

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.07.017

· 综述 ·

长链非编码 RNA 在胃癌中的作用机制

Action mechanism of lncRNA in gastric cancer

熊钢^{1,2}综述; 刘焰¹审阅 (1. 武汉大学基础医学院, 湖北 武汉 430712; 2. 宜昌市第二人民医院, 湖北 宜昌 443003)

[摘要] 长链非编码 RNA(long chain non-coding RNA, lncRNA)的表达具有组织特异性和时空特异性,许多 lncRNA 具有保守的二级结构,提示 lncRNAs 具有重要的生物学功能。近些年来研究发现,超过 80%的肿瘤相关单核苷酸多态性位点在基因组的非编码区域,lncRNA 具有功能蛋白质的信号、引导、诱饵或支架分子等多种功能。目前在胃癌组织中发现了较多的基因在肿瘤发生、发展、转移及预后中起到了重要的作用,但仍有许多的 lncRNA 功能并不清楚,需要大量的研究来探明其结构、作用方式、机制及对胃癌的作用和影响。而在 lncRNA 中去发现胃癌有效的肿瘤标志物及治疗靶点将是今后研究的热点,同时 lncRNA 具有直接、特定的调节功能,也极有可能成为胃癌的肿瘤标志物和治疗靶点。

[关键词] 长链非编码 RNA; 胃癌; 作用机制

[中图分类号] R735.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)07-0799-06

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一,在我国有着很高的发病率和病死率。我国 2015 年癌症统计数据^[1]表明,胃癌发病率及病死率都居于恶性肿瘤第 2 位。胃癌是一种多因素影响、发病机制复杂的癌症,虽然在临床治疗及基础研究中取得了长足的进步,但胃癌的发生发展机制还没有完全阐明^[2],临床疗效也没有取得很大提高,如何找到一个有效预测胃癌发生、发展及预后的因子,指导临床治疗是研究的热点。以往认为,肿瘤是由蛋白质编码基因发生突变引起的。近年来有研究^[3-4]发现,超过 80%的肿瘤相关单核苷酸多态性位点在基因组的非编码区域。有研究^[5]表明,蛋白质编码基因仅占人类基因组 1%~3%,人类基因组中绝大部分可转录的序列为长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)。最初认为 lncRNA 是基因组转录的“噪音”,是 RNA 聚合酶 II 转录的副产物,不具有任何生物学功能。但之后的研究^[6-10]发现,一些 lncRNA 的表达具有组织特异性和时空特异性,许多 lncRNA 具有保守的二级结构,提示 lncRNA 具有重要的生物学功能,在多种生物学行为中发挥重要作用。本文就近年来 lncRNA 与胃癌相关的研究进展综述如下。

1 lncRNA 概述

非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)是所有不翻译成蛋白质的功能性 RNA 统称,短的只有 20 多个核苷酸(nucleotide, nt),长的可达几千个 nt。ncRNA 分为管家非编码 RNA(housekeeping non-coding

RNA)和调控非编码 RNA(regulatory non-coding RNA)。ncRNA 根据大小进一步分为少于 200 nt 的小 ncRNA(如 miRNA, siRNA 和 piRNA)和多于 200 nt 的长链 ncRNA(lncRNA)(如 lincRNA 和 macroRNA)^[11]。

lncRNA 是一类转录长度超过 200 nt 的非编码 RNA 分子,在真核细胞内普遍转录,但不具有或很少具有蛋白编码功能。lncRNA 按照与距离最近编码蛋白基因的关系分为 5 种类型:(1)正义 lncRNA,位于编码蛋白基因相同链;(2)反义 lncRNA,位于编码蛋白基因不同链;(3)双向 lncRNA,转录时向编码蛋白基因最近的 lncRNA 方向分散或聚集;(4)内含子 lncRNA,位于编码蛋白基因内含子内;(5)基因间 lncRNA,位于 2 个编码蛋白基因间区域^[12]。虽然大部分 lncRNA 功能仍不明,但目前研究^[13-15]表明,lncRNA 参与许多疾病的病理生理过程,尤其在多种肿瘤中表达发生改变,参与肿瘤发生与发展。

lncRNA 广泛存在于各种生物中,且随着生物复杂程度升高,基因组中 lncRNA 序列的比例也相应增大,提示 lncRNA 在生物进化过程中可能有着重要意义^[16-18]。随着不断发现 lncRNA 和对其功能的诠释,科学家们发现 lncRNA 可具有功能蛋白质的信号

[作者简介] 熊钢(1974-),男,硕士,副主任医师,主要从事恶性肿瘤的放疗基础研究和临床工作, E-mail: 153440770@qq.com

[通信作者] 刘焰(LIU Yan, corresponding author),博士,副教授,硕士生导师,主要从事肿瘤免疫及感染免疫的研究, E-mail: liuyan@whu.edu.cn

(signal)、引导(guide)、诱饵(decoy)或支架(scaffold)分子等多种功能,在染色质重构、基因转录、翻译及蛋白质修饰等多个水平调控基因的表达,并参与发育、免疫、生殖等基本生理过程。

1.1 信号功能

一些 lncRNA 能与特定蛋白质结合,并将相关复合物定向到特定目标,影响转录活性,干扰转录机制,通过顺式或反式作用沉默或激活一个基因或基因家族,甚至整条染色体。Li 等^[19]发现一种主要分布于细胞核中的 lncRNA“Linc-POU3F3”,通过募集组蛋白赖氨酸甲基转移酶 EZH2 使 *POU3F3* 基因启动子的组蛋白甲基化,而 *POU3F3* 无法翻译出相应的转录因子以发挥正常的生理作用,最终导致食管癌的发生。

1.2 引导功能

lncRNA 可以募集特定的蛋白质结合形成复合物,通过与相应基因特定区域结合,调控生命活动。已有研究^[20]证明,基因印记经典表观遗传学现象 X 染色体失活与 lncRNA 的引导作用有着较为密切的关系。如由 *HOXC* 基因座转录的 *HOX* 转录物反义 RNA(*HOX* transcript antisense RNA, HOTAIR),可通过多点反式作用募集染色质重构蛋白复合物 PRC2,诱导 *HOXD* 基因座产生抑制性染色体结构,在 *HOXD* 基因座长达 40 kb 范围内抑制转录的发生^[21]。

1.3 诱饵功能

lncRNA 可以诱导一系列具有基因调控功能的蛋白质如转录因子,并与之结合,使其无法结合到相应的功能位点,调节生命活动。如 lncRNA“PANDA”可与转录因子 NF-YA 结合并阻止 P53 介导的细胞凋亡,负向调控促凋亡基因表达。NF-YA 可反式激活诱导凋亡的基因,但 PANDA 与 NF-YA 结合后使后者离开靶基因^[22]。

1.4 支架功能

lncRNA 通过与两种或两种以上蛋白质形成复合物,暂时性和空间特异性调节多个分子组件装配,从而保持核散斑结构。如 lncRNA“HOTAIR”可同时结合多梳抑制复合物 2(polycomb repressive complex 2, PRC2)和赖氨酸特异性去甲基化酶 1(lysine specific demethylase 1, LSD1)/REST 共阻抑物(Co-repressor of REST, CoREST)/RE1 沉默转录因子(RE1-silencing transcription factor, REST)形成组蛋白去甲基化酶复合体,通过基因沉默调节组蛋白 H3 赖氨酸 27 (H3K27)的甲基化及组蛋白 H3 赖氨酸 27 三甲基化(H3K27me3)的去甲基化^[23],有研究^[24]发现一些 lncRNA

与多个染色质修饰复合物有强关联性。lncRNA NEAT1-2 可以作为肌肉萎缩性侧索硬化病中运动神经元核内 RNA 与 RNA 结合蛋白的支架,在疾病早期调节相关的 RNA 结合蛋白功能^[25]。

2 lncRNA 与胃癌

目前还不清楚绝大部分 lncRNA 的致病机制,但大量研究表明,lncRNA 的异常表达与食管癌^[26-27]、乳腺癌^[28]、肺癌^[29-32]、肝癌^[33-34]、胰腺癌^[35]、结直肠癌^[36-37]等多种肿瘤的发生密切相关。虽然 lncRNA 在胃癌中的研究报道较少,但目前的研究表明其表达异常与胃癌的发生、发展、侵袭、转移及预后等有关,有可能作为肿瘤的诊断标志物和治疗靶点。

2.1 lncRNA 与胃癌的发生

胃癌的发生是一个复杂的过程,有许多基因参与其中。研究显示,有 135 种 lncRNA 在胃癌组织与非肿瘤组织中表达差异 2 倍以上,胃癌组织中下调最多的是 FER1L4 和 uc001lsz 等 9 种,上调最多的是 H19 和 BM709340 等 6 种。Zhang 等^[38]发现,lncRNA-H19 在胃癌组织中的表达明显高于正常组织,且 H19 表达水平与胃癌 TNM 分期及肿瘤浸润深度呈正相关,提示 H19 过表达可能参与胃癌发病。H19 在胃癌中异常高表达,可以抑制 P53 活性和 P53 靶蛋白促凋亡基因 *Bax* 的表达水平,使 P53 部分失活而促进细胞增殖,沉默其表达则导致细胞凋亡,表明 H19 通过调节 P53 激活促进胃癌发生及发展。Zhao 等^[39]研究发现,肝癌中高表达(highly up-regulated in liver cancer, HULC)RNA 在胃癌细胞系和胃癌组织中过表达,在 SGC7901 胃癌细胞系,HULCRNA 过表达促进增殖和侵袭,抑制细胞凋亡,敲除 HULCRNA 后则显示相反的效应,推测 HULCRNA 可能在胃癌的生长及致瘤中发挥重要作用。还有研究^[40]显示,胃癌高表达转录子 1(gastric carcinoma high expressed transcript 1, GHET1)在胃癌中上调,GHET1 的过表达在体外和体内促进胃癌细胞增殖,而敲除 GHET1 后则抑制胃癌细胞增殖。Yang 等^[41]认为 XIST, MEG3, MALAT-1 和 ANRIL 4 种 lncRNA 与胃癌相关。*H19* 基因是目前研究较成熟,在其他肿瘤中起促癌基因和抑癌基因双重作用。MEG3 可以调节 P53 的二级结构,使 P53 蛋白聚集,激活 P53 下游靶基因,有潜在抑制肿瘤细胞生长功能,而且证实 lncRNA-00152 在胃癌发生中发挥致癌作用^[42]。统计学分析发现,lncRNA-00152 对胃癌诊断的灵敏度和特异性分别为 62.5% 和 68.1%,提示其可作为胃癌诊断的标志物。但是大部分 lnc-

cRNA在胃癌中的功能还不明确,有待进一步深入研究。

2.2 lncRNA与胃癌的发展、转移

胃癌侵袭转移是胃癌治疗效果不佳的主要原因。胃癌侵袭转移的机制非常复杂,有很多基因参与其中,其机制目前尚未完全研究清楚。现有研究^[43-46]证实,部分lncRNA在胃癌中异常表达,其表达水平与胃癌的侵袭转移密切相关。胃癌的转移与新生血管生成、细胞间连接、细胞间黏附和细胞外基质密切相关。Mei等^[47]发现,胃癌组织SUMO1P3表达较邻近非肿瘤组织明显上调,其表达水平与肿瘤大小、分化、淋巴结转移及浸润明显相关。Yang等^[48]研究发现CCAT1在胃癌组织表达明显升高,c-Myc直接与CCAT1启动子区域E-box元件结合,c-Myc异常表达增加CCAT1启动子活性和表达,CCAT1启动子促进细胞增殖和迁移。有研究^[49]显示,HOTAIR在胰腺癌中表达异常上调,并与胃癌TNM分期,淋巴结转移有关,在胃癌进展中扮演重要角色。胃癌的转移有赖于血管生成,形成新生血管可以为胃癌提供营养物质和氧气,运输代谢产物,另一方面也为胃癌血道转移提供有利条件。已经证实lncRNA在血管生成中发挥重要作用,但其在胃癌血管生成和转移中的作用机制尚不清楚。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)能够间接诱导血管生成因子(angiotensin factors),已证明H19能通过激活TNF- α 促进血管生成,下游的血管生成素基因是其作用靶点^[50]。

Michalik等^[51]发现,沉默MALAT1可抑制内皮细胞增殖,并延缓小鼠视网膜血管的延长,降低新生血管密度,证明lncRNA MALAT1有促进血管生成的作用。母系表达基因3(maternally expressed gene 3, MEG3)在胃癌中低表达,其表达水平与胃癌患者的分期、侵袭和预后密切相关,上调其表达可调控p53并抑制胃癌细胞增殖。有研究^[52-53]证实,在lncRNA MEG3缺失小鼠中血管内皮细胞生长因子A(vascular endothelial growth factor alpha, VEGFA)和其1型受体VEGFR1表达量明显高于野生型小鼠,并且大脑皮质微血管明显增多,说明MEG3可以通过调控VEGFA和VEGFR1有效地抑制血管生成。因此,现有的研究已经表明有多种lncRNA参与了胃癌的侵袭与转移,但具体机制还不明确。

2.3 lncRNA与胃癌的预后

胃癌的侵袭和转移是其预后不佳的主要因素,有多种lncRNA参与胃癌的侵袭和转移,其在胃癌组

织中表达可能对预后产生影响。Zhang等^[38]报道H19在胃癌组织表达高于邻近非肿瘤组织,H19高表达与较差的总生存率相关,是胃癌患者的独立预后因素。Zhan等^[54]还首次报道ANRIL在胃癌组织中聚集、上调并结合PRC2,ANRIL高表达与高TNM分期和肿瘤大小明显相关,ANRIL是总生存率的独立影响因素。Liu等^[55]的研究提示HOTAIR高表达与胃癌患者较短的生存期相关,且HOTAIR可通过miR-331-3p调节HER-2的去阻遏作用,HOTAIR/HER-2阳性与晚期胃癌明显相关。HOTAIR过表达是胃癌预后差的标志物。Sun等^[56]发现胃癌组织的MEG3 lncRNA比邻近非肿瘤组织明显减少,低水平MEG3 lncRNA的胃癌患者预后较差。目前还发现了其他一些lncRNA如LEIGC、SPRY4-IT1、FER1L4等在胃癌转移中发挥抑制作用^[57-59]。Xia等^[59]研究发现,FER1L4在胃癌组织和胃癌细胞系中表达明显降低,其低表达与肿瘤细胞侵袭相关;发现胃癌组织中肿瘤抑制基因PTEN的表达水平与FER1L4表达水平呈正相关,但两者都与miR-106a-5p的表达水平呈负相关,并证实FER1L4和PTEN通过miR-106a-5p形成内源竞争RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)参与胃癌细胞的转移,发挥抑制胃癌转移的作用。但是,目前对大部分lncRNA参与胃癌发生和转移的机制研究尚不透彻,胃癌中有许多表达异常的lncRNA影响其预后,认识与预后相关的胃癌lncRNA生物学特性,将为揭示胃癌侵袭转移本质提供科学的理论依据。随着今后更多研究的开展及深入,lncRNA将可能成为新的胃癌预后标志物,多种lncRNA联合及lncRNA与其他基因联合检测可能提高判断预后的准确性。

3 展 望

虽然目前发现许多lncRNA,并对其功能有了一定的研究。也发现较多基因在胃癌的发生、发展、转移及预后中起重要作用,但仍对许多lncRNA的功能并不清楚,需要大量的研究来探明它们的结构、作用方式和机制,以及对胃癌的作用和影响。而在lncRNA中发现胃癌有效的肿瘤标志物及治疗靶点将是今后研究的热点,lncRNA具有直接、特定的调节功能,极有可能成为胃癌的肿瘤标志物和治疗靶点。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. Ca Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.DOI:10.3322/caac.

- 21338.
- [2] HUNT R H, CAMILLERI M, CROWE S E et al. The stomach in health and disease[J]. *Gut*, 2015, 64(10): 1650-1668. DOI:10.1136/gutjnl-2014-307595.
- [3] GUO X, XIA J, DENG K. Long non-coding RNAs: emerging players in gastric cancer[J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(11): 10591-10600. DOI:10.1007/s13277-014-2548-y.
- [4] FANG X Y, PAN H F, LENG X, et al. Long non-coding RNAs: novel insights into gastric cancer[J]. *Cancer Letters*, 2015, 356(2): 357-366. DOI:10.1016/j.canlet.2014.11.005.
- [5] MAHER B. ENCODE: the human encyclopaedia[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 46-48. DOI:10.1038/489046a.
- [6] MERCER T R, DINGER M E, MATTICK J S. Long noncoding RNAs: insights into functions[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(3): 155-159. DOI:10.1038/nrg2521.
- [7] DERRIEN T, JOHNSON R, BUSSOTTI G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression[J]. *Genome Res*, 2012, 22(9): 1775-1789. DOI:10.1101/gr.132159.111.
- [8] TAYLOR D H, CHU E T, SPEKTOR R, et al. Long non-coding RNA regulation of reproduction and development[J]. *Mol Reprod Dev*, 2015, 82(12): 932-956. DOI: 10.1002/mrd.22581.
- [9] 左君波, 朱阿考, 夏加增. 长链非编码RNA与肿瘤的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(47): 3380-3382. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.47.019.
- [10] 赵海涛, 陈蓉蓉, 毛一雷, 等. 人类肝癌非编码RNA转录组研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(2): 134-137. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.02.020.
- [11] ISIN M, DALAY N. lncRNA and neoplasia[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 444: 280-288. DOI:10.1016/j.cca.2015.02.046.
- [12] PONTING C P, OLIVER P L, REIK W. Evolution and functions of long non-coding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136: 629-641. DOI:10.1016/j.cell.2009.02.006.
- [13] GUPTAR A, SHAH N, WANGK C, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1071-1076. DOI:10.1038/nature08975.
- [14] KIM K, JUTOORU I, CHADALAPAKA G, et al. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer[J]. *Oncogene*, 2012, 32(13): 1616-1625. DOI: 10.1038/onc.2012.193.
- [15] YAP K L, LI S, MUNOZ- CABELLO A M, et al. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a [J]. *Mol Cell*, 2010, 38(5): 662-674. DOI:10.1016/j.molcel.2010.03.021.
- [16] 唐珂, 魏芳, 李昊, 等. 一个肝癌相关长链非编码RNA的克隆及序列分析[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2014, 41(2): 153-162. DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00613.
- [17] YANG Y, UMETSU J, LU Z J. Global signatures of protein binding on structured RNAs in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Sci China Life Sci*, 2014, 57(1): 22-35. DOI:10.1007/s11427-013-4583-0.
- [18] GONG Z, ZHANG S, ZENG Z, et al. LOC401317, a p53-regulated long non-coding RNA, inhibits cell proliferation and induces apoptosis in the nasopharyngeal carcinoma cell line HNE2[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e110674[2017-05-17]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110674>. DOI:10.1371/journal.pone.0110674.
- [19] 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.
- [20] LEE J T. Lessons from X-chromosome inactivation: long ncRNA as guides and tethers to the epigenome[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(16): 1831-1842. DOI:10.1101/gad.1811209.
- [21] Chu C, Qu K, Zhong F L, et al. Genomic maps of long non-coding RNA occupancy reveal principles of RNA-chromatin interactions. *Mol Cell*, 2011, 44(4): 667-678. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.027.
- [22] HUNG T, WANG Y, LIN M F, et al. Extensive and coordinated transcription of non-coding RNAs within cell-cycle promoters[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(7): 621-629. DOI:10.1038/ng.848.
- [23] TSAI M C, MANOR O, WAN Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes[J]. *Science*, 2010, 329(5992): 689-693. DOI:10.1126/science.1192002.
- [24] LV J, LIU H, HUANG Z, et al. Long non-coding RNA identification over mouse brain development by integrative modeling of chromatin and genomic features[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(22): 10044-10061. DOI:10.1093/nar/gkt818.
- [25] NISHIMOTO Y, NAKAGAWAS, HIROSE T, et al. The long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1-2 induces paraspeckle formation in the motor neuron during the early phase of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Mol Brain*, 2013, 6: 31. DOI:10.1186/1756-6606-6-31.
- [26] 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.
- [27] WU W, BHAGAT T D, YANG X, et al. Hypomethylation of noncoding DNA regions and overexpression of the long noncoding RNA, AFAP1AS1, in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(5): 956-966. DOI:10.1053/j.gastro.2013.01.019.
- [28] SORENSENK P, THOMASSEN M, TAN Q, et al. Long non-coding rna hotair is an independent prognostic marker of metastasis in estrogen receptor-positive primary breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 142(3): 529-536. DOI:10.1007/s10549-013-2776-7.
- [29] ZENG Z, BO H, GONG Z, et al. AFAP1-AS1, a long noncoding RNA upregulated in lung cancer and promotes invasion and metastasis[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 729-737. DOI:10.1007/s13277-015-3860-x.
- [30] YE Y, CHEN J, ZHOU Y, et al. High expression of AFAP1-AS1 is associated with poor survival and short-term recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 137. DOI: 10.1186/s12967-015-0490-4.

- [31] OKAYAMA H, KOHNO T, ISHII Y, et al. Identification of genes upregulated in ALK-positive and EGFR/KRAS/ALK-negative lung adenocarcinomas[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(1):100-111. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-1403.
- [32] LU T P, TSAI M H, LEE J M, et al. Identification of a novel biomarker,SEMA5A,or non-small cell lung carcinoma in nonsmoking women[J]. *Cancer EpidemiolBiomarkers Prev*, 2010, 19(10): 2590-2597. DOI:10.1158/1055-9965.
- [33] YUAN J H, YANG F, WANG F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF-beta promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma[J].*Cancer Cell*, 2014, 25(5): 666- 681. DOI:10.1016/j.ccr.2014.03.010.
- [34] YU W, QIAO Y, TANG X, et al. Tumor suppressor long non-coding RNA, MT1DP is negatively regulated by YAP and Runx2 to inhibit FoxA1 in liver cancer cells[J]. *Cell Signal*,2014,26 (12):2961-2968. DOI:10.1016/j.cellsig.2014.09.011.
- [35] KIM K, JUTOORU I, CHADALAPAKA G, et al. HOTAIR is a negative prognosticfactor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer[J]. *Oncogene*, 2013, 32(13): 1616-1625. DOI:10.1038/onc.2012.193.
- [36] KOGO R, SHIMAMURA T, MIMORI K, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(20): 6320- 6326. DOI:10.1158/0008- 5472. CAN-11-1021.
- [37] GE X, CHEN Y, LIAO X,et al. Overexpression of long noncoding RNA PCAT1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with colorectal cancer[J].*Med Oncol*, 2013, 30(2): 588. DOI: 10.1007/s12032-013-0588-6.
- [38] ZHANG E B, HAN L, YIN D D, et al. c-Mycinduced, long, noncoding H19 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. *Med Oncol*,2014, 31(5): 914.DOI: 10.1007/s12032-014-0914-7.
- [39] ZHAO Y, GUO Q, CHEN J, et al. Role of long non-coding RNA HULC in cell proliferation, apoptosis and tumor metastasis of gastric cancer: a clinical and in vitro investigation[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(1):358-364.DOI:10.3892/or.2013.2850.
- [40] YANG F, XUE X, ZHENG L, et al. Long non-coding RNA GHET1 promotes gastriccarcinoma cell proliferation by increasing c-Myc mRNA stability[J]. *FEBS J*,2014, 281(3):802- 813. DOI:10.1111/febs.12625.
- [41] YANG X, GAO L, GUO X, et al. A network based method for analysis of lncRNA-disease associations and prediction of lncRNAs implicated in diseases[J/OL]. *PLoSOne*, 2014, 9(1):e87797[2017- 05-20].<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087797>.DOI:10.1371/journal.pone.0087797.
- [42] PANG Q, GE J, SHAO Y, et al.Incerased expression of long intergenic non-coding RNA LINC00152 in gastric cancer and its clinical significance[J].*Tumour Biol*,2014, 35(6):5441- 5447.DOI: 10.1007/s13277-014-1709-3.
- [43] HAJJARI M, BEHMANESH M, SADEGHIZADEH M, et al. Up-regulation of HOTAIR long non-coding RNA in human gastric adenocarcinoma tissues[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(3): 670.DOI:10.1007/s12032-013-0670-0.
- [44] XU Z Y, YU Q M, DU Y A, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR suppresses tumor invasion and reverses epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(6): 587-597. DOI:10.7150/ijbs.6339.
- [45] SUN M, XIA R, JIN F, et al. Downregulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2):1065-1073. DOI: 10.1007/s13277-013-1142-z.
- [46] LI H, YU B, LI J, et al. Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(8):2318-2329.DOI:10.18632/oncotarget.1913.
- [47] MEI D, SONG H, WANG K, et al. Up-regulation of SUMO1 pseudogene 3 (SUMO1P3) in gastric cancer and its clinical association [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(4):709.DOI:10.1007/s12032-013-0709-2.
- [48] YANG F, XUE X, BI J, et al. Long noncoding RNA CCAT1, which could be activated by c-Myc, promotes the progression of gastric carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(3):437-445.DOI: 10.1007/s00432-012-1324-x.
- [49] HAJJARI M, BEHMANESH M, SADEGHIZADEH M, et al. Up-regulation of HOTAIR long non-coding RNA in human gastric adenocarcinoma tissues[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(3):670.DOI:10.1007/s12032-013-0670-0.
- [50] JIANG X C, YAN Y K, HU M H, et al. Increased level of H19 long noncoding RNA promotes invasion, angiogenesis, and stemness of glioblastoma cells[J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(1): 129-136. DOI:10.3171/2014.12.JNS1426.
- [51] MICHALIK K M, YOU X, MANAVSKI Y, et al.Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1389-1397. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303265.
- [52] GORDON F E, NUTT C L, CHEUNSUCHON P, et al. Increased expression of angiogenic genes in the brains of mouse meg3-null embryos[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(6): 2443- 2452. DOI: 10.1210/en.2009-1151.
- [53] ZHOU Y, ZHANG X, KLIBANSKI A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor[J]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48(3): R45- R53. DOI: 10.1530/JME-12-0008.
- [54] ZHANG E B, KONG R, YIN D D, et al. Long noncoding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes tumor growth by epigenetically silencing of miR- 99a/miR- 449a [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(8): 2276- 2292. DOI:10.18632/oncotarget.1902.
- [55] LIU X H, SUN M, NIE F Q, et al. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER-2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer[J].*Mol Cancer*,2014,13:92. DOI:10.1186/1476-4598-13-92.
- [56] SUN M, XIA R, JIN F, et al. Downregulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2):1065- 1073. DOI:10.1007/s13277-013-1142-z.

[57] HAN Y, YE J, WU D, et al. LEIGC long non-coding RNA acts as a tumor suppressor in gastric carcinoma by inhibiting the epithelial-to-mesenchymal transition[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 932. DOI:10.1186/1471-2407-14-932.

[58] XIE M, NIE F Q, SUN M, et al. Decreased long noncoding RNA SPRY4- IT1 contributing to gastric cancer cell metastasis partly via affecting epithelial- mesenchymal transition[J]. J Transl Med, 2015, 13:250. DOI:10.1186/s12967-015-0595-9.

[59] XIA T, CHEN S, JIANG Z, et al. Long noncoding RNA FER1L4 suppresses cancer cell growth by acting as a competing endogenous RNA and regulating PTEN expression[J]. Sci Rep, 2015, 5: 13445. DOI:10.1038/srep13445.

[收稿日期] 2016-12-30 [修回日期] 2017-05-25
[本文编辑] 宋关鸿

· 读者 · 作者 · 编者 ·

常见参考文献著录格式示例

1 专著

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(1版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 起页-止页.

[1] ABRAMS W B, BEERS M H, BERKOW R. 默克老年病手册[M]. 陈灏珠, 王赞舜, 刘厚钰, 等. 译. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 22-25.

2 专著析出文献

著录格式: 析出文献主要责任者. 文献题名[文献类型标志]//专著主要责任者. 专著题名. 版本项. 出版地: 出版者, 出版年: 起页-止页.

[1] WEINSTEIN L, SWARTZ M N. Pathogenic properties of invading microorganisms[M]//SODERMAN W A Jr, SODEMAN W A. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders, 1974: 457-472.

3 期刊文献

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 刊名, 出版年, 卷号(期号): 起页-止页. 数字对象唯一标识符.

[1] NOBLES K N, GUAN Z, XIAO K, et al. The active conformation of beta-arrestin 1: direct evidence for the phosphate sensor in the N-domain and conformational differences in the active states of beta-arrestins 1 and-2[J]. J Biol Chem, 2007, 282 (29): 21370-21381. DOI: 10.1074/jbc.M611483200.

4 专利文献

著录格式: 专利申请者或所有者. 专利题名: 专利国别, 专利号[文献类型标志]. 公告日期或公开日期.

[1] 钱其军, 李琳芳, 吴红平, 等. 一种多功能免疫杀伤转基因细胞(PIK)、其制备方法及应用: 中国, 2010101496839[P]. 2010-10-14.

5 学位论文

著录格式: 责任者. 题名[文献类型标志]. 学位授予单位所在地: 学位授予单位, 年.

[1] 曹新广. Cathepsin L 和 Cystatin B 的表达与大肠癌生物学行为的关系[D]. 郑州, 郑州大学, 2007.

6 电子文献

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 刊名, 出版年, 卷号(期号): 起页-止页(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问路径. 数字对象唯一标识符.

[1] KALOS M, LEVINE B L, PORTER D L, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia[J/OL]. Sci Transl Med, 2011, 3: 95ra73 [2016-06-08]. <http://stm.sciencemag.org/content/3/95/95ra73.long>. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002842.

[2] HOPKINSON A. UNIMARC and metadata: Dublin core[EB/OL]. [1999-12-08]. <http://www.ifla.org/IV/ifla64/138-161e.htm>.