

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.08.013

· 临床研究 ·

lncRNA CRNDE 在非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义

李晓华¹, 田德兴², 唐微², 但小苹², 胡绳², 肖贞良¹ (1. 成都市第六人民医院呼吸科, 四川 成都 610000; 2. 成都军区总医院呼吸科, 四川 成都 610083)

[摘要] **目的:**探讨结直肠差异表达长链非编码RNA CRNDE (colorectal neoplasia differentially expressed) 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 组织标本中的表达及其临床意义。**方法:**收集2011年1月至2015年12月成都军区总医院行根治性或姑息性切除术的NSCLC患者137例,以相应癌旁组织和29例肺外伤非肺癌患者的正常肺组织作为对照,通过实时荧光定量PCR法检测lncRNA CRNDE在癌组织及癌旁组织标本中的表达,分析其表达与患者临床病理特征及预后的关系。**结果:**lncRNA CRNDE在肺癌组织中的平均表达水平为 5.283 ± 0.245 ,与非肿瘤组织(1.098 ± 0.082)比较,差异有统计学意义($t=14.59, P<0.01$)。lncRNA CRNDE在肺癌组织标本中的表达较癌旁组织明显增高。lncRNA CRNDE的表达与患者的年龄、性别、吸烟史、肿瘤大小、淋巴结转移及肿瘤分化无关(均 $P>0.05$);与疾病分期、远处转移、病理类型及生存状态明显相关(均 $P<0.05$)。lncRNA CRNDE高表达水平与NSCLC中的病理类型相关($P<0.05$),在腺癌组的表达水平明显高于鳞癌及其他类型组的表达水平;此外,高表达lncRNA CRNDE的患者的PFS为(20.00 ± 1.72)个月,较低表达者(34.07 ± 1.97)缩短,差异有统计学意义($\chi^2=15.940, P<0.01$);低表达lncRNA CRNDE的患者的OS为(47.50 ± 2.31)个月,较高表达者(32.15 ± 2.19)明显延长,差异有统计学意义($\chi^2=12.40, P<0.01$)。Cox多因素回归模型分析显示,lncRNA CRNDE的表达、远处转移及临床分期是NSCLC独立的预后因素($P<0.05$)。**结论:**lncRNA CRNDE参与调节NSCLC的发生发展,可作为潜在的NSCLC诊断和预后评估的生物标志物。

[关键词] lncRNA CRNDE; 非小细胞肺癌; 生物标志物; 临床意义

[中图分类号] R730.2; R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)08-0889-06

Expression and clinical significance of lncRNA CRNDE in patients with non-small cell lung cancer

LI Xiaohua¹, TIAN Dexing², TANG Wei², DAN Xiaoping², HU Sheng², XIAO Zhenliang¹ (1. Department of Respiratory, Sixth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610000, Sichuan, China; 2. Department of Respiratory, General Hospital of Chengdu Military Region, Chengdu 610083, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression and clinical significance of lncRNA CRNDE (colorectal neoplasia differentially expressed) in NSCLC (non-small cell lung cancer) tissues. **Methods:** 137 cases of NSCLC tissues and corresponding para-cancerous tissues from patients with NSCLC who underwent radical or palliative resection in General Hospital of Chengdu Military Region from January 1, 2011 to December 31, 2015 were collected for this study; Meanwhile, 29 cases of normal lung tissues from patients suffered from traumatic injury were used as controls. The expression of lncRNA CRNDE in 137 cases of NSCLC tissues and adjacent tissues were detected by QRT-PCR method, and the relationship between its expression and clinical pathological characteristics and prognosis of NSCLC were analyzed. **Results:** Compared with the para-cancerous tissues (1.098 ± 0.082), the average expression level of lncRNA CRNDE in cancer tissues (5.283 ± 0.245) was significantly higher with statistical significance ($t=14.59, P<0.001$). lncRNA CRNDE expression was significantly correlated with disease stage, distant metastasis, pathological type and survival status (all $P<0.05$), but not associated with age, gender, smoking, tumor size, lymph node metastasis and tumor difference (all $P>0.05$). The high lncRNA CRNDE expression was related to the patho-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(NO.81171869)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(NO.81171869)

[作者简介] 李晓华(1981-),女,硕士,主治医师,主要从事非编码RNA与肺部肿瘤相关的研究;E-mail:383152721@qq.com

[通信作者] 肖贞良(XIAO Zhenliang, corresponding author),男,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事非编码RNA与肺癌的研究;E-mail:xiaozhenliang@aliyun.com

logical type of NSCLC ($P < 0.05$), and the expression of lncRNA CRNDE in adenocarcinoma group was significantly higher than that in squamous cell carcinoma and other groups. Moreover, Kaplan-Meier analysis demonstrated that the progression-free survival time in patients with high lncRNA CRNDE expression (20 ± 1.72 months) was shortened compared with the patients with low expression (34.07 ± 1.97 months), the difference was statistically significant ($\chi^2 = 15.940$, $P < 0.001$); the overall survival time of patients with low lncRNA CRNDE expression (47.50 ± 2.31 months) was significantly prolonged compared with those patients with high expression (32.15 ± 2.19 months), the difference was statistically significant ($\chi^2 = 12.40$, $P = 0.004$). Cox multivariate survival analysis also indicated that lncRNA CRNDE expression, distant metastasis, clinical stage were the independent prognostic markers for NSCLC ($P < 0.05$). **Conclusion:** lncRNA CRNDE is involved in the occurrence and development of NSCLC, and can be used as a biomarker for the diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer.

[Key words] lncRNA CRNDE; non-small cell lung cancer(NSCLC); biomarker; clinical significance

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(8): 889-894. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.08.013]

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,在世界范围内,肺癌的发病率明显升高,已成为全世界癌相关性死亡的主要原因。在所有的肺癌中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌的75%~80%。目前临床和实验室的研究取得了许多进展,但是其5年生存率仍然很低,仅有11%左右^[1-3]。造成肺癌病死的主要原因是临床缺乏有效的早期生物标志物诊断指标^[4-5]。因此,寻找有效的早期诊断及预后预测生物标志物是目前临床亟待解决的难题。

全基因组分析表明,人类基因组中编码蛋白的基因不到2%,超过90%的基因被转录为非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)。长链非编码RNA(lncRNA)是一类长度大于200 nt的非编码RNA。众所周知,lncRNA在癌症的发生发展中发挥重要作用,其与多种癌症的生物学过程有关。虽然基因组分析发现了大量的lncRNA,但目前只有少部分被广泛用于研究,这些lncRNA具有作为肿瘤诊断、预后生物标志物的潜力,其表达水平与多种肿瘤的临床病理特征以及预后相关^[6-8]。lncRNA CRNDE (colorectal neoplasia differentially expressed)是结直肠癌差异表达长链非编码RNA,在许多癌组织和癌细胞中表达出现异常^[9-10],其可能在染色质表观遗传学调控,特别是通过调节组蛋白甲基化或非甲基化状态抑制基因转录中发挥功能,并参与胰岛素/IGF和mTOR信号通路^[11-12],然而关于NSCLC中lncRNA CRNDE目前尚未见相关报道。本研究通过实时荧光定量PCR方法检测lncRNA CRNDE在NSCLC患者肺癌组织及其对应的肺组织标本中的表达情况,并对患者的临床病理特征进行分析,揭示lncRNA CRNDE在NSCLC中的可能作用,并探讨lncRNA CRNDE在NSCLC预后评估中的潜在意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集2011年1月至2015年12月于成都军区总医院行根治性或姑息性切除术的108例NSCLC原发灶及癌旁组织(癌旁组织距离癌组织达5 cm以上),29例IV期患者癌组织取自支气管镜或CT引导下穿刺活检标本,29例非肺癌患者的正常肺组织取自各种原因导致的肺外伤的患者,所有患者病例资料完整,术前均未行放化疗。137例NSCLC患者中男性75例,女性62例;患者年龄32~80岁,中位年龄55岁,55岁以下患者63例,55岁及以上患者74例。I期28例,II期42例,III期38例,IV期29例;淋巴结转移者79例,无淋巴结转移者58例;远处转移29例,无远处转移108例。截止研究工作完成,存活病例79例,死亡病例58例。患者一般资料见表1。本研究经本院伦理委员会批准(No. 201101),所有患者均签署知情同意书。随访:全部137例患者出院后均随访,方式为电话随访和门诊随访,随访内容包括一般情况、临床症状及影像学检查。随访起点为手术或病理活检日期,末次随访时间为2016年5月31日,至随访截止日,存活79例,死亡58例,无失访病例。

1.2 实时荧光定量PCR分析lncRNA CRNDE的表达水平

采用TRIzol法提取组织标本中总RNA。将提取的总RNA,逆转录反应参照AMV逆转录试剂盒说明,在20 μ l体系中加2 μ g总RNA进行cDNA的合成。实时荧光定量PCR采用2 \times SYBR Green PCR Master Mix试剂,取适量cDNA作为模板,引物浓度0.4 μ mol/L,15 μ l体系进行扩增,每个待测样本设置3个平行样,根据目标基因设计合成相应上下游引物进行PCR扩增,以GAPDH作为内参照。CRNDE-h引物为F:5'-CGCGCCCGCGCGGCGGAGGA-3',R:5'-TATGAATTGCAGACTTTGCAGA-3';GAPDH引物为F:5'-GTCAACGGATTTGGTCTGTATT-3',R:5'-AGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3'。PCR反应在定

量 PCR 反应仪上进行。3 次独立实验后得到的数据运用公式 $RQ=2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 lncRNA CRNDE 的相对表达量。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析。lncRNA CRNDE 在癌组织、癌旁组织中的差异表达采用 *t* 检验分析, lncRNA CRNDE 在癌组织和癌旁组织中的表达及其与各临床病理参数之间的关系使用 Chi-Square 检验, 采用 Kaplan-Meier 法分析 lncRNA CRNDE 的表达与生存时间及预后的关系, 应用 Cox 比例风险模型分析影响 NSCLC 预后的因素。所有统计结果均以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNA CRNDE 在 NSCLC 组织中高表达

137 例 NSCLC 癌组织中 lncRNA CRNDE 的平均表达水平明显高于非肿瘤组织 (5.283 ± 0.245 vs 1.098 ± 0.082 , $t=14.59$, $P < 0.01$) (图 1)。

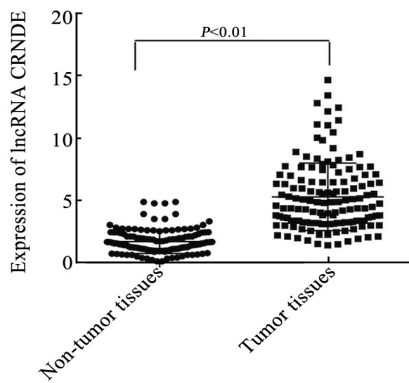


图1 lncRNA CRNDE 在 NSCLC 组织中高表达
Fig. 1 The high expression of lncRNA CRNDE were measured in NSCLC tissues

2.2 NSCLC 组织中 lncRNA CRNDE 的表达及其与临床病理特征的关系

根据 lncRNA CRNDE 平均表达水平 (5.283), 将 NSCLC 患者分为 lncRNA CRNDE 高表达组 77 例 (>5.238) 及低表达组 60 例 (≤ 5.238), 分析 lncRNA CRNDE 的表达与患者年龄、性别、吸烟史、肿瘤大小、疾病分期、病理类型、转移及患者的生存期的关系。结果发现, lncRNA CRNDE 的表达与患者的年龄、性别、吸烟史、肿瘤大小、淋巴结转移及肿瘤分化无关 (均 $P > 0.05$); 与疾病分期、远处转移、病理类型及生存状态明显相关 (均 $P < 0.05$)。lncRNA CRNDE 高表达水平与 NSCLC 中的腺癌类型相关 ($P < 0.05$), lncRNA CRNDE 在腺癌组的表达水平明显高于鳞癌及其他病理类型组的表达水平。见表 1。

表 1 NSCLC 患者组织标本中 lncRNA CRNDE 的表达与病理特征的关系 (n)

Tab. 1 Relationship of lncRNA CRNDE expression with pathological characteristics of the patients with NSCLC (n)

Characteristic	lncRNA CRNDE		χ^2	P
	Low	High		
All cases (N=137)	60	77		
Age (t/a)			0.044	0.834
<55	29	34		
≥ 55	31	43		
Gender			0.056	0.813
Male	35	40		
Female	25	37		
Differentiation			0.555	0.456
Median/Well	25	37		
Poorly	35	40		
Tumor size (l/cm)			2.204	0.138
≥ 3	29	47		
<3	31	30		
Disease stage			25.511	<0.001
I	23	5		
II	17	25		
III	15	23		
IV	5	24		
Lymph node metastasis			0.044	0.835
Yes	34	45		
No	26	32		
Distant metastasis			8.122	0.004
Yes	5	24		
No	55	53		
Smoking			2.569	0.109
Yes	30	49		
No	30	28		
Pathological			21.066	<0.001
Adenocarcinoma	30	66		
Squamous cell carcinoma	23	7		
Others	7	4		
Survival status			25.193	<0.001
Survival	49	30		
Death	11	47		

2.3 lncRNA CRNDE 的表达与 NSCLC 患者生存时间的关系

采用 Kaplan-Meier 法分析 lncRNA CRNDE 的表达与患者生存时间的关系, 结果发现, 高表达 lncRNA CRNDE 的 NSCLC 患者的 PFS 明显低于低表达者 [(20.00 ± 1.72) vs (34.07 ± 1.97) 个月, $\chi^2=15.940$, $P < 0.01$]; (图 2A); 低表达 lncRNA CRNDE 的 NSCLC 患者 OS 较高表达者明显延长 [47.50 ± 2.31 vs 32.15 ± 2.19 个月, $\chi^2=12.40$, $P=0.001$, 图 2B]。

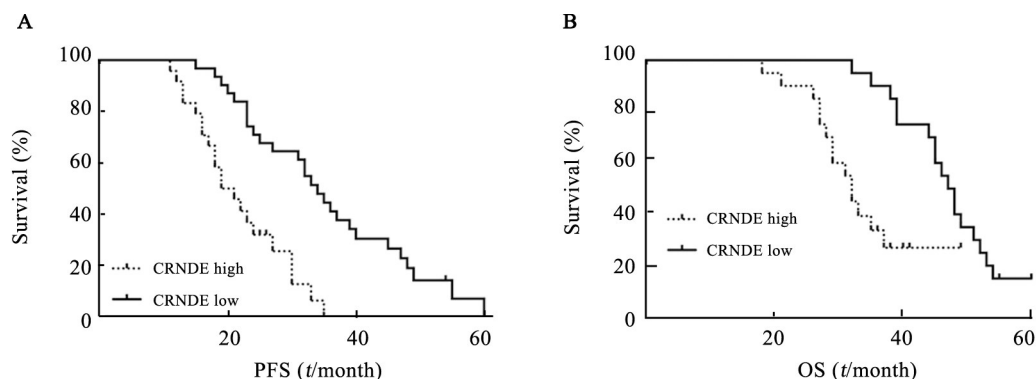


图2 lncRNA CRNDE的表达与NSCLC患者PFS(A)及OS(B)的关系

Fig. 2 The relationship of lncRNA CRNDE expression with the progression free survival (A) and overall survival times(B) of the patients with NSCLC

2.4 lncRNA CRNDE对NSCLC患者预后的影响

多因素Cox回归分析结果(表2)显示, lncRNA

CRNDE的表达、远处转移及临床分期是NSCLC独立的预后因素。

表2 COX多因素分析影响NSCLC预后的独立因素

Tab. 2 Independent prognosis factors of NSCLC were analyzed by COX multivariate analysis

Characteristic	β	S_x	Wald	RR(95% CI)	P
Gender	0.581	0.297	1.038	1.016 (0.835~1.727)	0.340
Age(t/a)	0.307	0.443	0.659	1.350 (0.792~2.193)	0.290
Disease stage	2.894	0.510	3.021	3.841 (1.951~8.980)	0.001
LNCRNA CRNDE expression	4.363	1.780	5.543	4.032 (5.541~10.350)	<0.001
Distant metastasis	6.170	2.165	3.207	2.800 (1.830~6.160)	0.001
Lymph node metastasis	0.943	0.626	0.79	1.080 (0.93~1.948)	0.073
Pathological	1.920	0.750	0.66	1.090 (0.716~1.043)	0.170
Differentiation	0.920	0.276	0.931	1.106 (0.751~1.095)	0.143
Smoking	1.320	0.286	0.670	0.750 (0.497~1.104)	0.162

3 讨论

肺癌是发病率及病死率最高的恶性肿瘤之一, 由于肿瘤细胞早期发生侵袭与转移, 出现临床症状之后已是中晚期, 因此肺癌预后差, 其具体机制尚不十分清楚, 早期诊断及转移的生物标志物缺乏是肺癌治疗的重要挑战之一。近年来的研究^[13-16]发现, lncRNA与肿瘤的形成、浸润、转移过程相关。有望成为新的肿瘤标志物和肿瘤治疗的靶点, 在肿瘤诊断和治疗方面也显示出良好的临床应用前景。有研究^[17]发现, 胃癌相关lncRNA (gastric adenocarcinoma predictive lncRNA, GAPLINC)通过靶向作用于SNAI2促进结直肠癌细胞的侵袭性。上调lncRNA核富含丰富的转录本1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1)的表达, 促进膀胱癌的进展^[18]。转移相关肺腺癌转录1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)与宫颈癌的转移、侵袭及细胞增殖相关^[19]; 同样原因, lncRNAs与肺癌

临床病理特征及预后的分析也逐渐增多。长链非编码RNA浆细胞瘤变异易位基因1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)通过调节LATS2的表达促进NSCLC的增殖^[20]; MALAT1是第一个在肺癌中被研究的lncRNA, 它可以作为早期肺腺癌中患者预后的一个独立预后生物标志物^[21]。HOX转录反义RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)在NSCLC样本中高表达, HOTAIR高表达状态与NSCLC淋巴结转移及临床分级相关, 此外, HOTAIR高表达的患者预后相对较差^[22]。结肠癌相关转录因子2 (colon cancer associated transcript 2, CCAT2)被发现在NSCLC组织中显著高表达, CCAT2的高表达水平与肺腺癌相关, 提示CCAT2可能是一个肺腺癌特异的lncRNA^[23]。生长停滞特异性转录本5 (growth arrest-specific transcript 5, lncRNA GAS5)在NSCLC组织中低表达, 其表达水平与NSCLC的肿瘤大小及临床分级相关^[24]。生长停滞特异性转录本1 (arrest-specific transcript 1, lncRNAGAS5-AS1)在NSCLC组织中低

表达,其表达水平与 NSCLC 的淋巴结转移以及临床分级有关,而且 GAS5-AS1 是 NSCLC 患者一个独立预后标志物^[25]。虽然 lncRNAs 与肺癌的研究越来越多,但是数量还是有限的。研究^[26]发现,lncRNA CRNDE 的上调与结直肠癌预后差相关,其表达与易洛魁家族同源盒基因(Iroquois homeobox gene family member 5, IRX5) mRNA 的表达呈正相关关系;此外,lncRNA CRNDE 促进髓细胞瘤的生长。lncRNA CRNDE 通过阻断 mir-384/PIWIL4/STAT3 轴促进脑胶质瘤恶性进展^[10]。关于 lncRNA CRNDE 在 NSCLC 中的功能研究,目前国内外相关报道较少。本研究通过比较 137 例临床资料完整的肺癌组织及癌旁组织标本中的 lncRNA CRNDE 表达,分析其表达与患者临床病理特征及预后的关系。结果发现,lncRNA CRNDE 在肺癌组织标本中的表达较癌旁组织明显增高;lncRNA CRNDE 的表达与与疾病分期、远处转移、病理类型及生存状态明显相关,lncRNA CRNDE 在腺癌组的表达水平明显高于鳞癌及其他组的表达水平;生存分析发现高表达 lncRNA CRNDE 的患者的 PFS 较低表达者明显缩短;低表达 lncRNA CRNDE 的患者的 OS 较高表达者明显延长。Cox 多因素回归模型分析提示,lncRNA CRNDE 的表达、远处转移及临床分期是 NSCLC 独立的预后因素。以上研究结果提示 lncRNA CRNDE 参与调节 NSCLC 的发生发展,可作为潜在的 NSCLC 诊断和预后评估的生物标志物。

[参 考 文 献]

- [1] JOHNSON A M, JOHNSON A, HINES R B, et al. The effects of residential segregation and neighborhood characteristics on surgery and survival in patients with early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(5): 750-758. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-15-1126.
- [2] KIM S M, KIM H, JANG K W, et al. EGFR-mediated reactivation of MAPK signaling induces acquired resistance to GSK2118436 in BRAF V600E mutant NSCLC cell lines[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(7): 1627-1636. DOI:10.1158/1535-7163.mct-15-0375.
- [3] KINSEY C M, SAN JOSE ESTEPAR R, VAN DER VELDEN J, et al. Lower pectoralis muscle area is associated with a worse overall survival in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 26(1): 38-43. DOI:10.1158/1055-9965.epi-15-1067.
- [4] KOIZUMI T, FUKUSHIMA T, GOMI D, et al. Alectinib-induced alopecia in a patient with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer[J]. *Case Rep Oncol*, 2016, 9(1): 212-215. DOI:10.1159/000445288.
- [5] LIU Z Y, WU T, LI Q, et al. Notch signaling components: diverging prognostic indicators in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(20): e3715[2017-04-10]. <http://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27196489>. DOI:10.1097/md.0000000000003715.
- [6] GUO W, DONG Z, SHI Y, et al. Methylation-mediated downregulation of long noncoding RNA LOC100130476 in gastric cardia adenocarcinoma[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2016, 33(5): 497-508. DOI: 10.1007/s10585-016-9794-x.
- [7] HE P, ZHANG Z, HUANG G, et al. miR-141 modulates osteoblastic cell proliferation by regulating the target gene of lncRNA H19 and lncRNA H19-derived miR-675[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(4): 1780-1788.
- [8] JIA J, LI F, TANG X S, et al. Long noncoding RNA DANCR promotes invasion of prostate cancer through epigenetically silencing expression of TIMP2/3[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(25): 37868-37881. DOI:10.18632/oncotarget.9350.
- [9] ZHENG J, LI X D, WANG P, et al. CRNDE affects the malignant biological characteristics of human glioma stem cells by negatively regulating miR-186[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25339-25355. DOI: 10.18632/oncotarget.4509.
- [10] ZHENG J, LIU X, WANG P, et al. CRNDE promotes malignant progression of glioma by attenuating miR-384/PIWIL4/STAT3 axis[J]. *Mol Ther*, 2016, 24(7):1199-1215. DOI:10.1038/mt.2016.71.
- [11] SZAFRON L M, BALCERAK A, GRZYBOWSKA E A, et al. The novel gene CRNDE encodes a nuclear peptide (CRNDEP) which is overexpressed in highly proliferating tissues[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127475[2017-04-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0127475>. DOI: 10.1371/journal.pone.0127475.
- [12] WANG Y, WANG Y, LI J, et al. CRNDE, a long-noncoding RNA, promotes glioma cell growth and invasion through mTOR signaling [J]. *Cancer Lett*, 2015, 367(2): 122-128. DOI:10.1016/j.canlet.2015.03.027.
- [13] KHORSHIDI A, DHALIWAL P, YANG B B. Noncoding RNAs in tumor angiogenesis[J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 927:217-241 [2017-04-10]. https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-10-1498-7_8. DOI:10.1007/978-981-10-1498-7_8.
- [14] MEI Y, WU M. Noncoding RNAs regulating p53 and c-Myc signaling[J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 927: 337-365[2017-04-10]. https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-10-1498-7_13. DOI:10.1007/978-981-10-1498-7_13.
- [15] CHING T, PEPOWSKA K, HUANG S, et al. Pan-cancer analyses reveal long intergenic non-coding rnas relevant to tumor diagnosis, subtyping and prognosis[J/OL]. *E Bio Medicine*, 2016, 7: 62-72 [2017-04-10]. [http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964\(16\)30110-4/fulltext](http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(16)30110-4/fulltext). DOI:10.1016/j.ebiom.2016.03.023.
- [16] KITA Y, YONEMORI K, OSAKO Y, et al. Noncoding RNA and colorectal cancer: its epigenetic role[J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(1): 41-47. DOI:10.1038/jhg.2016.66.
- [17] YANG P, CHEN T, XU Z, et al. Long noncoding RNA GAPLINC promotes invasion in colorectal cancer by targeting SNAI2 through binding with PSF and NONO[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 42183-42194. DOI:10.18632/oncotarget.9741.
- [18] XIANGUO C, ZONGYAO H, JUN Z, et al. Promoting progression and clinicopathological significance of NEAT1 over-expression in bladder cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 2016 [2017-04-10]. [http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=10084&pubmed-linkout=1](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=10084&pubmed-linkout=1). DOI: 10.18632/oncotarget.10084.

- [19] ZHANG Y, WANG T, HUANG H Q, et al. Human MALAT-1 long non-coding RNA is overexpressed in cervical cancer metastasis and promotes cell proliferation, invasion and migration[J]. J BUON, 2015, 20(6):1497-1503.
- [20] WAN L, SUN M, LIU G J, et al. Long noncoding RNA PVT1 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation through epigenetically regulating LATS2 expression[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(5):1082-1094. DOI:10.2147/ott.s9826810.1158/1535-7163.mct-15-0707.
- [21] HUANG N S, CHI Y Y, XUE J Y, et al. Long non-coding RNA metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) interacts with estrogen receptor and predicted poor survival in breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(25): 37957- 37965. DOI:10.18632/oncotarget.9364.
- [22] NAKAGAWA T, ENDO H, YOKOYAMA M, et al. Large noncoding RNA HOTAIR enhances aggressive biological behavior and is associated with short disease-free survival in human non-small cell lung cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 436(2): 319-324. DOI:10.1016/j.bbrc.2013. 05.101.
- [23] CHEN S, WU H, LV N, et al. lncRNA CCAT2 predicts poor prognosis and regulates growth and metastasis in small cell lung cancer[J/OL]. Biomed Pharmacother, 2016, 82: 583-588[2017-04-10].https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753- 3322(16)30481- 4. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.05.017.
- [24] SHI X, SUN M, LIU H, et al. A critical role for the long non-coding RNA GAS5 in proliferation and apoptosis in non-small-cell lung cancer[J/OL]. Mol Carcinog, 2015, 54 (Suppl 1):e1-e12[2017-04-10]. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mc.22120/abstract;jsessionid=95F5A522B49E2E7794A020686FB2215E.f03t01. DOI:10.1002/mc.22120.
- [25] WU Y, LYU H, LIU H, et al. Downregulation of the long noncoding RNA GAS5-AS1 contributes to tumor metastasis in non-small cell lung cancer[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 31093[2017-04-10]. https://www.nature.com/articles/srep31093. DOI:10.1038/srep31093.
- [26] LIU T, ZHANG X, YANG Y M, et al. Increased expression of the long noncoding RNA CRNDE- h indicates a poor prognosis in colorectal cancer, and is positively correlated with IRIX5 mRNA expression[J/OL]. Onco Targets Ther, 2016, 9:1 437- 1448[2017-04-10]. https://www.dovepress.com/increased-expression-of-the-long-noncoding-rna-crnde-h-indicates-a-poor-peer-reviewed-article-OTT. DOI:10.1007/s10585-016-9794-x10.2147/ott.s98268.
- [27] SONG H, HAN L M, GAO Q, et al. Long non-coding RNA CRNDE promotes tumor growth in medulloblastoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(12): 2588-2597.

[收稿日期] 2017-04-17

[修回日期] 2017-05-22

[本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》征稿和征订启事

《中国肿瘤生物治疗杂志》是由中国免疫学会和中国抗癌协会联合主办的高级学术刊物,为中国精品科技期刊、RCCSE中国权威学术刊物、中国中文核心期刊、中国科学引文数据库核心源期刊、中国科技核心期刊、中国人民解放军优秀医学期刊,为同行专家评审期刊和开放获取(OA)期刊;获2015-2017年度中国科协精品科技期刊工程项目资助。本刊主要报道肿瘤生物治疗领域基础研究和临床应用的新成果、新理论、新技术和新经验,常设有述评、院士论坛、专家论坛、研究快报、青年学者论坛、基础研究、临床研究、转化医学、技术方法、短篇论著、学术争鸣、文献综述、个案报告等栏目,以从事肿瘤防治的中高级临床和科研工作者、医药院校师生及相关学科科技人员为读者对象。月刊,每月25日出版,国内外公开发行。

本刊主编为中国医学科学院院长、中国免疫学会理事长曹雪涛院士,编委会由包括15名院士和9名外籍专家的众多名家大师组成。本刊已被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、荷兰《医学文摘》(EMbase)等10个国际著名检索系统收录。本刊在国内肿瘤学领域的学术地位和影响力名列前茅,在国际学术界的显示度日益广泛和增强。

本刊使用网络远程投稿、审稿系统和编校管理系统进行编辑出版工作,工作效率高,编校质量好,论文发表周期短。另设“快速发表通道”,将有较高创新性的论文以2~3个月的速度快速发表。

热忱欢迎广大肿瘤防治工作者通过本刊网站投稿系统、电子信箱踊跃投稿。

《中国肿瘤生物治疗杂志》每册定价15.00元,全年定价90.00元。邮发代号:4-576,请通过当地邮局订阅。若错过,可从本刊编辑部补订,请将90.00元(优惠免邮资)寄编辑部,并注明详细通讯地址及邮政编码,编辑部负责将每期杂志准时寄给您。

联系地址:上海市翔殷路800号;第二军医大学免疫楼《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部(邮编200433)

联系人:韩丹 黄静怡 联系电话:021-55620605×22, 021-81871002×22

传真:021-81871007 网址:www.biother.org

电子邮箱:cjcb@biother.org