

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.02.024

· 综述 ·

长链非编码 RNAs 与食管癌

Long non-coding RNAs and esophageal cancer

顾小波^{1,2}综述; 从伟², 何彬²审阅 (1. 西南医科大学 研究生院, 四川 泸州 646000; 2. 四川省人民医院 胸外科, 四川 成都 610072)

[摘要] 长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, lncRNAs) 是一类长度超过 200 个核苷酸而无蛋白质编码功能的 RNA 分子, 其在食管癌细胞的表观遗传学、转录及转录后水平参与基因的表达调控, 在肿瘤的发生、发展、浸润和转移等过程中发挥致癌或抑癌基因的作用。本文就 HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR)、H19、肺腺癌转移相关转录子 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 等促癌相关 lncRNAs, Epist 等抑癌相关 lncRNAs, 边缘系统相关膜蛋白反义 RNA3 (limbic system-associated membrane protein antisense RNA3, LOC285194) 及人类 BOK 反义 RNA1 (BOK antisense RNA 1, BOKAS1) 等放化疗相关 lncRNAs 在食管癌中作用的研究进展作一综述。

[关键词] 长链非编码 RNA; 食管癌; 基因表达调控

[中图分类号] R730.2; R735.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)02-0297-06

食管癌 (esophageal cancer, EC) 是我国最常见的恶性肿瘤之一, 国内发病率居所有恶性肿瘤的第 4 位, 其病理类型主要是食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma ESCC) 和食管腺癌 (esophageal adenocarcinoma, EAC) 两大类, 其中大部分为 ESCC。目前主要采用以手术为主的综合治疗 (包括放化疗) 方法, 但其 5 年生存率仍低。EC 的发病是一个多因素、多基因、多步骤相互叠加累积的复杂过程, 而基因的异常表达在其中发挥着重要的作用^[1]。近年来, 随着分子生物学的发展, 全基因组测序分析发现越来越多的长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, lncRNAs) 在肿瘤的发生发展及浸润转移中扮演着重要角色。因此, 进一步从基因水平研究 EC 发病机制, 同时寻找高效、敏感、特异性高的生物学标志物对 EC 进行早期筛选和预后判断并监测、指导临床治疗具有非常重要的意义。本文就 lncRNAs 在 EC 中的研究进展做一综述, 为 EC 的诊治、预防提供新的理论视野。

1 lncRNAs 概述

lncRNAs 是一类长度超过 200 个核苷酸而无蛋白质编码功能的 RNA 分子, 具有局部高度保守的序列元件、特定的空间二级结构、组织或细胞特异性表达以及明确的亚细胞定位, 能以 RNA 的形式在表观遗传学、转录及转录后水平等多种层面调控基因的表达^[2]。越来越多的研究表明 lncRNAs 与肿瘤的发生发展有着密切的关系, 其异常表达可能在肿瘤

的发生发展过程中发挥着抑癌基因或促癌基因的作用。lncRNAs 在 EC 中的研究相对较少, 本文主要从 3 个方面对与 EC 有关的 lncRNAs 及其生物学特性作一综述。

2 促癌相关的 lncRNAs 及其分子机制

2.1 HOTAIR

HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR) 是第一个被发现具有反式转录调控作用的 lncRNA, 由人类染色体 12q13.13 上的 *HOXC* 基因反义链转录而来。起初人们发现它作为 *HOXD* 基因的沉默子发挥作用, 进一步研究发现 HOTAIR 的 5' 端能招募多梳蛋白抑制型复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2), 借助 PRC2 上的 3 个 H3K27 甲基化酶 EZH2、SUZ12 和 EED, 使染色体组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化 (histone H3 tri-methylated at lysine 27, H3K27me3) 从而使另一基因座 *HOXD* 上长约 40 000 bp 的序列转录沉默, 而 3' 端能与组蛋白去甲基化酶复合体 (赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (lysine specific demethylase

[基金项目] 四川省科技支撑计划资助项目 (No. 30305030963)。Project supported by the Key Technology Research and Development Program of Sichuan Province (No. 30305030963)

[作者简介] 顾小波 (1989 -), 男, 四川省宜宾人, 硕士生, 主要从事胸部肿瘤的临床与基础研究, E-mail: 1425828290@qq.com

[通信作者] 从伟 (CONG Wei, corresponding author), E-mail: sy99424@sina.com

1, LSD1)/RE1-沉默转录因子(RE1-silencing transcription factor, REST)共阻抑蛋白(co-repressor of REST, CoREST)]结合,使染色体组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸二甲基化(histone H3dimethyl Lys4, H3K4me2),继而导致基因沉默^[3]。目前研究发现在肝癌、乳腺癌、胃癌、宫颈癌、肺癌等癌症中均检测到 HOTAIR 高表达,其具体机制均为 HOTAIR 与 PRC2 结合而导致基因沉默,促进肿瘤细胞增殖、浸润和转移。

近年来,有许多研究^[4-6]发现 HOTAIR 在 ESCC 中表达水平也显著升高,而且这种表达水平的升高和 TNM 的分期以及组织分化显著相关,肿瘤分期越晚或分化程度越差,其表达水平越高。为了进一步研究其具体的分子机制,Ge 等^[7]研究发现 HOTAIR 与 PRC2 复合物结合后能促进 *WIF1* 启动子区中组蛋白 H3K27 的甲基化,从而减少 *WIF1* 的表达,使 *WIF1* 蛋白合成减少,最终激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,减少 β -catenin 的降解,使进入细胞核中的 β -catenin 增加,从而与 TCF/LEF 的作用增强,导致靶基因表达增加,促进肿瘤细胞的增殖、浸润和转移。另外 Zhang 等^[8]的研究发现与 EC 易感性有关的 rs920778 SNP 富含 T 碱基,能增强 HOTAIR 增强子的表达,从而促进该基因的表达,导致肿瘤的发生。这些研究说明 HOTAIR 作为癌症预后指标具有潜在的应用价值,但仍需进一步研究其更加详细的致病机制,为 EC 的靶向治疗研究指明方向。

2.2 H19

H19 是最早发现的具有印记调控作用的 lncRNAs 之一,定位于人类染色体 11p15.5,全长约 2 300 bp,与定位相近的胰岛素样生长因子 2(insulin-like growth factor 2, *IGF2*)组成 *H19/IGF2* 印记基因群,*H19* 呈父系印记,母源性表达;而 *IGF2* 为母源性印记基因,两者相距 90 000 bp,都受 *H19* 基因上游 4 000 bp 处差异甲基化区(differentially methylated region, DMR)的调控。既往研究发现 *H19* 具有癌基因和抑癌基因的双重功能。近年来 Gao^[9]等研究发现,在 *IGF2* 印记缺失的 EC 患者中 *H19DMR* (包含有 6 个 CTCF 结合位点,即 CBS1-6)的 CBS6 甲基化程度高于 *IGF2* 印记保留的 *H19*,而且 *IGF2* 印记缺失的 EC 患者中 *IGF2* 的表达水平高于印记保留的患者。这说明 *H19CBS6* 的高甲基化与 *IGF2* 的印记缺失有关,而且会促进 *IGF2* 的表达。其具体机制为当 *H19DMR* 的 CBS6 高度甲基化时,CTCF 不能结合到 DMR 上,从而使 *IGF2* 的转录增强子活性增加,激活 *IGF2* 的启动子,导致 *IGF2* 的表达增加,

表现为 *IGF2* 的印记缺失,从而使胰岛素样生长因子合成增加,促进肿瘤细胞的增殖。同时, Huang 等^[10]研究发现,在 EC 中 *H19* 的表达上调,能促进上皮细胞间质转化,表现为 E-cadherin 的下调及 Vimentin 和 Snail 的上调,从而促进细胞的增殖浸润和转移。既往研究^[11]表明,在某些印记基因周围存在着一些相关的 lncRNA,其在肿瘤的发生发展以及转移中的作用提示存在一种新的调控机制,这些 lncRNA 通过阻断启动子或转录子,或者竞争这些位点所需的转录因子或增强子来调控与其相关的印记基因^[12]。如 Xue 等^[13]研究发现在 EC 中 lncRNA HNF1A-AS1 能刺激 *H19* 的表达,进而调控染色质和核小体组装,促进组织细胞锚定非依赖性生长,从而促进肿瘤细胞增殖浸润和转移。

而 91H 是从 *H19* 基因反义链上转录产生的 lncRNA,作为一个潜在的肿瘤抑制基因,在 EC 中肿瘤浸润程度越深、分级及分期越高,91H 的表达量越低,而 *IGF2* 的表达越高^[14];91H 的表达水平随着去甲基化试剂浓度的升高而升高,即细胞甲基化程度越低,91H 表达水平越高。因此说明 91H 的表达升高对 *IGF2* 的表达起抑制作用。其具体机制为 91H 通过 ENH 序列与父源性的 HUC 序列结合,然后阻断该序列位点,同时抑制 HUC 序列与调控因子的连接,从而导致 *IGF2* 表达增加,从而促进细胞增殖浸润和转移。

2.3 MALAT1

肺腺癌转移相关转录子 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 定位于人染色体 11q13.1 上,全长约 8 700 bp。目前在许多肿瘤中均发现其异常表达,主要通过细胞核内多种蛋白质相互作用,参与基因表达调控,促进肿瘤的增殖^[15]。

Hu 等^[16]研究发现, MALAT1 在中晚期癌组织中表达明显升高,它的表达水平与肿瘤的分期、肿瘤的大小及是否有淋巴结转移呈正相关。进一步通过蛋白质印记法发现表达下调的 MALAT1 能通过调控 ATM-CHK2 信号通路而引起 DNA 损伤,表现为 γ H2AX(一种 DNA 损伤的标志物)的表达水平增加,从而使细胞周期停滞于 G2/M 期,促进细胞凋亡及生长停滞。而 Wang 等^[17]研究发现 miR-101 和 miR-217 可在转录后水平通过 Ago2 蛋白(Argonaute 2)与 MALAT1 的 3' 端结合,而抑制 MALAT1 的功能,导致下游基因 *P21* 和 *P27* 的表达水平升高,而 B-MYB 的表达水平下降,造成 ESCC 肿瘤细胞停滞在 G2/M 期。另外 Kuo 等^[18]研究发现低水

平的 SOX17 转录因子能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路使 β -catenin 的降解减少,从而使 MALAT1 的活性增加,而促进肿瘤增殖浸润和转移。最近, Cao 等^[19]研究发现,在胸中段 EC 根治术后的病人中,高表达 MALAT1 者的无病生存期及总体生存期均高于低表达者,因此可以推测 MALAT1 是 EC 的一种重要的预测标志物。

2.4 lincRNA-uc002yug. 2

在多种肿瘤中发现了基因间长链非编码 RNA (long intergenic non-coding RNA, lincRNA) 存在异常表达, Hong^[20] 等研究发现, lincRNA-uc002yug. 2 在 ESCC 组织中表达水平普遍升高, 是癌旁组织中表达水平的 3.63 倍。它可以帮助选择性剪切因子 SFRS1 和 MBNL1 (SFRS1 又称为 SF2/ASF, 是一种参与组成性剪切和选择性剪切的经典的 SR 蛋白) 结合到 *RUNX1* 基因的前体 mRNA 上以促进 *RUNX1* 基因的选择性剪接, 产生更多的具有促癌作用的变体 RUNX1a 或者 RUNX 1 可以直接结合到 *CEBP α* 基因启动子和增强子的保守序列上而抑制 *CEBP α* 基因的表达, 从而促进细胞的增殖和肿瘤的生长。因此推测 lincRNA-uc002yug. 2 是通过参与 *RUNX1* 基因的选择性剪切的机制来促进 ESCC 的发生和导致预后不良。

2.5 ANRIL

细胞周期激酶抑制因子 4b 反义非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the inhibitor of cyclin-dependent kinase locus, ANRIL) 定位于人类染色体 9p21, 由 *INK4b-ARF-INK4a* 基因簇的反义链转录而来, 起初人们认为其与心血管疾病密切相关, 然而随着研究的深入, 发现其在多种肿瘤中存在异常表达, 其中 Chen 等^[21-22] 发现在 EC 中它的表达水平明显升高, 能促进 EC 细胞的增殖。在 EC 细胞系中抑制 ANRIL 的表达会增加转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 的表达, 然后通过中间分子 Smad2 和 Smad3 激活 *P15* (*INK4b*) 的表达, 从而抑制 CDK4/6 及 CDK2 的表达, 下调转录因子 E2F1 的水平, 以 ATM 依赖的方式引起 DNA 的损伤, 最终抑制细胞增殖。

2.6 FOXCUT

叉头框 C1 基因启动子上游转录子 (forkhead box C1 promoter upstream transcript, FOXCUT) 位于人类染色体 6p25.3 上, 全长约 1 612 bp, 由叉头框 C1 基因 (forkhead box C1, *FOXCI*) 启动子的上游基因转录而来。*FOXCI* 在许多肿瘤中过度表达, 通过诱导上皮细胞间质转化而促进肿瘤的发生和发

展^[23-24]。而 Pan 等^[25] 首次发现 *FOXCUT* 在 EC 中表达显著上升, 与肿瘤低分化及晚期淋巴结转移有关, 能与下游基因形成 *FOXCUT/FOXCI* 基因对, 两者相互影响, 当抑制 *FOXCUT* 的表达会使 *FOXCI* 的表达下降, 而抑制 *FOXCI* 的表达不会对 *FOXCUT* 产生影响, 抑制两者之一均可以抑制肿瘤细胞的增殖、浸润和转移。然而其具体机制还需进一步研究, 相信对该基因对的深入研究将为 lncRNA 与邻近编码基因形成配对体参与肿瘤的发生发展提供坚实的理论基础。

2.7 linc-POU3F3

linc-POU3F3 位于人类 2 号染色体上, 由紧邻 *POU3F3* 基因的上游序列转录而来, linc-POU3F3 在肿瘤中的表达增加能提高肿瘤细胞的增殖及侵袭能力。Li 等^[26] 研究发现 linc-POU3F3 在 EC 中高表达, 能促进细胞增殖/集落形成。其机制为高表达的 linc-POU3F3 与 EZH2 (PRC2 的一个子集) 结合后能促进 *POU3F3* 的 CPG 岛甲基化而下调 *POU3F3* mRNA 的表达, 通过药物阻断 EZH2 后能使 *POU3F3* mRNA 的表达增加, 同时减少 DNA 甲基转移酶 (DNMT1、DNMT3A、DNMT3B) 结合到 *POU3F3* 上, 因此说明 linc-POU3F3 参与了 *POU3F3* 的甲基化调控, 两者呈负向调控关系。而 Tong 等^[27] 进一步对与 ESCC 明确相关的 10 个 lncRNAs 分析发现, 通过检测 ESCC 细胞质中的 linc-POU3F3 的表达水平与鳞状细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCCA) 含量, 能明显提高 EC 的诊断水平, 敏感性为 85.7%, 特异性 81.4%。因此对 linc-POU3F3 的深入研究将为发现与 EC 相关的特异性 lncRNA 表达谱提供指引。

2.8 PCAT-1

前列腺癌相关转录物 1 (prostate cancer associated transcript-1, PCAT-1) 位于人类第 8 号染色体, 在前列腺癌中表达明显升高, 主要通过 PRC2 相互作用而抑制乳腺癌易感基因 2 的表达而促进前列腺癌细胞的增殖与浸润^[28]。而 Shi 等^[29] 通过实时荧光定量 PCR 检测发现, PCAT-1 在 ESCC 组织中表达也明显升高, 它的表达水平与肿瘤浸润程度、临床分期、淋巴结转移呈正相关, 但其具体的分子机制尚不清楚, 因此有待进一步研究。

2.9 CCAT2

结肠癌相关转录物 2 (coloncancer-associated transcript 2, CCAT2) 作为一种潜在的生物标志物, 位于人类染色体 8q24.2 上, 在结肠癌、肺癌及乳腺癌中呈高表达^[30-32], 而 Zhang 等^[33] 研究发现它在

EC 中也呈高表达, 它的表达水平与肿瘤浸润程度、临床分期、淋巴结转移呈正相关。同时 Wang 等^[34]通过统计学分析发现, 其表达水平还与吸烟有关, 其致病机制为 CCAT2 通过调控转录因子 7L2(transcription factor 7-like 2, *TCF7L2*) 基因表达, 激活 Wnt 信号通路, 促进肿瘤发生。通过生存分析发现其表达水平的检测比常规的血清学方法(如 AFP、CA153、NSE 等) 对 EC 的诊断更可靠, 因此进一步提高 CCAT2 的检测水平及深入分析其致病机制将为 EC 的诊断和治疗提供新的思路。

2.10 PEG10

父系表达基因 10(paternally expressed gene-10, PEG10) 位于人类染色体 7q21, 全长 763 bp, 包含 2 个外显子。PEG10 呈母源性印迹, 父源性表达。Zang 等^[35]通过荧光定量 PCR 检测了 43 个 ESCC 患者 PEG10 的表达水平, 发现它在 ESCC 癌组织中高表达, 与淋巴结转移及组织分化程度正相关, 下调该基因后肿瘤的增殖浸润受到抑制, 因此, PEG10 可以作为 EC 治疗的一个潜在靶点。

3 抑癌相关的 lncRNAs 及其分子机制

Epist 也称为 C5orf66 反义 RNA 1 位于人类染色体 5q31.1 上, 全长 1 000 bp。Wei 等^[36]首次通过基因富集分析发现它在食管鳞癌细胞中表达明显下降, 而在正常组织中表达升高, 推测其具有抑癌基因属性, 进一步研究发现它能够通过影响 RAS 活性调节基因 *RASAL1*(RAS-GTPase-activating-like protein 1) 和端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT) 的活性而抑制肿瘤细胞的增殖, 但其具体机制有待进一步研究。

4 放化疗相关的 lncRNAs 及其分子机制

4.1 LOC285194

边缘系统相关膜蛋白反义 RNA3(limbicsystem-associated membrane protein antisense RNA3): LOC285194, 位于人类染色体 3q13.31 上, 全长 2 105 bp。LOC285194 在骨肉瘤、结直肠癌中表达下调, 能促进肿瘤细胞增殖浸润, Tong 等^[37]研究发现在 EC 中其表达也下调, 且与放化疗抵抗有关。Liu 等^[38]研究发, 现野生型 P53 能与该基因上游的 P53 受体元件结合而调控该基因的表达。进一步研究发现敲除该基因后, 细胞周期蛋白 D1 及表皮生长因子受体的表达会上调, 引起肿瘤组织放化疗抵抗。因此在肿瘤组织中检测到该基因的低表达可以预测该肿瘤对放化疗具有抵抗效应。

4.2 BOKAS1

人类 BOK 反义 RNA1(homo sapiens BOK antisense RNA 1, BOKAS1) 位于人类染色体 2q37.3, 全长 849 bp, 是促凋亡基因 *BCL-2* 家族成员之一。正常情况下放疗后 γ -H2AX 的表达增加, 然后与能激活毛细血管扩张性突变共济失调(ataxia telangiectasia mutated kinase, ATM) 酶的 MRN(MRE11-RAD50-NBS1 complex) 复合物结合, 从而导致下游基因(*BRCA1*, *P53*, *CHK1* 和 *CHK2*) 磷酸化, 引起放疗后的 DNA 损伤, 从而诱导细胞周期停止或细胞凋亡。Zhang 等^[39]研究发现在放疗后的 EC 中 BOKAS1 的表达会增加, 能促进原癌基因 Wnt 诱导的分泌型蛋白 1(Wnt inducible signaling pathway protein 1, WISP1) 的表达, 进一步激活 PI3K 激酶, 而抑制 γ -H2AX 的表达, 从而出现放疗抗性, 同时 WISP1 的表达增加会使糖原合成激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β) 磷酸化而失活, 从而激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 反过来增强 WISP1 的活性, 最终导致难治的抗辐射效应。而 BOKAS1 引起 WISP1 表达增加的具体机制尚需进一步研究, 这将为肿瘤的放化疗抵抗性研究提供理论基础。图 1 说明了 EC 中与 Wnt 信号通路相关的 lncRNAs。

以上研究表明, lncRNAs 作为 EC 中重要的转录调控子, 是一种潜在的生物标记物, 需要进行更深入的研究以找到 EC 特异性的基因表达谱。

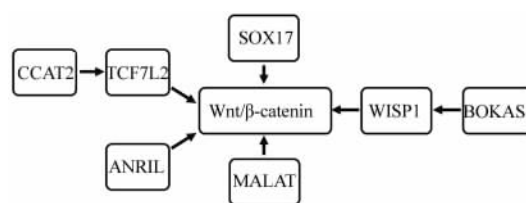


图 1 EC 中与 Wnt 信号通路相关的 lncRNAs

5 结 语

随着分子生物学的发展, 全基因组测序分析发现越来越多的 lncRNAs 在肿瘤的发生发展及浸润转移中扮演着重要角色。同一种肿瘤中有多种 lncRNAs 参与肿瘤的增殖浸润和转移, 而且同一种 lncRNA 表达于多种肿瘤中, 同时其分子机制有些存在交叉, 因此明确与癌症有关的 lncRNAs 特异性表达谱至关重要, 验证哪些特异性表达的 lncRNAs 参与 EC 的发生和转移尤为重要, 鉴定其靶标的探索才刚刚开始, 需重点探索其调节的目标和相关信号

通路的分子机制。

本文结合目前 lncRNAs 在 EC 中的研究进展,推测未来将有越来越多的 lncRNAs 发现于 EC 中,但其具体的发病机制还不十分清楚而且有临床研究价值的还很少,目前仅有 HOTAIR 可以作为 ESCC 的独立预后指标,因此有待于展开更多深入的研究,为 EC 的靶向治疗提供坚实的理论基础。

[参 考 文 献]

- [1] MATEJCIC M, IQBAL PARKER M. Gene-environment interactions in esophageal cancer [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52 (5): 211-231. DOI:10.3109/10408363.2015.1020358.
- [2] CALEY D P, PINK R C, TRUJILLANO D, et al. Long noncoding RNAs, chromatin and development [J/OL]. *Scientific World Journal*, 2010, 8(10): 90-102 [2015-07-12] <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2010/108798/abs/>. DOI: 10.1100/tsw.2010.7.
- [3] CAI B, SONG X Q, CAI J P, et al. HOTAIR: a cancer-related long non-coding RNA [J]. *Neoplasma*, 2014, 61(4): 379-391. DOI:10.4149/neo-2014-075.
- [4] LV X B, LIAN G Y, WANG H R, et al. Long noncoding RNA HOTAIR is a prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma progression and survival [J/OL]. *PLoS ONE*, 2013, 8 (5): e63516. [2015-07-12] <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0063516>.
- [5] CHEN F J, SUN M, LI S Q, et al. Upregulation of the long non-coding RNA HOTAIR promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis and poor prognosis [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52 (11): 908-915. DOI: 10.1002/mc.21944.
- [6] LI X, WU Z, MEI Q, et al. Long non-coding RNA HOTAIR, a driver of malignancy, predicts negative prognosis and exhibits oncogenic activity in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(8): 2266-2278. DOI: 10.1038/bjc.2013.548.
- [7] GE X S, MA H J, ZHENG X H, et al. HOTAIR, a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma, inhibits WIF-1 expression and activates Wnt pathway [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104 (12): 1675-1682. DOI: 10.1111/cas.12296.
- [8] ZHANG X, ZHOU L, FU G, et al. The identification of an ESCC susceptibility SNP rs920778 that regulates the expression of lncRNA HOTAIR via a novel intronic enhancer [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(9): 2062-2067. DOI: 10.1093/carcin/bgu103.
- [9] GAO T, HE B, PAN Y, et al. H19 DMR methylation correlates to the progression of esophageal squamous cell carcinoma through IGF2 imprinting pathway [J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16(4): 410-417. DOI: 10.1007/s12094-013-1098-x.
- [10] HUANG C, CAO L, QIU L, et al. Upregulation of H19 promotes invasion and induces epithelial-to-mesenchymal transition in esophageal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(1): 291-296. DOI:10.3892/ol.2015.3165.
- [11] TSANG J C, LO Y M. Circulating nucleic acids in plasma /serum [J]. *Pathology*, 2007, 39(2): 197-207. DOI: 10.1080/00313020701230831.
- [12] SLEUTELS F, ZWART R, BARLOW D P, et al. The non-coding Air RNA is required for silencing autosomal imprinted genes [J]. *Nature*, 2002, 415(6873): 810-813. DOI:10.1038/415810a.
- [13] YANG X, SONG J H, CHENG Y, et al. Long non-coding RNA HNF1A-AS1 regulates proliferation and migration in oesophageal adenocarcinoma cells [J]. *Gut*, 2014, 63(6): 881-890. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305266.
- [14] GAO T, HE B, PAN Y, et al. Long non-coding RNA 91H contributes to the occurrence and progression of esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting IGF2 expression [J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(5): 359-367. DOI:10.1002/mc.22106.
- [15] TANO K, MIZUNO R, OKADA T, et al. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(22): 4575-4580. DOI:10.1016/j.febslet.2010.10.008.
- [16] HU L, WU Y, TAN D, et al. Up-regulation of long noncoding RNA MALAT1 contributes to proliferation and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 7. DOI: 10.1186/s13046-015-0123-z.
- [17] WANG X, LI M, WANG Z, et al. Silencing of long noncoding RNA MALAT1 by miR-101 and miR-217 inhibits proliferation, migration, and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(7): 3925-3935. DOI: 10.1074/jbc.M114.596866.
- [18] KUO I Y, WU C C, CHANG J M, et al. Low SOX17 expression is a prognostic factor and drives transcriptional dysregulation and esophageal cancer progression [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(3): 563-573. DOI: 10.1002/ijc.28695.
- [19] CAO X, ZHAO R, CHEN Q, et al. MALAT1 might be a predictive marker of poor prognosis in patients who underwent radical resection of middle thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Biomark*, 2015, 15(6): 717-723. DOI: 10.3233/CBM-150513.
- [20] WU H, ZHENG J, DENG J, et al. LincRNA-uc002yug.2 involves in alternative splicing of RUNX1 and serves as a predictor for esophageal cancer and prognosis [J]. *Oncogene*, 2015, 34(36): 4723-4734. DOI: 10.1038/onc.2014.400.
- [21] CHEN D, ZHANG Z, MAO C, et al. ANRIL inhibits p15INK4b through the TGFβ1 signaling pathway in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cell Immunol*, 2014, 289(1/2): 91-96. DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.03.015.
- [22] WAN G, MATHUR R, HU X, et al. Long non-coding RNA ANRIL (CDKN2B-AS) is induced by the ATM-E2F1 signaling pathway [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(5): 1086-1095. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.02.006.
- [23] XIA L, HUANG W, TIAN D, et al. Overexpression of forkhead box C1 promotes tumor metastasis and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 610-624. DOI: 10.1002/hep.26029.
- [24] XU Z Y, DING S M, ZHOU L, et al. FOXC1 contributes to microvascular invasion in primary hepatocellular carcinoma via regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8

- (8): 1130-1141. DOI:10.7150/ijbs.4769.
- [25] PAN F, YAO J, CHEN Y, et al. A novel long non-coding RNA FOXCUT and mRNA FOXC1 pair promote progression and predict poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(6): 2838-2849.
- [26] Tong Y S, Wang X W, Zhou X L, et al. Identification of the long non-coding RNA POU3F3 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Mol Cancer, 2015, 14: 3. DOI: 10.1186/1476-4598-14-3.
- [27] LI W, ZHENG J, DENG J, et al. Increased levels of the long intergenic non-protein coding RNA POU3F3 promote DNA methylation in esophageal squamous cell carcinoma cells [J]. Gastroenterology, 2014, 146(7): 1714-1726. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.002.
- [28] PRENSNER J R, CHEN W, IYER MK, et al. A long non-coding RNA, regulates BRCA2 and controls homologous recombination in cancer [J]. Cancer Res, 2014, 74(6): 1651-1660. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3159.
- [29] SHI W H, WU Q Q, LI S Q, et al. Up regulation of the long non-coding RNA PCAT-1 correlates with advanced clinical stage and poor prognosis in esophageal squamous carcinoma [J]. Tumour Biol, 2015, 36(4): 2501-2507. DOI: 10.1007/s13277-014-2863-3.
- [30] LING H, SPIZZO R, ATLASI Y, et al. CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer [J]. Genome Res, 2013, 23(9): 1446-1461. DOI: 10.1101/gr.152942.112.
- [31] QIU M, XU Y, YANG X, et al. CCAT2 is a lung adenocarcinoma specific long non-coding RNA and promotes invasion of non-small cell lung cancer [J]. Tumour Biol, 2014, 35(6): 5375-5380. DOI: 10.1007/s13277-014-1700-z.
- [32] REDIS R S, SIEUWERTS A M, LOOK M P, et al. CCAT2, a novel long non-coding RNA in breast cancer: expression study and clinical correlations [J]. Oncotarget, 2013, 4(10): 1748-1762. DOI: 10.18632/oncotarget.1292.
- [33] ZHANG X, XU Y, HE C, et al. Elevated expression of CCAT2 is associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Surg Oncol, 2015, 111(7): 834-839. DOI: 10.1002/jso.23888.
- [34] WANG J, QIU M, XU Y, et al. Long noncoding RNA CCAT2 correlates with smoking in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Tumour Biol, 2015, 36(7): 5523-5528. DOI: 10.1007/s13277-015-3220-x.
- [35] ZANG W, WANG T, HUANG J, et al. Long noncoding RNA PEG10 regulates proliferation and invasion of esophageal cancer cells [J]. Cancer Gene Ther, 2015, 22(3): 138-144. DOI: 10.1038/cgt.2014.77.
- [36] WEI G F, LUO H X, SUN Y, et al. Transcriptome profiling of esophageal squamous cell carcinoma reveals a long noncoding RNA acting as a tumor suppressor [J]. Oncotarget, 2015, 6(19): 17065-17080. DOI: 10.18632/oncotarget.4185.
- [37] ZHANG H, LUO H, HU Z, et al. Targeting WISP1 to sensitize esophageal squamous cell carcinoma to irradiation [J]. Oncotarget, 2015, 6(8): 6218-6234. DOI: 10.18632/oncotarget.3358.
- [38] LIU Q, HUANG J, ZHOU N, et al. LncRNA loc285194 is a p53-regulated tumor suppressor [J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41(9): 4976-4987. DOI: 10.1093/nar/gkt182.
- [39] TONG Y S, ZHOU X L, WANG X W, et al. Association of decreased expression of long non-coding RNA LOC285194 with chemoradiotherapy resistance and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Transl Med, 2014, 12: 233. DOI: 10.1186/s12967-014-0233-y.
- [收稿日期] 2015-08-27 [修回日期] 2016-03-07
- [本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

参考文献题名后应标注文献类型和文献载体标识代码

本刊参考文献按照国家标准 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》的要求进行著录。该国家标准要求, 每条文献的题名后都应标上[文献类型标识代码]或[文献类型标识代码/文献载体标识代码]。对纸质文献, 如为期刊中析出文献, 题名后应标上[J]; 如为专著中析出文献, 题名后应标上[M]。对电子资源类文献, 如为网络期刊析出文献, 题名后须标上[J/OL]; 如为网络专著中析出文献, 题名后须标上[M/OL]。现把常用文献类型标识和电子文献载体标识代码列于表1作一介绍。

表1 文献类型和文献载体标识代码

文献类型	标识代码	文献类型	标识代码	载体类型	标识代码
期 刊	J	报 纸	N	磁 带	MT
专 著	M	专 利	P	磁 盘	DK
汇 编	G	标 准	S	光 盘	CD
会 议 录	C	数 据 库	DB	联机网络	OL
学位论文	D	计 算 机 程 序	CP		
报 告	R	电 子 公 告	EB		