail: pengwzhao@126.com

target genes and differentially expressed mRNA. GO analysis showed that these lncRNAs were associated with L-lysine and arginine transmembrane transporter activity, response to oxygen level, response to stress and developmental process. KEGG pathway analysis showed that these lncRNAs were mainly enriched on the pathways, such as cytokine-cytokine receptor interaction, Glucagon signal pathway, Insulin signal pathway and pathway in cancer. **Conclusion** The expression of lncRNAs in human ovarian cancer cells treated with ghrelin are significantly different, which may be involved in the occurrence and development of ovarian cancer, suggesting that ghrelin may play an important role in the treatment of ovarian cancer.

Keywords: ovarian neoplasms; next-generation sequencing; ghrelin; RNA, long noncoding

卵巢癌是一种异质性的恶性肿瘤，占女性所有恶性肿瘤的 2.5%，由于生存率低，卵巢癌死亡人数占女性癌症死亡人数的 5%^[1]，是致死率最高的妇科肿瘤，严重威胁女性生命健康。新兴的分子靶向治疗可特异性干扰致癌靶点，可能是提高卵巢癌治疗效果的有效途径。但目前卵巢癌相关治疗靶点十分有限，迫切需要研究卵巢癌关键靶基因和调控靶基因的药物及网络。ghrelin 是与恶性肿瘤细胞增殖、侵袭等相关的生长激素促分泌素受体的天然配体，有学者发现^[2-3]，ghrelin 能够调控人卵巢癌细胞的增殖、凋亡及自噬过程，但其在非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 水平上是如何影响卵巢癌进展的报道较少。长链非编码 RNA (lncRNA) 是长度 > 200 bp 的 ncRNA，起初并不认为其具有生物学功能，但随着高通量测序、基因芯片等技术的日渐成熟，越来越多的 lncRNA 被证实具有重要功能，尤其在肿瘤中的作用受到重视。研究发现上皮性卵巢癌与正常卵巢组织相比，lncRNA 表达有差异，这种差异与卵巢癌的发生及耐药密切相关^[4]。lncRNA SNHG8、lncRNA DSCR8 也被证实参与卵巢癌进展^[5-6]。lncRNA 可能是卵巢癌治疗的生物标志物和潜在靶点，所以深入研究 lncRNA 在卵巢癌细胞中的功能和分子机制十分有必要。为探讨 ghrelin 对卵巢癌细胞 lncRNA 表达的影响，本研究采用二代测序技术，从添加 ghrelin 作用后的人卵巢癌细胞中提取 RNA 进行测序，对差异表达 lncRNA 进行生物信息学分析，初探这些差异 lncRNA 的功能及参与的信号通路，为卵巢癌的诊疗提供帮助。

1 材料与方法

1.1 细胞和主要试剂

人卵巢癌细胞株 SK-OV-3 购自武汉普诺赛公

司；ghrelin 购自美国 Sigma 公司；总 RNA 提取试剂盒购自天根生化科技(北京)有限公司；Trizol 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司；氯仿购自北京鼎国生物技术公司。

1.2 细胞培养和分组

人卵巢癌细胞株 SK-OV-3 采用含 10% FBS 和 1% 青霉素/链霉素的 DMEM 高糖培养基，于 37℃、含 5% 二氧化碳培养箱中培养。分为对照组和实验组。对照组：无处理的 SK-OV-3 细胞；实验组：600 ng/mL ghrelin 作用 24 h 的 SK-OV-3 细胞。

1.3 lncRNA 测序生物信息分析

1.3.1 生物信息分析流程 lncRNA 测序生物信息分析流程见图 1。

1.3.2 lncRNA 差异表达分析 采用 DESeq 对 lncRNA 表达进行差异分析，筛选差异表达 lncRNA 的条件：表达差异倍数 $|\log_2 \text{Fold Change}| > 1$ ， $P < 0.05$ 。采用 R 语言 ggplots 2 软件包绘制差异表达 lncRNA 火山图。

1.3.3 聚类分析 使用 R 语言 Pheatmap 软件包对所有差异基因的并集和样品进行双向聚类分析，根据同一 lncRNA 在不同样品中的表达水平和同一样品中不同 lncRNA 的表达模式进行聚类。

1.3.4 靶基因预测 根据差异表达 lncRNA 的顺式和反式靶基因预测结果，使用 Igraph 包绘制 lncRNA 与靶基因互作关系网络图。

1.3.5 差异表达 lncRNA 靶基因 GO 和 KEGG 通路富集分析 利用 GO term 注释的差异 lncRNA 靶基因对每个 term 的 lncRNA 靶基因列表，并计算 lncRNA 靶基因数目，然后通过超几何分布方法计算 P 值 (显著富集标准为 $P < 0.05$)，找出与整个基因组背景相比，差异 lncRNA 靶基因显著富集的 GO term，从而确定差异 lncRNA 靶基因的主要生物学功能及参与的生物过程。通过 KEGG 数据库对差异表达 lncRNA 靶基因进行 KEGG 通路富集分析，预测这些

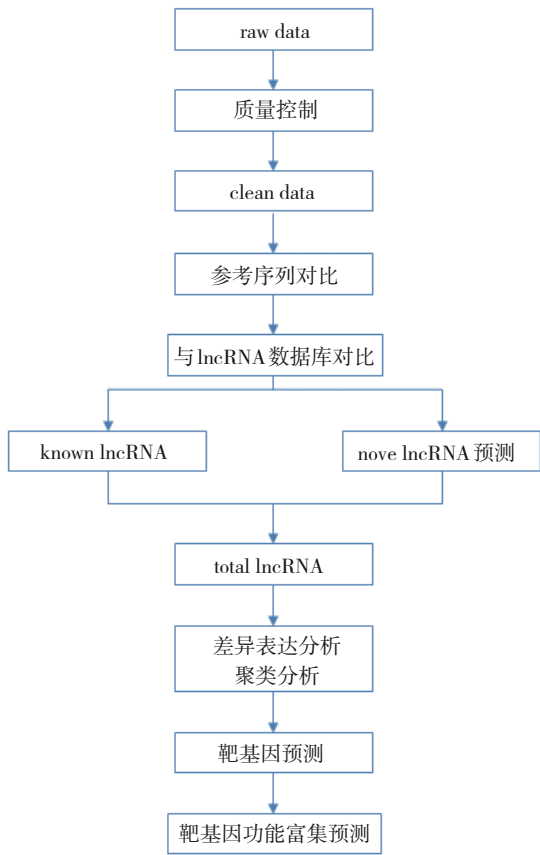


图 1 lncRNA 测序生物信息分析流程

差异 lncRNA 参与的信号通路。

2 结果

2.1 ghrelin 对卵巢癌细胞 lncRNA 及 mRNA 表达的影响

与对照组比较, 实验组发生差异表达的 lncRNA 有 236 个(上调 130 个, 下调 106 个)。发生差异表达 mRNA 有 71 个(上调 66 个, 下调 5 个)。火山图展示的是 lncRNA 分布情况、lncRNA 的表达倍数差异及显著性结果。图中红点表示差异上调的 lncRNA, 蓝点表示差异下调的 lncRNA, 灰点表示无差异表达 lncRNA。见图 2。

2.2 差异表达 lncRNA 聚类分析

聚类分析结果见图 3。图中横向表示 lncRNA, 每一列为一个样本, 红色代表高表达 lncRNA, 绿色代表低表达 lncRNA。图中左侧的线图表示各个基因在所有样品中表达规律的相似性, 在聚类中分支越近的基因, 其表达量的变化规律就越接近, 同一聚类模式的基因可能具有相同或相关的功能。

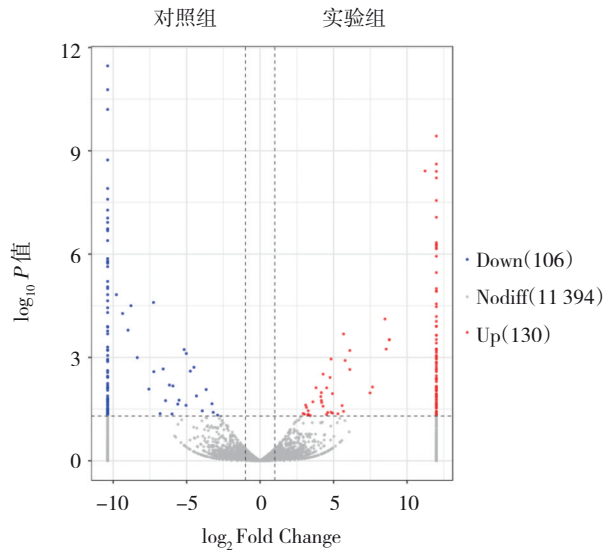


图 2 差异表达 lncRNA 火山图

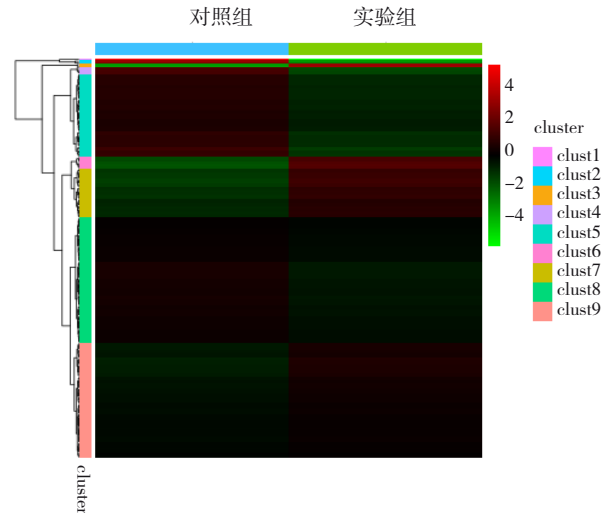


图 3 差异表达 lncRNA 聚类

2.3 差异表达 lncRNA 与 mRNA 靶向关系

差异表达 lncRNA 与 mRNA 靶向关系见图 4。图中用蓝色表示差异下调 lncRNA, 紫色表示差异上调 lncRNA, 红色表示差异上调的 mRNA, 绿色表示差异下调的 mRNA, 连线代表靶向关系。多个 lncRNA 可同时与一个 mRNA 具有靶向关系, 共同调节靶基因的变化。

2.4 差异表达 lncRNA 靶基因与差异 mRNA 交集分析

通过对差异表达 lncRNA 预测到的靶基因与差异 mRNA 取交集, 得到 57 个基因(上调 54 个, 下调 3 个), 统计结果见图 5。图中红色表示差异上调基因, 绿色表示差异下调基因。



图 4 差异表达 lncRNA 与 mRNA 靶向关系网络图

2.5 差异表达 lncRNA 靶基因富集分析

2.5.1 GO 富集分析 对取交集后靶基因进行 GO 富集分析，按照分子功能(MF)、生物过程(BP)和细胞组分(CC)进行 GO 分类，挑选每个 GO 分类中

P 值最小即富集最显著的前 10 个 GO term 条目进行展示，结果见图 6。图中橙色柱状图表示富集最显著的前 10 个细胞组分，绿色柱状图表示富集最显著的前 10 个分子功能，蓝色柱状图表示富集最显著的前 10 个生物过程。

根据 GO 富集分析结果，通过 Rich factor、FDR 值及富集到此 GO term 上的 lncRNA 靶基因个数来衡量富集的程度。挑选 FDR 值最小的即富集最显著的前 20 个 GO term 条目进行展示，结果见图 7。图中横坐标 Rich factor 指该 GO term 中富集到的差异 lncRNA 靶基因个数与注释到的差异 lncRNA 靶基因个数的比值。Rich factor 越大，表示富集的程度越大。纵坐标表示最显著的前 20 个 GO term 条目。FDR 取值范围为 0~1，越接近于零，表示富集越显著。

以上 GO 富集分析结果显示，这些差异表达 lncRNA 的主要与精、赖氨酸跨膜转运，氧化应激反应及发育过程相关。

3.5.2 KEGG 通路富集分析 根据差异表达的 lncRNA 靶基因的 KEGG 通路富集分析结果，挑选 *P* 值最小即富集最显著的前 20 个通路进行展示，结

	Target	Name
1	ENSG00000172296	SPTLC3
2	ENSG00000115919	KYNU
3	ENSG00000003989	SLC7A2
4	ENSG00000113739	STC2
5	ENSG00000121039	RDH10
6	ENSG00000039068	CDH1
7	ENSG00000074410	CA12
8	ENSG00000184588	PDE4B
9	ENSG00000116761	CTH
10	ENSG00000081041	CXCL2
11	ENSG00000116016	EPAS1
12	ENSG00000159167	STC1
13	ENSG00000139874	SSTR1
14	ENSG00000092068	SLC7A8
15	ENSG00000198517	MAFK
16	ENSG00000121966	CXCR4
17	ENSG00000168209	DDIT4
18	ENSG00000186832	KRT16
19	ENSG00000150907	FOXO1
20	ENSG00000172572	PDE3A
21	ENSG00000148344	PTGES
22	ENSG00000196557	CACNA1H
23	ENSG00000114268	PFKFB4
24	ENSG00000012171	SEMA3B
25	ENSG00000204442	FAM155A
26	ENSG00000167772	ANGPTL4
27	ENSG00000173281	PPP1R3B
28	ENSG00000159399	HK2
29	ENSG00000196352	CD55
30	ENSG00000105825	TFPI2
31	ENSG000000064205	CCN5
32	ENSG00000173237	C11orf86
33	ENSG00000137699	TRIM29
34	ENSG00000107159	CA9
35	ENSG00000198732	SMOC1
36	ENSG00000146678	IGFBP1
37	ENSG00000144476	ACKR3
38	ENSG00000147408	CSGALNACT1
39	ENSG00000117407	ARTN
40	ENSG00000165507	DEPP1
41	ENSG00000275993	SIK1B
42	ENSG00000142178	SIK1
43	ENSG00000124466	LYPD3
44	ENSG00000095752	IL11
45	ENSG00000066468	FGFR2
46	ENSG00000187908	DMBT1
47	ENSG00000197119	SLC25A29
48	ENSG00000164761	TNFRSF11B
49	ENSG00000120129	DUSP1
50	ENSG00000129757	CDKN1C
51	ENSG00000168389	MFSD2A
52	ENSG00000119986	AVP11
53	ENSG00000136960	ENPP2
54	ENSG00000076706	AP002956.1
55	ENSG00000189057	FAM111B
56	ENSG00000067798	NAV3
57	ENSG00000101134	DOK5

图 5 交集分析结果统计

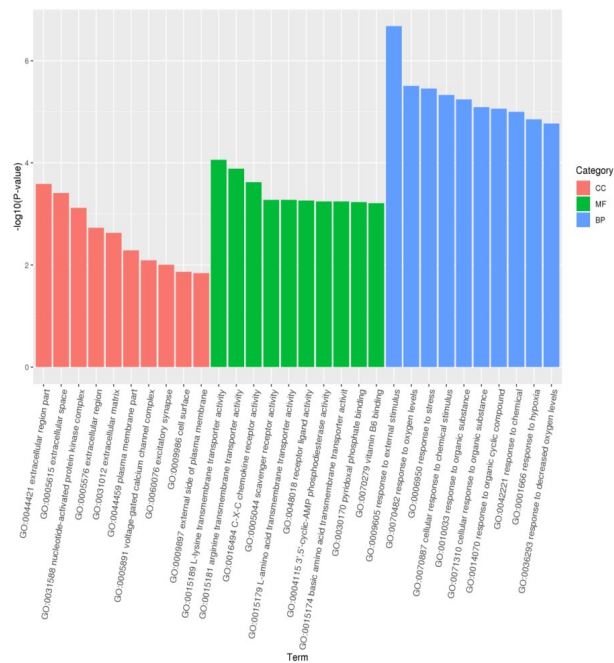


图6 GO富集分析柱状图

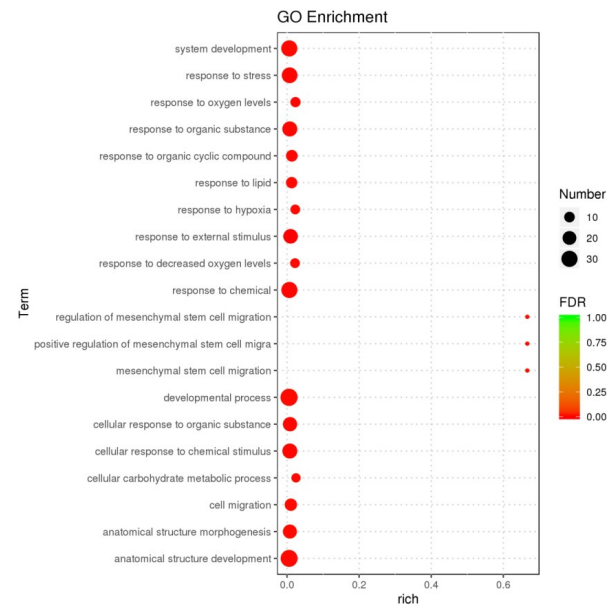


图7 lncRNA靶基因GO富集分析气泡图

果见图8。由图可知, 这些通路主要涉及4个方面, 分别为 Environmental Information Processing (橙色), Human Diseases (绿色), Metabolism (蓝色), Organismal Systems (紫色)。

根据 KEGG 通路富集分析结果, 通过 Rich factor、FDR 值和富集到此通路上的 lncRNA 靶基因个数来衡量富集的程度。挑选 FDR 值最小的即富集最显著的前 20 条 KEGG 通路进行展示, 结果见图 9。

图中横坐标表示 Rich factor, 纵坐标表示富集最显著的前 20 条通路。气泡大小表示富集到此通路上的 lncRNA 靶基因的个数。

以上 KEGG 富集分析结果显示: 这些差异表达 lncRNA 主要富集在细胞因子受体信号通路、胰高血糖素和胰岛素信号通路及癌症相关信号通路上。

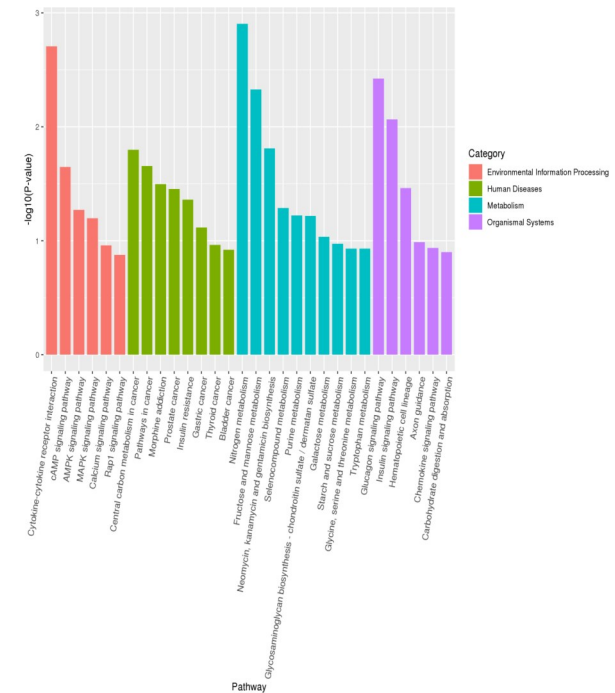


图8 lncRNA靶基因KEGG通路富集分析柱状图



图9 lncRNA靶基因KEGG通路富集分析气泡图

3 讨论

卵巢癌始于卵巢, 因其病死率高, 卵巢肿瘤在妇科恶性肿瘤中是最致命的。据估计, 只有 30.6% 的女性能存活 5 年。目前卵巢癌治疗方式仍然是手术加放化疗, 但分子靶向治疗的出现为卵巢癌的治疗提供了新的可能, 卵巢癌的生物标志物之一 CA125 被广泛用于诊断卵巢癌^[7], 然而卵巢癌的治疗靶点十分有限, 随着基因组学、蛋白质组学及代谢组学技术的不断发展, 有望能够发现更多的卵巢癌生物标志物与治疗靶点。

ghrelin 中文名为胃饥饿素或生长激素释放肽, 是由 28 个氨基酸构成的多肽, 主要由胃产生, 胃切除后胰腺是其来源^[8]。ghrelin 在体内可发挥多种生物学功能, 如促进生长激素的分泌、调节摄食和能量代谢等, 并且参与调控消化道恶性肿瘤、食管癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌等多种肿瘤发生、发展^[9-11]。研究发现 ghrelin 可抑制卵巢癌细胞增殖, 且可能通过 miR-1 和 Bcl-2 以及抑制 mTOR 和经典 Wnt 信号通路调控该过程^[3, 12]。但 ghrelin 对卵巢癌细胞 lncRNA 表达的影响报道较少。

基因组学研究发现^[13]人类基因中只有不到 2% 具有编码蛋白质的潜力, 而其余大部分均被转录为 ncRNA, 包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、lncRNA 以及环状 RNA (circular RNA, circRNA)。由于没有编码蛋白的功能, 让学者们一度认为 ncRNA 是可有可无的存在, 甚至是转录过程中的“噪音”。但随着研究的深入学者们发现 ncRNA 并不是一无是处, 功能性 ncRNA 参与调节多种生命过程, 尤其近年来高通量测序、基因芯片等技术日渐成熟, 让学者掀开 ncRNA 的神秘面纱。本研究以 lncRNA 作为关注对象, lncRNA 是一类长度超过 200 bp 并具有更高组织器官特异性的 ncRNA^[14]。lncRNA 在多种生命活动中均可发挥重要生物学功能, 尤其在肿瘤领域占有至关重要的位置, 研究发现 lncRNA 可参与调节肿瘤细胞增殖、自噬、迁移以及凋亡等多种过程^[15-17], lncRNA 已被确定为癌症发展过程中的关键调控分子。在卵巢癌的发生发展过程中已有多种 lncRNA 被证实发生差异表达并发挥重要作用, 如 lncRNA TP73-AS1 在卵巢癌组织和卵巢癌细胞中上调, 而 TP73-AS1 上调与预后不良有关。敲低 TP73-AS1 可显著抑制 SK-OV-3 细

胞的增殖、侵袭及迁移, 而且, 敲低 TP73-AS1 抑制体内肿瘤的生长^[18]。lncRNA EIBC 在卵巢癌组织中高表达, lncRNA EBIC 的过度表达可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进卵巢癌的增殖、侵袭及迁移, 并提高细胞对顺铂的耐药性^[19]。LINC 00152 在卵巢癌组织和细胞系中上调, 敲除 LINC 00152 可抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 从而抑制肿瘤生长^[20]。lncRNA MALAT1 可能使 miR-211 成为竞争性内源 RNA, 并可能上调 PHF19 表达, 从而促进卵巢癌发展^[21]。此外, lncRNA MALAT1 也可以负性靶向 miR-503-5p 表达, 通过 JAK2-STAT3 途径进一步促进卵巢癌细胞增殖并抑制其凋亡^[22]。lncRNA 有望成为新的卵巢癌生物标志物与治疗靶标。

本研究采用第二代测序技术, 基于 illumina HiSeq 测序平台, 从 ghrelin 作用的人卵巢癌细胞及对照组中提取 RNA 进行测序。根据测序结果筛选实验组人卵巢癌细胞中差异表达 lncRNA 及 mRNA, 对差异表达 lncRNA 进行靶基因预测, 将预测到的靶基因与差异 mRNA 做交集分析, 并对取交集后得到的基因进行 GO 富集分析、KEGG 信号通路富集分析, 初步探讨这些差异表达 lncRNA 在卵巢癌中的主要功能及参与的信号通路, 为卵巢癌的诊疗提供潜在靶点。

参考文献:

- [1] TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296.
- [2] XU Y, PANG X Y, DONG M, et al. Ghrelin inhibits ovarian epithelial carcinoma cell proliferation in vitro[J]. Oncol Rep, 2013, 30(5): 2063-2070.
- [3] 刘瑞平, 白瑞霞, 赵鹏伟. Ghrelin 对人卵巢癌细胞株 HO-8910 miR-1/Bcl-2 表达的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(11): 1227-1229.
- [4] 洪婷. 上皮性卵巢癌长链非编码 RNA 的表达及生物信息学初探[D]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- [5] MIAO W, LU T M, LIU X L, et al. LncRNA SNHG8 induces ovarian carcinoma cells cellular process and stemness through Wnt/ β -catenin pathway[J]. Cancer Biomark, 2020, 28(4): 459-471.
- [6] YOU Q, YAO Y, WU J Y, et al. YY1-induced lncRNA DSCR8 promotes the progression of ovarian cancer via miR-3192-5p/YY1 axis[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110339.
- [7] HENDERSON J T, WEBBER E M, SAWAYA G F. Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. JAMA, 2018, 319(6): 595-606.

- [8] CAMACHO-RAMÍREZ A, MAYO-OSSORIO M Á, PACHECO-GARCÍA J M, et al. Pancreas is a preeminent source of ghrelin after sleeve gastrectomy in Wistar rats[J]. *Histol Histopathol*, 2020, 35(8): 801-809.
- [9] ZHU C Z, LIU Y Q, KANG W M, et al. Exploration of the role of serum ghrelin in the diagnosis and treatment of digestive tract malignancies[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(5): 300060520920441.
- [10] PRITCHETT N R, MAZIARZ M, SHU X O, et al. Serum ghrelin and esophageal and gastric cancer in two cohorts in China[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(10): 2728-2735.
- [11] ZHANG J Y, XIE T H. Ghrelin inhibits cisplatin-induced MDA-MB-231 breast cancer cell Apoptosis via PI3K/Akt/mTOR signaling[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1633-1640.
- [12] 窦磊, 庞晓燕, 李奇, 等. 去酰基化 ghrelin 抑制上皮性卵巢癌细胞的增殖[J]. *中国医科大学学报*, 2018, 47(12): 1102-1106.
- [13] MICHALAK P. RNA world the dark matter of evolutionary genomics[J]. *J Evol Biol*, 2010, 19(6): 1768-1774.
- [14] WANG M J, DONG X J, FENG Y, et al. Prognostic role of the long non-coding RNA, SPRY4 Intronic Transcript 1, in patients with cancer: a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33713-33724.
- [15] ZHAO J, DU P Z, CUI P, et al. LncRNA PVT1 promotes angiogenesis via activating the STAT3/VEGFA axis in gastric cancer[J]. *Oncogene*, 2018, 37(30): 4094-4109.
- [16] MAO C, WANG X, LIU Y T, et al. A G3BP1-Interacting lncRNA promotes ferroptosis and apoptosis in cancer via nuclear sequestration of p53[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13): 3484-3496.
- [17] DENG S J, CHEN H Y, YE Z, et al. Hypoxia-induced LncRNA-BX111 promotes metastasis and progression of pancreatic cancer through regulating ZEB1 transcription[J]. *Oncogene*, 2018, 37(44): 5811-5828.
- [18] WANG X Q, YANG B, SHE Y P, et al. The lncRNA TP73-AS1 promotes ovarian cancer cell proliferation and metastasis via modulation of MMP2 and MMP9[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7790-7799.
- [19] XU Q F, TANG Y X, WANG X. LncRNA EBIC promoted proliferation, metastasis and cisplatin resistance of ovarian cancer cells and predicted poor survival in ovarian cancer patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(14): 4440-4447.
- [20] CHEN P X, FANG X L, XIA B, et al. Long noncoding RNA LINC00152 promotes cell proliferation through competitively binding endogenous miR-125b with MCL-1 by regulating mitochondrial apoptosis pathways in ovarian cancer[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9): 4530-4541.
- [21] TAO F F, TIAN X X, RUAN S M, et al. miR - 211 sponges lncRNA MALAT1 to suppress tumor growth and progression through inhibiting PHF19 in ovarian carcinoma[J]. *FASEB J*, 2018, 32(11): 6330-6343.
- [22] SUN Q, LI Q, XIE F F. LncRNA-MALAT1 regulates proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells by targeting miR-503-5p[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 6297-6307.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 宋婉莹, 萨日盖, 高海宁, 等. 基于二代测序技术 ghrelin 作用后人卵巢癌细胞差异表达 lncRNA 的生物信息学分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(9): 25-31.

Cite this article as: SONG W Y, SA R G, GAO H N, et al. Bioinformatics analysis of differentially expressed lncRNA in human ovarian cancer cells treated with ghrelin based on next-generation sequencing[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(9): 25-31.