

Advances in the Research of Long Non-Coding RNA Regulation Mechanism in Liver Cancer

Kai Cui^{1*}, Yang Ou^{1,2}, Dawei Ning^{1,2}

¹Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

²School of Medical and Life Sciences, Shandong Academy of Medical Sciences, University of Jinan, Jinan Shandong
Email: cuikai.ck@163.com

Received: Jun. 12th, 2018; accepted: Jun. 29th, 2018; published: Jul. 6th, 2018

Abstract

Long non-coding RNA is a subgroup of non-coding RNAs greater than 200 nucleotides. They don't encode any protein themselves or just encode very short peptides. The latest coding database shows that the transcripts encoding proteins account for only 2.94% of the human genome transcripts. Evidence from genome and transcriptome sequencing suggests that complex body functions may be regulated by a series of short-chain or long-chain non-coding RNAs derived from the non-coding regions of the genome. Recently, accumulating evidences have showed the lncRNA is playing the important biological processes, such as inactivation of X chromosome, maintenance of stem cell stemness, transcription regulation and epigenetic regulation. Non-coding RNA is involved in the regulation of many diseases, especially the development of tumors. It is one of the recent research hotspots. With the improvement of high-throughput screening methods, more and more long non-coding RNA molecules have been discovered and are expected to become new cancer diagnostic molecular markers and targets for cancer treatment. This review describes the characteristics of several common lincRNAs involved in the regulation of HBV related tumors and their function in liver cancer.

Keywords

Long Non-Coding RNA, Liver Cancer, Gene Regulation

肝癌中长链非编码RNA调控机制研究进展

崔凯^{1*}, 欧洋^{1,2}, 宁大为^{1,2}

¹山东大学附属山东省肿瘤医院肝胆外科, 山东省医学科学院, 山东 济南

*通讯作者。

²济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南
Email: cuikai.ck@163.com

收稿日期: 2018年6月12日; 录用日期: 2018年6月29日; 发布日期: 2018年7月6日

摘要

LncRNA是一组转录本长度超过200个核苷酸序列的RNA分子, 它们本身并不编码任何蛋白或者只是编码很短的多肽类分子。最新的编码数据库显示: 编码蛋白质的转录本仅占人类基因组转录本2.94%。基因组和转录组测序证据表明: 复杂的机体功能可能受一系列来自于基因组非编码区的短链或者长链非编码RNA (Long non-coding RNA, lncRNA)的调控。近年来研究表明, lncRNA参与X染色体失活、干细胞干性的维持、转录调节、表观遗传学调控等多种重要的生物过程。非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA)参与了多种疾病尤其是肿瘤发生发展的调控过程, 是近期研究热点之一。随着高通量筛选方法的完善, 越来越多的长链ncRNA (long non-coding RNA, lncRNA)分子被发现, 并有望成为新型肿瘤诊断标志物和肿瘤治疗的靶点。本文主要就几种常见的与HBV相关肿瘤调控有关的lincRNA的特征及其在肝癌中的功能进行阐述。

关键词

长链非编码RNA, 肝癌, 基因调控

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA)参与了多种疾病尤其是肿瘤发生发展的调控过程, 是近期研究热点之一。目前已有研究阐述了 siRNA 和 miRNA 的分子机制和功能[1]。本文主要就几种常见的与 HBV 相关肿瘤调控有关的 lincRNA 的特征及其在肝癌中的功能进行阐述。

2. LncRNA 的定义

在人类基因组中转录生成蛋白质的基因不到 2%, 能被转录成 RNA 但是不编码蛋白质的序列超过 90%, 这些不能编码蛋白质的 RNA 分子称为 LncRNA。这些曾经被认为是基因组中“暗物质”的 lncRNA, 包括小干扰 RNA (siRNA)、微小 RNA (miRNA)和长链 ncRNA (lncRNA), 其在细胞生命的各环节中都具有重要作用[2]。

3. LncRNA 的功能

LncRNA 是指一类转录长度超过 200 个核苷酸的非蛋白质编码 RNA [3]。LncRNA 通常由 RNA 聚合酶 II 转录生成, 再经过共转录修饰, 包括多聚腺苷酸化和预 RNA 剪接[4]。但其具有时空表达特异性, 由于缺少有效开放阅读框而不编码蛋白, 直接以 RNA 的形式发挥作用。在多个层面上(表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等)调控基因的表达水平。他们在生命活动中具有调节转录, 转录后加工, 蛋白质翻译等多种作用, 同时可在多个水平调控基因的表达, 在胚胎发育, 细胞分化, 疾病及肿瘤的发生过

程中都起着重要作用[3] [5] [6]。在过去的几十年中, 这些长链非编码被认为是转录的“噪音”或克隆的神器。大量的研究发现了 lncRNAs, 但 lncRNAs 的细胞功能仍有待于进一步的研究[7]。事实上, 最近的研究已经确定了大量的 lncRNAs 对许多生物进程有着重要的调控作用, lncRNA 可以作为亚细胞结构的组织框架并可调节蛋白质的活性。此外, 一些 lncRNAs 可以通过招募 RNA 聚合酶 II 或者诱导染色质重塑来调节反式或顺式基因表达, 指导染色质重构蛋白复合物的形成, 基因组印记, 核分区, 核交换, RNA 剪接和翻译调控[8] [9]。

4. LncRNA 对肝癌发生发展的调控机制

目前研究发现与肝癌相关的 lncRNA 有 6 个: H19、HULC、MALAT1、MEG3、HOTAIR、UCA1 和 TUC338 等[10]。

4.1. H19

H19 是第一个被发现的 lncRNA 基因, 定位于染色体 11p15.5, 全长约 2.3 kb, 是唯一从母代等位基因表达的 lncRNA。H19 在细胞生长和发展中起到重要作用[11] [12] [13] [14]。

LncRNA H19 在胚胎发育过程中呈高表达, 而在出生后表达迅速下降[15], 但是在肿瘤形成过程中又开始升高[16], 表明 H19 在肿瘤中起癌基因的作用。然而 Yoshimizu 等[17]通过肝癌小鼠模型发现缺乏 H19 的小鼠成瘤能力与肿瘤生长速度均强于正常小鼠, 表明 H19 在肝癌中又起抑癌基因的作用。因此 H19 的功能还需进一步探索。国内有研究利用实时荧光定量聚合酶链反应技术检测发现 H19 在肝癌组织中表达明显高于正常肝组织, 并且过表达 H19 导致肝癌细胞增殖能力增强, 而敲除 H19 后增殖和侵袭能力明显减弱, 说明 H19 过表达可以用于肝癌的诊断, 又可以作为一个潜在的治疗肝癌的靶点[18]。近来研究发现 H19 还可以作为 ceRNA 竞争性结合 miR-let-7 家族、miR-17-5p 家族等在正常生理及疾病发展过程中发挥作用[19] [20]。

4.2. 肝癌高表达转录本(Highly Up-Regulated in Liver Cancer, HULC)

HULC 被认为是第一个在 HCC 特异性高度上调的 lncRNA, 由染色体 6p24.3 转录得到, 全长 500 nt [10]。

Panzitt 等[10]于 2006 年首次发现 HULC 在肝癌组织中的表达量明显上调, 并在肝癌患者的血液中检测出 HULC 的表达, 且检出率明显高于正常人、肝炎或肝硬化患者, 因此认为 HULC 可能是个潜在的肝癌标志物。随后, Xie 等[21]进一步证明了此观点, 而且还发现 HULC 在血浆中的检出率随着肝癌分期或乙型肝炎病毒 DNA 拷贝量的增高而增高, 进一步证明 HULC 是一个新的肝癌诊断及预后的标志物。研究发现[22], HULC 启动子区存在环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)的结合位点, 磷酸化的 CREB 可通过磷酸激酶 A 途径上调 HULC 的表达; HULC 升高后可与 miR-372 结合, 从而解除 miR-372 对其下游靶 mRNA 蛋白激酶 A 催化亚单位 B (PRKACB)的抑制作用而使其上调, 上调的 PRKACB 进一步促进 CREB 的磷酸化; 磷酸化的 CREB 入核后再促进 HULC 的表达。相反, 当 miR-372 表达升高后, 也可以与 HULC 结合而抑制 CREB 与 HULC 的结合, 并促进 p300 的解离, 导致组蛋白甲基化等一系列变化, 由此影响肝癌的发生发展。

4.3. 转移相关的肺腺癌的转录因子 1 (Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1, MALAT1)

MALAT1 是一个长度大于 8000 bp 的 lincRNA [23], 在多个物种中高度保守, 表明其有很重要的生物功能[24]。Lai 等[25]报道 MALAT1 在肝癌组织和细胞系中表达均异常增高, 多变量分析发现该基因是肝细胞癌复发的独立预测因素, 且其表达量越高患者预后越差, 抑制 MALAT1 的表达可以明显抑制肝癌

细胞的增殖和侵袭能力,提示 MALAT1 可能具有很重要的临床价值,可作为治疗靶点来消灭术后残留或扩散的肿瘤细胞。研究发现 MALAT1 是通过调控细胞中的 sR 剪接因子来影响 pre-mRNA 的选择性剪接,从而调控基因表达[26],而 Gutschner 等[27]则认为 MALAT1 是通过调控相关基因的表达而非可变剪接在肿瘤的侵袭转移中发挥作用。研究发现 microRNA-9 的异常表达在多种肿瘤的发展进程中均起到重要作用[28] [29],其可以通过在细胞核内与 MALAT1 直接结合调控其表达量,进而导致 MALAT1 的异常表达[30]。

4.4. 母系表达基因 3 (Maternally Expressed Gene 3, MEG3)

母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3)是 Miyoshi 等在 2000 年首次发现的小白鼠母系表达基因,定位于染色体 14q32.3,长度约为 1.6 kb。MEG3 是捕获基因座 2 (gene trap locus 2, Gt12)的人类同系物。它是第一个被发现有肿瘤抑制功能的 lncRNA,在多种正常组织中均有表达[31]。已发现 MEG3 有 12 个亚型[32]。

MEG3 在肝细胞癌组织和细胞系中普遍呈低表达,过表达后肿瘤细胞生长受到抑制、凋亡率增加。其低表达的原因主要与 MEG3 启动子区高甲基化有关,而 miR-9 可以通过抑制 DNA 甲基转移酶(DNMT)1 和 3b,实现 MEG3 的上调[33]。此外,Anwar 等[34]也认为 DLK1-MEG3 在肝细胞癌中处于失调状态,下调 DNMT1 后 MEG3 差异甲基化区域的甲基化减少,随后 MEG3 水平升高。研究表明[35] P53 是 MEG3 的一个作用靶点。正常情况下,由于泛素蛋白连接酶 2(MDM2)介导的泛素化导致 P53 含量很低,所以抑制 MDM2 的作用对于维持 P53 的稳定性是非常重要的。而实现 MEG3 过表达后,MDM2 表达降低,P53 含量明显升高,表明 MEG3 激活 P53 是通过下调 MDM2 实现的,但在 P53 缺失的情况下,MEG3 也可以抑制细胞增殖,表明 MEG3 可以通过 P53 依赖或非依赖的方式发挥抑癌作用。

4.5. HOX 基因的反义基因间 RNA (HOX Antisense Inter Genic RNA, HOTAIR)

HOTAIR 是第一个被发现具有反义转录调控作用的 lincRNA,位于 HOX 位点,长度为 2.2kb 的基因。

Tsai 等[36]研究发现 HOTAIR 可作为支架连接至少 2 种组蛋白修饰复合物,通过与其表面结合来组装选择组蛋白修饰酶,进而指定靶基因组蛋白修饰模式。研究发现[37] [38] [39] HOTAIR 在肝细胞癌组织中表达量明显升高,且与淋巴结转移成正相关,表达量越高的患者术后复发风险也越高。Geng 等[38]在 63 例 HCC 术后患者中,发现癌组织 HOTAIR 的表达量较癌旁组织明显上升($P < 0.05$),HOTAIR 的表达量与 HCC 的复发及淋巴结转移密切相关($P = 0.003$);干扰 HOTAIR 的表达后,肿瘤细胞的增殖能力下降,MMP-9、VEGFR 的表达量亦降低,提示 HOTAIR 可能是一个潜在的肿瘤转移的标志物。Ding 等[39]发现 RNA 结合基元蛋白(RBM38)在肝细胞癌组织中明显下调,敲除 HOTAIR 后,RBM38 表达上调,细胞侵袭转移能力减弱,而敲除 RBM38 后细胞侵袭能力又恢复,表明抑制 HOTAIR 导致的细胞侵袭能力减弱可能是通过上调 RBM38 实现的,RBM38 可能是 HOTAIR 的一个抑制性靶点。

4.6. 尿路上皮癌相关转录本 1 (Urothelial Cancer Associated, UCA1)

表达的长非编码 RNA 分子,并命名为 UCA1。UCA1 定位于 19p13.12, cDNA 全长为 1442 by,其 5' 末端具有 TATA 盒(TATAAA),3' 末端具有加尾信号(ATTTAA)和 poly A 尾,包含 3 个外显子和 2 个内含子。

UCA1 与肝细胞癌是全世界泛发和进展迅速的恶性肿瘤。Wang 等[40]发现 UCA1 在肝癌组织中的表达显著上调,并且与 TNM 分期、转移和术后生存期相关。体内、外实验表明,敲除 UCA1 能阻止肝癌细胞的生长和转移。此外,UCA1 可以像内源性海绵吸附 miR-216b,并下调 miR-216b 的表达。同时 UCA1

可以逆转 miR-216b, 进而抑制肝癌细胞生长、转移的能力, 这可能与成纤维生长因子受体 1 (FGFR1) 表达的去阻滞有关。FGFR1 是 miR-161b 的靶基因, 并且是 ERK 信号传导通路的激活物。最新研究表明, 在肝癌中存在一种新兴的 lncRNA-miRNA-mRNA 调节网络, 即 UCA1/miR16b/FGFR1/ERK 通路, 这更能清晰地解释肝癌的病理发生机制, 并带来了探查长非编码 RNA 用于肝癌的诊断和治疗的可行性。

Yang 等[41]基于表达谱 GSE36376 将肿瘤组织中的长非编码 RNA 表达和肝癌患者的生存与临床病理特征联系起来。研究涉及 8 种长非编码 RNA, 其中包含了 UCA1。已有研究报道, UCA1 在膀胱移行细胞癌中相对癌旁组织高表达, 并且能促进细胞的增殖和侵袭, Hu 等在肝癌临床病例中观察到了与此相异的表达谱, 提示 HBx 上调的 UCA1 参与肝癌的发生发展过程有其独特的机制[42]。

4.7. TUC338 (Transcribed Ultra-Conserved Region 338)

TUC338 人类全基因组测序时发现存在一类特殊的 lncRNA, 在人类、鼠类等基因组中 100% 一致, 这类高度保守的 lncRNA 称超保守 RNA。

Braconi 等[43]发现有 56 种 ucRNA、在肝癌细胞系 HepG2 中异常表达, 其中 uc.338 差异变化最大, 且与癌旁组织相比, uc.338 在人类肝癌组织中表达显著升高($P < 0.05$)。uc.338 可克隆出一段长 590 by RNA 分子, 称为 TUC338。用小干扰 RNA (siRNA) 干扰 TUC338 后可抑制肝癌细胞生长, 降低 HepG2 和 Huh-1 细胞增殖并明显降低 S 期细胞数量($P < 0.01$), 同时发现肿瘤抑制剂 P16INK 表达上调了 5 倍, 而 CDK4, CDK6, cyclinD1 则分别下调了 2.76、2.65、1.37 倍。这些细胞周期蛋白的改变显著影响肝癌细胞增殖。值得一提的是 TUC338 在胆管细胞癌中并无异常表达, 提示 TUC338 可能具有肝组织特异性。

4.8. 其他 lncRNA

乙型肝炎病毒 X 蛋白(HBX)下调表达 lncRNA (Dreh)在肝细胞癌发展中起抑癌基因的作用, 研究发现[44] Dreh 在乙型肝炎病毒相关的肝细胞癌组织中和 HBX 转基因小鼠的肝细胞中均明显下调, 进一步研究表明 Dreh 可以与中间丝蛋白中的波形蛋白(VIM)结合并抑制其表达, 从而改变细胞骨架结构和形态。此外, VIM 还参与细胞粘附、转移、增殖和信号转导等过程, 因此, Dreh 通过抑制 VIM 的表达来抑制肝癌细胞的增殖与转移。另一个在乙型肝炎相关性肝癌中明显升高的 lncRNA 是肝细胞癌高表达 lncRNA (HEIH) [45], 其表达与肿瘤的复发密切相关, 且是独立的预后因子。研究发现[45] lncRNA HEIH 在细胞 G0/G1 期阻滞中起重要的作用, 而且可以与果蝇 Zeste 基因同源物增强子 2 (EZH2)结合来共同调控 EZH2 相关靶基因的表达(EZH2 为组蛋白甲基化酶 PRC2 复合物的一个亚单位)。Yuan 等[46]通过 215 例肝癌组织发现与肝细胞癌微血管侵犯相关的 lncRNA (MVIH)过表达的患者微血管侵犯率、淋巴结转移率较高, 生存期较短; 进而在小鼠模型中发现 MVIH 可以通过抑制磷酸甘油酸激酶 1 的分泌激活肿瘤血管生成, 促进肿瘤生长和肝内转移。研究发现[47]长链非编码 RNA 肌动蛋白纤维相关蛋白 1-反义 RNA1(AFAP1-AS1)在肝癌组织中表达水平低于癌旁组织, 并与肝癌的临床分期和淋巴结转移密切相关, 提示 AFAP1-AS1 可能参与肝癌的发生发展, 进一步分析其与淋巴结转移的关系提示 AFAP1-AS1 可能是一个潜在的肝癌转移分子标志物而应用于肝癌的预后诊断。调节基因重组的 lincRNA ROR [48]高表达于化疗抵抗的肝细胞癌细胞及胞外囊泡, 而转化生长因子 β 不仅可以丰富 ROR 在囊泡中的含量, 还可以通过促进 CD133+细胞增殖来加强癌细胞的化疗抵抗, 然而敲除 ROR 后上述作用明显减弱, 化疗敏感性增强。表明 lincRNA ROR 化疗耐药反应中起重要的作用, 可以作为一个潜在靶点来改善化疗敏感性。

5. 结论

综上所述, 随着基因测序和分析技术的进步, 越来越多的证据表明: 在肝癌中多种 lncRNA 发生变化并发挥重要作用, 深入探讨研究 lncRNA 在肝癌诊断和治疗方面的作用具有良好的临床应用前景。

基金项目

山东省医药卫生科技发展计划, 2013WS0362。

参考文献

- [1] Gao, S.M., Xing, C.Y., Chen, C.Q., Lin, S.S., Dong, P.H. and Yu, F.J. (2011) MiR-15a and MiR-16-1 Inhibit the Proliferation of Leukemic Cells by Down-Regulating WT1 Protein Level. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **30**, 110. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-110>
- [2] Chen, S.L., Zheng, M.H., Yang, T., Song, M. and Chen, Y.P. (2013) Disparate Profiles of Dys-Regulated miRNAs in Activated Hepatic Stellate Cells. *Hepatology*, **57**, 1285-1286. <https://doi.org/10.1002/hep.25975>
- [3] Zhang, Q., Chen, C.Y., Yedavalli, V.S. and Jeang, K.T. (2013) NEAT1 Long Noncoding RNA and Paraspeckle Bodies Modulate HIV-1 Posttranscriptional Expression. *MBio*, **4**, e00596-e00612. <https://doi.org/10.1128/mBio.00596-12>
- [4] Danko, C.G., Hah, N., Luo, X., Martins, A.L., Core, L., Lis, J.T., Siepel, A. and Kraus, W.L. (2013) Signaling Pathways Differentially Affect RNA Polymerase II Initiation Pausing, and Elongation Rate in Cells. *Molecular Cell*, **50**, 212-222. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.02.015>
- [5] Lee, J.T. (2012) Epigenetic Regulation by Long Noncoding RNAs. *Science*, **338**, 1435-1439. <https://doi.org/10.1126/science.1231776>
- [6] Gunman, M. and Rinn, J.L. (2012) Modular Regulatory Principles of Large Non-Coding RNAs. *Nature*, **482**, 339-346. <https://doi.org/10.1038/nature10887>
- [7] Van Bakel, H. and Hughes, T.R. (2009) Establishing Legitimacy and Function in the New Transcriptome. *Brief Funct Genomic Proteomic*, **8**, 424-436.
- [8] Wilusz, J.E., Sunwoo, H. and Spector, D.L. (2009) Long Noncoding RNAs: Functional Surprises from the RNA World. *Genes & Development*, **23**, 1494-1504. <https://doi.org/10.1101/gad.1800909>
- [9] Wang, K.C. and Chang, H.Y. (2011) Molecular Mechanisms of Long Noneoding RNAs. *Molecular Cell*, **43**, 904-914. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.018>
- [10] Panzitt, K., Tschernatsch, M.M., Guelly, C., Moustafa, T., Stradner, M., Strohmaier, H.M., Buck, C.R., Denk, H., Schroeder, R., Trauner, M. and Zatloukal, K. (2007) Characterization of HULC, a Novel Gene with Striking Up-Regulation in Hepatocellular Carcinoma, as Noncoding RNA. *Gastroenterology*, **132**, 330-342. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.08.026>
- [11] Gabory, A., Ripoché, M.A., Yoshimizu, T. and Dandolo, L. (2006) The H19 Gene: Regulation and Function of a Non-Coding RNA. *Cytogenetic and Genome Research*, **113**, 188-193. <https://doi.org/10.1159/000090831>
- [12] Hitchens, M.P. and Moore, G.E. (2002) Genomic Imprinting in Fetal Growth and Development. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **4**, 1-19. <https://doi.org/10.1017/S146239940200457X>
- [13] Keverne, E.B. (2013) Importance of the Matriline for Genomic Imprinting, Brain Development and Behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*, **368**, Article ID: 20110327. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0327>
- [14] Market Velker, B.A., Denomme, M.M. and Mann, M.R. (2012) Loss of Genomic Imprinting in Mouse Embryos with Fast Rates of Preimplantation Development in Culture. *Biology of Reproduction*, **86**, 143.
- [15] Imig, J., Brunschweiler, A., Brümmer, A., Guennewig, B., Mittal, N., Kishore, S., Tsirikla, P., Gerber, A.P., Zavolan, M. and Hall, J. (2015) MiR-CLIP Capture of a miRNA Targetome Uncovers a lincRNA H19-miR-106a Interaction. *Nature Chemical Biology*, **11**, 107-114. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1713>
- [16] Monnier, P., Martinet, C., Pontis, J., Stancheva, I., Ait-Si-Ali, S. and Dandolo, L. (2013) H19 lincRNA Controls Gene Expression of the Imprinted Gene Network by Recruiting MBD1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 20693-20698. <https://doi.org/10.1073/pnas.1310201110>
- [17] Matouk, I., Raveh, E., Ohana, P., Lail, R.A., Gershtain, E., Gilon, M., De Groot, N., Czerniak, A. and Hochberg, A. (2013) The Increasing Complexity of the Oncofetal h19 Gene Locus: Functional Dissection and Therapeutic Intervention. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 4298-4316. <https://doi.org/10.3390/ijms14024298>
- [18] Yoshimizu, T., Miroglio, A., Ripoché, M.A., Gabory, A., Vernucci, M., Riccio, A., Colnot, S., Godard, C., Terris, B., Jammes, H. and Dandolo, L. (2008) The H19 Locus Acts *in Vivo* as a Tumor Suppressor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 12417-12422. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801540105>
- [19] 熊伟民, 李明峰, 宋佳鸿, 岳海燕, 席素娟, 李朝燕. 长链非编码 RNA H19 促进肝癌细胞增殖和侵袭[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(10): 1945-1948.

- [20] Kallen, A.N., Zhou, X.B., Xu, J., Qiao, C., Ma, J., Yan, L., Lu, L., Liu, C., Yi, J.S., Zhang, H., Min, W., Bennett, A.M. and Gregory, R.I. (2013) The Imprinted H19 lncRNA Antagonizes let-7 microRNAs. *Molecular Cell*, **52**, 101-112. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.08.027>
- [21] Xie, H., Ma, H. and Zhou, D. (2013) Plasma HULC as a Promising Novel Biomarker for the Detection of Hepatocellular Carcinoma. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 136106. <https://doi.org/10.1155/2013/136106>
- [22] Wang, J., Liu, X., Wu, H., Ni, P., Gu, Z., Qiao, Y., Chen, N., Sun, F. and Fan, Q. (2010) CREB Up-Regulates Long Non-Coding RNA, HULC Expression through Interaction with microRNA-372 in Liver Cancer. *Nucleic Acids Research*, **38**, 5366-5383. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq285>
- [23] Li, C.H. and Chen, Y. (2013) Targeting Long Non-Coding RNAs in Cancer: Progress and Prospects. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **45**, 1895-1910. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.05.030>
- [24] Imamura, K., Imamachi, N., Akizuki, G., Kumakura, M., Kawaguchi, A., Nagata, K., Kato, A., Kawaguchi, Y., Sato, H., Yoneda, M., Kai, C., Yada, T., Suzuki, Y., Yamada, T., Ozawa, T., Kaneki, K., Inoue, T., Kobayashi, M., Kodama, T., Wada, Y., Sekimizu, K. and Akimitsu, N. (2014) Long Noncoding RNA NEAT1-Dependent SFPO Relocation from Promoter Region to Paraspeckle Mediates IL8 Expression upon Immune Stimuli. *Molecular Cell*, **53**, 393-406. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.01.009>
- [25] Lai, M.C., Yang, Z., Zhou, L., Zhu, Q.Q., Xie, H.Y., Zhang, F., Wu, L.M., Chen, L.M. and Zheng, S.S. (2012) Long Noncoding RNA MALAT-1 Overexpression Predicts Tumor Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation. *Medical Oncology*, **29**, 1810-1816. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-0004-z>
- [26] Tripathi, V., Ellis, J.D., Shen, Z., Song, D.Y., Pan, Q., Watt, A.T., Freier, S.M., Bennett, C.F., Sharma, A., Bubulya, P.A., Blencowe, B.J., Prasanth, S.G. and Prasanth, K.V. (2010) The Nuclear-Retained Noncoding RNA MALAT1 Regulates Alternative Splicing by Modulating SR Splicing Factor Phosphorylation. *Molecular Cell*, **39**, 925-938. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.08.011>
- [27] Gutschner, T., Hämmerle, M., Eissmann, M., Hsu, J., Kim, Y., Hung, G., Revenko, A., Arun, G., Stentrup, M., Gross, M. and Zörnig, M. (2013) The Noncoding RNA MALAT1 Is a Critical Regulator of the Metastasis Phenotype of Lung Cancer Cells. *Cancer Research*, **73**, 1180-1189. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2850>
- [28] Yuva-Aydemir, Y., Simkin, A., Gascon, E. and Gao, F.B. (2011) MicroRNA-9: Functional Evolution of a Conserved Small Regulatory RNA. *RNA Biology*, **8**, 557-564. <https://doi.org/10.4161/rna.8.4.16019>
- [29] Zhuang, G., Wu, X., Jiang, Z., Kasman, I., Yao, J., Guan, Y., Oeh, J., Modrusan, Z., Bais, C., Sampath, D. and Ferrara, N. (2012) Tumour-Secreted miR-9 Promotes Endothelial Cell Migration and Angiogenesis by Activating the JAK-STAT Pathway. *The EMBO Journal*, **31**, 3513-3523. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.183>
- [30] Leucci, E., Patella, F., Waage, J., Holmström, K., Lindow, M., Porse, B., Kauppinen, S. and Lund, A.H. (2013) MicroRNA-9 Targets the Long Non-Coding RNA MALAT1 for Degradation in the Nucleus. *Scientific Reports*, **3**, Article No. 2535. <https://doi.org/10.1038/srep02535>
- [31] Zhou, Y., Zhang, X. and Klibanski, A. (2012) MEG3 Noncoding RNA: A Tumor Suppressor. *Journal of Molecular Endocrinology*, **48**, R45-R53. <https://doi.org/10.1530/JME-12-0008>
- [32] Zhang, X., Rice, K., Wang, Y., Chen, W., Zhong, Y., Nakayama, Y., Zhou, Y. and Klibanski, A. (2010) Maternally Expressed Gene 3 (MEG3) Noncoding Ribonucleic Acid: Isoform Structure, Expression, and Functions. *Endocrinology*, **151**, 939-947. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0657>
- [33] Braconi, C., Kogure, T., Valeri, N., Huang, N., Nuovo, G., Costinean, S., Negrini, M., Miotto, E., Croce, C.M. and Patel, T. (2011) MicroRNA-29 Can Regulate Expression of the Long Non-Coding RNA Gene MEG3 in Hepatocellular Cancer. *Oncogene*, **30**, 4750-4756. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.193>
- [34] Anwar, S.L., Krech, T., Hasemeier, B., Schipper, E., Schweitzer, N., Vogel, A., Kreipe, H. and Lehmann, U. (2012) Loss of Imprinting and Allelic Switching at the DLK1-MEG3 Locus in Human Hepatocellular Carcinoma. *PLoS ONE*, **7**, e49462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049462>
- [35] Zhou, Y., Zhong, Y., Wang, Y., Zhang, X., Batista, D.L., Gejman, R., Ansell, P.J., Zhao, J., Weng, C. and Klibanski, A. (2007) Activation of p53 by MEG3 Non-Coding RNA. *The Journal of Biological Chemistry*, **282**, 24731-24742. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702029200>
- [36] Tsai, M.C., Manor, O., Wan, Y., Mosammamaparast, N., Wang, J.K., Lan, F., Shi, Y., Segal, E. and Chang, H.Y. (2010) Long Noncoding RNA as Modular Scaffold of Histone Modification Complexes. *Science*, **329**, 689-693. <https://doi.org/10.1126/science.1192002>
- [37] 刘志利. 长链非编码 RNA HOTAIR 在肿瘤发生中的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(12): 1132-1135.
- [38] Geng, Y.J., Xie, S.L., Li, Q., Ma, J. and Wang, G.Y. (2011) Large Intervening Non-Coding RNA HOTAIR Is Associated with Hepatocellular Carcinoma Progression. *Journal of International Medical Research*, **39**, 2119-2128.
- [39] Ding, C., Cheng, S., Yang, Z., Lv, Z., Xiao, H., Du, C., Peng, C., Xie, H., Zhou, L., Wu, J. and Zheng, S. (2014) Long

Non-Coding RNA HOTAIR Promotes Cell Migration and Invasion via Down-Regulation of RNA Binding Motif Protein 38 in Hepatocellular Carcinoma Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 4060-4076. <https://doi.org/10.3390/ijms15034060>

- [40] Wang, F., Ying, H.Q., He, B.S., Pan, Y.Q., Deng, Q.W., Sun, H.L., Chen, J., Liu, X. and Wang, S.K. (2015) Upregulated lncRNA UCA1 Contributes to Progression of Hepatocellular Carcinoma through Inhibition of miR-16b and Activation of FGFR1/ERK Signaling Pathway. *Oncotarget*, **6**, 7899-7917. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3219>
- [41] Yang, Z., Lu, Y., Xu, Q., Tang, B., Park, C.K. and Chen, X. (2015) HULC and H19 Played Different Roles in Overall and Disease-Free Survival from Hepatocellular Carcinoma after Curative Hepatectomy: A Preliminary Analysis from Gene Expression Omnibus. *Disease Markers*, **2015**, Article ID: 191029. <https://doi.org/10.1155/2015/191029>
- [42] 胡妓妓, 仇雪梅, 杨华, 等. HBx 上调 lincRNA UCA1 在肝癌组织细胞中的表达分析[C]//遗传学与表观遗传学前沿暨第三届中国青年遗传学家论坛论文摘要汇编.
- [43] Braconi, C., Valeri, N., Kogure, T., Gasparini, P., Huang, N., Nuovo, G.J., Terracciano, L., Croce, C.M. and Patel, T. (2011) Expression and Functional Role of a Transcribed Noncoding RNA with an Ultraconserved Element in Hepatocellular Carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, **108**, 786-791.
- [44] Huang, J.F., Guo, Y.J., Zhao, C.X., Yuan, S.X., Wang, Y., Tang, G.N., Zhou, W.P. and Sun, S.H. (2013) Hepatitis B Virus X Protein (HBx)-Related Long Noncoding RNA(lncRNA) Down-Regulated Expression by HBx(Dreh) Inhibits Hepatocellular Carcinoma Metastasis by Targeting the Intermediate Filament Protein Imentin. *Hepatology*, **57**, 1882-1892. <https://doi.org/10.1002/hep.26195>
- [45] Yang, F., Zhang, L., Huo, X.S., Yuan, J.H., Xu, D., Yuan, S.X., Zhu, N., Zhou, W.P., Yang, G.S., Wang, Y.Z., Shang, J.L., Gao, C.F., Zhang, F.R., Wang, F. and Sun, S.H. (2011) Long Noncoding RNA High Expression in Hepatocellular Carcinoma Facilitates Tumor Growth through Enhancer of Zeste Homolog 2 in Humans. *Hepatology*, **54**, 1679-1689. <https://doi.org/10.1002/hep.24563>
- [46] Yuan, S.X., Yang, F., Yang, Y., Tao, Q.F., Zhang, J., Huang, G., Yang, Y., Wang, R.Y., Yang, S., Huo, X.S., Zhang, L., Wang, F., Sun, S.H. and Zhou, W.P. (2012) Long Noncoding RNA Associated with Micmvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma Promotes Angiogenesis and Serves as a Predictor for Hepatocellular Carcinoma Patients Poor Recurrence-Free Survival after Hepatectomy. *Hepatology*, **56**, 2231-2241. <https://doi.org/10.1002/hep.25895>
- [47] 赵艳华, 冷书生, 范松青, 等. 长链非编码 RNA AFAP1 AS1 在消化系统肿瘤中的表达及意义[J]. 肿瘤, 2014(1): 39-46.
- [48] Takahashi, K., Yan, I.K., Kogure, T., Haga, H. and Patel, T. (2014) Extracellular Vesicle-Mediated Transfer of Long Non-Coding RNA ROR Modulates Chemosensitivity in Human Hepatocellular Cancer. *FEBS open Bio*, **4**, 458-467. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2014.04.007>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2164-9049, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: wjcr@hanspub.org