

lncRNAs与口腔鳞状细胞癌及癌前病变因果关联的孟德尔随机化研究



胡媛媛, 牛玉明

上海市浦东新区公利医院口腔科 (上海 201318)

【摘要】目的 利用两样本孟德尔随机化 (MR) 方法探究 lncRNA 与口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 及口腔癌前病变 (口腔白斑及口腔扁平苔藓) 发病风险之间的潜在关联。**方法** 对基因表达综合数据库中 GSE23558 和 GSE85195 数据集进行表达谱分析, 筛选出差异表达 lncRNA, 利用 eQTLGen 联盟的 cis-eQTLs 数据集和 OSCC 及癌前病变全基因组关联分析数据, 以单核苷酸多态性作为工具变量, 运用逆方差加权法、MR-Egger 回归模型等 5 种方法评估 lncRNAs 与 OSCC 及口腔癌前病变之间的因果效应, 并通过异质性检验、基因多效性检验和敏感性分析评估结果的可靠性和稳定性, 并通过错误发现率 (FDR) 和 Bonferroni 法对结果进行校正。**结果** MR 分析表明, HCG22[OR=0.999, 95%CI (0.999, 1.000)] 可能降低 OSCC 发病风险, FAM30A [OR=1.001, 95%CI (1.000, 1.002)] 可能增加 OSCC 发病风险, FAM182B [OR=0.738, 95%CI (0.581, 0.937)] 可能降低口腔白斑的发病风险, 但经校正后上述结果可能存在假阳性。敏感性分析表明无显著异质性或多效性偏倚, 提示结果稳定。**结论** 当前遗传证据不支持所选的 lncRNAs 与 OSCC 或其癌前病变之间存在强而稳健的因果关系。本研究为 lncRNA 在口腔癌前病变发展中的作用提供了初步遗传学参考, 但未来仍需更大样本、功能验证及多组学整合研究, 以进一步探索其生物学机制与临床潜力。

【关键词】 孟德尔随机化; 长链非编码 RNAs; 口腔鳞状细胞癌; 口腔白斑; 口腔扁平苔藓

【中图分类号】 R 739.85 **【文献标识码】** A

Mendelian randomization study of the causal association between lncRNAs and oral squamous cell carcinoma and precancerous lesions

HU Yuanyuan, NIU Yuming

Department of Stomatology, Gongli Hospital of Shanghai Pudong New Area, Shanghai 201318, China

Corresponding author: NIU Yuming, Email: niuyuming@yeah.net

【Abstract】Objective To investigate the potential associations between lncRNAs and the risk of oral squamous cell carcinoma (OSCC) and oral precancerous lesions (oral leukoplakia and oral lichen planus) using a two-sample Mendelian randomization (MR) approach. **Methods** Expression profiles were analyzed from the Gene Expression Omnibus database (GSE23558 and GSE85195) to identify differentially expressed lncRNAs. Using the eQTLGen Consortium's cis-eQTLs dataset and genome-wide association analysis data for OSCC and oral precancerous lesions, five two-sample MR models, including inverse variance weighting and MR-Egger

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202508133

基金项目: 上海市浦东新区卫生健康委员会面上项目 (PW2022A63)

通信作者: 牛玉明, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, Email: niuyuming@yeah.net

regression, were used to assess the causal effects of lncRNAs on OSCC and oral precancerous lesions, using single-nucleotide polymorphisms as instrumental variables. Heterogeneity tests, pleiotropy tests, and sensitivity analyses were performed to assess the reliability and stability of the results. False discovery rate (FDR) and Bonferroni correction were applied to adjust the results. **Results** MR analysis indicated that HCG22 [OR=0.999, 95%CI (0.999, 1.000)] may reduce the risk of OSCC, FAM30A [OR=1.001, 95%CI (1.000, 1.002)] may increase the risk of OSCC, and FAM182B [OR=0.738, 95%CI (0.581, 0.937)] may reduce the risk of oral leukoplakia. However, FDR and Bonferroni analysis confirmed that these results may be false positives. Sensitivity analysis revealed no significant heterogeneity or pleiotropy bias, suggesting that the results are robust. **Conclusion** Current genetic evidence does not support a robust causal relationship between the selected lncRNAs and OSCC or its precancerous lesions. This study provides preliminary genetic insights into the role of lncRNAs in the development of oral precancerous lesions. However, future studies with larger sample sizes, functional validation, and multi-omics integration are needed to further explore their biological mechanisms and clinical potential.

【Keywords】 Mendelian randomization; Long non-coding RNAs; Oral squamous cell carcinoma; Oral leukoplakia; Oral lichen planus

口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 是口腔颌面部最常见的恶性肿瘤之一, 主要来源于口腔鳞状上皮的恶性转变^[1-2]。近年来, 伴随综合序列治疗方法的进步, 口腔癌的治疗效果有了显著的提升, 但是其 5 年生存率仍较低, 由于其发病部位的特殊, 对患者的语言、吞咽及容貌均有较为明显的伤害, 显著的降低了患者的生存质量。正常口腔黏膜向癌前病变及癌症的转变过程与环境 and 遗传因素密切相关^[3]。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一种超过 200 个核苷酸的长链 RNA 亚型, 不具有蛋白质编码能力。lncRNA 作为肿瘤调控因子在肿瘤的发生发展中扮演了重要的角色, 其异常突变和表达异常与肿瘤的发生和转移密切相关^[4-5]。研究表明 lncRNA 可以在转录、转录后或翻译水平上影响肿瘤相关基因的异常表达, 参与口腔黏膜癌变的整个过程^[6]。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析以单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 作为工具变量 (instrumental variables, IVs), 用于研究暴露和结局之间的因果关系, 有助于规避混杂因素的影响^[7]。为了进一步探究 lncRNA 在 OSCC 及癌前病变发生发展的作用机制, 本研究拟从基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 中获得 OSCC 表达谱数据, 对其进行差异表达分析, 筛选关键

lncRNA 分子, 并结合应用两样本 MR 分析, 研究 lncRNAs 与 OSCC 及癌前病变之间的潜在关联。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究以 GEO 筛选获得的 lncRNA 为暴露因素, 以 OSCC、口腔癌前病变 (口腔白斑及口腔扁平苔藓) 为结局, 通过双样本 MR 方法探究二者的因果关系, 并通过敏感性分析及水平有效性检验确保结果的稳定。在本 MR 研究中, lncRNA 作为连续型暴露变量, 其效应值来源于标准化后的表达水平。

1.2 差异表达基因

1.2.1 数据来源

本研究中, 从 GEO 数据库下载 GSE23558 和 GSE85195 数据集, 标本数据均为正常口腔黏膜组织和 OSCC 组织的基因表达谱。

1.2.2 数据分析

差异表达基因 (differentially expressed gene, DEGs) 的获取, 使用在线分析工具 GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>) 分析上述 2 个数据集中 OSCC 样本和正常口腔黏膜组织样本之间的 DEGs, 符合 $P < 0.05$ 且 $|\log_2FC| \geq 2$ 的基因被认为是 DEGs。采用 Excel 确定 2 个数据集之间的交集部分。

1.2.3 lncRNA 基因筛选

将上述 2 个数据集交集的 DEGs 上传 Ensembl

平台 (<https://asia.ensembl.org/index.html>)，提取差异表达 lncRNA 基因。

1.3 孟德尔随机化分析

1.3.1 数据来源

OSCC 患者及其对照组全基因组数据来源于 IEU Open GWAS 数据库，包括 357 例 OSCC 样本和 372 016 例对照组样本；口腔白斑患者及其对照组全基因组数据来源于 FinnGen 数据库，包括 1 972 例口腔白斑样本和 498 376 例对照组样本 (finngen_R12_K11_ORAL_LEUCOPLAC_RELAT)；口腔扁平苔藓患者及其对照组全基因组数据来源于 FinnGen 数据库，包括 795 例口腔扁平苔藓患者和 499 553 例对照组样本 (finngen_R12_K11_ORAL_LICHEN_PLANUS)。表达数量性状基因座 (expression quantitative trait locus, eQTL) 是一类能够影响基因表达量的遗传位点，本研究数据来源于 eQTLGen 联盟的 cis-eQTL 数据集，涉及 16 987 个基因，包括 SNPs 染色体位置、主要等位基因、次要等位基因频率、样本数和 P 值等。本研究依据 GEO 筛选分析获得相应的 lncRNAs 基因，通过 cis-eQTL 数据匹配，获得 lncRNAs 基因相关 GWAS 数据集。

1.3.2 工具变量选择

MR 分析要求满足 3 个基本假设：① IVs 与暴露因素之间密切相关；② IVs 仅通过暴露因素作用于性状或疾病，即不存在多效性；③ IVs 与混杂因素相互独立^[8]。结合 cis-eQTL 包含碱基及突变位点实际情况，所选用的 lncRNA 的 SNPs 均满足全基因组统计显著性阈值 ($P < 5 \times 10^{-6}$)，连锁不平衡满足条件为 $r^2 < 0.01$ ，遗传距离 1 000 kb。为进一步评价 IVs 强度，计算每个 SNP 的 F 统计量，其中 $F < 10$ (视为弱 IV) 的 IVs 被剔除，具体计算公式： $F = R^2 \times (N-2)/(1-R^2)$ ， $R^2 = 2 \times (1-EAF) \times EAF \times \beta^2$ ， N 是选择用于 MR 分析的 SNP 总数， β 是 SNP 对暴露因素的效应估计值，EAF 是效应等位基因频率^[9]。此外，采用在线 LDtrait 工具数据库 (<https://ldlink.nih.gov/?tab=ldtrait>) 识别和剔除与混杂因素相关的 SNPs^[10]。

1.3.3 统计学分析

采用逆方差加权法 (inverse variance weighting, IVW) 和 MR-Egger 法、加权中位数法 (weighted median estimator, WME)、简单众数

法 (simple mode, SM) 以及加权众数法 (weighted mode, WM) 共 5 种 MR 分析方法研究 lncRNAs 与 OSCC 及癌前病变之间的因果关联。其中，IVW 结果为主要依据，其他四种方法作为补充，若各方法估计的因果方向一致，可增强结果的可信度；否则提示证据存在异质性，因果关系尚不明确，需进一步验证。通过 Cochran's Q 检验评估 IVs 间是否存在异质性，并绘制漏斗图判断是否存在离群效应。MR-Egger 截距可以检测是否存在多效性并评估结果的稳健性。通过留一法，逐步剔除 SNP 并观察其对结果是否产生较大影响。通过错误发现率 (false discovery rate, FDR) 和 Bonferroni 法对结果进行校正。此外，对于校正后的阳性结果进行 Steiger 检验，以确定结果的可靠性。

使用 R 4.4.2 软件及其 TwoSampleMR (0.5.7)、MR-PRESSO (1.0) 软件包进行统计学分析与 MR 分析。统计检验均为双侧检验， $P < 0.05$ 时，结果具有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNAs 筛选

通过比对分析后，从 GEO 数据集中初步检出 56 个 lncRNAs 基因，在 cis-eQTL 数据集中筛选这 56 个 lncRNAs 的 eQTL，删除 37 个无 cis-eQTL 记录的 lncRNAs，最终获得 PTGES2-AS1、MIR600HG、FAM182D 等 19 个 lncRNAs 的 eQTL 数据 (表 1)。

2.2 IVs 筛选

根据 IVs 筛选标准，将 19 个 lncRNAs 对应的 cis-eQTL 作为暴露因素，OSCC 和口腔白斑及口腔扁平苔藓作为结局因素，筛选出 SNPs 纳入 MR 分析，纳入研究的每个 SNP 的 F 值均 > 10 ，表示不存在弱 IVs 偏倚。

2.3 两样本孟德尔随机化分析

2.3.1 lncRNA 与 OSCC

IVW 结果显示，HCG22 [OR=0.999, 95%CI (0.999, 1.000)] 可能降低 OSCC 的发病风险，FAM30A [OR=1.001, 95%CI (1.000, 1.002)] 可能增加 OSCC 的发病风险，但其 OR 与 95%CI 毗邻临界值，表明二者之间关联可能较弱，但其他四种方法 (MR Egger、WME、SM、WM) 基本均不支持两者之间存在显著因果关系 (表 2)。

表1 lncRNAs的筛选及其效应值
Table 1. Screening of lncRNAs

基因	编号	校正的 <i>P</i> 值	logFC
PTGES2-AS1	ENSG00000232850	1.03×10^{-2}	-2.42
MIR600HG	ENSG00000236901	9.32×10^{-4}	-2.55
FAM182B	ENSG00000175170	3.19×10^{-3}	-2.05
LINC00892	ENSG00000233093	2.18×10^{-2}	-2.18
XIST	ENSG00000229807	2.86×10^{-2}	-6.51
FAM30A	ENSG00000226777	1.33×10^{-5}	-4.90
ZNF252P-AS1	ENSG00000255559	8.10×10^{-3}	-2.04
B4GALT1-AS1	ENSG00000233554	4.15×10^{-4}	-2.13
KLF3-AS1	ENSG00000231160	4.20×10^{-3}	-2.42
LINC00968	ENSG00000246430	7.09×10^{-4}	-2.63
HOTAIRM1	ENSG00000233429	3.58×10^{-7}	3.39
LINC00525	ENSG00000146666	9.87×10^{-3}	-2.75
MAGI2-AS3	ENSG00000234456	5.10×10^{-4}	-2.01
TRAF3IP2-AS1	ENSG00000231889	1.10×10^{-3}	-2.48
HCG22	ENSG00000228789	1.93×10^{-8}	-4.50
LINC00958	ENSG00000251381	3.19×10^{-2}	2.01
LINC00900	ENSG00000246100	2.63×10^{-3}	-2.50
LINC00324	ENSG00000178977	9.62×10^{-5}	-2.08
PCBP1-AS1	ENSG00000179818	4.84×10^{-6}	-2.17

表2 lncRNAs与OSCC及癌前病变的MR分析及异质性检验和基因多效性检验
Table 2. MR analysis, heterogeneity test, and gene pleiotropy test of lncRNAs in OSCC and precancerous lesions

暴露	结局	SNP数	MR方法	<i>P</i> 值	OR (95%CI)	<i>P</i> _{-FDR}	<i>P</i> _{-Bonferroni}	<i>P</i> 异质性检验	<i>P</i> 多效性检验
HCG22	OSCC	5	IVW	0.018	0.999 (0.999, 1.000)	0.144	0.145	0.221	0.777
			MR Egger	0.495	1.000 (0.999, 1.001)				
			WME	0.010	0.999 (0.999, 1.000)				
			SM	0.572	1.000 (0.999, 1.001)				
			WM	0.075	0.999 (0.999, 1.000)				
FAM30A	OSCC	4	IVW	0.036	1.001 (1.000, 1.002)	0.144	0.289	0.546	0.467
			MR Egger	0.613	0.998 (0.989, 1.006)				
			WME	0.375	1.001 (0.999, 1.002)				
			SM	0.536	1.001 (0.999, 1.003)				
			WM	0.499	1.001 (0.999, 1.002)				
FAM182B	口腔白斑	3	IVW	0.013	0.738 (0.581, 0.937)	0.088	0.088	0.761	0.841
			MR Egger	0.996	1.008 (0.090, 11.237)				
			WME	0.035	0.760 (0.590, 0.981)				
			SM	0.266	0.778 (0.563, 1.073)				
			WM	0.223	0.767 (0.569, 1.033)				
PCBP1-AS1	口腔扁平苔藓	8	IVW	0.073	0.740 (0.532, 1.028)	0.508	0.508	0.109	0.970
			MR Egger	0.268	0.734 (0.447, 1.206)				
			WME	0.018	0.712 (0.538, 0.943)				
			SM	0.699	1.134 (0.615, 2.089)				
			WM	0.089	0.728 (0.531, 0.997)				

Cochran's Q 检验均未发现 HCG22、FAM30A 明显异质性, 以上结果通过漏斗图得到进一步确认 (附件图 1)。多效性检验表明不存在潜在的水平多效性。留一法分析表明, 以上结果并不受单个 SNP 影响 (附件图 2)。经 FDR 和 Bonferroni 校正后二者均未达到统计学显著性标准, 表明 HCG22 及 FAM30A 与 OSCC 之间无明确的因果关联。其他 17 个 lncRNAs 与 OSCC 之间亦无明显的因果关系 (附件表 1)。

2.3.2 lncRNA 与口腔白斑

IVW 结果显示, FAM182B[OR=0.738, 95%CI (0.581, 0.937)] 降低了口腔白斑的发病风险。Cochran's Q 检验未发现存在明显异质性 (附件图 3)。多效性检验表明不存在潜在的水平多效性。留一法分析表明, 以上结果并不受单个 SNP 影响 (附件图 4)。经 FDR 和 Bonferroni 校正后二者均未达到统计学显著性标准, 表明 FAM182B 与口腔白斑之间无明确的潜在关联。其他 18 个 lncRNAs 与口腔白斑之间亦无显著的因果关系 (附件表 2)。

2.3.3 lncRNA 与口腔扁平苔藓

IVW 结果显示, 暂未发现 lncRNA 与口腔扁平苔藓存在潜在的因果关联。Cochran's Q 检验均未发现明显异质性存在。多效性检验, 表明不存在潜在的水平多效性。留一法分析表明, 以上结果并不受单个 SNP 影响。经 FDR 和 Bonferroni 校正后二者均未能达到统计学显著性标准, 表明目前纳入研究的 19 个 lncRNA 与口腔扁平苔藓之间均无潜在因果关系 (附件表 3)。

3 讨论

本研究发现 HCG22 降低了 OSCC 发病风险, FAM30A 增加了 OSCC 发病风险; FAM182B 降低了口腔白斑发病风险。但经 FDR 和 Bonferroni 法校正后, 目前检测的 19 种 lncRNA 均未发现与 OSCC 及癌前病变之间存在明确的因果关联。

lncRNA HCG22 作为近年来备受关注的重要肿瘤抑制因子, 在包括 OSCC 等多种癌症的发生发展中发挥着关键的调控作用。研究表明, HCG22 在 OSCC 中呈现显著的低表达状态, 并通过复杂的分子机制参与调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭以及上皮-间质转化 (EMT) 等生物学行为^[11]。此外, HCG22 的表达水平与肿

瘤的临床病理特征密切相关, 其低表达与肿瘤体积增大^[12]、TNM 分期进展、分化程度降低, 淋巴结转移等不良预后因素密切相关^[11]。从分子机制来看, HCG22 主要通过作为竞争性内源 RNA 与多种 miRNA 结合, 如通过靶向结合 miR-17-3p 下调 MMP-2/9 的表达^[13], 或通过调控 miR-650 和 miR-425-5p 抑制肿瘤细胞的迁移侵袭能力^[11-14]; 其次, HCG22 能显著抑制 Akt/mTOR 和 Wnt/ β -catenin 等重要信号通路的活化^[15], 降低增殖相关蛋白 (如 PCNA、Cyclin E) 的表达; 此外, 它还能通过上调上皮标志物上皮钙黏素、下调间质标志物神经钙黏素和波形蛋白的表达来逆转 EMT 过程^[11]。在头颈部鳞状细胞癌中, HCG22 被发现是下调最显著的 lncRNA 之一, 是患者总生存期和无病生存期的独立预后因素^[12]。Yin 等^[16]研究基于 Kaplan-Meier 生存曲线分析证实 lncRNA HCG22 在口腔癌组织中低表达, 与生存时间的缩短显著相关, 可以作为口腔癌症的诊断和预后标志物之一。Huang 等^[17]研究证实 lncRNA HCG22 在口腔癌细胞系和组织中表达较低, 而且 HCG22 的低表达与患者的低生存率密切相关。

值得注意的是, 尽管本研究 MR 结果未支持 HCG22 与 OSCC 之间的遗传因果关系, 但其在组织表达和功能实验中的显著表现提示其可能更多受到后天因素 (如环境暴露、表观遗传调控) 的影响, 而非单纯由遗传变异驱动。这也提示未来研究应结合多组学数据 (如甲基化、染色质可及性) 以更全面揭示其在口腔癌中的作用路径。

目前尚无关于 FAM30A 和 FAM182B 与 OSCC 及癌前病变相关的研究报道。FAM30A 的研究主要关注于结直肠癌, 研究发现 FAM30A 在肠癌中的表达水平显著低于正常组织, 并且与患者的预后呈现正相关^[18-19]。而针对 FAM182B 的研究主要集中于肝癌, 研究发现 FAM182B 在肝癌中的表达水平显著高于正常组织, 并且与患者的预后呈现负相关^[20]。与本研究结果并不一致, 这可能是由于肿瘤类型的差异造成的, 也有可能是研究数据过少导致的结果偏倚, 表明关于 lncRNA FAM30A, FAM182B 在 OSCC 及癌前病变中的表达及其致病机制的研究仍有待进一步探索。

本研究存在一定局限性。本研究使用的 lncRNA 遗传工具 (eQTLs) 主要来源于外周血, 而口腔扁平苔藓和 OSCC 的发病机制定位于口腔

组织, 血液与口腔微环境中 lncRNA 的调控与表达可能不一致, eQTL 的效应差异可能会引入偏倚。尽管如此, 使用血液 eQTL 在当前全转录组 MR 研究中仍是一种常见且实用的方法。未来研究应着眼于利用特异性来源于口腔或其他相关组织的 lncRNA eQTL 数据, 以便更为精确的研究 OSCC 和癌前病变的分子机制。

综上所述, 本研究筛选出的 19 种 lncRNA 与 OSCC 及其癌前病变之间未发现存在明确的潜在关联, 囿于现有研究数量及病种的局限, 有必要进一步验证以上 lncRNAs 与 OSCC 及癌前病变的潜在关联, 为其在 OSCC 及癌前病变的临床诊疗中的应用奠定理论基础。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202508113.docx>)

伦理声明: 不适用

作者贡献: 研究设计、数据分析、文献检索、资料整理: 胡媛媛、牛玉明; 论文撰写: 胡媛媛; 文章选题、论文修订和经费支持: 牛玉明

数据获取: 本研究中使用和 (或) 分析的数据可在公开数据库 IEU OpenGWAS project (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 以及 FinnGen 数据库 (<https://www.finnngen.fi/>) 网站获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- 1 Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, et al. Oral diseases: a global public health challenge [J]. *Lancet*, 2019, 394(10194): 249–260. DOI: [10.1016/s0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31146-8).
- 2 Yasothkumar D, Ramani P, Ramasubramanian A. Clinicopathological assessment and malignant transformation in patients with oral epithelial dysplasia – a follow-up cohort study[J]. *Head Neck Pathol*, 2025, 19(1): 96. DOI: [10.1007/s12105-025-01833-8](https://doi.org/10.1007/s12105-025-01833-8).
- 3 Kojima S, Kuribayashi N, Goda H, et al. Oral cancer driver gene mutations in oral potentially malignant disorders: clinical significance and diagnostic implications[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 174. DOI: [10.1007/s12672-025-01923-7](https://doi.org/10.1007/s12672-025-01923-7).
- 4 Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(6): 430–447. DOI: [10.1038/s41580-022-00566-8](https://doi.org/10.1038/s41580-022-00566-8).
- 5 Coan M, Haefliger S, Ounzain S, et al. Targeting and engineering long non-coding RNAs for cancer therapy[J]. *Nat Rev Genet*, 2024, 25(8): 578–595. DOI: [10.1038/s41576-024-00693-2](https://doi.org/10.1038/s41576-024-00693-2).
- 6 Tang J, Fang X, Chen J, et al. Long non-coding RNA (lncRNA) in oral squamous cell carcinoma: biological function and clinical application[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(23): 5944. DOI: [10.3390/cancers13235944](https://doi.org/10.3390/cancers13235944).
- 7 Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 362: k601. DOI: [10.1136/bmj.k601](https://doi.org/10.1136/bmj.k601).
- 8 Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology[J]. *Stat Med*, 2008, 27(8): 1133–1163. DOI: [10.1002/sim.3034](https://doi.org/10.1002/sim.3034).
- 9 Li XF, Cai JW, Hu YY, et al. Causal relationship between autoimmune arthritis and temporomandibular disorders[J]. *Int Dent J*, 2025, 75(2): 596–604. DOI: [10.1016/j.identj.2024.08.006](https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.08.006).
- 10 Lin SH, Brown DW, Machiela MJ. LDtrait: an online tool for identifying published phenotype associations in linkage disequilibrium[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(16): 3443–3446. DOI: [10.1158/0008-5472.Can-20-0985](https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-20-0985).
- 11 高永强, 施鹏伟, 师文楷, 等. 长链非编码 RNA HCG22 在口腔鳞状细胞癌中的表达及作用机制研究 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2021, 39(6): 658–666. [Gao YQ, Shi PW, Shi WK, et al. Expression and mechanism of long non-coding RNA HCG22 in oral squamous cell carcinoma[J]. *West China Journal of Stomatology*, 2021, 39(6): 658–666.] DOI: [10.7518/hxkq.2021.06.006](https://doi.org/10.7518/hxkq.2021.06.006).
- 12 Guo YZ, Sun HH, Wang XT, et al. Transcriptomic analysis reveals key lncRNAs associated with ribosomal biogenesis and epidermis differentiation in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2018, 19(9): 674–688. DOI: [10.1631/jzus.B1700319](https://doi.org/10.1631/jzus.B1700319).
- 13 尹江, 唐平, 张慧, 等. HCG22 靶向 miR-17-3p 对口腔鳞癌细胞生物学行为的影响 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(8): 693–699. [Yin J, Tang P, Zhang H, et al. Effects of HCG22 on biological behavior of oral squamous cell carcinoma cells by targeting miR-17-3p[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2023, 28(8): 693–699.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-0460.2023.08.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0460.2023.08.004).
- 14 Fu Y, Liu Y, Nasiroula A, et al. Long non-coding RNA HCG22 inhibits the proliferation, invasion and migration of oral squamous cell carcinoma cells by downregulating miR-425-5p expression[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(3): 246. DOI: [10.3892/etm.2022.11171](https://doi.org/10.3892/etm.2022.11171).
- 15 Wang M, Feng Z, Li X, et al. Assessment of multiple pathways involved in the inhibitory effect of HCG22 on oral squamous cell carcinoma progression[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(6): 2561–2571. DOI: [10.1007/s11010-021-04091-8](https://doi.org/10.1007/s11010-021-04091-8).
- 16 Yin JH, Zeng XL, Ai ZX, et al. Construction and analysis of a lncRNA-miRNA-mRNA network based on competitive endogenous RNA reveal functional lncRNAs in oral cancer[J]. *BMC Med Genomics*, 2020, 13(1): 84. DOI: [10.1186/s12920-020-00566-8](https://doi.org/10.1186/s12920-020-00566-8).

- 020-00741-w.
- 17 Huang GZ, Wu QQ, Zheng ZN, et al. Identification of candidate biomarkers and analysis of prognostic values in oral squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1054. DOI: [10.3389/fonc.2019.01054](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01054).
- 18 Liu J, Han SY, Cui YB, et al. LncRNA FAM30A suppresses proliferation and metastasis of colorectal carcinoma by blocking the JAK-STAT signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(4): e70421. DOI: [10.1111/jcmm.70421](https://doi.org/10.1111/jcmm.70421).
- 19 Ye G, Chen Y. LncRNA FAM30A predicts adverse prognosis and regulates cellular processes in colorectal cancer via modulating miR-21-3p[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2024, 35(7): 532-538. DOI: [10.5152/tjg.2024.23465](https://doi.org/10.5152/tjg.2024.23465).
- 20 Liu J, Li W, Zhang J, et al. Identification of key genes and long non-coding RNA associated ceRNA networks in hepatocellular carcinoma[J]. *Peer J*, 2019, 7: e8021. DOI: [10.7717/peerj.8021](https://doi.org/10.7717/peerj.8021).

收稿日期: 2025 年 04 月 15 日 修回日期: 2025 年 07 月 03 日

本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 胡媛媛, 牛玉明. lncRNAs与口腔鳞状细胞癌及癌前病变因果关联的孟德尔随机化研究[J]. 医学新知, 2025, 35(10): 1188-1194. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202508133.

Hu YY, Niu YM. Mendelian randomization study of the causal association between lncRNAs and oral squamous cell carcinoma and precancerous lesions[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(10): 1188-1194. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202508133.